

政策研ニュース No.27

OPIR Views and Actions

2009年3月

目次

Points of View

- 日米欧主要製薬企業の国際競争力と成長モデル ―製品・薬効領域および地域別売上構成の比較―
医薬産業政策研究所 主任研究員 岩井 高士…… 1
- 研究開発型製薬企業とバイオシミラー医薬品
医薬産業政策研究所 主任研究員 八木 崇…… 6
- 製薬企業と創薬ベンチャーとのアライアンス ―国際比較にみるアライアンスの特色―
医薬産業政策研究所 主任研究員 高鳥登志郎…… 9
- 医薬品のライセンス契約と開発の成功要因
医薬産業政策研究所 客員研究員 西村 淳一……13
- バイオマーカーの創薬プロセスにおける役割と特許出願動向における日本の課題
医薬産業政策研究所 主任研究員 鳥山 裕司……19
- 日本における新医薬品の審査期間 ―2008年承認品目―
医薬産業政策研究所 主任研究員 石橋 太郎
東京大学大学院
薬学系研究科 准教授 小野 俊介……25
- 医薬品の効能追加等のタイミング ―近年の承認品目および売上上位品目の一変申請―
医薬産業政策研究所 主任研究員 石橋 慶太……29
- 小児に対する適応症の取得状況
医薬産業政策研究所 主任研究員 三ノ宮浩三……33

目で見える製薬産業

- 全例調査品目のプロフィール
医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 彰夫……37

政策研だより

- 主な活動状況（2008年12月～2009年3月）……40
レポート・論文紹介（2008年9月～）……41

日米欧主要製薬企業の国際競争力と成長モデル

－製品・薬効領域および地域別売上構成の比較－

医薬産業政策研究所 主任研究員 岩井高士

日本経済の持続的成長に向けて、知識創造・高付加価値経済への構造転換が必要とされる今、知識集約型産業である製薬産業の国際競争力強化は、重要な課題の一つと考えられる。

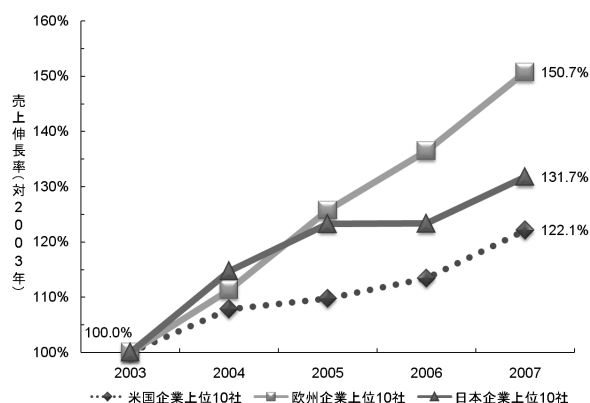
製薬産業の国際競争力の現状を世界の医薬品市場における競争力の視点から捉えたとき、これを決定づけている一因として、ブロックバスター（年間売上10億ドル以上の大型製品）の成長力が挙げられる。しかしながら、近年では生活習慣病市場に代表されるマス・マーケットの伸びが鈍化しており、これまでのように、ブロックバスターを成長ドライバーとして市場シェアの拡大を図ることが難しくなっている。こうした中、市場規模は大きくないが、競争が少ない薬効領域にターゲットをシフトさせる企業が増えている。また、分子標的薬の登場など、特にがんなどのスペシャリティ領域¹⁾では、個別化医療の実現に向けた市場の細分化が進められつつある。

このような新たな成長モデルへの転換の動きには、日米欧製薬企業間で違いがあるのだろうか。また、それが競争力の差を生んでいるのだろうか。以下では、世界の医療用医薬品市場（診断・検査薬含む）における日本、米国、欧州主要企業の競争力と製品・薬効領域および地域別売上構成の違いとの関連性を探ることとする。

世界市場で高まる欧州企業のプレゼンス

最初に、2003～2007年それぞれの日米欧企業各売上上位10社²⁾の世界市場における競争力を売上伸長率と市場シェアからみてみよう。図1は、対2003年の売上伸長率を比較したものである。日米欧企業のいずれも売り上げを伸ばしているが、欧州企業は安定して成長しており、その伸びは150.7%と最も大きい。次いで、伸長率が高いのは日本企業の131.7%となっているが、近年やや成長を鈍化させている。一方、米国企業の伸びは122.1%と最も低く、これを反映して、図2の世界市場におけるシェア推移をみると、2007年には欧

