

政策研ニュース No.19

OPIR Views and Actions

2006年2月

目次

Points of View

- 国内承認申請資料にみる臨床データパッケージの特徴 —外国臨床試験データの活用状況—
医薬産業政策研究所 主任研究員 安田 邦章…… 1
- 開発品目数にみる日本の新薬開発の現状
医薬産業政策研究所 主任研究員 安積 織衛…… 6
- 日本における新医薬品の申請状況 —2003年末と2005年末での比較調査結果—
医薬産業政策研究所 主任研究員 山本 光昭…… 9
- 新薬へのアクセスにみる日本の課題 —未上市製品の現状からの考察—
医薬産業政策研究所 主任研究員 福原 浩行……14
- 長期的・幅広い視点での議論が求められる薬価制度改革
医薬産業政策研究所 主任研究員 藤原 尚也
医薬産業政策研究所 主任研究員 笹林 幹生……17

研究紹介

- C型肝炎ウイルス持続感染者に対する薬物療法 —インターフェロン療法の普及とその現状—
久留米大学医学部 消化器疾患情報講座 助教授 長尾由実子
久留米大学医学部 消化器疾患情報講座 教授 佐田 通夫
医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 史雄
医薬産業政策研究所 主任研究員 野林 晴彦
医薬産業政策研究所 前主任研究員 川上 裕……21

目で見る製薬産業

- バイオ医薬品の開発動向 医薬産業政策研究所 主任研究員 池田 隆文……24

政策研だより

- 主な活動状況 (2005年7月～2006年2月) ……………26
レポート・論文紹介 (2005年7月～) ……………28

国内承認申請資料にみる臨床データパッケージの特徴

- 外国臨床試験データの活用状況 -

医薬産業政策研究所 主任研究員 安田 邦章

新薬の承認審査で必要となる臨床試験成績に関するデータ（以下、臨床データパッケージ）は、その医薬品の治療効果や副作用を明らかにする重要な資料となる。日本国内での承認を目的に開発が行われる場合には、厚生労働省から通知された臨床評価に関するガイドライン等を参考に臨床試験が実施され、得られた臨床試験データをもとに規制要件を満たす臨床データパッケージが構築されている。

臨床データパッケージの構成は、1998年の日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）の合意に基づく厚生労働省通知¹を契機に大きな変容をみせた。それ以前は、外国臨床試験データの内容如何に拘らず、原則として投与量設定に関する試験や比較臨床試験などの国内臨床試験データの提出が求められていた。しかし通知以降、承認審査資料として他国で実施された臨床試験結果の利用が広く認められるようになってるとともに、臨床データパッケージは多様化し、グローバル化してきている。外国臨床試験のデータが利用できるという選択肢の広がりは、新しい治療法の早期の導入や医薬品開発の段階での効率的な資源の活用を可能にしたといえるであろう。

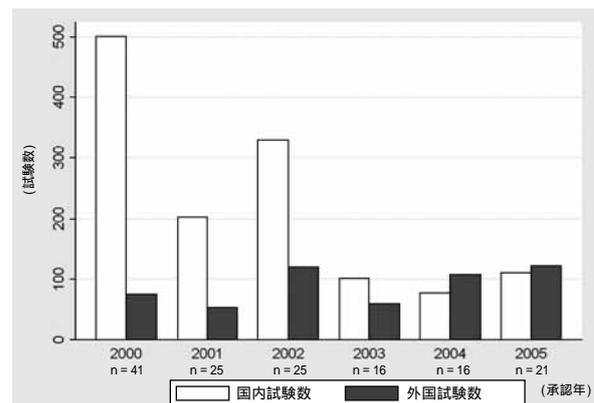
本稿では、国内承認品目について、その評価資料²と判断された外国臨床試験の活用状況、疾患領域、承認審査区分、申請企業による相違を分析している。分析は、公表されている承認医薬品の承認申請概要書及び審査報告書の情報（<http://www.info.pmda.go.jp/>）に基づいているが、上記

の公表情報で確認できなかった品目は除外し、承認審査において評価資料とされた臨床試験（第Ⅰ相～Ⅲ相）を集計した。承認品目数は、審査報告書ごとにカウント³し、基本統計量は box whisker plot（中央値、25%点、75%点、上位（下位）近接値、外れ値）にて示している。

承認審査に占める外国臨床データの増加

図1は、新有効成分含有品目の国内承認審査で評価された臨床試験数の年次推移をみている。2000年～2002年承認品目（91品目）では、外国臨床試験の比率が23%であるのに対し、2003年～2005年（53品目）では、評価された国内臨床試験数が減少し、外国臨床試験の比率が50%にまで高まっている。

図1．承認審査で評価された臨床試験数



* 新有効成分含有承認品目

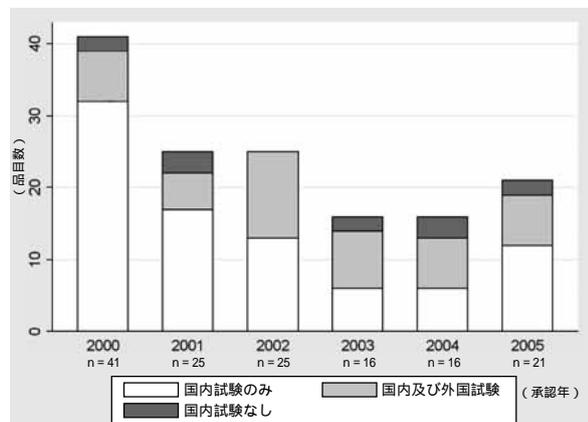
外国臨床試験を利用した品目数の年次推移をみたものが図2である。2000年～2002年承認品目のうち、外国臨床試験を含む品目数の比率は25%（91

1) 平成10年8月11日医薬発第739号厚生省医薬安全局長通知
2) 承認審査時に評価資料と判断されたもの。参考資料は含まない。
3) 厚生労働省「薬務公表」と一部品目数が異なる。

品目中23品目)であるのに対し、2003年～2005年では42%(52品目中22品目)にまで高まっている。

また、優先審査品目⁴⁾のうち医療上の必要性が極めて高い一部の品目では、国内臨床試験が行われずに承認されている。

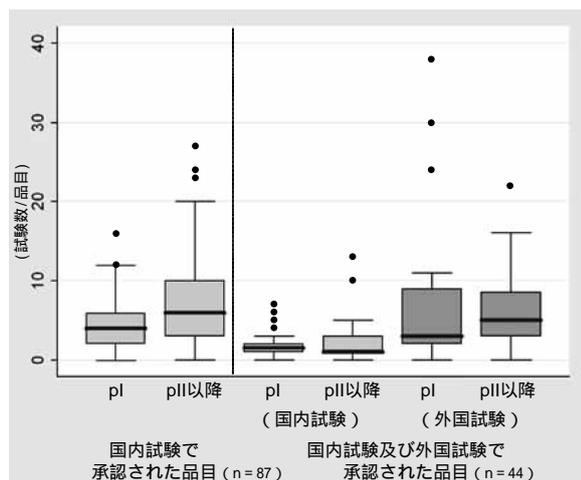
図2. 外国臨床試験を利用した承認品目数



* 新有効成分含有承認品目

次に、外国臨床試験を含む品目の臨床データパッケージに含まれる臨床試験数をみてる(図3)。国内臨床試験のみで承認された1品目あたりの国内試験数は10試験(第I相:4、第II相以降:6⁵⁾)であるのに対し、外国臨床試験を利用した品目では、国内2.5試験(第I相:1.5、第II相以降:1)、外国8試験(第I相:3、第II相以降:5)

図3. 外国試験を含む品目の試験数(1品目あたり)



* 2000年～2005年新有効成分含有承認品目

となっている。臨床データパッケージを構成する総試験数に大きな違いはみられないものの、外国臨床試験を利用した場合の国内試験数は、国内のみの臨床試験試験で承認された品目の4分の1となっている。

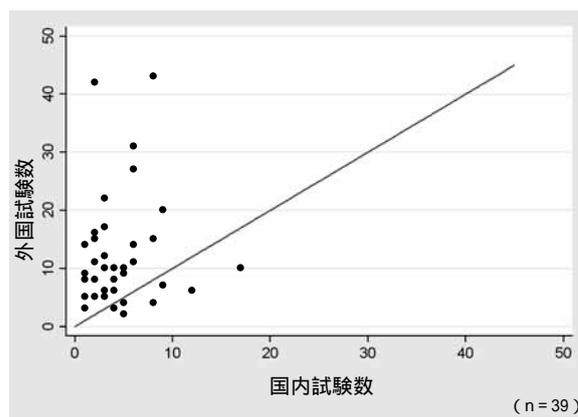
ブリッジングデータパッケージ

国内承認申請資料として外国臨床試験の割合が高まっている背景としては、いわゆるブリッジングコンセプトを活用したデータパッケージが数多くみられる点が挙げられる。2000年～2005年承認品目(医薬品部会報告または審議された全品目)についてみると、333品目中39品目でブリッジングデータパッケージが構築⁶⁾されている。

これらの品目の国内臨床試験数と外国臨床試験数の割合をみると、概ね国内試験を上回る数の外国臨床試験が利用されており、品目によっては30試験以上の外国臨床試験データを活用しているケースもある(図4)。また、表1にブリッジング品目の一覧を示すが、様々な疾患分野に及んでおり、多くの外資系企業で活用されている。

なお、最近の承認品目の中には、日本人と外国人の民族的要因⁷⁾を比較する試験(ブリッジング試験)が行われずに、外国臨床データを利用して品目もある。

図4. 国内試験と外国試験の割合



* 2000年～2005年承認品目のうち医薬品部会にて報告または審議された品目

4) 希少疾病用品目および希少疾病外優先審査品目として指定されたもの

5) 第I相: PK/PD試験、第I/II相試験含む。第II相以降: 長期投与試験、一般臨床試験含む。

6) ブリッジングデータパッケージとして外国臨床試験のデータが国内承認されるための根拠データとして受け入れられるか否かについては、申請企業と審査当局でその判断が異なる場合がある。

