

令和 7 年 2 月 18 日

日本版 505(b)(2)の導入に関する提言

日本エスタブリッシュ医薬品研究協議会

1. 緒言

令和 6 年、石破政権が発足して閣議決定された「国民の安心・安全と持続的な成長に向けた総合経済対策」*1 の中にこのような記載がある。「医薬品産業を成長・基幹産業と位置付け、政府が一体となって、日本を「創薬の地」とするための支援を推進する。優れた創薬シーズを基にしたスタートアップの創出を促進するため、大学等との間の橋渡しを行い、民間投資を呼び込む体制を強化する。創薬クラスターの発展支援や創薬を含めたディープテック領域のスタートアップ支援を強化することによって、革新的創薬の研究開発を加速する環境を整えるとともに、国際水準の臨床試験体制整備を進める」、「大学等が持つ有望な創薬シーズの企業への引き渡しを加速する」。国として創薬のすそ野を広めていくためにも、大学等からの創薬シーズを活用することを主眼においていることが読み取れる。例えばビオンテック社というスタートアップ企業が所有する mRNA ワクチン技術に基づき、同社とファイザー社が共同開発したコロナワクチンは、予防接種として世界中で活用された。こういった事例から、アカデミアを基盤とするようなスタートアップ企業から創り出される最先端の技術は、アンメット・メディカルニーズに対する有効な解決策となりうることは明らかである。したがって、これまで以上に産官学の連携を深め、有効なシーズが見つかった場合には遅滞なく社会に実装できるような体制づくりをしていかなければならない。

一方で、アカデミアはゼロから新たな治療薬を作り出すだけでなく、既存の医薬品を再活用する研究も行っている。いわゆる、ドラッグ・リポジショニング（以下、DR）だ。既に医薬市場に流通し安全性が確立されている医薬品に、新たな効能効果を見出すことが主な目的である。安全性が確立されているということは、すなわち医薬品を開発する上で最もコストが必要となる非臨床試験での慢性毒性試験や大規模臨床試験を回避して創薬することが可能となる。したがって、コストを抑えた開発が可能となるのだが、この手法で開発された医薬品は、現行の薬価制度では「リポジショニング特例」という制度が適応され、詳細な仕組みについては後述するが、現状の制度では DR による創薬を試みても採算性が確保でき事業化できるか精査が必要となる。とはいえ、DR による創薬は Low hanging fruit であり、裾野さえ広がればドラッグ・ロス解消の潜在力も持っている。

従って、今回の提言は、ドラッグ・リポジショニングに代表される「既存の医薬品の改良による創薬」に焦点を当てる。その結果上市される医薬品を「改良医薬品」と定義し、この分野では先進的な取り組みがなされているアメリカ合衆国(以下、米国)の、Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (米連邦食品・医薬品・化粧品法) Section 505(b)(2) NDAs (新薬

日本版 505(b)(2)導入について

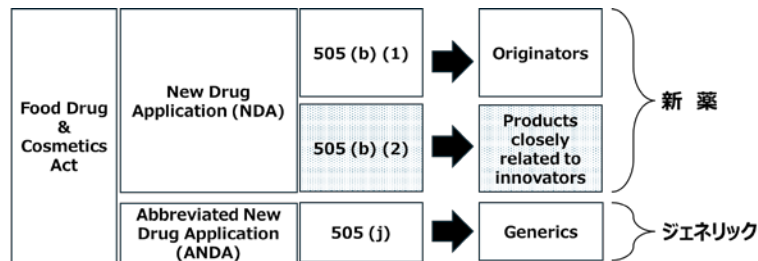
申請) (以下、米国 505(b)(2)) という申請区分を紐解く。そして、日本でも同様の申請区分を設定することにより、DR の価値を向上させ事業化できる道筋を示し、アカデミアやスタートアップ企業が DR に取り組む裾野の広がりを目玉とした提言を行う。低分子医薬品の製剤開発技術を蓄積してきた日本の医薬品関連企業が、得意とする応用や工夫の能力を生かして日本初の新たなユニークな製剤を開発し海外にも導出できる新たなビジネスの創出につなげることが目的である。

