# バイオ医薬品のドラッグラグに関する一考察

医薬産業政策研究所 統括研究員 村上直人

### はじめに

バイオ医薬品は、化学合成によって製造可能な 低分子医薬品とは異なり、生物工学的に製造した タンパク質や生物由来物質などよりなる医薬品 で、最近では、従来の低分子医薬では治療が困難 ながん、免疫疾患、希少疾病などに汎用されてい る。医薬産業政策研究所(政策研)の赤羽による と、バイオ医薬品の実用化は1980年代から始まり、 徐々に製品数が増加してきたが、医療用医薬品の 売上高に対するシェアは、2000年にはわずか10% 程度であった。その後拡大基調が続き、2016年に おけるバイオ医薬品の売上げ高シェアは約32%を 占めるに至っている1)。

政策研の澁口は、2018年の医療用医薬品世界売 上高上位100品目に占めるバイオ医薬品のシェア は、品目数が41品目で、売上高合計は49.5%であ ったと報告しており2)、バイオ医薬品の医療上の 価値が世界中の患者さんに広くもたらされている ことが窺える。しかしながら、これら41品目の中 で日本の製薬企業が創出したものは2製品にすぎ ず、かたや、低分子医薬品59品目中の日本企業創 出製品数が8品目であったことと対比すると、現 状、世界に大きく後れをとっていると言わざるを 得ない。この立ち遅れの要因として、田中は、日 本の製薬企業がバイオ医薬品分野への参入に必要

となる新技術導入やインフラ整備に要する大きな 資源投入に対する強いリスク意識と相俟って、低 分子医薬品からバイオ医薬品への研究開発シフト が欧米に比べて立ち遅れてしまったため、と考察 している3)。

その結果として、海外企業創出医薬品の比率が 高まり、日本国内の患者さんのバイオ医薬品への アクセスが海外主要国と比べて大きく立ち遅れて しまう、所謂ドラッグラグに繋がっているとする と、それは、国民の健康維持に不利益をもたらす ことになりかねず、その最小化が求められる。

ドラッグラグに関しては、独立行政法人医薬品 医療機器総合機構が2006年度から毎年、当該年度 に承認されたすべての新有効成分含有医薬品のド ラッグ・ラグの試算結果を公表している<sup>4)</sup>。ここ では、ドラッグラグの定義を米国と比較した申請 時期の差と承認審査に要した時間の差の合計値と しており、2006年度では2.4年であったところ、 2018年度では0.9年に短縮していた。この結果では 開発着手のタイミングの差と開発開始後申請まで に要した期間は考慮されていない点に注意を払う 必要がある。

辻は、米国、EU と日本におけるすべての新有 効成分含有医薬品の承認状況を比較し、1999年か ら2007年の間にいずれかの地域で承認された製品

<sup>1)</sup> 医薬産業政策研究所、「バイオ医薬産業の課題と更なる発展に向けた提言」リサーチペーパー・シリーズ No.71 (2018年 3月)

<sup>2)</sup> 医薬産業政策研究所、「世界売上高上位医薬品の創出企業の国籍-2018年の動向-」、政策研ニュースNo.58 (2019年11月)

<sup>3)</sup> 田中裕、「バイオ医薬品への期待と課題」、医療と社会 p.159 - 170、Vol.24 No.2、2014

<sup>4)</sup> 独立行政法人医薬品医療機器総合機構、「ドラッグ・ラグの試算について」 https://www.pmda.go.jp/review-services/ drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0013.html(2020/05/29参照)

数合計に対して、各地域で承認されている割合を 絶対的ドラッグラグ、世界で初めて上市された日 を基準として、当該地域での上市日との差を相対 的ドラッグラグとして分析を行っている5)。相対 的ドラッグラグの構成要素として、開発着手の時 期、開発期間、および審査期間を挙げ、これらに 対して薬剤の創出国、医療ニーズ(臨床的重要性)、 開発・申請企業の状況のほか、適応症、薬剤特性、 また治療対象となる患者数と市場性などの要因に よる影響の可能性を検討しているが、主要因は、 開発着手時期の遅れであるとしている。

今回、バイオ医薬品に焦点を絞り、日本で承認 された新有効成分含有バイオ医薬品に関して、日 米欧における上市状況を踏まえ、主に相対的ドラ ッグラグについて調査、分析し、その現状につい て検討した。併せて相対的ドラッグラグに影響を 及ぼし得る要因に関して若干の検討を加える。尚、 以降の記述では、特記しない限り相対的ドラッグ ラグをドラッグラグと称することとする