7) 遺伝的・生理学的特徴と文化的・環境的特徴に関連した要因

表1. ブリッジングデータパッケージによる承認品目(2000年~2005年)*1

承認年	申請年月日	一般名	薬効分類名	申請会社名
2000	99/7/29	塩酸フェキソフェナジン	アレルギー性疾患治療剤	アベンティス・ファーマ
2000	99/2/16	アモキシシリン、 クラリスロマイシン、 ランソプラゾール	*2	武田薬品工業、協和発酵工業、昭和薬品化工、 明治製菓、大洋薬品工業、東和薬品、 大正製薬、ダイナボット *3
2000	99/11/19	アナストロゾール	アロマターゼ阻害剤/閉経後乳癌治療剤	アストラゼネカ
2000	00/7/25	リン酸オセルタミビル*4	抗インフルエンザウイルス剤	日本ロシュ *3
2001	00/3/13	ゾルミトリブタン	片頭痛治療薬/5-HT1B/1D受容体作動薬	アストラゼネカ
2001	00/8/2	コハク酸スマトリブタン	*2 5-HT1B/1D受容体作動型片頭痛治療剤	グラクソ・スミスクライン
2001	98/1/7	アレンドロン酸ナトリウム水和物	*2 骨粗鬆症治療薬	萬有製薬、帝人
2001	01/6/26	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)		ノボノルディスクファーマ
2002	00/7/25	リセドロン酸ナトリウム水和物	骨粗鬆症治療剤	味の素、武田薬品工業
2002	01/7/26	リン酸オセルタミビル*4	*2 抗インフルエンザウイルス剤	日本ロシュ *3
2002	01/2/2	バシリキシマブ (遺伝子組換え)	急性拒絶反応抑制剤 (抗CD25モノクローナル抗体)	日本チバガイギー *3
2002	00/10/31	酢酸ゴセレリン	*2 LH/RHアゴニスト	アストラゼネカ
2002	00/12/26	パリビズマブ(遺伝子組換え)	抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体	ダイナボット *3
2002	00/6/30	臭化水素酸エトレトリブタン	5-HT1B/1D受容体作動型片頭痛治療剤	ファイザー製薬
2002	99/7/30	オメプラゾール、 クラリスロマイシン、 アモキシシリン	*2	三菱ウェルファーマ、アストラゼネカ、 大正製薬、ダイナボット、協和発酵工業、 昭和薬品化工、東和薬品
2002	02/1/25	ゲフィチニブ	抗悪性腫瘍剤/上皮成長因子受容体 (EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤	アストラゼネカ *3
2002	00/12/21	エキセメスタン	アロマターゼ阻害剤、閉経後乳癌治療剤	ファルマシア
2002	01/6/29	プリンゾラミド	眼圧下降剤	日本アルコン
2002	01/1/17	テルミサルタン	胆汁排泄型持続性AT1受容体ブロッカー	日本ベーリンガーインゲルハイム
2003	99/9/28	インスリン リスプロ (遺伝子組換え)	*2 抗糖尿病剤	日本イーライリリー
2003	01/6/14	レフルノミド	抗リウマチ剤(DMARD)	アベンティス・ファーマ
2003	01/5/30	スマトリブタン	5-HT1B/1D受容体作動型片頭痛治療剤	グラクソ・スミスクライン
2003	01/11/30	安息香酸リザトリブタン	5-HT1B/1D受容体作動型片頭痛治療剤	杏林製薬
2003	01/10/24	テガフル、ウラシル、 ホリナートカルシウム	*2 代謝拮抗剤	大鵬薬品工業、日本ワイズレダリー
2003	03/2/4	インフリキシマブ(遺伝子組換え)*2	抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤	田辺製薬
2003	02/4/23	ベルテボルフィン	加齢黄斑変性症治療剤(光線力学的療法用製剤)	日本チバガイギー
2003	01/12/13	塩酸プラミベキソール水和物	ドパミン作動性パーキンソン病治療剤	日本ベーリンガーインゲルハイム
2004	02/6/6	塩酸ラロキシフェン	骨粗鬆症治療剤	日本イーライリリー
2004	01/12/7	塩酸デクスメドミジン	α2作動性鎮静剤	アボットジャパン、丸石製薬
2004	01/12/3	塩酸バルデナフィル水和物	勃起不全治療剤	バイエル薬品
2004	03/6/25	リン酸オセルタミビル*4	*2 抗インフルエンザウイルス剤	中外製薬
2004	02/10/31	ゾレドロン酸水和物	骨吸収抑制剤	日本チバガイギー
2004	02/6/28	臭化チオトロピウム水和物	長時間作用型吸入気管支拡張剤	日本ベーリンガーインゲルハイム
2005	02/4/23	ロスバスタチンカルシウム	HMG CoA還元酵素阻害剤	アストラゼネカ
2005	02/11/18	エタネルセプト (遺伝子組換え)	完全ヒト型可溶性TNFα/LTαレセプター製剤	ワイズ
2005	03/4/4	ボセンタン水和物	エンドセリン受容体拮抗薬	アクテリオン ファーマシューティカルズ *3 ジャパン
2005	03/6/26	ポリコナゾール	深在性真菌症治療剤	ファイザー
2005	02/4/15	フォトリトピンベータ (遺伝子組換え)	遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン	日本オルガノン
2005	02/9/30	塩酸モキシフロキサシン	ニューキノロン系経口抗菌剤	バイエル薬品

*1 対象品目: 医薬品部会審査または報告された承認品目、一部審査報告書および申請資料からブリッジングデータパッケージを考慮したと思われるものも含めた。

*2 新有効成分含有品目以外の承認品目

*3 優先審査品目

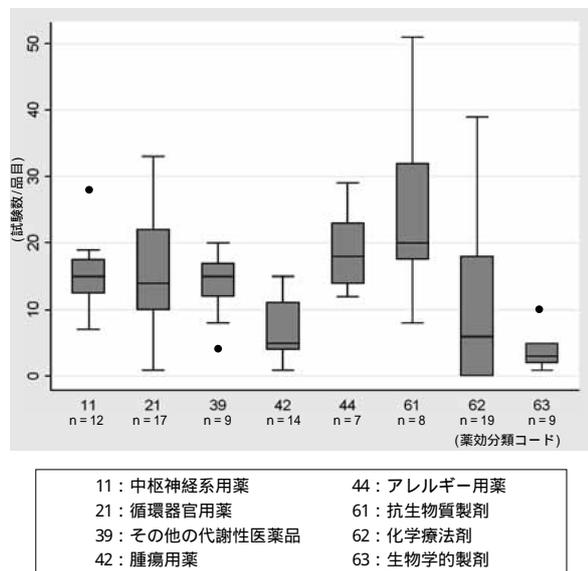
*4 2000年: 75mg カプセル・成人治療、2002年: 3% ドライシロップ・小児治療、2004年: 75mg カプセル・成人予防

臨床データパッケージの特徴

(1) 薬効分類別

図5は、臨床データパッケージに含まれる臨床試験数を薬効分類⁸⁾別(1分類に7品目以上)にみたものである。抗生物質製剤およびアレルギー用剤では、1品目あたりそれぞれ20試験、18試験で臨床データパッケージが構成されるのに対し、生物学的製剤および腫瘍用薬では、それぞれ3試験、5試験となっている。適応疾患や効能・効果の数などの違いによりパッケージを構成する臨床試験数は薬効分類ごとに異なっているが、いずれの薬効分類にも外国臨床試験が利用された品目が含まれている。以下、外国臨床試験を利用した品目の割合(外国試験利用品目数/全品目数)が高い順に並べると、その他の代謝性医薬品(6/9)、腫瘍用薬(9/14)、化学療法剤(6/10)⁹⁾、循環器官用薬(8/17)、抗生物質製剤(3/8)、生物学的製剤(2/9)、中枢神経系用薬(2/12)、アレルギー用薬(1/7)となっている。

図5. 薬効分類別にみた1品目あたりの臨床試験数



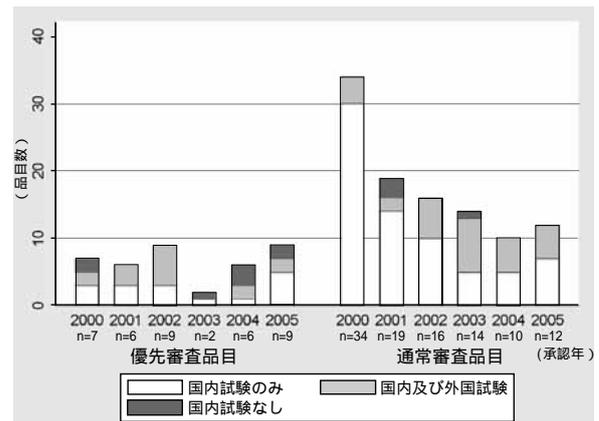
* 薬効分類コード：日本標準商品分類に準拠
 * 2000年～2005年新有効成分含有承認品目
 * 薬効分類コードが複数該当するものは集計から除外

(2) 優先審査品目⁴⁾と通常審査品目

次に、優先審査品目と通常審査品目について、外国臨床試験の利用状況をみている(図6)。2005年承認品目では、優先審査品目が9品目、通常審査品目が12品目となっており、近年、新有効成分含有承認品目のうち、優先審査品目の占める割合が高まっている。

2000年～2005年承認品目をまとめると、外国臨床試験を利用した通常審査品目は105品目中30品目(29%)であるのに対し、優先審査品目では39品目中15品目(38%)となっている。また、39品目のうち8品目(いずれも外国で承認されたHIV感染症治療薬)は、国内臨床試験が実施されずに承認されている。

図6. 外国試験を利用した品目数 (優先審査品目と通常審査品目)



* 新有効成分含有承認品目

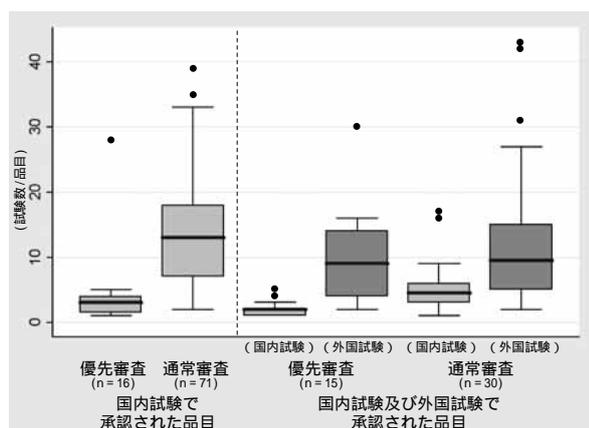
優先審査品目は、国内において対象患者数が少ない、代替する適切な医薬品や治療法がない、適応疾病が重篤である、医療上特に必要性が高いなどと判断される品目である。申請資料に添付される臨床試験成績に関する資料は、通常審査品目より少ない国内臨床試験や外国臨床試験のみで審査される場合もある。

図7で、臨床データパッケージに含まれる1品目あたりの臨床試験数をみると、国内臨床試験のみで承認された優先審査品目の国内試験数は

8) 日本標準商品分類による薬効分類
 9) 集計された19品目中、国内試験が行われていない9品目を除く。

3試験であるのに対し、通常審査品目では13試験となっている。また、外国臨床試験を利用した優先審査品目では、国内2試験、外国9試験となり、通常審査品目では、国内4.5試験、外国9.5試験となっている。いずれの場合も優先審査品目では、臨床データパッケージに含まれる臨床試験数が通常品目より少ないことがわかる。

図7. 優先審査品目と通常審査品目の1品目あたりの臨床試験数



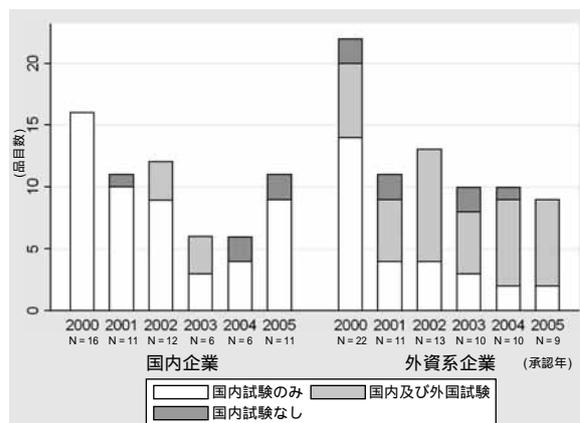
* 2000年～2005年新有効成分含有承認品目

(3) 国内企業と外資系企業

図8は、国内企業と外資系企業について、外国臨床試験の利用状況をみている。国内企業と外資系企業では、外国臨床試験を利用した品目数の割合が大きく異なることがわかる。2000年～2005年承認品目をまとめると、国内企業の外国臨床試験を利用した品目の占める割合は62品目中6品目(9.7%)であるのに対し、外資系企業では、75品目中39品目(52%)となっており、2005年承認品目に限っていえば、9品目中7品目(78%)で外国臨床試験を利用している。

前述のようにブリッジングデータパッケージを活用している事例は外資系企業に多いが、国内企業とは臨床データパッケージの構成内容が異なっており、外国で実施された臨床試験の相互利用がより図られていると思われる。

図8. 外国臨床試験を利用した品目数 (国内企業と外資系企業)



* 新有効成分含有承認品目
 * 国内外合弁企業、国内外企業の共同申請品目は除く
 * 中外製薬は2002年11月までの申請品目は国内企業、以降外資系企業として集計

まとめ

これまでみてきたように、薬効分類、優先審査品目指定の有無などの違いや、国内企業・外資系企業により、承認審査資料における外国臨床試験データの活用状況は異なっている。

しかしながら、最近の承認品目についてみると、ブリッジングデータパッケージなどの浸透を背景に、その位置づけは全体として高まってきている。また、最近では国際共同試験などが実施されるケースもあり、臨床データパッケージそのものが国際化していく過程にあるといえる。

外国臨床試験データの活用には、審査資料における位置づけの明確化や、申請企業のみならず審査側にも発生する試験成績の解釈、追加解析の必要性などにどう対応するかといった課題も少なくない。しかしながら、国際共同試験や世界同時開発といった研究開発のグローバル化への大きな流れの中で、国内外で実施される臨床試験のデータが世界各国での規制要件を満たしたうえで相互に利用されることは、世界規模で開発される新薬の開発期間の短縮にもつながるといったメリットがある。そのためにも、国内外の臨床試験を相互に利用しうる臨床データパッケージを構築することは、今後の製薬産業にとって重要な課題であるといつて過言ではないだろう。