図1 売上伸長率（日米欧企業各売上上位10社）

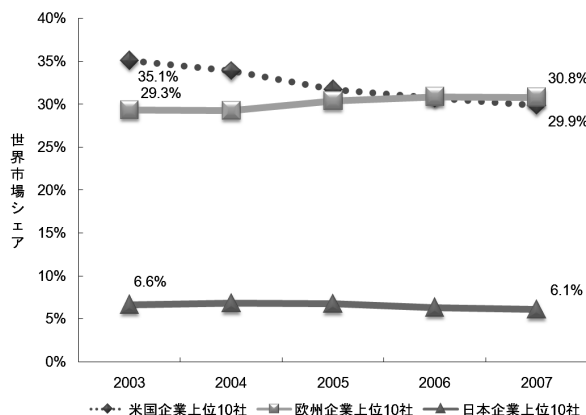


出所：IMS World Review（IMS Health）をもとに作成（転写・複製禁止）。

- 1) 一般的に、主に専門医による高度な治療技術が必要とされ、またアンメット・メディカルニーズが高い疾患領域のことを指す。
- 2) 米国企業は、Pfizer、Johnson & Johnson、Merck & Co、Abbott、Eli Lilly、Amgen、Wyeth、Bristol-Myers Squibb、Schering Plough、Forest（2003～2004年）、Baxter（2005～2006年）、Mylan（2007年）。欧州企業は、GlaxoSmithKline、Novartis、Sanofi-Aventis（旧 Aventis、旧 Sanofi-Synthelabo 含む）、Astrazeneca、Roche（Genentech、中外含む）、Bayer（旧 Schering AG 含む）、Boehringer Ingelheim、Novo Nordisk、Merck KGaA、Akzo Nobel（2003年）、Servier（2004～2007年）。日本企業は、武田、エーザイ、第一三共（旧三共、旧第一含む）、アステラス（旧藤沢、旧山之内含む）、大塚、田辺三菱（旧三菱ウェル、旧田辺含む）、大日本住友（旧住友、旧大日本含む）、塩野義、小野、興和。

州企業の30.8%が米国企業の29.9%を逆転している。また、日本企業は6%前後のシェアで停滞している。

図2 世界シェア（日米欧企業各売上上位10社）

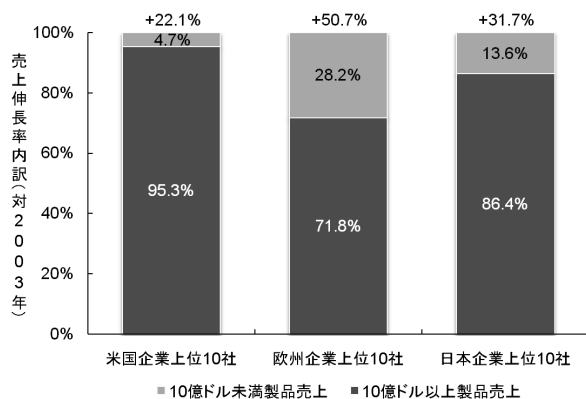


出所：図1に同じ。

主要製品の売り上げに強く依存する日米企業

世界市場における競争力が変化している一因は、ブロックバスターへの依存度の違いにあると考えられる。図3は、同じく2003～2007年の日米欧企業各売上上位10社における2007年の売上伸長率（対2003年）の内訳をブロックバスター（年間10億ドル以上売上製品）とそれ以外の製品との比率で示したものである。日米欧いずれの企業においてもブロックバスターが全売上の伸びを牽引しているが、米国企業では全売上の伸びの95.3%、日本企業では86.4%をブロックバスターの成長に依存している。これに対し、欧州企業ではブロッ