### 調査方法

医薬品データベース EvaluatePharma (EvPh) および「明日の新薬」を用いた。日本、米国、欧 州において上市されている、バイオテクノロジー の技術分野に分類される新有効成分含有医薬品を 対象として、それら3地域における初上市日(欧 州に関しては、対象国のうちもっと早い上市日) を調査した(EvPh; 2020年4月10日調査)。

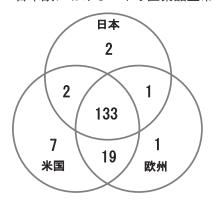
また、日本における上市製品について、その承 認時効能の独占販売期間にかかる特許の延長期間 を含む特許満了日を、サンエイレポート「単品別 再審査期間と医薬特許期間延長(医療用) (2019 年4月版)より入手した。

### 日米欧で上市されているバイオ医薬品

日米欧いずれかの地域で上市されているバイオ 製品(ワクチンを除く)のうち、上市日が確認でき る製品は165製品であった。そのうち日本で上市さ れている製品は、138製品であった(図1)。138製 品中、抗体医薬品は59製品、それ以外のバイオ医 薬品は79製品で、うち本社所在地を日本とする国 内製薬企業が創出したものはそれぞれ6製品、4 製品であった。また、138製品中133製品が日米欧3 地域において上市されていることが確認できた。

海外既上市製品のうち日本未上市の27製品が、 今後新たに日本で上市されることが想定され、以 下で述べる各海外上市年における相対的ドラッグ ラグの状況が長期化する方向に変化する可能性が あることに留意する必要がある。尚、27製品のう ち海外初上市年が1999年以前の製品は1品目、 2000年以降5年毎に2004年までに2品目、2009年 までに0品目、2014年までに4品目、2015年以降 に上市されたものが20製品となっており、20製品 中では15製品が国内において Phase 3試験中ある いは申請済みの段階にあることから、特に今後の 動向を注視する必要がある。

#### 日米欧におけるバイオ医薬品上市状況 図 1



出所: EvaluatePharma に基づき医薬産業政策研究所にて 作成

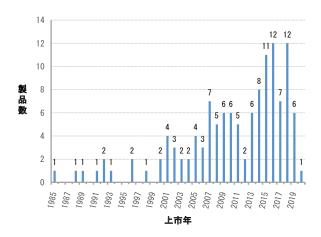
## 日本で上市されているバイオ医薬品

国立医薬品食品衛生試験所が公開している「日 本で承認されているバイオ医薬品(バイオ後続品 および配合剤を除く)」のリスト(2020年5月1日 作成) 6) によると、酵素製剤 19品目、血液凝固系 関連因子製剤 19品目、血清タンパク質製剤 1品 目、ホルモン製剤 25品目、インターフェロン類製

<sup>5)</sup> 辻香織、「日本におけるドラッグラグの現状と要因」、薬理と治療 p.457 - 495、15(1)、2009

<sup>6)</sup> 国立医薬品食品衛生試験所 生物薬品部、「Table 1 日本で承認されたバイオ医薬品 (バイオ後続品および配合剤を除く)」 http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/biologicals-200519.pdf(2020/05/29参照)

#### 図2 日本におけるバイオ医薬品上市数年次推移



出所:EvaluatePharma に基づき医薬産業政策研究所にて 作成

剤 8品目、エリスロポエチン類製剤 4品目、サイ トカイン類製剤 7品目、抗体製剤 62品目、融合タ ンパク質製剤 5品目、合計150製品が日本で承認 を受けているとされており、データベースEvPhに より92%の製品が抽出されていたことを確認し た。尚、EvPhで抽出した133製品の初上市日の中 に承認時効能に対する上市日であるか否かが不明 確なもの等が9製品あったため対象から除外し、 124製品を今回の調査対象とすることとした。

これら124製品について、日本における上市年毎 に製品数を図2に示したが、2000年代初頭より上 市製品数が漸増していることが見てとれる。

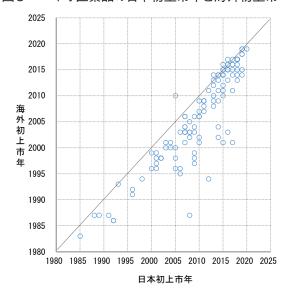
### 日本におけるバイオ医薬品のドラッグラグ

調査対象のバイオ医薬品124製品について、米国 と欧州の初上市日のうちいずれか早い日を海外初 上市日とし、上市年単位で日本での上市年との比 較を散布図を用いて行った(図3)。