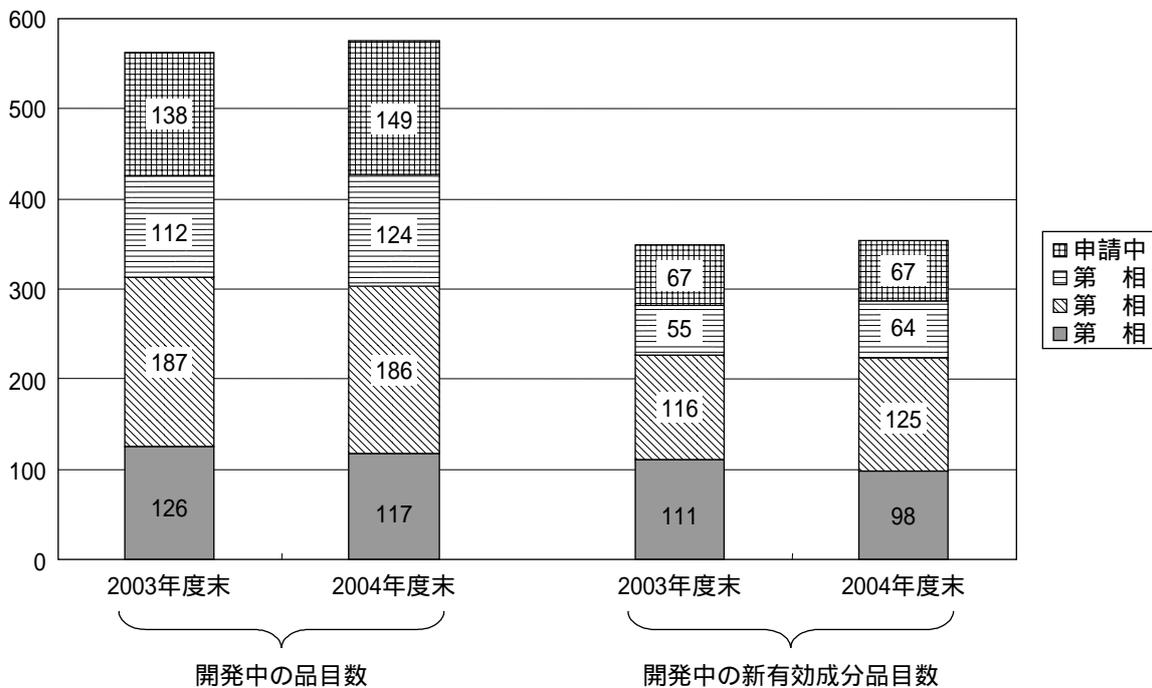
開発品目数にみる日本の新薬開発の現状

医薬産業政策研究所 主任研究員 安積織衛

治験の活性化に向けて、様々な取り組みがなされてきている。例えば、2003年に策定された全国治験活性化3カ年計画では、治験のネットワーク化の推進、医療機関の治験実施体制の充実等、患者の治験参加を支援する施策、企業における治験負担の軽減、臨床研究全体の推進がなされてきた。また、2005年には「治験のあり方に関する検討会」が設けられ、治験を取り巻く様々な課題を網羅的に洗い出すとともに、改善に向けての施策が打ち出されてきている。

それでは、現在、日本における新薬開発の状況はどのようになっているであろうか。本稿では、日本製薬工業協会が2005年7～8月に加盟企業¹⁾を対象として実施した活動概況調査の結果を基に、新薬開発の現状について分析した結果を示す。なお、本結果は個々の企業からの回答を基に算出しており、共同開発である場合は同一品目が複数回カウントされている可能性がある。

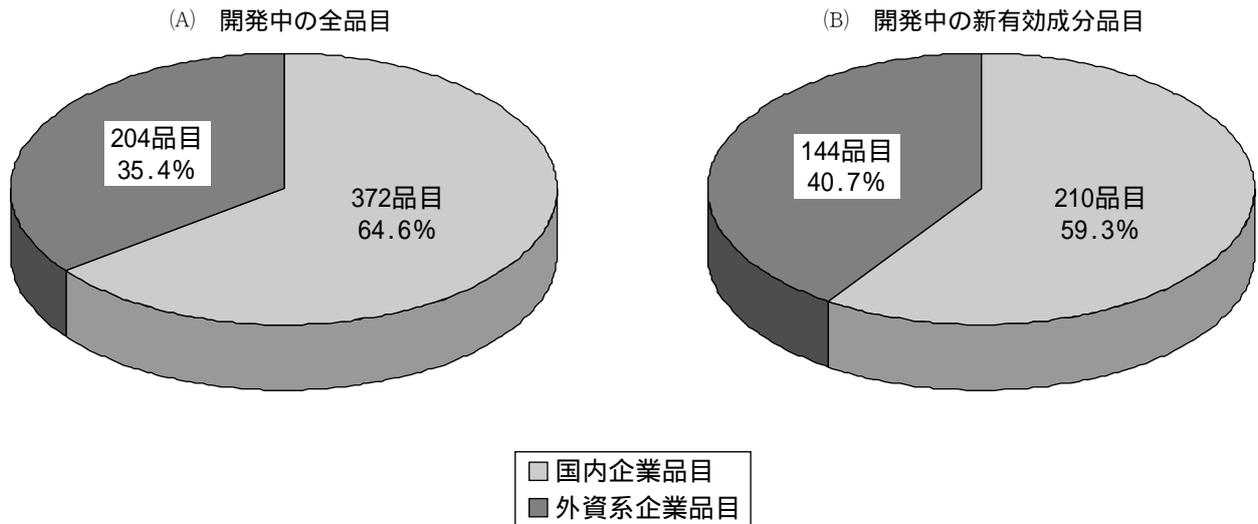
図1 日本における臨床開発中の品目数



回答社数：61社（ただし、第I相については57社）

1) 調査対象となった加盟企業数は77社（調査実施時点）

図2 開発中品目（2004年度末）における国内企業品目/外資系企業品目の比率



回答社数：国内企業47社、外資系企業14社

開発品目数はわずながら増加

国内で臨床開発が進められている品目数を図1に示す。効能追加等も含めた開発品目数は、2003年度末では申請中も含めて563品目であったが、2004年度末では576品目と若干増加し²⁾、なかでも第Ⅲ相以降で増加傾向がみられる。

新有効成分含有医薬品のみについてみると、2003年度末および2004年度末で、それぞれ349品目および354品目となっており、わずかながら増加している。開発段階ごとにみた場合、第Ⅱ相と第Ⅲ相の品目数が増加していた。

約4割を占める外資系企業品目

開発中の品目について、国内企業が開発している品目と外資系企業³⁾が開発している品目との比率をみてみよう⁴⁾。図2(A)に示すように、2004年度末の開発品目（576品目）のうち、国内企業品目が372品目（64.6%）、外資系企業品目が204品目（35.4%）を占めている。また、新有効成分含有医薬品に限ると（354品目）、国内企業品目および外資系企業品目は、それぞれ210品目（59.3%）およ

び144品目（40.7%）となり、外資系企業品目の比率が高まる（図2(B)）。

国内外同時開発、海外先行開発の比率が上昇

次に、国内企業の国内外における新薬開発状況についてみる。第Ⅱ相以降の開発段階にある新有効成分含有医薬品について、国内先行/国内外同時/海外先行の比率を図3に示す。回答が得られた国内企業45社について、2003年度末から2004年度末にかけて、若干ではあるが、「海外先行・海外のみ」と「国内外同時開発」の比率が上昇していることがわかる。2004年度末には「国内先行・国内のみ」の比率は50%を下回るようになっている。

また、上位12社⁵⁾に限ってみると、「海外先行・海外のみ」と「国内外同時開発」の比率は一層高まる。2004年度末時点で、「国内先行・国内のみ」の比率は38.9%にとどまっているが、「海外先行・海外のみ」と「国内外同時開発」の比率はそれぞれ38.0%、23.1%となっており、合わせて60%を超えている。

2) 2003年度末および2004年度末の両方について回答が得られた企業のみで集計

3) 外資比率50%超の企業

4) 品目のオリジンが国内企業か外資系企業かを必ずしも指してはいない。

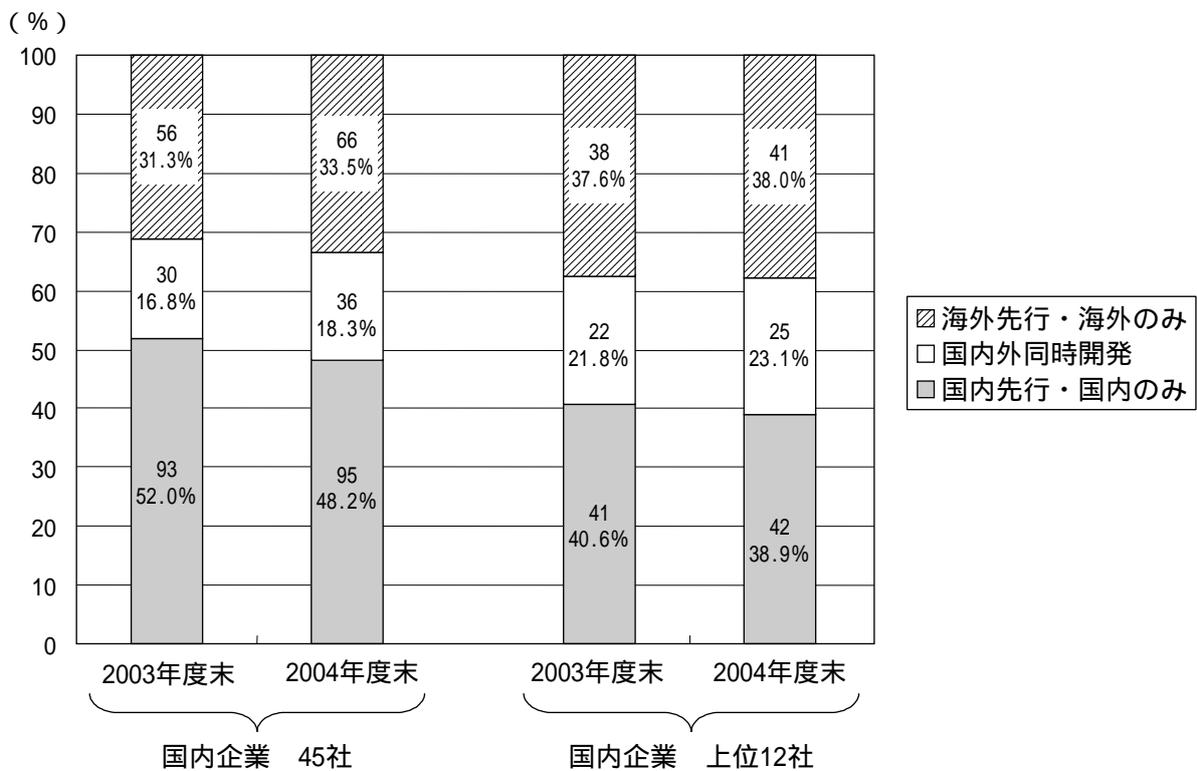
5) 東証一部上場で2005年3月期売上高が1000億円以上の12社：エーザイ、小野薬品工業、三共、塩野義製薬、大正製薬、武田薬品工業、田辺製薬、第一製薬、大日本製薬、藤沢薬品工業、三菱ウェルファーマ、山之内製薬

このように、国内企業の国内外における開発状況をみた場合、「海外先行・海外のみ」と「国内外同時開発」の比率が上昇している。特に上位12社の結果は、世界市場を見据えた日本企業の国際展開が進展しつつあることの表れとも捉えられる。なかでも、「国内外同時開発」の比率の上昇は、近年、国際同時上市を視野に入れた国際同時開発を目指す傾向が強まっていることを裏付ける結果と言える。「海外先行・海外のみ」の比率の上昇につ

いては、国際展開の一過程と思われるが、もしその理由が海外の臨床開発環境が国内と比較して良好であることや、国内医薬品市場が停滞していることなどにあるとすれば問題である。

患者に最先端の医薬品へのアクセスをもたらすとともに、医療の技術水準のレベルアップにもつながるといった治験の意義を考えた時に、国内の臨床開発環境の整備は引き続き大きな課題であり、今後の動向が注目される。

図3 国内企業の国内外における開発状況（新有効成分含有医薬品、第Ⅱ相以降）



日本における新医薬品の申請状況 - 2003年末と2005年末での比較調査結果 -

医薬産業政策研究所 主任研究員 山本光昭

日本における新有効成分含有医薬品（以下、新薬）の承認数は、過去3年間、年平均20品目に達していない¹⁾。その要因には、新薬候補物質が見つかりにくくなっていることや研究開発費の高騰等によるテーマの絞り込み等により、新薬の申請数そのものが減少していることが挙げられる。実際、この10年間の治験届出総数や新薬の初回治験届出数は減少傾向にある。

そこで、現在の申請中/申請準備中にある品目について調査した。2003年末にも同様の調査を行っているので、そのデータを更新したものと比較しながら、日本における新医薬品の申請状況について報告する。

調査方法と対象品目の選定

申請中の品目に関する個別情報は、審査当局側より公開されておらず、また、申請者側も全ては公表していないため正確には把握できない。そこで、データベース「明日の新薬」のCD ROM版（2004年1月）と、Web版（2006年1月上旬検索）を用い、申請中/申請準備中品目をリストアップした。これらの品目のうち、日本製薬工業協会加盟企業の協会への届出資料、製薬各社のホームページおよび広報発表資料、医薬品医療機器総合機構の承認情報（2004、2005年）を通じて確認できた品目を対象とした。なお、「明日の新薬」で把握で