図3 売上伸長率内訳（対2003年）

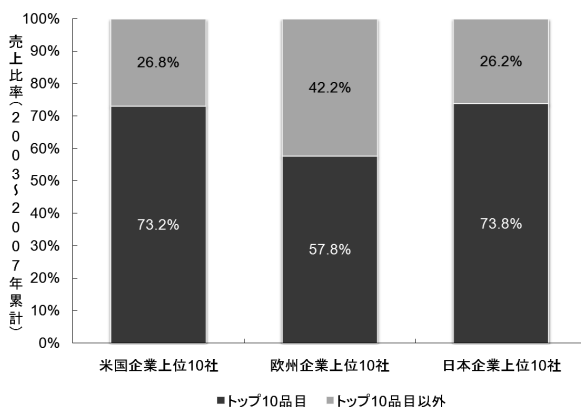


出所：図1に同じ。

クバスター以外の製品の伸びが28.2%と、ブロックバスターへの依存度が最も小さい。

市場シェアが拡大しており、かつブロックバスター以外の製品の売上伸長が大きい欧州企業では、売り上げが主要製品に偏らず分散化している可能性がある。そこで、これら日米欧企業各10社における全売上に占めるトップ10品目の売上比率（2003～2007年累計ベース）をみしてみる（図4）。米国企業と日本企業ではトップ10品目の売上比率が70%を超えているのに対し、欧州企業では57.8%と15%以上も低い。欧州企業は米国および日本企業に比べて、一部製品への売上依存度が低く、より多くの製品に売り上げが分散する傾向にあることがわかる。

図4 トップ10品目の売上比率（2003～07年累計）



出所：図1に同じ。

日欧企業で対照的な薬効領域別売上の構成比

製品レベルのみならず、薬効レベルでも日米欧主要企業間で売上構成に違いがみられるであろうか。図5は、各薬効領域（ATC 大分類）における企業別売上の上位集中度（ハーフィンダール指数：各企業の売上シェアを2乗和したもので、この値が大きいほど上位集中度が高く、競合度が低い）を縦軸に、市場規模を横軸にとり、それぞれの薬効領域における日米欧企業各売上上位10社³⁾の売上構成比を円の大きさで表したものである（いずれも2007年）。グラフの右下（相対的に市場規模が大きく競合度が高い市場）ほどマス・マーケットとしての性格が強く、グラフの左上（相対的に市場規模が小さく競合度が低い市場）ほど

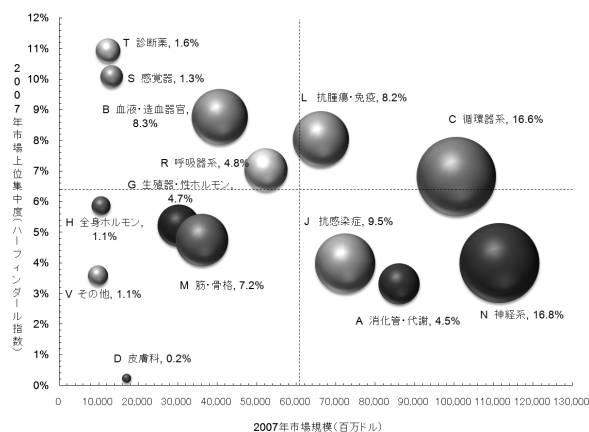
ニッチ市場としての性格が強いと解釈できる。なお、世界市場を対象としているため、各薬効領域のポジショニングは全てのグラフで同一である。

まず、米国企業上位10社についてみると、マス・マーケットとしての性格が強い図の右下部分に位置する神経系、循環器系および抗感染症領域での売り上げの全体に占める割合が大きく、それぞれ16.8%、16.6%、9.5%となっている。これに対し、相対的に市場規模が小さく競合度が低い抗腫瘍・免疫領域での売上比率は8.2%、喘息などの呼吸器系領域では4.8%と低い水準に留まっている。この結果は、米国主要企業が神経系領域や循環器系領域といったマス・マーケットをターゲットとしたブロックバスターの開発・販売に注力してきたことを表しているといえる。

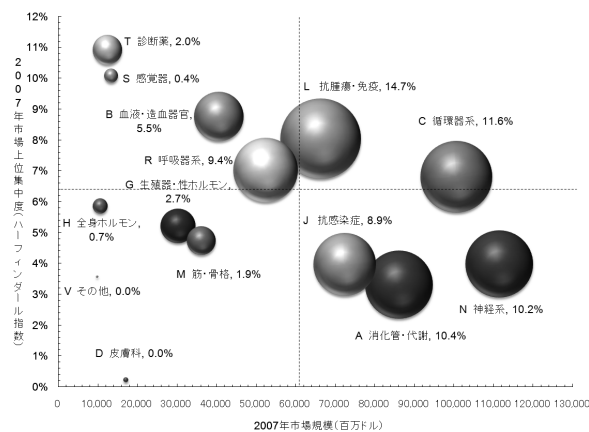
次に、欧州企業上位10社では、スペシャリティ領域である抗腫瘍・免疫領域での売上比率が14.7%と最も高く、循環器系の11.6%、消化管・代謝系の10.4%、神経系の10.2%を大きく上回っている。また、比較的ニッチ領域としての性格が強い喘息などの呼吸器系領域における売り上げが全体の9.4%を占め、米国企業と日本企業を凌いでいる。さらに、診断薬市場での売上比率が2.0%と、特に日本企業に比べて高い。このことは、将来、診断と治療との融合による個別化医療の実現を目指す上で大きな強みになると思われる。このように、欧州主要企業では、総じて専門性が高いスペシャリティ領域やニッチ市場とされる薬効領域にも重点が置かれており、市場ターゲットを分散させる成長戦略が日米企業に先行して採られてきたことを窺わせる。