*1: 「国民の安心・安全と持続的な成長に向けた総合経済対策」について

www5.cao.go.jp/keizai1/keizaitaisaku/2024/1122_taisaku.pdf

米国 505(b)(2)

米国における医薬品の申請区分は、下記 (図) に示す通り 3 区分に分かれており、日本の申請区分のように細分化されていない。505 (b)(1)は、日本でいうところの申請区分(1) 新有効成分含有医薬品に該当し、すなわち新薬の申請区分である。この新薬の特許が満了した後、新薬と全く同じ用法用量、剤形のジェネリック医薬品は、505(j)で申請される。日本の(10の3)その他の医薬品(再審査期間でないもの)等に該当する。そのどちらにも属さない申請区分、すなわち日本でいう、(3)新投与経路、(4)新効能、(5)新剤形、(8) 剤形追加等は、まとめて 505(b)(2)という申請区分に包括される。この申請区分は FDA の新薬部門で審査され、承認後は新薬として上市される。



(図) 米国の医薬品申請分類

申請者は Investigational New Drug Application (新薬臨床試験開始申請、以下、IND)前に Pre-IND 面談を FDA と実施し、申請に必要なデータパッケージをデザインする。この際、第三者が既存の医薬品の剤形変更や投与方法を変更して申請する場合、申請者以外の第三者が行った試験 (医薬品原体の安全性・有効性等) のデータを一部用いて、申請に必要な安全性・有効性の試験データを補完することが認められている。また FDA が持つ安全性に関するデータも参照可能である。同時に、申請に用いる Chemistry, Manufacturing and Control (以下、CMC)データの堅牢性も求められる。品質上問題がない医薬品でなければ得られるデータの信頼性も安定供給も保証できないためである。

既存の医薬品を応用した開発であることから、当該成分の安全性については市場で十分に立証されているため、新規に獲得を企図する効能・効果に対する有効性に関する論文等

日本版 505(b)(2)導入について

が発表されている場合等、これにより、申請者は改めて有効性や安全性のデータを取得するための試験を大幅に削減することが可能となるため、開発経費を抑え開発期間を短縮することが可能である。また pre-IND 面談で承認までに必要なデータパッケージのデザインを申請者と当局間で合意していることから、あらかじめ合意したデータさえそろえることができれば承認審査期間も短縮でき、結果的に開発開始から上市に至るまでの全体の期間が短くて済む。また既知の情報により有効性・安全性が示唆されてれば、開発時の失敗リスクは低い。したがって、売上規模が比較的小さな医薬品でも事業モデルが成り立つことになり、アカデミア発の創薬の可能性にもつながる。また参入障壁が低ければ希少疾患等に対する医薬品も開発されうる可能性が高まり、結果的にアンメット・メディカルニーズの解消につながる。

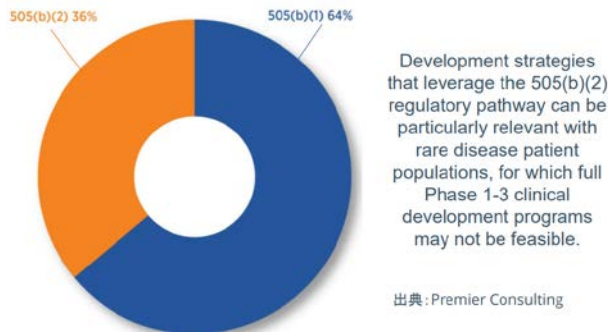
非臨床試験や臨床試験を省略することで、医療現場の負担や臨床試験に携わる健常者、あるいは非臨床試験に資する動物等への負担が軽減しつつ、医薬品の開発における重複業務を省き、創薬を促進させることができる。