きたものについても、上記情報にて確認できた品目は対象としている²⁾。

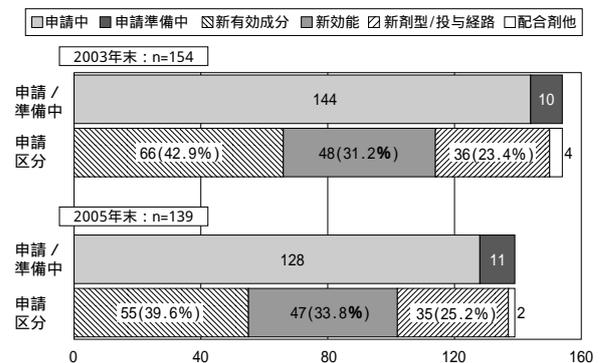
I. 新医薬品の申請状況

(1) 申請区分別品目数

図1は、2003年末と2005年末の申請中/申請準備中にある品目数と、申請区分別内訳³⁾を示したものである。申請中/申請準備中にある品目は、2003年末では154品目、2005年末では139品目で、この2期を比較すると15品目減少していた。

これを申請区分別にみると、2003年末では新薬は66品目、全体の42.9%を占めているのに対して、2005年末では55品目、全体の39.6%と、新薬の申請品目は数、構成比ともに減少している。その一方で、新効能と新剤型/新投与経路の品目では、ほ

図1 申請中/申請準備中品目数と申請区分別内訳（新医薬品）



1) 2003年15品目、2004年16品目、2005年18品目（出所：厚生労働省「薬務公報」）
 2) 2003年末品目には、企業側の公表・未公表に拘らず、2004年および2005年の医薬品部会に審議または報告され、承認された品目を加えている。
 3) 申請区分別のうち、用法・用量の変更と考えられるものは、新効能に含めた。また、新効能と新剤型/投与経路の区別については、剤型追加または投与経路の変更と考えられる品目は、申請効能に拘らず新剤型/投与経路とした。

II. 新薬の申請状況

次に、新有効成分、いわゆる新薬について着目し、申請状況から数年先にどのような新薬が登場してくる可能性があるのかみてみよう。

(1) 申請経過年別品目数（新薬）

申請中/申請準備中にある新薬は、2003年末には66品目、2005年末には55品目であったが、これを申請後の経過年別にまとめた（表2）。

注目される点は、2005年末は2003年末と比較し11品目減少しているが、直近2年間に申請された品目数の差も、2003年末の39品目から2005年末には27品目と、12品目減少している点である。申請から承認までの審査期間が短縮傾向にある⁵⁾ことから、現在臨床試験段階にある新薬が申請後比較的短期間で承認される可能性はあるものの、直近2年間に申請された品目数が減少していることは、今後数年間に日本で承認される新薬数の減少

を予想させ懸念がもたれる。

(2) 2003年末申請/申請準備中品目の承認・未承認状況（新薬）

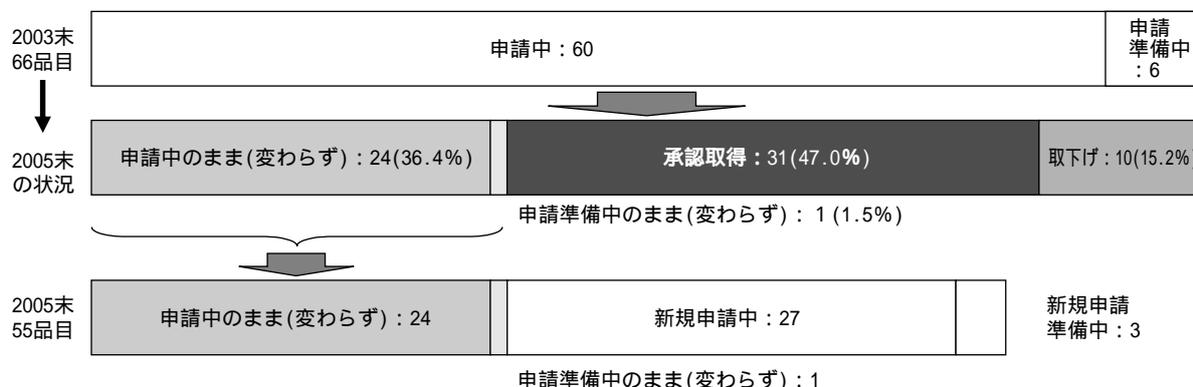
次に、2003年末に申請中/申請準備中にあった新薬66品目の承認状況をみてみよう（図4）。

2005年末までに承認された新薬は、全体の47.0%にあたる31品目⁶⁾であった。また、25品目は変化がなく、申請中または申請準備中のままであった。一方、この2年間に申請の取り下げが確認できた新薬は10品目で、全体の66品目に対して15.2%を占めている。前述のように、新医薬品全体での申請取り下げ品目は14品目であったことから、取り下げ品目の多くが効能追加や剤型追加ではなく、日本未上市の新薬であったことがわかる。

表2 申請後の経過年別内訳（新薬）

申請経過年		1年未満	1年以上	2年以上	3年以上	5年以上	7年以上	不明	準備中
2003末 n = 66	品目数	17	22	6	5	3	5	2	6
	構成比	29.3%	37.9%	10.3%	8.6%	5.2%	8.6%	-	-
2005末 n = 55	品目数	14	13	7	8	2	6	1	4
	構成比	28.0%	26.0%	14.0%	16.0%	4.0%	12.0%	-	-

図4 2003年末申請/申請準備中品目の承認・未承認状況（新薬）



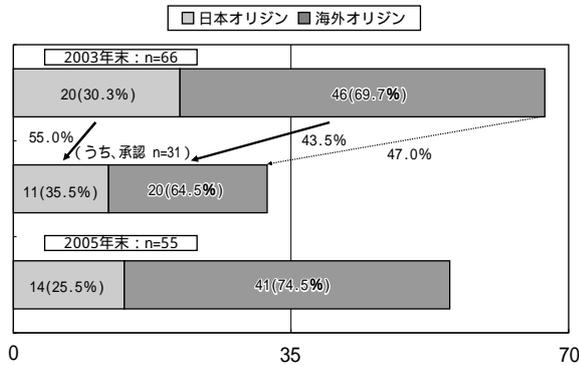
5) 医薬産業政策研究所「日本における新医薬品の承認審査期間と臨床開発期間」リサーチペーパー No. 30 2005

6) 2004年と2005年には合わせて34品目の新薬が承認されており、本調査と3品目差がある。これは、2003年末の調査時点で申請準備中の品目に入っていない、2004年以降に申請、2005年末までに承認、となった3品目である。

(3) 新薬のオリジン別にみた申請品目数

申請中/申請準備中にある新薬のうち、日本オリジンの品目はどれくらいあるのであろうか。図5は、新薬のオリジンを日本と海外に区分したもの

図5 新薬のオリジン別申請状況



である。

2003年末の66品目中、20品目(30.3%)が日本オリジン、46品目(69.7%)が海外オリジンの新薬であった。このうち、2005年末までに31品目が承認されており、日本オリジンが11品目(35.5%)、海外オリジンが20品目(64.5%)となっている。

一方、2005年末は55品目中、14品目(25.5%)が日本オリジン、41品目(74.5%)が海外オリジンとなっている。

2005年末は2003年末より11品目新薬の申請数が減少し、日本、海外オリジンともに減少しているが、構成比をみると、日本オリジンの新薬(14品目)は約5ポイント低下し、4分の1を占めるに過ぎない。2005年末までに承認された日本オリジンの新薬が20品目中11品目(55.0%)であったこ

表3 新有効成分の承認状況と今後の見込み

薬効群名	1994-2003 累計新薬数		申請中、準備中66品目の推定区分			1996-2005 累計新薬数		申請中、準備中55品目の推定区分		
	数	比率	数	比率	開発適応症	数	比率	数	比率	開発適応症
1 中枢神経系用薬(2を除く)	24	8.9%	9	13.4%	うつ病、てんかん他	22	9.4%	11	20.0%	総合失調症、てんかん、パーキンソン病他
2 解熱鎮痛消炎薬	6	2.2%	2	3.0%		3	1.3%	3	5.5%	
3 末梢神経系用薬	1	0.4%	0	0.0%		1	0.4%	1	1.8%	
4 眼科・耳鼻科用薬	12	4.4%	1	1.5%		10	4.3%	1	1.8%	
5 抗アレルギー用薬	12	4.4%	0	0.0%		7	3.0%	0	0.0%	
6 循環器用薬	46	17.0%	5	7.6%	高血圧、高脂血症他	35	15.0%	2	3.6%	
7 呼吸器官用薬	4	1.5%	2	3.0%		4	1.7%	1	1.8%	
8 消化器官用薬(9を除く)	10	3.7%	1	1.5%		8	3.4%	0	0.0%	
9 消化性潰瘍用薬	5	1.9%	0	0.0%		4	1.7%	0	0.0%	
10 ホルモン剤	5	1.9%	3	4.5%		5	2.1%	5	9.1%	不妊症、子宮内膜症、末端肥大症他
11 泌尿生殖器官用薬	5	1.9%	6	9.1%	過活動膀胱、前立腺肥大症他	6	2.6%	8	14.5%	過活動膀胱、前立腺肥大症他
12 外皮用薬	5	1.9%	1	1.5%		5	2.1%	0	0.0%	
13 代謝性医薬品	27	10.0%	12	18.2%	糖尿病、ファブリー病他	24	10.3%	8	14.5%	深部静脈血栓症、ファブリー病他
14 抗悪性腫瘍薬	28	10.4%	4	6.1%	各種がん治療	22	9.4%	3	5.5%	
15 放射性医薬品	4	1.5%	1	1.5%		2	0.9%	0	0.0%	
16 抗生物質	15	5.6%	3	4.5%		13	5.6%	0	0.0%	
17 化学療法剤(16を除く)	27	10.0%	4	6.1%	HIV感染症他	33	14.1%	1	1.8%	
18 生物学的製剤	14	5.2%	3	4.5%		11	4.7%	7	12.7%	ワクチン他
19 駆虫剤	3	1.1%	0	0.0%		2	0.9%	0	0.0%	
20 造影剤・その他の診断薬	13	4.8%	6	9.1%	各種造影剤他	11	4.7%	3	5.5%	
21 その他	4	1.5%	3	4.5%		6	2.6%	1	1.8%	
合計	270	100.0%	66	100.0%		234	100.0%	55	100.0%	

と、申請品目が全て承認されるわけではないこと等を勘案すると、今後承認される日本オリジンの新薬が増加傾向に転じるには十分な申請数とは言えないだろう。

(4) 新薬の承認状況と今後の見込み

表3は2003年末と2005年末の申請中/申請準備中品目について、薬効群を推定しまとめたものである。併せて各年末までの10年間の新薬数(薬務公報掲載の薬効分類別新薬承認数の累計)を示し比較している。

2003年末の66品目のうち、代謝性医薬品に該当すると予想される品目が12品目(18.2%、1994~2003年の10年間では10.0%)と最も多く、糖尿病用薬や、希少疾病であるファブリー病等の治療薬が開発されていた。次いで中枢神経系用薬が9品目(13.6%、同8.9%)、泌尿生殖器官用薬も6品目(9.1%、同1.9%)と多く、前者ではうつ病やてんかん等の治療薬が、後者では過活動膀胱、前立腺肥大症等の治療薬が開発されていた。

2005年末の55品目をみると、2003年末と同様

に、品目数は変動しているものの、中枢神経系用薬が11品目(20.0%、1996~2005年の10年間では9.4%)、代謝性医薬品が8品目(14.5%、同10.3%)、泌尿生殖器官用薬も8品目(14.5%、同2.6%)と、2003年末と同様にこれらの領域に申請数が多く集中している。特に、中枢神経系用薬では統合失調症治療薬の申請が新たに増加している。上記以外の薬効群では、生物学的製剤に7品目(12.7%、同4.7%)の申請があり、ワクチンの開発品目が多くみられた。また、ホルモン剤の申請数増加も著しい。

逆に、申請数が顕著に減少している薬効群としては、循環器用薬、化学療法剤、抗生物質等が目に留まる。特に、抗生物質⁷⁾については、2005年末で申請品目がない。

過去の新薬承認状況と、2003年末や2005年末での申請状況を薬効分類別に比較すると、今後数年間の傾向としては、従来よりも代謝性医薬品、中枢神経系用薬、泌尿生殖器官用薬、生物学的製剤およびホルモン剤の新薬が多く登場してくるものと推測される。