一方、日本企業上位10社の売上比率をみると、消化管・代謝系領域が27.4%と著しく高くなっており、神経系の15.9%と循環器系の14.7%がこれに続いている。逆に、抗腫瘍・免疫領域での売り上げは全体の1.5%に過ぎず、欧米企業との差が大きい。日本の主要企業は、マス・マーケットをター

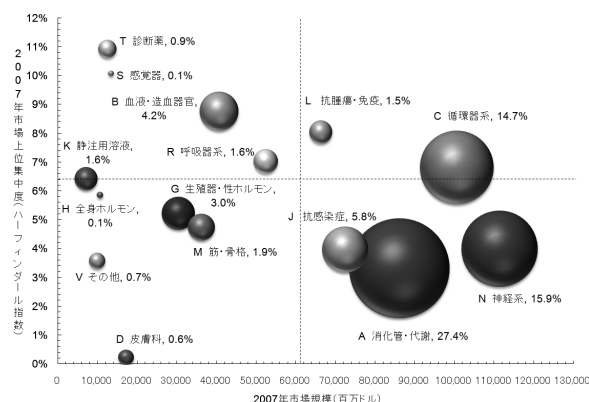
図5 薬効別売上構成比（2007年）
米国企業売上上位10社



欧州企業売上上位10社



日本企業売上上位10社



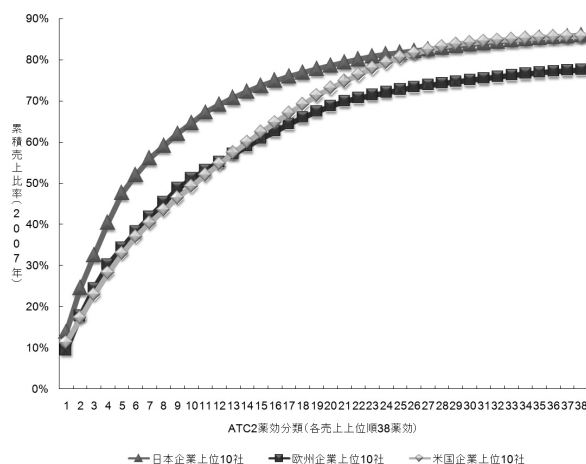
注1：円の大きさと数値は薬効領域別売上上の構成比。
 注2：点線は各指標の最大値と最小値の平均（静注用溶液市場およびその他市場を除く）。
 注3：市場上位集中度はハーフィンダール指数。
 出所：図1に同じ。

3) 2007年の各売上上位10社。米国企業は、Pfizer、Johnson & Johnson、Merck & Co、Abbott、Eli Lilly、Amgen、Wyeth、Bristol-Myers Squibb、Schering Plough、Mylan。欧州企業は、GlaxoSmithKline、Novartis、Sanofi-Aventis、Astrazeneca、Roche (Genentech、中外含む)、Bayer、Boehringer Ingelheim、Novo Nordisk、Merck KGaA、Sevier。日本企業は、武田、エーザイ、第一三共、アステラス、大塚、田辺三菱、大日本住友、塩野義、小野、興和。

ゲットとする限られた製品の開発・販売に資源を集中してきたため、一部の薬効領域への売上依存度が著しく高まったと推察される。

日米欧主要企業における薬効領域別売上の集中度の違いをより明らかにするため、これら各10社の売上上位38薬効（ATC中分類）について、全売上に占める各薬効の売上比率を売り上げが多い順に累積したグラフでみているのが図6である。米国企業は上位38薬効で全売上の85.6%を占めるが、欧州企業は77.5%に留まっている。米国企業では限られた薬効領域の大型製品に売り上げが集中しているのに対し、欧州企業では多様な薬効領域に分散していることが読み取れる。一方、日本企業では、上位13薬効で全売上の70%以上を占めるに至っており、一部の薬効領域への売上依存度が極めて高くなっている。