実際に米国 505(b)(2)で承認された薬剤の事例を下表に示す。

| 分類 | 成分名 | 変更箇所 | 申請者 | 先発企業 | Note |
|---------|------------------------|---------------------|---------------------|------------------|-----------------------------------|
| 新剤形・新用量 | ナプロキセンナトリウム | 速放錠⇒徐放錠 | Stat Trade | シンテックス社 | 日本では田辺製薬（当時）が1978年3月に発売 元ナイキサン |
| | ベタメタゾン | クリーム⇒エアロゾル | Stiefel | 鳥居薬品 | 元はアンテベートクリーム |
| | 人血清アルブミン結合型 バクリタキセル | ナノパーティクル化 | Abraxis Bioscience | ブリストル・マイヤーズ スクイブ | 現在はチェブラファーマ 元タキソール⇒アブラキサソ |
| | プリバカイン | リボソーム化 | Pacira Plams Inc. | UCB | 元ポプスカイン |
| | ゾルピデム | 徐放化 | サノフィ | サノフィ | マイスリー |
| | ゾルピデム | 速放錠⇒スプレー | Novadel | サノフィ | 元マイスリー |
| | モルフィネ | リボソーム化 | Pacira Pharms. Inc. | 数社 | |
| 投与経路変更 | ゾルピデム | 速放錠⇒舌下錠 | Meda Pharma | サノフィ | |
| | メサラジン | 直腸浣腸⇒徐放経口カプセル | Shire | Ferring 社 | ペンタサ |
| 用量変更 | フェノフィブラート | 67 mg と200mgを用量から削除 | Lupin | フルニエ社 | あすか製薬：リバンチル®カプセル |

ご覧の通り、多くは新剤形・新用量を企図した申請が目立つ。日本で古くから流通している有効成分についても、この分類で申請されている。また、申請者は例外を除き第三者が他社の医薬品を改良して申請している。患者視点に立てば、既存の安全性が確立された医薬品をより使用勝手のよい剤形で服用することは服薬コンプライアンスの向上に資する。

また、下記の資料にもある通り、505(b)(2)の申請区分は、希少疾患との親和性が非常に高い。米国で新薬承認された希少疾患の36%がこの申請区分の適用を受けている。このことは、ドラッグ・ラグの解消にも本申請区分が資することができることを意味している。



図：米国での希少疾患分野における新薬の申請区分割合

3. 日本の申請区分との比較

別表2ー(1) 医療用医薬品

| 左 欄 | 右 欄 | | | | | | | | | | | | | | ト | チ | | | | | | | | | | |
|---|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | イ | | | ロ | | | ハ | | | ニ | | | ホ | | | | | へ | | | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | | | 3 | 4 | 5 | 6 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| (1) 新有効成分含有医薬品 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | △ | ○ | ○ | ○ | △ | ○ | △ | △ | ○ | ○ | | |
| (2) 新医療用配合剤 | ○ | ○ | ○ | × | ○ | ○ | ○ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | △ | ○ | × | × | × | × | △ | × | ○ | ○ | | |
| (3) 新投与経路医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | ○ | ○ | ○ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | △ | ○ | × | △ | ○ | △ | △ | ○ | ○ | | | |
| (4) 新効能医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | × | × | × | × | ○ | × | × | △ | △ | △ | × | △ | × | × | × | × | × | × | ○ | ○ | |
| (5) 新剤形医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | ○ | ○ | × | × | × | ○ | ○ | ○ | ○ | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | ○ | ○ | | |
| (6) 新用量医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | × | ○ | × | × | ○ | ○ | ○ | ○ | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | ○ | ○ | | |
| (7) バイオ後続品 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | ○ | × | × | △ | △ | △ | × | △ | △ | ○ | × | × | × | △ | ○ | ○ | |
| (8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの) | ○ | ○ | ○ | × | ○ | ○ | △ | △ | ○ | × | × | × | × | × | × | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | |
| (8の2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (9) 類似処方医療用配合剤 (再審査期間中のもの) | ○ | ○ | ○ | × | ○ | ○ | ○ | △ | × | × | × | × | × | × | × | ○ | △ | × | × | × | △ | × | ○ | ○ | | |
| (9の2) 類似処方医療用配合剤 (再審査期間中でないもの) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (10) その他の医薬品 (再審査期間中のもの) | × | × | × | × | △ | ○ | × | × | ○ | × | × | × | × | × | × | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | |
| (10の2) その他の医薬品 (10の場合あって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (10の3) その他の医薬品 (再審査期間中でないもの) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (10の4) その他の医薬品 (10の3の場合あって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