7) 日本標準商品分類⁽⁸⁷⁾では、合成抗菌剤は化学療法剤の中に分類されていることを留意する必要がある。

新薬へのアクセスにみる日本の課題 - 未上市製品の現状からの考察 -

医薬産業政策研究所 主任研究員 福原浩行

今年6月、第18回目のサッカーワールドカップがドイツで開催され、世界各地で予選を勝ち抜いた32か国がサッカー世界一の座を目指し競い合う。国際サッカー連盟（FIFA）のランキングによると、3大会連続で出場を決めた日本は205の国と地域のなかで15位（2006年1月時点）とアジアではもっとも上位にランクされている。

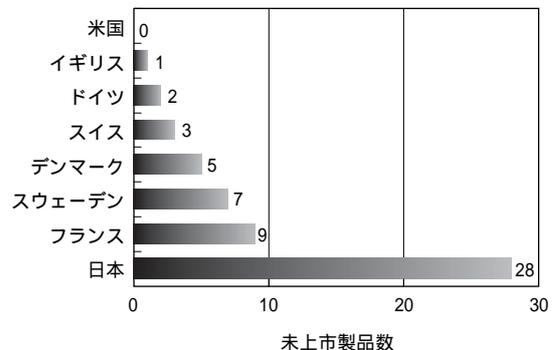
もし製薬産業界に世界ランキングがあったとしたら日本の製薬産業はどのくらいの位置にランクされるだろうか。新薬創出力という面では日本は世界でもかなり上位にある。図1は2004年世界売上上位100製品のうち、同一成分の重複および検査試薬を除いた95製品をオリジネーター国籍別に示したものである。日本は米国、イギリスに次ぐ製品数を創出しており、世界への貢献度は高い。

しかしながら、国民の新薬へのアクセスという観点からみると、日本は数少ない新薬創出国であるにもかかわらず、上位にあるとはいえない。政策研ニュース No.18(前号)にて、上述の95製品から1981年以前に上市されたものを除いた88製品の

うち日本では28製品が上市されておらず、世界売上上位医薬品の3割に日本国民がアクセスできていないという現状を報告した。図2に示すとおり、日本の未上市製品数は主な医薬品創出国のなかでは際立って多い。

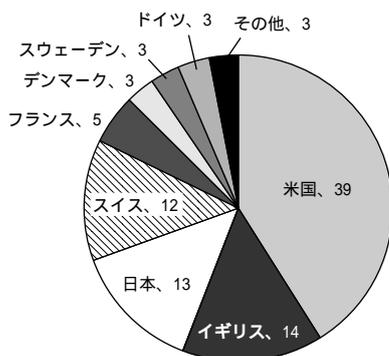
本稿ではこれら未上市製品についてさらに分析を進め、新薬へのアクセス改善へ向けた考察を試みた。

図2 未上市製品数



出所：IMS Lifecycle（転載・複写禁止）

図1 オリジネーター国籍別製品数



出所：IMS Lifecycle, Pharmaprojects（転載・複写禁止）

未上市製品の現況

日本未上市の28製品は、ほとんどの製品が既に世界中の多くの国々で上市されており、上市国数を平均すると調査対象66か国中51か国（中央値58か国）と8割近くの国々で既に上市済みである。

また、これら28製品の世界初上市から2006年1月までの期間を平均すると9.5年（中央値9.0年）であり、もっとも古い製品は約20年前に米国で上市され、調査時点で66か国中51か国において販売されている抗うつ薬であった。もっとも新しいものでも世界初上市から3年以上経過している。

これら28製品のうち22製品は国内での開発が進められており、未上市製品の多くについて製薬企業は国内で上市する意図を持っていることがわかる。これら22製品のうち15製品は国内で既に承認申請されており、そのうち2製品は最近承認されており、近く販売が開始されると予想される。

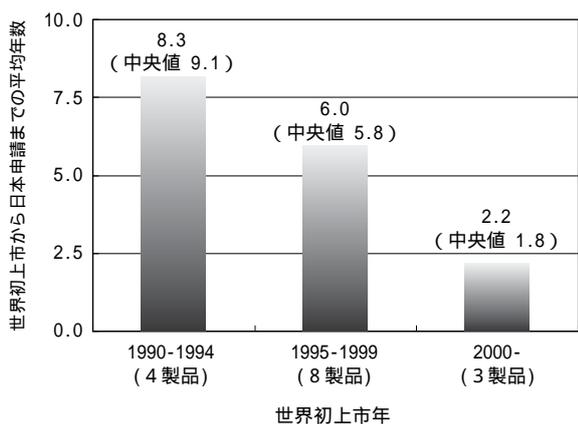
国内承認申請までの期間と申請以降の期間

既に国内で承認申請されている15製品について、世界初上市から現在までの期間をふたつに分けて考察する。ひとつは承認申請までの期間、もう一つは承認申請以降の期間である。

承認申請までの期間は、製薬企業による日本での開発開始時期および開発期間が大きく影響していると推測されるが、世界初上市から国内申請までの期間を平均すると5.8年（中央値5.6年）であった。

図3はこの期間を世界初上市時期別に分けて平均値を算出したものである。世界初上市年が新しい製品ほど国内申請までの期間が短い傾向がみられる。この背景には国内外の製薬企業のグローバル化によるインフラ整備やICHの進展等に伴う規制の国際的整合化等の要因の影響が考えられ

図3 日本申請までの期間（日本申請済15製品）



出所：IMS Lifecycle（転載・複写禁止）

注）日本未上市で開発中の22製品のうち7製品は臨床試験あるいは申請準備中の段階であり、これらの製品が申請されると、日本申請までの期間の平均値（および中央値）はさらに大きくなると予想される。7製品の世界初上市時期の内訳は、2000年以降が3製品、1995 - 1999年が1製品、1994年以前が3製品（1990年より前に初上市された2製品を含む）である。

る。

また、承認申請以降の期間には当局による審査や製薬企業の追加資料作成等に要する期間の影響が大きいと思われる。15製品のうち3分の1にあたる5製品は申請から既に3年以上が経過しており、なかには10年以上前に申請された製品もある。

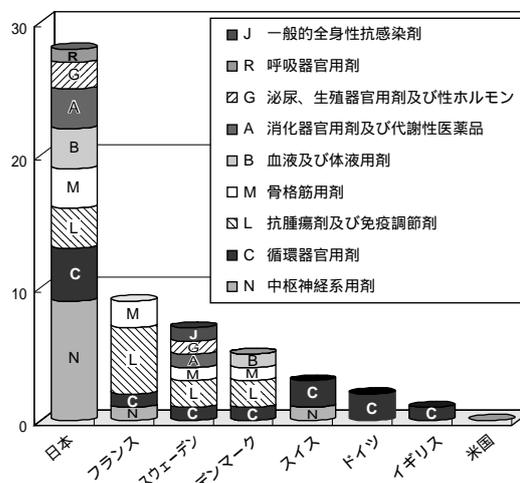
今後、国内での承認申請までの期間および申請後の承認までの期間をいかに短縮させられるかは、製薬企業および審査当局に課せられた課題である。

多い中枢神経系領域の未上市製品

図4は各国の未上市製品数をATC大分類別に比較したものである。日本における未上市製品について特徴的なのは中枢神経系用剤（ATC大分類N：該当製品の主な適応症は、うつ病、てんかん、統合失調症）の割合が大きいことである。

日本市場において、この領域の医薬品は、欧米と異なる治療体系や日本独特の文化的要因により、国内での治験の実施が困難で、需要もそれほど大きいと認識されていなかったことが背景にあると考えられる。また、この領域の国内での需要が再認識されてきても、上市後年数が経ち既に安価となった薬剤を対照として類似薬効比較方式によって算定される薬価や、残り少ない独占的販売期間等、上市が遅くなることで事業性に負の影響を及ぼす要因も想定され、このことが日本におけ

図4 各国未上市製品（ATC大分類別）



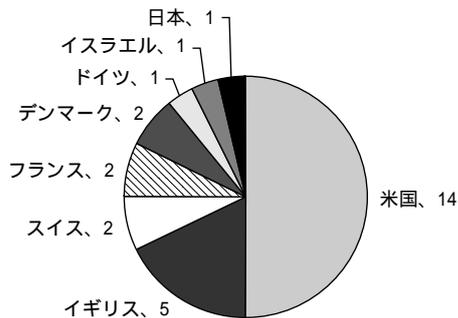
出所：IMS World Review 2005（転載・複写禁止）

る上市のさらなる遅延につながっている可能性もある。

日本国民の医薬品アクセス改善にむけて

図5は未上市28製品をオリジネーター国籍別に集計したものである。日本オリジン製品の比率が小さく、日本企業は母国市場における製品の上市を開発当初から視野に入れていることを示している。

図5 オリジネーター国籍別日本未上市製品数



出所：IMS Lifecycle , Pharmaprojects (転載・複写禁止)

ただ最近、国内企業にとって伸び悩む国内市場よりも海外市場において可能な限り早く上市することの重要性が一層増しており、グローバル開発体制の整備とも相まって、海外先行型あるいは国内外同時型の開発戦略をとるケースが増加してい

る¹⁾ことに留意する必要がある。もし仮に、海外先行型がさらに増加する一方で、国内での治験が困難で、かつ日本での承認申請時に外国臨床試験データが効率的に活用されないような場合には、国内企業ですら国内での上市を早めようとしにくい事態が起こることも懸念される。

近年、東南アジアの国々などで、鳥インフルエンザのヒトへの感染が確認され、新型インフルエンザの世界的な流行の可能性が危惧されている。病気の脅威に国境はない。一方で、同じ成分の医薬品でも、住んでいる国によって国民の医薬品へのアクセスは異なる。

現在、日本には世界中のモノがあふれ、あらゆるモノに対するアクセスは比較的良い。しかし、医薬品に関しては他の先進国に比べ、日本国民のアクセスは改善の余地が大きい。改善のための重要な鍵となるのは、国内治験の活性化、日本人での治験データを補完する海外データの活用、開発に対するインセンティブとなり得る薬価算定方式等といった課題である。今後、産業と行政が一体となって、日本国民の新薬へのアクセス改善にむけた環境整備へのさらなる取り組みを進めることが必要である。

1) 医薬産業政策研究所「開発品目数にみる日本の新薬開発の現状」政策研ニュース No.19 2006

長期的・幅広い視点での議論が求められる 薬価制度改革

医薬産業政策研究所 主任研究員 藤原尚也
 医薬産業政策研究所 主任研究員 笹林幹生

2006年度薬価制度改革に関する議論

わが国の薬価制度は、医療保険から給付される医薬品の公定価格を定める制度であるが、単に個別の医薬品の価格水準の問題にとどまらず、医薬品市場の規模や製薬産業の国際競争力を左右し、ひいては国民の新薬へのアクセスにも影響を及ぼす重要な制度のひとつである。したがって、薬価制度のあり方を考える上では、制度改革が及ぼす影響について、国民、政府、製薬産業それぞれの立場から、長期的かつ幅広い視点に立って議論することが求められる。しかしながら、2006年度の薬価制度改革を振り返ると、短期的な財政面への影響を中心に議論が進められ決着したとの印象は否めない。

表1に2006年度薬価制度改革に関する議論の流れをまとめた。2005年4月時点では、クレストール10mgの薬価収載の保留問題を受けて、2006年度の薬価制度改革は抜本的な改革を行うことで合意していた。製薬産業は、薬価制度改革論議に参画すべく、7月27日の薬価専門部会において、製薬企業が申請した価格をベースに薬価について協議するという新たな仕組みを提案した。

しかしながら、9月11日の衆議院議員総選挙の影響もあり、その後、抜本的な薬価制度改革に関する議論は十分に行われぬまま、10月5日の薬価専門部会を経て、11月18日には、「次期薬価制度改革の骨子（たたき台）」をもとに、長期収載品の薬価引き下げ方式と頻回薬価調査・薬価改定を中心に議論が進められた。そして、その後も、財政対策に重点が置かれた議論が行われ、12月16日の薬価専門部会において、長期収載品の特例引き下

げ率の拡大等を柱とする制度改革案が了承された。あるべき薬価制度の姿について本質的な議論が十分になされぬまま、わずか1～2ヶ月で議論が行われ、結論が出されたといえる。

本稿では、2006年度薬価制度改革が、長期的な医薬品市場の規模、薬剤費の国庫負担と税収、また、製薬産業の研究開発投資に与える影響について3つの試算を交えながら考察する。