図6 上位38薬効の累積売上比率（2007年）



出所：図1に同じ。

地域別売上も分散化傾向にある欧州企業

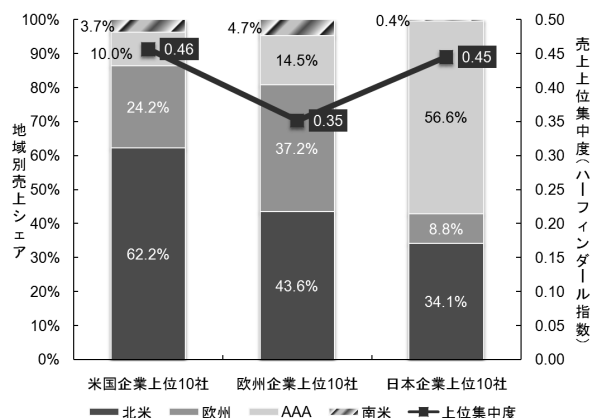
このように、世界市場での売上シェアを高めている欧州主要企業では、薬効領域別でも売り上げの分散化が米国および日本の主要企業よりも進んでいる。しかし、多様な薬効領域に売り上げが分散するということは、市場規模が小さいニッチ市場への依存度が相対的に高まることを意味するため、製品を多くの地域でグローバルに展開しなくては世界規模で市場シェアを拡大するには至らない。そこで、欧州主要企業の地域別売上が日米主要企業よりも分散しているか比較してみる。

図7は、同じく2007年の日米欧企業各売上上位10社における地域別売上構成比とその上位集中度（ハーフィンダール指数）である。これによると、米国企業および日本企業では、マザー・マーケットの売上比率がそれぞれ62.2%および56.6%と高く、地域別売上の上位集中度も0.45前後となっている。これに対して欧州企業では、欧州市場の売り上げが占める割合は37.2%と小さく、地域別売上の上位集中度は0.35と日米企業に比べて0.1程度も低い。欧州企業では、製品・薬効領域別のみならず地域別にみても売り上げが分散化していることがわかる。

実際に、地域別売上の上位集中度（ハーフィンダール指数）と全売上に占める主要製品（売上トップ10品目）の売上比率との関係を企業単位でみると（図8）、欧州企業10社中9社で地域別売上の上位集中度が概ね40%以下に留まっており、7社でトップ10品目の売上比率が70%以下となっている。米国企業については、10社中7社で地域別売上の上位集中度が40%以上、6社でトップ10品目の売上比率が70%以上と、欧州企業に比べていずれも高い傾向が認められる。

一方、日本企業の場合は、10社中5社で地域別売上の上位集中度が約50%以下であるが、うち4社のトップ10品目の売上比率は70%以上と、主要製品への売り上げの偏りがみられる。更に注目される点は、10社中5社で地域別売上の上位集中度

図7 地域別売上構成比と上位集中度（2007年）



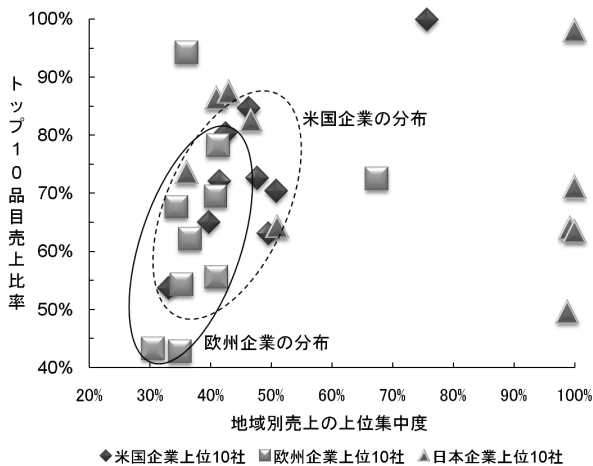
注1：地域別売上の上位集中度はハーフィンダール指数。

注2：AAAはアジア・アフリカ・オセアニアの略。

出所：図1に同じ。

がほぼ100%となっていることである。これらの殆どは日本国内での売り上げであり、多くの日本企業にとって、製品のグローバル化が大きな課題として残されていることを示している。これには、欧米各社との企業規模の違いが少なからず影響している可能性がある。