年単位で比較すると、124製品中4製品が海外初 上市年より早い年に、12製品が同じ年に日本にお いて上市されていたが、個々の製品を示す点のほ とんどが同じ上市年を示す補助線の下に位置して おり、日本で上市された大多数のバイオ製品がド ラッグラグを有していたことが見てとれる。尚、 同じデータ値の製品が複数あり、そのため点が重 複していることに留意いただきたい。

全対象製品毎のドラッグラグを目視的に捉える

### 図3 バイオ医薬品の日本初上市年と海外初上市年

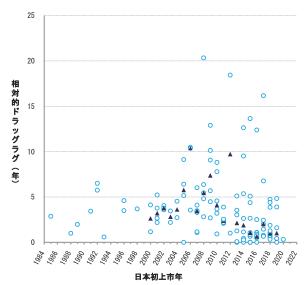


出所: EvaluatePharma に基づき医薬産業政策研究所にて 作成

ために、日本における上市年別にドラッグラグを 年数単位でプロットした(図4)。2000年代半ば以 降上市品目の増加と相俟って、ドラッグラグが7 年を超える製品の上市が目立つが、▲で示す中央 値の推移に注目すると2010年以降、個別製品のバ ラツキはあるものの、ドラッグラグが縮小傾向に あるように見受ける。

ドラッグラグのバラツキの多くが7年を超える 海外では古い上市製品であること、また、2013年

#### 図 4 バイオ医薬品の日本におけるドラッグラグ

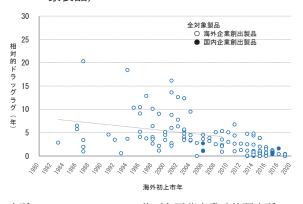


出所: EvaluatePharma に基づき医薬産業政策研究所にて 作成

頃よりドラッグラグが0~2.5年程度の海外でも上 市年の新しい製品の上市が数多く目立つようにな ってきたことから、海外初上市年が新しい製品のド ラッグラグが古い製品よりも短縮していることが 推定された。そこで、海外初上市年の視点から製 品毎のドラッグラグの推移を確認することとした。

その結果を散布図として、日本未上市製品の国 内新規上市の影響が限定的な2009年までの期間の 線形近似の近似曲線と共に図5に示すが、1990年 後半以降、ドラッグラグが徐々に縮まっている様 子が見て取れ、近年、新規バイオ医薬品の患者ア クセスが改善傾向にあることが窺われた7)。尚、参 考データとして海外初上市年2010年以降の製品の ドラッグラグも示しているが、これらを含めた全 製品中、日本における上市日が欧米よりも早い製 品が7製品、同日上市の製品が1製品認められ、 これらのうち日本製薬企業創出製品は1製品であ った。図5の中で塗りつぶした点は日本企業創出 製品を示しているが、それらを見ると必ずしもす べての製品で日本が初上市国となっているわけで はないものの、全体として、ドラッグラグが小さ いことが分かる。

### 図 5 海外初上市年から見たドラッグラグ(全対 象製品)



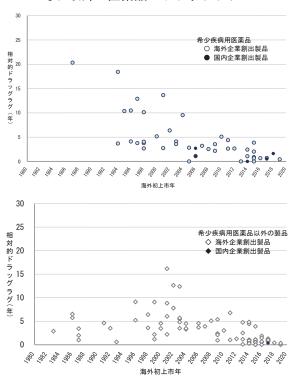
出所: EvaluatePharma に基づき医薬産業政策研究所にて 作成

# 希少疾病用医薬品とドラッグラグ

相対的ドラッグラグに対して影響を及ぼす要因 として薬剤の創出国、医療ニーズ(臨床的重要性)、 開発・申請企業の状況のほか、治療対象となる患 者数と市場性などが想定される中で、医療ニーズ が高く、患者数と市場性が限定的であるという点 で影響を受けることが想定される希少疾病用医薬 品について、そのドラッグラグの状況を検討した。

今回の調査対象124製品中、日本において希少疾 病用医薬品として承認を受けたものは46製品と全 体の3分の1強を占めていた(これらのうち7製 品は「未承認薬」®として開発・申請された後、 上市されている)。これらについて、製品毎に海外 初上市日と日本におけるドラッグラグとの関係を