表1 2006年度薬価制度改革に関する主な議論

中医協薬価専門部会	
05.4.20	2006年度は抜本的な薬価制度改革を視野に入れ議論することで合意
05.7.27	製薬産業からのヒアリング及び事務局から「制度見直しを行うに当たっての論点（案）」が提出。既収載品の算定方式を優先的に議論、新薬の算定方式は時間をかけて議論すべき
05.10.05	「制度見直しを行うに当たっての論点（案）」の修正版が提出
05.11.18	「薬価制度改革の骨子（たたき台）」をもとに、長期収載品の薬価引き下げ方式と頻回薬価改定を中心に議論
05.11.30	長期収載品の薬価引き下げ案が議論の焦点に
05.12.16	「薬価制度改革の骨子（案）」がほぼ原案通り了承

医薬品市場の将来推計

2006年度薬価制度改革では、新薬の薬価算定に関して類似薬効比較方式における補正加算の要件緩和や加算率の引き上げが行われることが決定された。その一方、既収載品の薬価算定に関しては、長期収載品の特例引き下げ率が拡大されることとなった。これは、新薬の薬価算定上の評価を高めることにより、革新的な新薬の開発インセンティブを高める一方、長期収載品の薬価引き下げにより薬剤費全体の適正化を図ることが目的と考えられる。

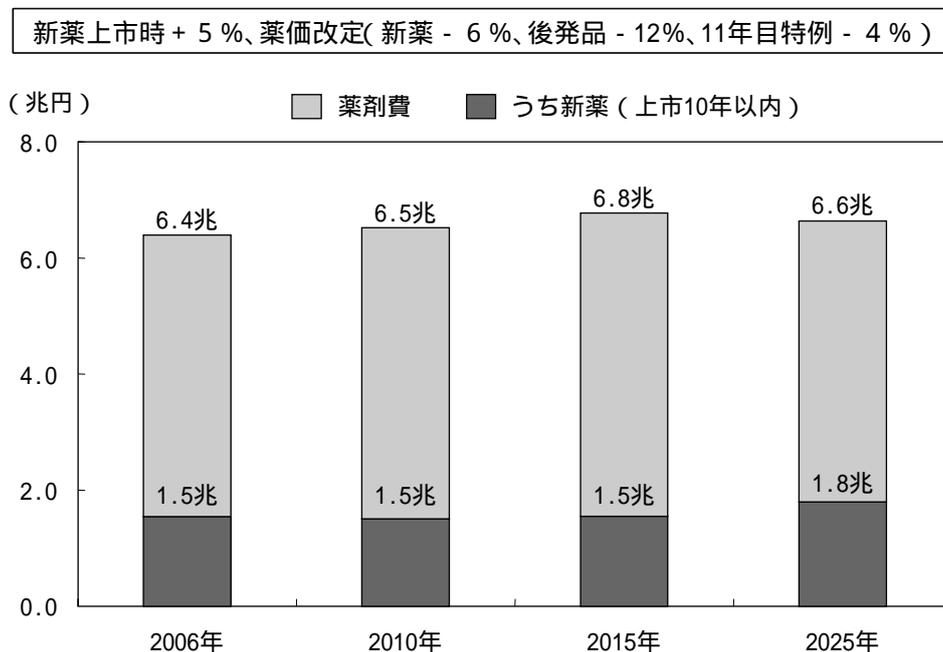
それでは、これらの制度改革によって国内医薬品市場はどのように変化するのであろうか。新薬収載時の薬価が現状より5%高くなる一方、既収載品については通常薬価改定と長期収載品の特例引き下げが今後も継続されると仮定し、国内医薬品市場に及ぼす影響を試算した。試算に際しては、「社会医療診療行為別調査」(厚生労働省)か

ら推計した薬剤費をベースとし、人口動態、受診率、薬価改定、新薬上市数の変化等の影響を加味したモデルを作成した。

図1に試算結果を示した。前述の前提条件のもとでは、国内医薬品市場は、2006年6.4兆円から2025年6.6兆円へとほとんど成長しないと予測される。また、上市10年以内の新薬の市場規模についてみると、2006年の1.5兆円から、2025年に1.8兆円へとわずかに成長するものの、市場の構成にさほど大きな変化はみられない。つまり、現状より5%程度新薬の薬価を引き上げたとしても、市場の成長は限られている。

革新的な新薬の開発インセンティブが高まるような市場を築いていくためには、新薬の薬価算定上の評価をさらに一段と向上させていくことが必要と考えられる。

図1 将来の国内医薬品市場に関する試算



前提条件

薬価に関する前提

- ・新薬収載時の薬価は、補正加算の要件緩和・加算率引き上げにより現状より5%高くなると仮定
- ・既収載品の薬価改定は、2年毎に先発品は6%、後発品は12%の引き下げ
- ・長期収載品特例引き下げ率8%拡大に伴い、上市11年目の製品を4%引き下げ(11年目製品の半数が対象と仮定)

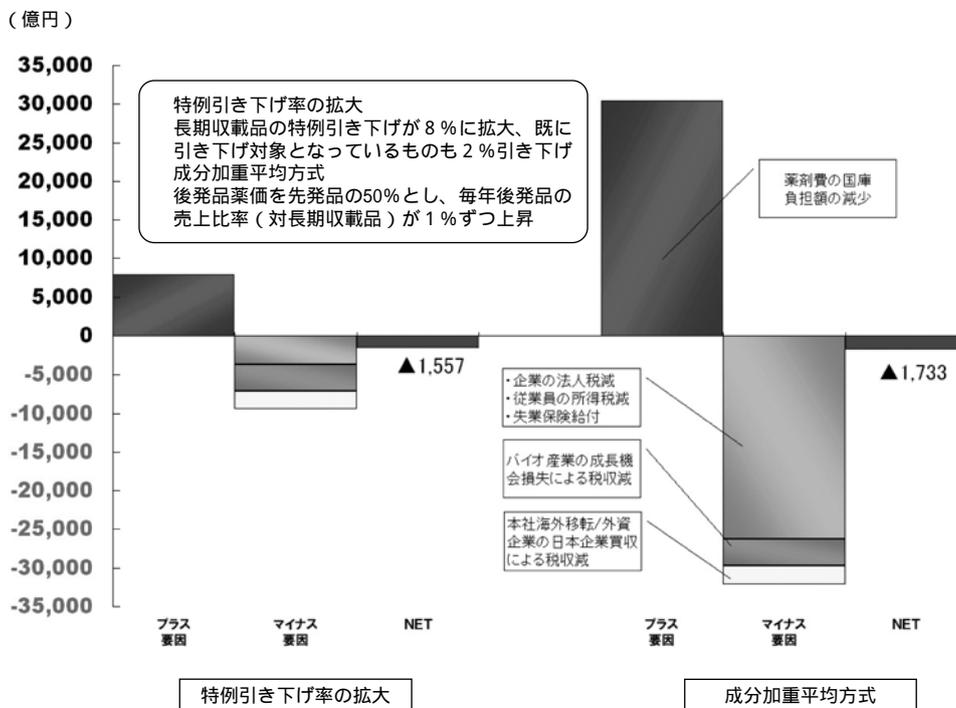
長期収載品の薬価引き下げが財政に与える影響

薬価制度改革にあたっては、短期的な国庫財政への影響のみならず、製薬産業・関連産業からの税収や雇用など幅広い視点で捉える必要がある。そこで、2006年度薬価制度改革の大きな柱のひとつである長期収載品の特例引き下げ率の拡大や、引き続き検討事項となった成分加重平均方式が、長期的な薬剤費の国庫負担額と製薬産業・関連産業からの税収に与える影響について試算した。なお、ここでは、新薬が新たに上市される影響については考慮せず、長期収載品の薬価引き下げが及ぼす影響についてのみ試算した。

試算結果は次の通りである。まず、長期収載品の特例引き下げ率の拡大は、薬剤費を2015年までの累計で3.1兆円減少させる効果を有する。国庫財政は0.8兆円プラスとなるが、製薬産業の収益損失やバイオ産業の成長機会損失による税収減は0.9兆円となり、約1,600億円マイナス効果が上回る。

一方、成分加重平均方式は、薬剤費を2015年までの累計で11.9兆円減少させる効果を有し、国庫財政には3.0兆円プラスとなる。しかし、製薬産業やバイオ産業の収益損失、成長機会損失による税収減は3.2兆円となり、約1,700億円マイナス効果が上回る。

図2 長期収載品の薬価引き下げによる影響の試算（2006 - 2015）



前提条件

- 長期収載品の薬価引き下げ
- ・特例引き下げ率の拡大：長期収載品の特例引き下げが8%に拡大、既に引き下げ対象となっているものも2%引き下げ
 - ・成分加重平均方式：後発品薬価を先発品の50%と仮定し、毎年後発品の売上比率（対長期収載品）が1%ずつ上昇
- 影響を与える要因
- ・薬剤費減少分の25.6%国庫負担額が減少
 - ・製薬企業の収益損失に伴い法人税が減少（経常利益に占める法人税の比率30%）
 - ・製薬企業の収益損失に伴い従業員は毎年5%削減、失業保険の給付対象（所得税23.7万円/年、失業保険21万円/人）
 - ・バイオ産業（主にベンチャー企業）の税収が減少（今後10年間成長しないと仮定）
 - ・日本企業の海外移転、あるいは外資企業の日本企業買収により、法人税が減少（2010年より）

つまり、長期収載品の薬価引き下げは、2案とも、薬剤費の国庫負担額を減少させる効果を有するものの、2015年までの累計で見ると、製薬産業・バイオ産業の収益損失、成長機会損失による税収減が上回り、財政にはマイナスの影響を及ぼすことがわかる(図2)。加えて、長期収載品の薬価引き下げは、薬剤費を大幅に減少させる効果もことから、新たに上市される新薬の評価を高め、新薬の市場を拡大しない限り、医薬品市場全体が縮小してしまうことになりかねない。

研究開発投資に与える影響

長期収載品の薬価引き下げは、製薬産業の収益圧迫を通じて、研究開発投資の減少をもたらすことが考えられる。図2と同様の前提条件のもと、長期収載品の薬価引き下げが研究開発投資に与える影響について試算してみよう。

長期収載品の特例引き下げ率の拡大により、製薬企業の売上高は減少するため、研究開発費の対売上高比を維持(14%)したとしても、2015年までの累積で、研究開発への投資は4,317億円減少することになる。

さらに、引き続き検討課題となった成分加重平均方式が実施されると、研究開発投資は2015年までの累積で、1兆6,619億円の減少となる。これは東証一部上場製薬企業31社の約2年分の研究開発費に相当する(平成17年3月期では8,335億円¹⁾)。

このように、長期収載品の薬価引き下げは製薬企業の売上高の減少を招き、それに伴い、研究開発への投資が減少することが予想される。このことは、新薬創出機会の損失を招き、ひいては、患者の新薬へのアクセス悪化につながる。さらに、研究開発投資の減少は、日本の創薬研究基盤の喪失を招き、それにより、ライフサイエンス研究の地盤沈下につながる危険性もある。

視野の広い議論を早急に

今回の試算結果から、①新薬の薬価算定上の評価を大幅に向上させない限り、国内医薬品市場の成長は中長期的に見込めないこと、②新薬の評価向上なしに長期収載品の薬価引き下げのみが行われた場合、財政的にもマイナスの影響を及ぼすばかりでなく、製薬産業・バイオ産業の研究開発活動を停滞させることにより新薬創出数を減少させる可能性があることが示唆される。

薬価制度改革にあたっては、短期的な財政対策のみならず、製薬企業の研究開発意欲を高め、新薬創出を促すような仕組みが求められる。つまり、新薬の評価が適正に行われ、有用な新薬を創出した企業に更なる研究開発へのインセンティブを与えるような薬価制度が望まれる。2006年度改定については決着したが、薬価制度のあり方を含めて新薬創出を促すための環境整備についての全体的な議論を、早急に開始することが必要であろう。

1) 医薬産業政策研究所「平成17年3月期連結決算の概要」政策研ニュース No.17 2005

C 型肝炎ウイルス持続感染者に対する薬物療法 - インターフェロン療法の普及とその現状 -

久留米大学医学部 消化器疾患情報講座 助教授 長尾由実子
久留米大学医学部 消化器疾患情報講座 教授 佐田 通夫
医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 史雄
医薬産業政策研究所 主任研究員 野林 晴彦
医薬産業政策研究所 前主任研究員 川上 裕

優れた新しい医薬品や薬物療法は、広く医療現場に普及し患者に用いられることによって、初めて大きな価値を持つ。しかし、それらが普及していくのは、必ずしも容易なことではない。

人口動態統計によれば、2003年時点で日本人の死因のトップは悪性新生物(がん)によるもので、その数は年々増加の傾向にある。1990年頃までは胃がんがトップを占めていたが、最近では肺がんや肝がんの増加が目立っている。わが国では、2003年に第3次対がん10ヵ年総合戦略が策定されるなど、これらのがんの予防や治療法の開発・普及が唱えられている。