表：医薬品の承認申請区分*7

日本版 505(b)(2)導入について

米国 505(b)(2)と重なる日本の申請区分は上述の表の赤枠部分に該当する。必要なデータパッケージは、CMC 関連のデータに加え、ニ（薬理作用に関する資料）、ホ（吸収、分布、代謝、排泄に関する資料）、へ（急性毒性に始まる一連の毒性試験に関する資料）、ト（臨床試験）が区分の特性により求められる。非臨床データを求められるため、これらの申請区分はオリジナルのデータを持つ先発企業が自社の製品のライフサイクルマネジメントを企図して用いられるのが常である。第三者が非臨床データを取得してまで他社の既存品の剤形や投与方法を変更する事例は、患者の利便性の向上により、それらの試験対価を払っても事業性が成り立つような場合に限られ、DR という形で臨床試験も含めて事業性を成り立たせている企業が存在する。

一方で、既存の医薬品を改良するアイデアがあるアカデミアやベンチャー企業などは、データパッケージを揃えるためのコストを鑑みると開発に二の足を踏んでしまう可能性がある。この時、米国 505(b)(2)のような申請区分があれば、第三者のデータを最大限活用することで、開発コストを最小限化し、アカデミア発の創薬が生まれる可能性が広がる。先述の米国 505(b)(2)で承認された医薬品の例にもある通り、日本では名の知れていない企業が申請者に名を連ねていることから、創薬のすそ野が広がりやすい。

実際、改良医薬品のシーズはアカデミアだけでなく、先発型の製薬企業の中にも広く存在している。その可能性を探索すべく、既存のライブラリーを用いた疾患モデルでのスクリーニングや、Artificial Intelligence（人工知能、以下、AI）を用いたスクリーニング手法も用いられており、幅広いケミカルライブラリーを持つグローバル製薬企業でも実施されている。バイオ医薬品にモダリティがシフトしてはいるものの、既存のライブラリーを有効活用できる手段として、大手製薬企業間でのライブラリー共有に関する提携というニュースも耳にする。

また、製剤技術の改良やデバイスを用いた剤形の変更や投与方法の変更、という点ではライフサイクルマネジメントの一環として剤形を変更してきた日本の製薬企業には技術力の蓄積がある。製造業の発展による日本経済の戦後復興は、我が国に「ものづくり」の技術を培わせ、made in Japan が品質基準の信頼性を表す言葉のように用いられていた時代もあった。既存デバイスの改良や徐放化技術の探求等は、DR の方向性として日本の企業文化に則したものではないか。

4. 薬価

医薬品の安定供給は、製造・供給を継続するために必要な経費を賄えるだけの利益を得ることによって支えられる。品質を担保するのは当然として、営利企業である以上、事業性のない医薬品を上市・販売継続することはできない。

日本版 505(b)(2)導入について

改良医薬品の中でも特にリポジショニングによる医薬品を上市するとした場合、現行の薬価算定ルールで最も問題となるのは、いわゆる「リポジショニング特例」と呼ばれる「組成及び投与形態が同一で効能及び効果が異なる既収載品がある新薬の薬価算定」であり、「原価計算方式又は類似薬効比較方式のうち価格の低い額とされる。」^{*2}となる。そもそも、このルールが設定された経緯は、類似薬効比較方式で算定されたリポジショニング後の改良医薬品の含量当たりの薬価が、同一成分の既収載品の100倍以上高い薬価に算定されたことがメディア等で問題視されたことに起因する。医療現場で長期間使用されてきた実績がある成分は、原薬も非常に廉価となっているケースが多い。この低価格原薬から一般管理販売費の係数上限に基づき原価を積み上げていくと、類似薬効比較方式で算定された薬価には遠く及ばない場合が多い。このため、リポジショニング特例が適用されると、採算性を確保するのが困難となるケースが生じる。実際、グローバル製薬企業が海外で開発された改良医薬品を日本に持ち込むことをためらうケースがあったことが、当協議会にも報告されている。ただ、「未承認薬・適応外薬検討会議の議論を踏まえ、厚生労働省が開発を要請又は公募した品目」は、令和4年度薬価制度改革においてリポジショニング特例の適用対象から外されている。これは一般社団法人日本バイオテック協議会からの提言に基づく^{*3}。同協議会が提言している通り、リポジショニング特例は廃止すべきだろう。既収載品に類似薬が存在する場合には類似薬効比較方式を適用し、既収載品に類似薬が存在しない場合には一般管理販売費に係数上限を設けない原価計算方式を適用すべきではないか。ビジネスができる環境を整えなければ、改良医薬品のすそ野は広がっていかない。