図8 トップ10品目の売上比率と地域別売上の上位集中度との関係（2007年）



注：地域別売上の上位集中度はハーフィンダール指数。
出所：図1に同じ。

日本の製薬産業に求められる成長モデルの転換

これまでみてきたように、欧州の主要製薬企業は世界市場における競争力を高めており、また、製品・薬効領域レベルおよび地域レベルでの売り上げの分散化を特徴としている。そして、その背景には、市場規模は大きくないが競合が少ないニ

ッチ市場や、専門性が高く細分化された薬効領域をターゲットした新薬開発に早くから取り組んできたことがあると推察される。

近年、欧州企業に限らず、がんや自己免疫疾患などのスペシャリティ領域での開発やアライアンスが増えており、マス・マーケットを標的とした大型ブロックバスターに依存する成長戦略（米国企業型成長モデル）から「グローバル・ニッチ戦略」（欧州企業型成長モデル）への転換が、今後一層加速していくものと予想される。また、これに合わせて、事業レベルでも、疾患予防のためのワクチン、早期発見のための診断薬、更には患者のコスト負担軽減に貢献するとともにバイオ医薬品市場に新たな競争をもたらすバイオシミラーなど、新薬を核に医薬品事業の広がりや厚みを増す企業の動きが強まると思われる。特に、ユニークな疾患セグメンテーションによるニッチ市場の創出と個別化医療の実現には診断技術の活用が有効であり、診断薬事業の位置づけはこれまで以上に重要となろう。

とりわけ新薬にフォーカスした医薬品事業を展開し、かつ製品・薬効領域および地域別売上の上位集中度がいずれも高い傾向にある日本の主要製薬企業にとって、製品・薬効領域・地域の分散化および新薬を核とする医薬品事業の多層化による成長モデルは、世界市場でのプレゼンスを高めるための一つの方向性を示すものとして注目される。

研究開発型製薬企業とバイオシミラー医薬品

医薬産業政策研究所 主任研究員 八木 崇

製薬産業の事業再編の中で、欧米の研究開発型製薬企業によるジェネリック（GE）医薬品事業¹⁾への参入・拡大に向けた動きが目立ってきている。企業の成長を支えてきたブロックバスターの相次ぐ特許失効や、それに替わる新薬の不足、各国規制当局による GE 医薬品使用促進などが GE 医薬品事業への関心を高めているのであろう。また、成長する新興国市場に自社の GE 医薬品を積極的に投入し、新興国市場でのニーズに応え、販売基盤の確立を目指すことも参入動機の一つとなっている。

このような状況の中、研究開発型製薬企業の新たな動きとして、バイオ医薬品の後発品（バイオシミラー医薬品）事業への進出が挙げられる。欧州においては、バイオシミラー医薬品の承認申請に関するガイドラインが策定され、ヒト成長ホルモン製剤（ソマトロピン）、インスリン製剤、エリスロポエチン製剤及び G-CSF 製剤（フィルグラスチム）などに関する製剤ごとのガイドラインが整備されたことを映して、近年、各製剤のバイオシミラー医薬品が相次いでいる（表 1）。ただし、バイオシミラー医薬品の承認を取得した企業をみると、研究開発型製薬企業を親会社に持つ Sandoz、Hexal、Hospira²⁾や、新薬開発も行っている Teva などの大手 GE 企業、バイオ医薬品に特化したバイオベンチャーなどが中心で、GE 医薬品市場の場合とは異なっている。また、最近では、Merck がバイオシミラー医薬品事業への参入を正式に表

明したほか、AstraZeneca 及び Eli Lilly などのいわゆる研究開発型の大手製薬企業がバイオシミラー医薬品事業進出に向けた具体的な検討をはじめたと報道されており³⁾、バイオシミラー医薬品市場

表 1 欧州で承認されたバイオシミラー医薬品
(2009年 2 月時点)

バイオシミラー (承認取得企業名)	国際一般名	承認日
Omnitrope (Sandoz)	ソマトロピン	2006年 4 月
Valtropin (Biopartners)	ソマトロピン	2006年 4 月
Binocrit (Sandoz)	エポエチン アルファ	2007年 8 月
Epoetin alfa Hexal (Hexal)	エポエチン アルファ	2007年 8 月
Abseamed (Medice Arzneimittel)	エポエチン アルファ	2007年 8 月
Retacrit (Hospira)	エポエチン ゼータ	2007年12月
Silapo (Stada Arzneimittel)	エポエチン ゼータ	2007年12月
Ratiograstim (Ratiopharm)	フィルグラスチム	2008年 9 月
Biograstim (CT Arzneimittel)	フィルグラスチム	2008年 9 月
Tevagrastim (Teva Generics)	フィルグラスチム	2008年 9 月
Filgrastim ratiopharm (Ratiopharm)	フィルグラスチム	2008年 9 月
Zarzio (Sandoz)	フィルグラスチム	2009年 2 月
Filgrastim Hexal (Hexal)	フィルグラスチム	2009年 2 月