肝がんと肝炎ウイルス

日本における肝がん患者は3万人を超えている。その死亡率は他のアジア諸国とほぼ同等だが、欧米と比較するとかなり高い水準にある¹⁾。この主な原因はB型あるいはC型肝炎ウイルス(それぞれHBV、HCV)といわれており、これらのウイルスに感染した患者は、将来肝がん発症のリスクを背負うことになる。

日本では肝がんの原因の約80%はHCVの持続感染に起因するものである。HCVに感染した場合、そのまま放置すると70%前後が持続感染の状

態となり、さらに慢性肝炎へと進展する。その後20~30年を経て、さらにその半数が肝硬変、肝がんへと進展する。

かつては、持続感染したHCVを排除する手段はなく、慢性肝炎へ進行すると殆どの場合は自然治癒が望めず、肝がんへの進行を阻止することもできなかった。しかし、1980年代後半になり、HCVを患者の身体から排除し、肝炎の治癒、あるいは肝硬変への進展や肝がん発症に対しての抑制効果をもたらす画期的な薬剤として、インターフェロン(IFN)が使われはじめた。当初は、B型慢性肝炎だけの適応であったが、1989年にHCVが発見され、1992年にはC型肝炎の治療薬としても使用されるようになった。また、2001年には経口抗ウイルス薬リバビリンとIFNの併用、2003年には効果の持続性に優れるペグインターフェロンなど新たな治療法が保険適用とされており、これらの治療によるウイルス駆除例や肝炎鎮静例では、肝線維化の改善、肝がん発生の抑止、さらに生命予後の改善が明らかにされるなど治療成果をあげている。

現在わが国では、HCVに持続感染している人は、150万人以上存在すると推測されている。HCV持続感染者(HCVキャリア)は、自覚症状がない

1) 国立がんセンター「がんの統計'05」における2001年の肝および肝内胆管の悪性新生物による死亡率(人口10万人当たり)は、日本で男性38.3、女性16.7、以下それぞれ米国:5.8、3.4、イギリス:2.0、0.8、フランス:13.9、3.1、ドイツ8.2、5.0、中国35.7、14.9、韓国32.5、10.0となっている。

ことが多いため、感染していることを自覚しないままに慢性肝炎から肝硬変や肝がんに進展する例が多くみられ、適切な時期に治療を受ける機会のない感染者が存在することが問題となっている^{2,3)}。そのため、厚生労働省では、平成14年度より「C型肝炎等緊急総合対策」の一環として、地域住民を対象とした「肝炎ウイルス検診（HCV並びにHBV）を開始した。この検診には、40歳から70歳までの老人保健法に基づく健康診査の受診者に対し5歳刻みに実施する節目検診と、過去に肝機能異常を指摘されたなど、早期に検査を受ける必要のある人を対象とした節目外検診⁴⁾がある。

普及していないインターフェロン（IFN）療法

IFNがC型肝炎の治療薬として承認されてから13年が経過している。IFN療法は、インフルエンザ様症状やうつ症状が発現しやすいなどの副作用が伴うことによる制約があるものの、徐々に製剤の改良や治療法の改善が図られ、有効性が向上し、使用し易くなった結果、現在ではC型慢性肝炎の第一選択薬として肝臓専門医では高く評価されるに至っている。

ところが、平成15年度のアンケート調査から得られた全国調査（節目検診、節目外検診）によると、HCV陽性で要精密検査者20,364名のうち二次医療機関へ受診した者7,769名の中で、何らかの治療を受けた者の割合は24%であり、このうちIFN治療が行われた割合は13%であったと報告されている。約半数は専門医への受診をしておらず、専門医への受診率向上が課題と考えられている⁵⁾。

現在われわれが行っている調査では、ある地域のHCV感染患者と医師を対象にアンケートを実施し、IFN療法が医療現場にどの程度普及してい

るのか、患者と医師とのIFN療法に対する認識はどの程度違いがあるのか、そしてあるべき治療と現実の間にギャップを生んでいる要因は何かを明らかにしようとしている。

本アンケート調査は現在実施中の段階にあるが、2006年1月6日までに回答の得られた患者および医師108例分のデータから、医療現場におけるIFN療法の実状の一部を紹介したい。

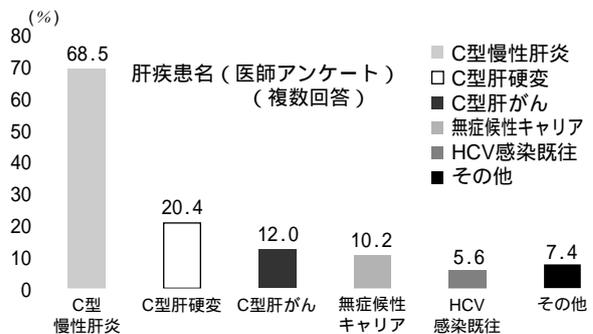
調査の対象と方法

ある地域の医療機関8施設（診療所7、病院1）において、通院患者の中でHCV感染者とその患者を診療している医師に対してそれぞれアンケート調査を実施した。

調査項目としては、患者、医師それぞれに、①患者背景、②IFN療法について、③IFN療法を行わなかった場合はその理由、などを尋ねている。

この度集計した段階では、対象患者108名の通院先は、診療所102名、病院6名であり、年代別では、約7割が60歳以上であった。図1に示すように、診断名はC型慢性肝炎が7割近くを占めていた。

図1 対象患者の診断名



2) 厚生労働省「C型肝炎について（一般的なQ&A）」(2003年8月)(改訂V版)

3) 厚生労働省「C型肝炎対策等の一層の推進について」(2005年8月2日)C型肝炎対策等に関する専門家会議

4) 節目外検診：上記以外の節目検診の対象とならない者のうち、以下の人に対して実施する検診

- ・過去に肝機能異常を指摘されたことのある者

- ・広範な外科的処置を受けたことのある者又は妊娠・分娩時に多量に出血したことのある者であって定期的に肝機能検査を受けていない者

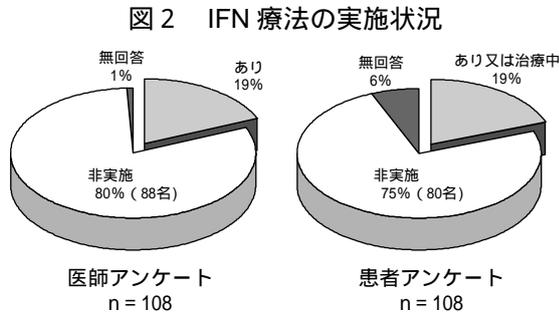
- ・基本健康診査の結果、ALT（GPT）値により要指導とされた者

5) 沖田極「厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）肝炎ウイルス検診要精密検査者の二次医療機関への受診状況に関する全国調査」

これまでの集計結果

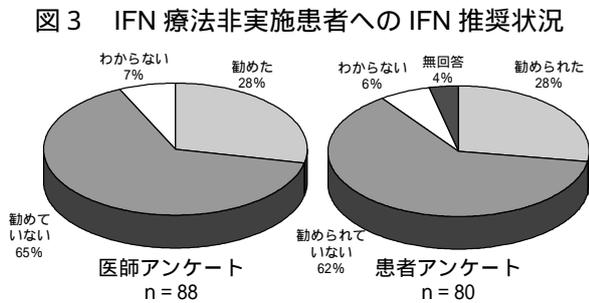
(1) IFN 療法の実施状況

IFN 療法については、図 2 に示されるように、多くの患者で実施されていなかった。



(2) IFN 療法の推奨について

多くの患者に IFN 療法は実施されていなかったが、背景にどのような経緯があったのだろうか。図 3 は、IFN 非実施患者に対する、医師から患者への IFN 療法の推奨状況を示したものである。これによると、6 割以上の患者に対し、医師は IFN 療法を勧めていなかった。



また、図 4 には、IFN 療法を受けていない患者が、IFN 療法を推奨された際にどのような判断をしたかを示している。ここでは、IFN 療法が勧められているにも拘らず、8 割を超える患者が受療を断っていた。なお、IFN 療法を受けた患者については医師からの推奨の有無を尋ねていないが、これらの患者は推奨を受けこの治療を受けるに至ったと考えられ、これを併せて集計すると、IFN 療法を

断った患者は、それを勧められた患者全体の 4 割強であった (図 5)。

図 4 IFN 療法推奨に対する患者の判断 (IFN 療法非実施患者のみ)

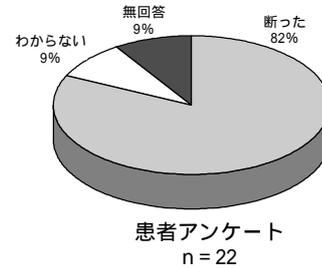
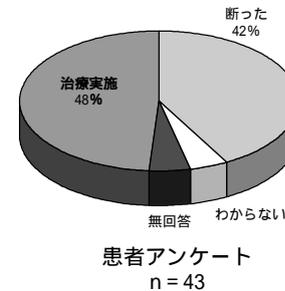


図 5 IFN 療法推奨に対する患者の判断 (IFN 療法実施者を含めた場合)



今後の集計・解析に向けて

以上はあくまで途中経過であり、今後回収が進む予定の病院 (専門医) による回答があまり反映されていない。しかし、現時点まで得られたデータからも IFN 療法を実施された患者は少ないこと、また多くの場合、医師からも勧められていないことが明らかになっている。今後さらに集計を進め、何故医師が IFN 療法を勧めなかったのか、何故患者は勧められても断ったのか、IFN 療法についての理解が医師と患者の双方において進んでいるのか、などについて、医師が専門医か一般医か、患者の診断名は何か、といった様々な属性別分析も加えることにより、解析していく。新しい医薬品や薬物療法が普及しにくい原因を考察し、その対応策について何らかの示唆が得られるのではないかと考える。

バイオ医薬品の開発動向

医薬産業政策研究所 主任研究員 池田隆文

これまで治療満足度の低かった疾患に対して、高い効果を持つ安全で質の高い医薬品が待ち望まれている。なかでも、90年代以降の生命科学の急速に進歩した研究・技術の成果を取り込んだゲノム創薬への期待は大きい。特にバイオ医薬品¹⁾は、低分子化合物中心であったこれまでの薬物療法の選択肢を広げるものとして注目されている。

成長するバイオ医薬品

新規有効成分含有医薬品（新薬）をバイオ医薬品、低分子医薬品および天然物医薬品に分類し、開発・上市状況²⁾の比較を3つの段階に分けて行ったものが図1である。すでに上市された医薬品においても、20%強がバイオ医薬品に分類される。また、開発段階が初期であるほどその比率は高まり、フェーズⅠおよびⅡでは全体の約30%に達し

ており、市場におけるバイオ医薬品比率は今後さらに高まるものと予測される。

図2は、バイオ医薬品について開発・上市状況²⁾をその種類ごとに表示したものである。タンパク関連製剤（抗体、遺伝子組み換えタンパク、その他タンパク関連の合計）は、どの段階においても約6割を占め、他に核酸、ペプチド、予防ワクチン（ウイルス由来）血液や細胞を基にした医薬品（図中ではその他に含まれる）がある。

今後さらに成長が期待される抗体医薬品

タンパク関連製剤の内訳（図2）をみると、上市されているものでは遺伝子組み換えおよびその他タンパク関連製剤が大半を占めているが、開発の初期段階では、抗体医薬品の占める比率が高くなっている（283個中119個）。

図1．新薬の開発・上市状況²⁾

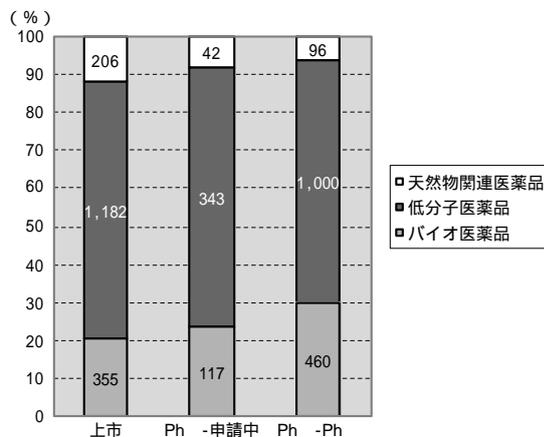
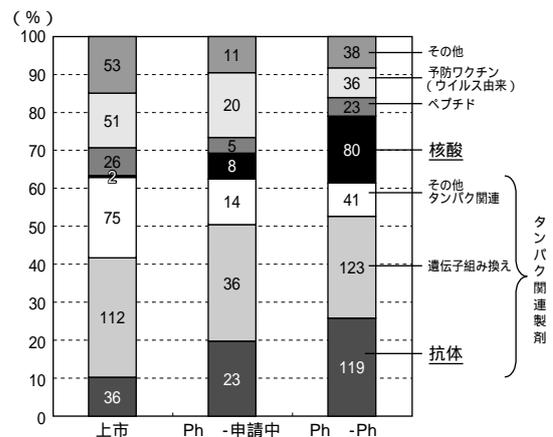