また、デバイスを用いて投与方法や投与経路の変更を行った場合、デバイスが新たに薬価算定される医薬品の構成要素に加わることになる。現行ルールでは「キット製品である新規収載品の薬価算定」の中で、「薬剤以外の部分のうちキット製品としての特徴をもたらししている部分の製造販売に要する原材料費を加えた額とする」^{*4}となっている。実際には「特徴をもたらししている部分」の見極めが非常に細部まで見極められることとなり、デバイス全体に新規性があると申請者が捉えていても、実際にはその中の1つのパーツの原材料費のみが算定対象となるような事態もある。こうなると、そのパーツを支えるための構造体は算定対象から外れ、純粋にそのコスト増分の負担は企業側で負担することとなり、採算を見込むことが困難となる。海外で汎用されているような有用なデバイスを持っていても、その企業が日本での開発を回避する事態が生じている。特に、今後デジタル技術を付加したキット製品の波が医療現場にも進む際には、デジタル技術（服薬管理などを管理できるような仕組み等）を含め、企業側に利益が出る薬価算定（キット製品における非薬剤部分の新たな評価）の仕組みを検討すべきである。

さらに、徐放製剤で極めて高度な技術を用いたものであれば、高い製造技術が必要となるだけでなく、製造できる製造所も限られる。例えば、特定のナノ粒子技術を持つ製造所やホルモン製剤を製造できる企業は日本国内では極めて限定的であり、海外の製造所を頼

日本版 505(b)(2)導入について

らざるを得ない。この場合、為替等にも影響を受けるが、輸送費等を鑑みると製造原価は一般的に高くなる傾向がある。薬価算定において、このような製剤工夫は有用性加算

(Ⅱ)によって評価されるが、算定事例は少なく、適用されても加算率は低い。事業性を確保できる仕組みを確立すべきである。

*2 薬価制度の抜本改革について(その4) ② 薬価算定方式の正確性・透明性について 類似薬効比較方式

(参考資料) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000152416.pdf>

*3 薬価制度改革に対する意見～ 難病・希少疾病用薬のイノベーション評価 ～

(参考資料) <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000778122.pdf>

*4 薬価算定の基準について 保発0214 第1号

(参考資料) <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001218705.pdf>

5. 公知申請

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、米英独仏では使用が認められていても、我が国では認められていない医薬品について、学会や患者団体から、開発の要望が寄せられてきた。平成21年6月から始まったこの流れは現在も続いており、これまでに152の医薬品が本申請の仕組みを用いて承認されている*5。適応疾患の重篤性が高い未承認/適応外薬、未承認薬迅速実用化スキーム対象品目といった医療上の必要性が高い医薬品が対象である。患者や学会等から開発要請が検討会議に示され、検討会で開発の妥当性を評価した後、国が製薬企業に開発要請を行う。海外でのデータや臨床上得られた知見を承認申請データとして用いることができる点、開発立案時点から医薬品医療機器総合機構の支援を得られることなど、米国505(b)(2)と類似した仕組みである。ただ、前述の通り、「必要性の高い未承認薬・適応外薬」のみを対象としており、改良医薬品は含まれていない。この場合、類似薬効比較方式の適応外として薬価が算定される。

*5 保険適用とされている適応外薬の効能・効果等のリスト

(参考資料) <https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryouchoken/topics/110202-01.html>

6. 具体的な事例について

<具体例1>

ドラッグ・リポジショニングによるアルツハイマー型認知症新規治療薬の基礎研究

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)が2018年から日本学術振興会の科学研究費助成事業で、慢性動脈閉塞症の治療や、脳梗塞後の再発予防に用いられているシロスタゾールを、アルツハイマー型認知症の治療薬として