### 図6 海外初上市年から見た希少疾病用医薬品と それ以外の医薬品のドラッグラグ



出所: EvaluatePharma に基づき医薬産業政策研究所にて 作成

<sup>7) 2015</sup>年以降に海外初上市の20製品中、現時点で既に5年間以上のドラッグラグを生じ得る製品が今後日本で上市される 可能性がある一方、2018年以降に海外で初上市された15製品の8割は日本で申請中やPh3段階にあり、ドラッグラグが 5年を超えない可能性が高い。2014年以前の7製品が今後日本で上市された場合、より長期のドラッグラグを生じ得、 「各海外上市年における相対的ドラッグラグの状況」を近似線の傾きで示す時、現時点で観察される右肩下がりの傾き が今後の時間経過とともに平坦化(長期化)するか、逆にさらに傾きを増す(短縮化)か、予測は困難である。

<sup>8)「</sup>未承認薬」 国内で医療上の必要性が高い未承認医薬品、適応外医薬品、その他の医療上の必要性が特に高いと認めら れる医薬品

散布図として図6上段に示し、同様に希少疾病用 医薬品以外の対象製品について図6下段に示し た。希少疾病用医薬品では、対象製品数が少ない にもかかわらず10年以上のドラッグラグをもって 日本で上市された製品数が多いように見受けられ るが、それらの海外初上市年は2000年代初頭より も前に限られ、本検討の時点では、2002年以降1 製品を除く全ての製品でドラッグラグが5年を超 えるものはなかった。これに対して希少疾病用医 薬品以外の製品群では、2000年代初頭以降、5年 を超えるドラッグラグをもって国内に上市された 製品数が希少疾病用医薬品群よりもやや多い状況 であったが、この期間では、希少疾病用医薬品で あるか否かによる明らかなドラッグラグの差を見 出すことはできなかった。

# バイオ医薬品のドラッグラグに影響を与え得るそ の他の要因

辻が述べているように開発着手時期の差は、ド ラッグラグの構成要素として重要であるが<sup>5)</sup>、開 発着手日を特定することは容易ではない。今回、 政策研が有する企業アンケート調査に基づく承認 品目に関する1次データベースや、EvPhを含む 開発パイプラインや承認医薬品に関する市販デー タベースを用いて検索を行ったが、特に欧米にお ける初上市日に対応する開発着手の時期を網羅的 に入手することは困難であった。

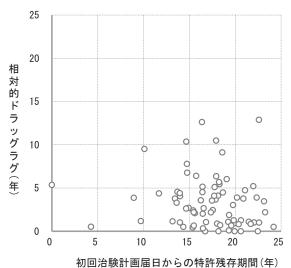
企業は、ある地域で新薬開発の開始を決定する ため、開発、製造、販売、財務など多面的な観点 から事業可能性を検討する。その中でも特に投資 回収の時期と回収後の収益性は重要な指標のひと つと言え、その検討に当たって必要な売上予測の 必須情報として、当該地域における想定する独占 販売期間が挙げられよう。新薬の9割近くの製品 では、延長期間を含む特許期間が独占販売期間を 規定しているとの報告を踏まえり、海外初上市日、 日本における臨床開発着手時点における残存特許 期間とドラッグラグの関連性について検討した。 ここで、臨床開発着手時点は初回治験計画届日と

したが、当該日が確認できない場合には Phase I 試験開始日(年月までしか確認できない場合には、 暫定的に15日と見做した)で代替した。

対象124製品のうち、特許満了日のデータが入手 可能であった91製品について、海外初上市日にお ける国内特許満了日までの期間とドラッグラグと の関連性を散布図で検討したが、一定の傾向は見 いだせなかった。

更に臨床開発着手日のデータも入手可能であっ た76製品について、初回治験計画届日から特許満 了日までの期間 (特許残存期間) とドラッグラグ との関係を散布図で検討したところ(図7)、開発 着手時点における特許残存期間とドラッグラグの 間に明らかな相関関係を認めなかった。他方、大 多数のバイオ医薬品において、開発を着手する時 点における特許残存期間が10年以上、87%の製品 で14年以上であったことが明らかとなった。これ は、日本における新薬開発着手を決定するにあた り、臨床試験を開始する時点で予定する承認取得 までの期間を考慮して一定の独占販売期間が見込 めることを一つの判断指標としていることを示唆 しているのではないかと考えられ、興味深い。