図2．バイオ医薬品の種類別の開発・上市状況²⁾



1) ここでいうバイオ医薬品とは Pharmaprojects で Biological (BI) に分類されているものすべてを含み、血液、組織から調整したものから遺伝子組み換え等にいたるものすべてを指す。
 2) Pharmaprojects を用いた調査結果に基づく。全世界で最も開発段階が進んでいるステージごとに、2005年末現在開発中または上市の新薬を集計している。

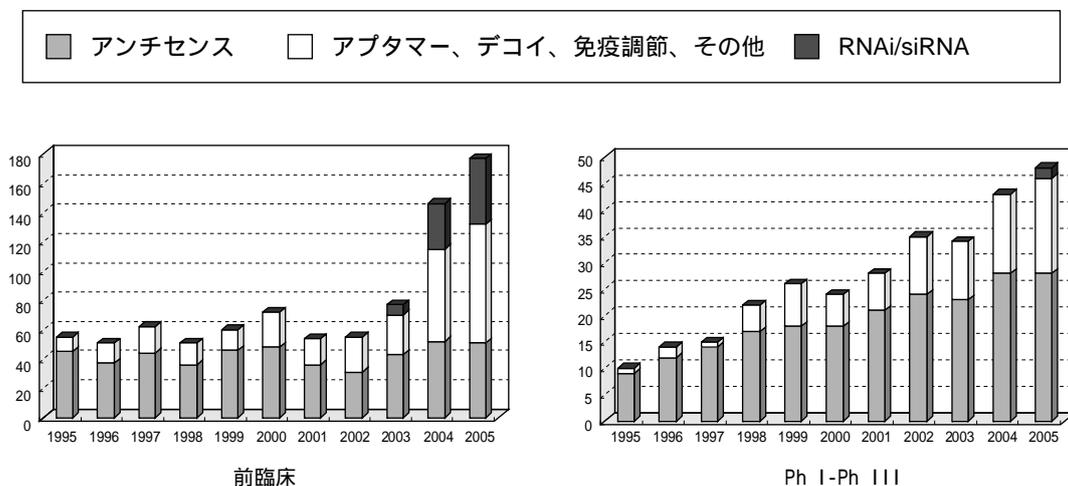
開発中の抗体医薬品は、安全性の更なる向上を意図して、ヒト化抗体、そして完全ヒト抗体へとターゲットが変化してきている。Reichert ら³⁾によると、フェーズⅡおよびⅢでのヒト化抗体比率はそれぞれ39%、47%で完全ヒト抗体を上回っているが、フェーズⅠでは完全ヒト抗体が43%に達しており、ヒト化抗体(24%)を逆転している。また、治療上の効果・効能の改善だけでなく、製造コストが高いという課題を解決するための技術研究も進められている。

製品化され始めた核酸医薬品

抗体医薬品と並らんで、最近、フェーズⅠ、Ⅱの化合物数が増加しているものに核酸医薬品⁴⁾がある。核酸医薬品は、疾患遺伝子そのものを抑制するものから、疾患因子となるタンパク質を不活性化するものまで作用機序の幅が広く、多様なアプローチが可能で、様々な疾患領域での検討が行われている。

核酸医薬品の前臨床および臨床開発品数の年次推移を見たのが図3である。mRNAから疾患因子となるタンパク質への翻訳過程を抑えるアンチセンスがこの10年間主流である。この他に、DNAからmRNAへの転写を阻害する核酸デコイ、疾患因子となるタンパク質を抗体のように捕獲するアプタマー、抗原提示細胞または免疫細胞に直接働きかける免疫調節(賦活あるいは抑制)物質などがある。また最近では、mRNAそのものを分解に導くRNAi/siRNAが前臨床段階で増加してきている。siRNAは分子量が小さく体内でリサイクルされ、微量で作用するという利点があるとされており、現在この分野で最も注目を集めている。

図3 核酸医薬品の前臨床・臨床開発品数の年次推移



3) Reichert, Janice M et al. Nature Biotechnology, 23, 1073-1078 (2005)

4) 2005年末時点で上市されているのは以下の2品目である。

Vitravene[®] (一般名 fomivirsen) (Novartis/ISIS) が ICAM-1 遺伝子に対するアンチセンスとして開発し、適応症はサイトメガロウイルス感染による網膜症 (1998年米国で上市)

Macugen[®] (一般名 pegaptanib) (Pfizer/Gilead science) が血管内皮増殖因子 (VEGF) に対するアプタマーとして開発し、適応症は加齢黄斑変性治療 (眼科領域) (2005年米国で上市)

主な活動状況 (2005年7月～2006年2月)

2005年7月	8日	バイオ研究会	「バイオベンチャー経営と組織研究」 鈴木勲一郎氏 (Gene Network)
	20日	講演	「医療消費者と医師とのコミュニケーション」 野林主任研究員 (メディアフォーラム(大阪)にて)
	21日	講演	「医療消費者と医師とのコミュニケーション」 野林主任研究員 (メディアフォーラム(東京)にて)
	28日	リサーチペーパーシリーズ No. 28発行	「新薬の価値を反映する薬価制度 - 申請価格協議方式の提案 -」 藤原主任研究員、笹林主任研究員、 山本主任研究員、野林主任研究員
	28日	リサーチペーパーシリーズ No. 29発行	「医療消費者と医師とのコミュニケーション - 意識調査からみた患者満足度に関する分析 -」 名古屋大学大学院医学系研究科 山内教授、 医薬産業政策研究所 野林主任研究員、 藤原主任研究員 他
8月	1日	意見交換会	「バイオテック業界アウトルック～M&A・アライアンスの効果～」 野村リサーチ・アンド・アドバイザリー 大森琢也氏
	9日	講演	「新薬の価値を反映する薬価制度」 藤原主任研究員、笹林主任研究員 (メディアフォーラム(東京)にて)
	9日	講演	「医療消費者と医師とのコミュニケーション」 野林主任研究員 (HS 振興財団開発振興委員会にて)
	15日	リサーチペーパーシリーズ No. 30発行	「日本における新医薬品の承認審査期間と臨床開発期間 - 2004年承認取得品目における調査 -」 安積主任研究員
9月	8日	講演	「日本の製薬産業の概要」藤原主任研究員 (オーストラリア・バイオミッション「バイオ産業セミナー・情報交換会」にて)
	13日	講演	「日本における新医薬品の承認審査期間と臨床開発期間」 安積主任研究員、川上主任研究員 (メディアフォーラム(東京)にて)
	15日	講演	「日米の新医薬品の開発ならびに承認審査に関する比較」 川上主任研究員、安積主任研究員 (SPフォーラム(シード・プランニング社)にて)
10月	7日	バイオ研究会	「Innovation in the pharmaceutical industry after the US patent reforms in the 1980s : an empirical study」 絹川真哉氏 (富士通総合研究所)
	13日	講演	「患者の意識調査とそのエンパワーメント促進策」 藤原主任研究員、野林主任研究員 (日本ナレッジセンターセミナーにて)
	26日	講演	「Review System for NDA Approval in the USA and Japan and their Performance of Review」 安積主任研究員 (第6回北里ハーバードシンポジウム(25、26日)にて)

	28日	講演	「Status of Clinical Trials & Approval Review in Japan」 安積主任研究員（第1回日台合同セミナーにて）
11月	1日	政策研運営委員会	平成17年度事業（上期報告および下期計画）今後の運営体制について議論。「製薬産業のインダストリープロフィール」について報告
	7日	意見交換会	「新たな薬価制度の構築に向けて：医療保険財政の健全化と革新的医薬品促進の両立に向けて」 慶応義塾大学大学院経営管理研究科 教授 中村洋先生
	16日	意見交換会	「知的財産の経済価値評価とアライアンス支援の実務」 Deloitte トーマツ 早川成信氏、永田伸之氏
	17日	意見交換会	「持続可能性から見た社会保障制度の課題」 三菱総合研究所 横島一彦氏、白石浩介氏 他
	17日	意見交換会	「今こそ原点回帰が求められる医薬品ビジネス」 野村證券 荒木謙氏
	21日	「製薬産業のインダストリープロフィール」発行	「“創薬の場”としての競争力強化に向けて - 製薬産業の現状と課題 - 」
12月	1日	講演	「『医薬品の価値』とは何か」野林主任研究員 （第26回日本臨床薬理学会年会（1～3日）にて）
	3日	学会発表	「新医薬品の開発・承認に要した期間の推移と規制当局の処理能力」安積主任研究員 他 （第26回日本臨床薬理学会年会（1～3日）にて）
	9日	バイオ研究会	「協和発酵で取り組んでいるバイオ医薬関係の取り組み」 手柴貞夫氏（協和発酵）
	13日	意見交換会	「医薬品開発における医師の役割」 原田明久氏（ファイザー）
	19日	講演	「“創薬の場”としての競争力強化に向けて」 藤原主任研究員、笹林主任研究員 （医療保障政策研究会にて）
	20日	外部ホームページ掲載	「医師と患者の意識ギャップについて」 野林主任研究員、藤原主任研究員 http://www.cocokarada.jp/knowhow/erabi/index.html
2006年1月	11日	第1回ステアリング・コミッティ	・「平成18年診療報酬・薬価改定について」 二川経済課長（厚労省） 「平成18年度予算（製薬産業関係）について」 厚労省、文科省、経産省 ・「“創薬の場”としての競争力強化に向けて～製薬産業の現状と課題～」政策研
	13日	バイオ研究会	「NEDO 技術開発機構のライフサイエンス分野への取り組みと産学連携について」 古川善規氏（NEDO 技術開発機構）
	21日	講演	「欧州の医療制度・産業政策」 山本主任研究員、藤原主任研究員 （医薬品連盟政策研究会にて）
	24日	講演&パネラー	「医療制度構造改革と医薬品産業」高橋所長 （医薬品産業労働組合連盟政策シンポジウムにて）
2月	3日	バイオ研究会	「日立ソフトのライフサイエンス事業への取り組み」 伊藤敏明氏（日立ソフトウェアエンジニアリング）
	13日	講演	「“創薬の場”としての競争力強化に向けて - 製薬産業の現状と課題 - 」 藤原主任研究員、笹林主任研究員 （JPM 精度検定会議（IMS 社）にて）

レポート・論文紹介（2005年7月～）

- ・新薬の価値を反映する薬価制度 - 申請価格協議方式の提案 - （リサーチペーパー・シリーズ No 28）

医薬産業政策研究所 主任研究員 藤原尚也
医薬産業政策研究所 主任研究員 笹林幹生
医薬産業政策研究所 主任研究員 山本光昭
医薬産業政策研究所 主任研究員 野林晴彦
2005年7月

- ・医療消費者と医師とのコミュニケーション - 意識調査からみた患者満足度に関する分析 -
（リサーチペーパー・シリーズ No 29）

名古屋大学大学院医学系研究科 教授 山内一信
多摩大学医療リスクマネジメント研究所 教授 真野俊樹
明治大学情報コミュニケーション学部 教授 塚原康博
明治大学情報システム事務部 藤澤弘美子
医薬産業政策研究所 主任研究員 野林晴彦
医薬産業政策研究所 主任研究員 藤原尚也
2005年7月

- ・The Review of New Drug Applications in Japan : The Decline in Approval Times After the Introduction of an Internalized Review System
（Drug Information Journal Vol 39 , No .3 , p 279 290 , 2005）

金沢大学薬学部 助教授 小野俊介*
金沢大学薬学部 吉岡知里*
医薬産業政策研究所 主任研究員 安積織衛
医薬産業政策研究所 前主任研究員 田村浩司
2005年8月

- ・日本における新医薬品の承認審査期間と臨床開発期間 - 2004年承認取得品目における調査 -
（リサーチペーパー・シリーズ No 30）

医薬産業政策研究所 主任研究員 安積織衛
2005年8月

- ・“創薬の場”としての競争力強化に向けて - 製薬産業の現状と課題 -

医薬産業政策研究所
2005年11月

* は研究実施時の所属

日本製薬工業協会
医薬産業政策研究所
OPIR

Office of Pharmaceutical Industry Research

政策研ニュース
2006年2月発行

〒103 0023

東京都中央区日本橋本町3-4-1

トリイ日本橋ビル5階

TEL 03 5200 2681

FAX 03 5200 2684

<http://www.jpma.or.jp/opir/>

無断転載引用を禁ずる