日本版 505(b)(2)導入について

リポジショニングする、という研究である。シロスタゾールの作用機序はホスホジエステラーゼ III 阻害であり、血小板凝集作用を有する。アルツハイマー病モデルマウスに長期間、シロスタゾールを投与すると、記憶障害を改善することが認められたため、認知症治療薬としてドラッグ・リポジショニングする。このケースの場合、剤形変更ではなく新規効能・効果の獲得であり、新たな治療薬を一から開発するのにくらべ、開発経費を大幅に削減することができる。

また、シロスタゾールそのものは、1988年に上市されてから既に36年経過しており、リアルワールドでの安全性データが蓄積されていることから、医療現場で使用する際の安心感がある。また、慢性疾患投与の薬剤であり、ジェネリック医薬品も上市されていることから、薬剤費の削減につながる。

<具体例 2>

1) アブラキサソ :

本剤は特定のがん領域で第一選択薬として用いられており、供給問題に不安を覚えた患者団体から武田テバファーマ株式会社（以下、武田テバ）に連絡があった。武田テバの親会社であるテバ社が欧州で上市している本剤のジェネリック医薬品を国内に緊急輸入し、安定供給に資してもらいたいという申し入れであった。また厚生労働省の審査管理課より本剤の日本での開発の可能性について問い合わせを受けた。武田テバは過去に本剤の開発を検討していたが、①ヒト生物学的同等性試験を患者で実施しなければならないことによる開発コストの問題、②国内で使用前例のないヒト血清アルブミンを用いることに関する課題があり、国内での開発を断念していた経緯がある。当局との相談の結果、規制の壁については継続的に当局と相談できる目途が立った。一方で、ナノ粒子の注射剤という製剤特性から、製造に技術を要し、製造原価がどうしても高くなるをえない状況であった。現行薬価制度で発売しても、上市時点の想定薬価が現在の新薬の1/4以下と推定される状況では、製造原価を上回る薬価が望めなく、不採算となることが想定されたため、開発の着手が困難となった。時が経つにつれて、初回想定薬価予測は下がり続け、現時点でも開発を開始する計画を立てられないでいる。

一方で欧州で本剤が上市できた背景として、a)バイオウエイバーにより患者における臨床試験が免除され、開発経費を抑制できた、b)製造原価を踏まえたうえでも利益を得られる販売価格であることがあげられる。結果、欧州の患者さんや各国はジェネリック医薬品が発売され、使用できる恩恵を享受している。

<具体例 3>

ブデゾニド吸入剤とデジタルデバイス

ブデゾニドとホルモテロールフマル酸塩水和物を有効成分とするドライパウダー吸入式

日本版 505(b)(2)導入について

喘息・COPD 治療配合剤であるブデホル®吸入粉末剤は、アストラゼネカ株式会社が発売しているシムビコートタービューヘイラー®のジェネリック医薬品で、2019年12月に上市されている。有効成分がプラスチック製のデバイスに含まれており、患者がデバイスを操作して吸入する。日本では先発薬とジェネリック医薬品のデバイスは形状が似ており、操作方法に関しては大きな違いがない。

海外ではテバ・ファーマスーティカル・リミテッド社（以下、テバ社）が別のデバイスを用いて販売している。喘息・COPD の基本的治療薬であり、正しく吸入されなければ期待される薬効は得られない。不適切な吸入手技は喘息コントロールの悪化、発作につながる。実際には吸入手技の誤りは非常に多いと報告されていることから、デバイスの誤操作を少なくすることは喘息、COPD 治療において非常に重要である。本改良型のデバイスは、誤操作が少なくなるよう設計されており、患者の吸入手技やアドヒアランスが向上し、患者のアウトカム改善につながると考えられる。また、本デバイスを更にデジタルデバイス化し、患者がデバイスを使用した際、薬剤の吸入が適切に行われているかをモバイル機器でモニターでき、その情報を医療従事者と共有することが可能となっている。本デバイスを初めて使用し始めた患者や、服薬コンプライアンス指導対象の患者にとって日々の使用状況をモニターできることは有益である。