出所：各社ニュースリリース、EMA ホームページ、European Generic medicines Association公開の資料などをもとに作成

- 1) 本稿では、低分子医薬品の後発品をジェネリック（GE）医薬品と定義している。
- 2) Sandoz 及び Hexal は Novartis の GE 医薬品事業子会社、Hospira は Abbott からスピンアウトした注射剤の大手 GE 医薬品企業である。
- 3) AstraZeneca 及び Eli Lilly のいずれも、メディアのインタビューなどを通じて、バイオシミラー医薬品の開発及び承認に向けた検討を行っているとして報道されている。

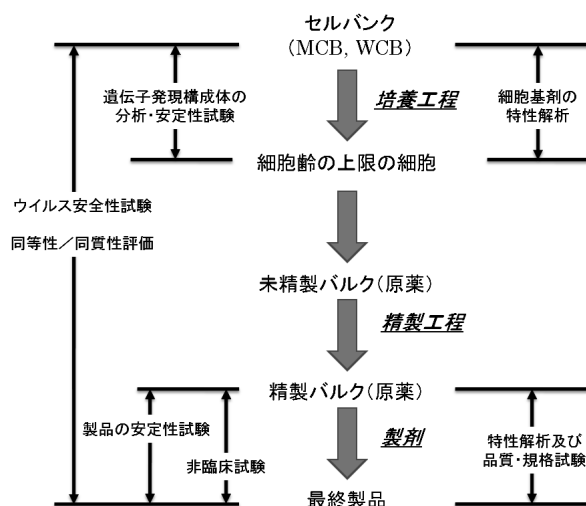
をめぐる動きは、今後活発化する気運がみられる。

GE 医薬品 vs バイオシミラー医薬品

GE 医薬品市場とバイオシミラー医薬品市場で参入企業が異なる背景には、GE 医薬品とバイオシミラー医薬品の創薬過程の相違がある。

図1は、バイオ医薬品の製造工程と、各工程において同等性/同質性を評価するために必要とされている試験を示している。バイオ医薬品は、各社所有のセルバンク（マスター・セル・バンク；MCB 及びワーキング・セル・バンク；WCB）⁴⁾から培養され、精製、製剤化の工程を経て製品化されるが、製造会社が異なる場合、培養、精製及び製剤化のすべての工程において条件を同一にすることができない⁵⁾。そのため、異なるセルバンクから培養され、異なる条件で精製及び製剤化されたものは、結果的に先発バイオ医薬品とは異なるバイオ医薬品となる。

図1 バイオ医薬品の製造工程と同等性/同質性を評価するために必要な試験



注：真ん中の矢印がバイオ医薬品製造工程を、両端が各工程で要求される同等性/同質性評価のための主な試験（参考とすべき ICH ガイドライン）を示している。

出所：第43回全国衛生化学技術協議会資料などをもとに作成

GE 医薬品の場合、先発低分子医薬品の有効成分と同一成分を作成することが技術的に可能であり、承認申請に必要なデータは、生物学的同等性を示すデータを除き、溶出試験を含め製法及び安定性に関するものが中心で、これ以外の非臨床及び臨床試験データの提出は求められていない。しかしながら、バイオシミラー医薬品については、低分子の GE 医薬品と異なり、先に述べた通り、培養、精製及び製剤化の各工程での条件が有効成分の品質特性に大きく影響するため、最終製品化までの各工程において同等性/同質性の評価が必要とされている。また、有効成分が同一でないため、先行バイオ医薬品との同等性/同質性を評価するために、動物を用いた毒性試験や、ヒトを対象とした薬物動態試験（PK 試験）及び薬力学試験（PD 試験）、さらには患者を対象とした有効性及び安全性を評価した比較試験などのデータの提出が求められている。つまり、バイオシミラー医薬品承認のためには、先発バイオ医薬品との同等性/同質性の高い医薬品を生産するための高度なバイオテクノロジー技術に加え、GE 医薬品に比べて多額の研究開発費用と、非臨床試験やヒト・患者を対象とした臨床試験の経験が必要である。また、バイオ医薬品は、免疫原性などの懸念から製造販売後調査（市販後調査）の実施が義務付けられており、市販後に安全性情報を定期的に提供する体制も求められる。