### 図 7 臨床開発着手時特許残存期間と相対的ドラ ッグラグ



出所:EvaluatePharma、サンエイレポート「単品別再審査 期間と医薬特許期間延長(医療用)」(2019年4月版)、 「明日の新薬」に基づき医薬産業政策研究所にて作成

<sup>9)</sup> 医薬産業政策研究所、「新有効成分含有医薬品の特許期間と再審査期間の比較-2」、政策研ニュースNo.56(2019年03月)

### おわりに

現在、世界中でがんや免疫系疾患を中心に治療 薬としての存在感が高まっているバイオ医薬品に ついて、日米欧3地域における承認・上市動向と、 日本における相対的ドラッグラグの状況とドラッ グラグの要因について検討を行った。

EvPh で抽出した日米欧いずれかの地域で上市 されているバイオ医薬品のうち、約80%が日本で 上市されていた。これらの大部分のバイオ医薬品 の創出企業所在国が海外企業であることから、85 %を超える製品で大なり小なり相対的ドラッグラ グが認められた。バイオ医薬品が世界で上市され 始めた1980年代後半から2000年代半ば頃までの間 は、5年以上のドラッグラグをもって日本に上市 される製品は少なくなかったが、本調査時点にお いてはそれ以降、5年を超えるものは稀となり、 バイオ医薬品の患者アクセスが改善する傾向が示 唆された。この点は、日本の真の医療の向上にと って非常に重要な変化であると捉える。その理由 を特定することは容易ではないが、2000年前後に バイオ医薬品の規格及び試験方法に関するガイド ラインなど、ICH(日米EU 医薬品規制調和国際 会議)合意に基づく諸規制が相次いで発出された ことはその一要因ではないかと推測された。

辻は、日本において海外企業が創出し開発する 医薬品におけるドラッグラグの主要因が臨床開発 の着手時期の遅れにあると報告している50。また、 工藤らは、日本におけるドラッグラグと承認取得 までの臨床試験成功確率には正の関係があり、ド ラッグラグが企業にとって合理的な選択である可 能性が示唆されたと報告している10)。即ち、欧米 など海外地域での新薬開発を先行させ、一定の許 容可能なリスクテイクを前提として新薬開発の事 業可能性の目処がついた段階で日本での臨床開発 を着手するという、開発戦略あるいは経営戦略的 に合理的な決定プロセスの結果がドラッグラグを

生じせしめていることが示唆されている。

今回、これら戦略的判断の指標となり得る日本 における臨床開発着手時点における特許残存期間 と相対的ドラッグラグの関連性について検討した ところ、相対的ドラッグラグの長短との間に明確 な関係は認められなかったものの、同時に9割近 くの製品において臨床開発着手時点での特許残存 期間が14年以上であることが分かった。臨床開発 開始から上市までの期間は対象疾患領域や薬剤特 性などによって異なり4~8年程度を要すること から三、大多数の製品では臨床試験着手の段階で 少なくとも上市後6~10年間の特許に基づく独占 販売期間が見込まれていたことになる。視点を変 えると、事業可能性判断を行う時点で、この要件 に満たない場合には、新薬の患者アクセスが断た れてしまう、所謂絶対的ドラッグラグに繋がる可 能性が示唆されていることに気づく。

2000年代後半以降、相対的ドラッグラグが短縮 傾向となってきた事由のひとつとして、前段で ICHガイドラインの整備を指摘したが、この時期 には2007年の再審査期間の延長、2010年の新薬創 出・適応外薬解消等促進加算といった制度上の変 化が起こっており、バイオ医薬品の国内臨床開発 着手という判断に影響を与えてきた可能性は否定 できない。特に再審査期間は現行制度下、実質的 な独占販売期間の最低期間を規定しており、その 期間の延長により、絶対的ドラッグラグの改善に つながることが期待される。

### 謝辞

本調査では、対象となるバイオ医薬品の日本国 内における承認時効能の独占販売期間にかかる特 許満了日調査について、日本製薬工業協会知的財 産委員会の有志メンバーの協力を得た。ご協力に 対して深謝いたします。

<sup>10)</sup> 工藤広平ほか、「新薬臨床開発におけるドラッグラグの合理性 (How comfortable is "drug lag" in Japan for the industry?)」、日本薬学会年会ポスター発表(第129年会; 2009年3月)

<sup>11)</sup> 日本製薬工業協会、「てきすとぶっく(2018 - 2019)」 http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/tekisutobook/pdf/ 2018\_2019.pdf (2020/06/09参照)