一方で、本デジタルデバイスを日本に持ち込む場合、現行のルールに従えば、デジタル化前のデバイスを用いた製剤がジェネリック医薬品の申請区分に分類される。市場性加算（Ⅱ）（加算率：一律5%）を準用するいわゆるキット加算で一部のパーツに有用性が認められ加算が認められたとしても、デバイス全体のコストを賄うだけの加算にはならないため、事業性を見出すことができず申請を断念せざるを得なかった。

患者や医療従事者にとって有益なデバイスを日本市場で使用することができない状況は、一種のドラッグ・ロスと言えないだろうか。米国 505(b)(2)のような申請区分で別の薬価が算定されれば、採算性が確保でき、日本市場での事業展開は可能となる。

7. 提言

改良医薬品の開発・上市を促進するために、下記提言を行う。

申請区分の確立と事前相談の実施：

<日本版 505(b)(2)の導入>

・申請区分の確立：

現在の医薬品の申請区分(4 ページ参照)の中に、新たな申請区分として例えば「改良医薬品による申請」を設け、米国の **505(b)(2)と同様に**既に承認されている成分の製剤学的特性等を変更し、新たな適応症の獲得や投与方法の変更を行う場合の申請に必要なデータを明確化してはどうか。非臨床試験データについては基本的に不要とし、新規効能・効果を支える有効性データについては最低限揃えることとする。また臨床試験についてはデータ

日本版 505(b)(2)導入について

参照制度を用いることにより新たに獲得する効能・効果、投与経路、剤形等の有効性を支えるためのブリッジングデータは必須とし、データセットの見直しを行うことではどうか。また、既存の申請区分と区別するため、本「改良医薬品による申請」については、先発企業ではない第三者からの申請を主眼とした申請区分としてはどうか。あらかじめ本申請区分対象となる事項（例：①科学的妥当性、②医療上の必要性、③既存の医薬品との差別化等）を設定し、申請者と当局で事前申請の場を設定し、これらのクライテリアを満たすもののみを取り扱いつつ、申請に必要なデータパッケージについてもあらかじめ合意しておくことが大切である。

| | イ | | | ロ | | | ハ | | | ニ | | | ホ | | | | | | ヘ | | | | | | | ト | チ |
|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | |
| 改良医薬品の申請 | ○ | ○ | ○ | × | △ | ○ | × | × | ○ | △ | △ | △ | × | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | × | △ | ○ |

表：改良医薬品の申請区分と必要となるデータパッケージ（案）

二（薬理作用に関する資料）、へ（急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料）は他社データの参照を可能とし、ホ（吸収、分布、代謝、排泄に関する資料）については、既存の剤型、投与経路からの変更がある場合は、5（生物学的同等性）を必須とするが、既存の投与経路からの変更がなく効能効果の変更の場合は不要としてはどうか。またトについては、新たに獲得する効能・効果、投与経路、剤形等の有効性を支えるためのブリッジングデータを得るための試験を求めることとし、論文等のデータで立証可能なデータがあれば参照可能としてはどうか。例えば、（3）新投与経路や（5）新剤型の中に2として加えるということも考えうる。

・薬価上の扱いについて：

改良医薬品による創薬を推し進めていくためには、現行のいわゆるリポジショニング特例を廃止すべきである。採算性が確保できなければビジネスがなりたたず、財務基盤が弱い弱なスタートアップ企業等にとっては参入する魅力が薄れる。また、キット製品において例えばデジタル化された非薬剤部分を使用して医療の質を上げるのであれば、いわゆるキット加算の加算率を大幅に上げることなども検討すべきであろう。採算性を確保できるからこそ、本申請区分の活用が増え、新薬創出のすそ野が広がる効果が期待できる。

・独占権の設定：

改良医薬品により上市された医薬品についても、新薬としての区分として一定期間、独占権を設定してはどうか。米国 505(b)(2)でも、3～7年の独占期間が設定されている。

<その他、申請関連のハーモナイゼーションについて>

・添加剤のハーモナイゼーション：

日本では、毒性試験等の追加データを提示することなく使用できる添加剤の種類・使用量が決まっている。国際開発を行ったジェネリック医薬品でも、使用される添加剤の量が日本での使用前例を上回る場合、あるいは医薬品添加物規格の添加剤の規定に含まれていない新規物質であった場合、海外では使用が認められているにもかかわらず、独自に添加剤に関する毒性試験等を実施する必要性が生じる。結果、日本向けにのみ添加剤の見直しを行う必要が生じてしまい、日本向けにジェネリック医薬品を開発するインセンティブが低下する。添加剤の使用に関するハーモナイゼーションを進めることは、改良医薬品をより幅広く開発していく手助けになりうる。

8. 結語

日本発の創業の数が減っている、という話題を目にする機会が多い。国政の場から民間の企業団体に至るまで様々な議論が行われている。その一つに 1. で示した有識者による会議体があり、課題解消に向けた取り組みについて具体的な方策が議論され始めている。規制をハーモナイズすることは一つ的手段として有効であり、国際治験でのデータ活用に関する議論では、日本人データの必要性について議論が行われた。開発コストを抑え、開発スピードを上げることができるだけだけでなく、ドラッグ・ラグやドラッグ・ロスの解消に結び付く。また、本提言である**日本版 505(b)(2)の導入による改良医薬品の開発が推進されれば**、ドラッグ・ロスの一部解消は可能ではないか。創業しやすく、採算性が確保しやすい環境を整備することで、これまで開発で敬遠されがちな患者数が少ない疾患に対する治療薬への創業インセンティブが生まれるのではないか。例えばアカデミアやベンチャー企業が興味を示し、参入することになれば、市場全体が活性化され、創業に関する協力関係も企業間やベンチャー・アカデミア間でより深まるのではないか。製薬大手企業によるベンチャー等の買収にもつながるであろう。また、現在業界の再編成の必要性が望まれているジェネリック医薬品関連企業においては企業の成長性と国際競争力の視点から新たなビジネスの柱となりえる。公知申請の仕組みを参照すれば、制度設計は、より申請者側にとって簡便なものとなるだけでなく、採算性を確保できる薬価を得ることができよう。また申請者と当局が事前にクライテリアを参照に本申請区分を適用できるか否かを協議することにより、不要な承認審査を省くことができると考える。

日本は文化的にもものづくりを得意としてきた。ニーズを取り入れて細部にわたって向上させる力があり改良医薬品の開発を行うには適した国ではないか。これまで世界をリードしてきた創業技術や Drug delivery system 等の技術、アカデミアに蓄積されている豊富な知識を組み合わせることにより、世界をリードする技術を確立することができるの

日本版 505(b)(2)導入について

ではないか。世界の製薬業界の主流となっているバイオ医薬品等の開発と並行して、DR技術を高め創薬力を高めていくことは、理にかなっているのではないか。また、それにより日本発の創薬でドラッグ・ロスを補完することができるのであれば、患者や医療従事者への利益にもなる。これを機に、さらなる改良医薬品に関する議論が進んでいくことを強く望んでいる。それこそが、国が定めたアカデミアを巻き込んだ創薬力の強化につながるのではないか。

以上

5. 日本エスタブリッシュ医薬品研究協議会参加企業、団体、アドバイザー名簿

参加企業：

あゆみ製薬株式会社
岩城製薬株式会社
ヴィアトリス製薬株式会社
サンド株式会社
白鳥製薬株式会社
ダイト株式会社
武田テバファーマ株式会社
株式会社メディopalホールディングス
Lupin
他 1 社

アドバイザー：

| | |
|-------|--|
| 岡村 俊明 | ノーベルファーマ株式会社 上席執行役員薬事本部長（一般社団法人日本バイオテック協議会 幹事長） |
| 唐澤 剛 | 社会福祉法人サン・ビジョン 理事長 学校法人佐久学園 佐久大学 客員教授 |
| 津田 重城 | 前一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団専務理事 |
| 蛭田 修 | 熊本保健科学大学 品質保証・精度管理学共同研究講座 特命教授 |
| 細川 修平 | 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会事務局 |

（五十音別、敬称略）

以上