今後、特許失効を迎えるバイオ医薬品が、これまでバイオシミラー医薬品として承認されている単純タンパク質や糖タンパク質から、より構造が複雑なモノクローナル抗体などに替わっていくことから、バイオ医薬品の生産技術や開発実施体制などを有していない GE 企業にとって、バイオシミラー医薬品事業への参入は必ずしも容易ではない。一方、バイオ医薬品の生産技術を持つ研究

4) MCB（マスター・セル・バンク）：医薬品製造基材として樹立された細胞株を一定の培養条件下で最低限の継代数を経て増殖させ、複数のアンプルに分注したもの。

WCB（ワーキング・セル・バンク）：マスター・セル・バンクの一個又は複数個のアンプルをプールして得た細胞浮遊液を一定条件下でさらに増殖させ、バイオ医薬品の実際の製造に用いるために複数のアンプルに分注したもの。

5) ここで“製造会社が異なる場合”とは、提携関係にない場合を想定している。製造会社が異なる場合でも、提携関係にある企業であれば、MCB（または WCB）を共有し、培養、精製及び製剤化の条件を統一することが可能であるため、この限りではない。

開発型製薬企業にとっては相対的に競争優位にあり、GE 医薬品市場に比べて参入への誘因がより強く働く市場といつてよいであろう。

バイオシミラー医薬品市場の拡大とその要因

バイオシミラー医薬品市場は、今後、拡大していくものと予想されているが、その背景には二つの要因がある。

第一の要因は、バイオ医薬品の特許失効である。図2は、2007年の世界売上上位50品目の各品目の売り上げを、米国での特許失効年ごとに分けて示したものである。低分子医薬品のブロックバスターは2010年前後に特許失効のピークを迎えるが（いわゆる2010年問題）、2013年以降になると、現在、ブロックバスターとして売上上位に位置するバイオ医薬品が特許失効のサイクルに入る。上位

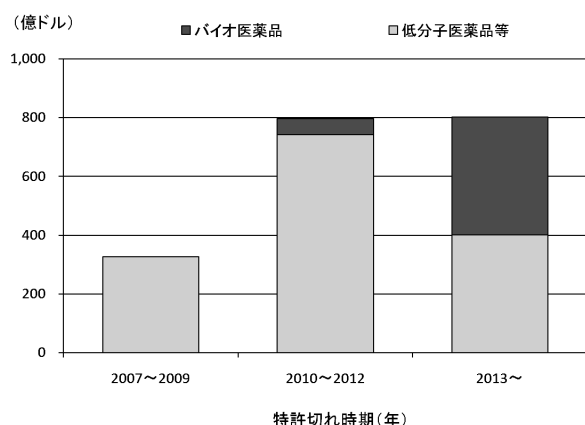
50品目にランクインしているバイオ医薬品の2007年売上は、約450億ドルに達する規模となっている。

第二の要因は、市場をめぐる規制環境の変化である。先進国においては高騰する薬剤費をいかに抑えるかが重要な政策課題となっており、特許失効後のバイオ医薬品も薬剤費抑制策の新たなターゲットとして注目されている。既にガイドラインが整備されている欧州に続き、日本でもこの3月にバイオシミラー医薬品（日本ではバイオ後続品）を開発する際の指針が策定された。さらに、世界のバイオ医薬品売上の5割以上⁶⁾を占める米国でも、バイオシミラー医薬品（米国では Follow-on biologics）承認制度の法制化に向けた動きが活発化してきている⁷⁾。

バイオシミラー医薬品市場の位置付け

バイオシミラー医薬品市場は、低分子の GE 医薬品市場と同様に新薬特許失効後に創出されるという意味では後発医薬品市場である。しかしながら、GE 医薬品の場合とは異なり、有効成分が同一でないため承認申請に必要なデータが新薬の申請データに近い形で要求されることや、市販後も安全性情報を提供するための体制が求められることから、同じ後発医薬品とはいえ、必要となる生産・研究開発基盤や費用、並びに安全性情報などの提供体制は大きく異なっている。最近の研究開発型製薬企業のバイオシミラー医薬品市場参入に向けた動きは、バイオシミラー医薬品市場を、GE 医薬品市場と同質の後発医薬品市場としてではなく、新薬市場により近い新たな市場と捉えた企業の認識を映したものと推察される。

図2 米国における特許失効の時期と医薬品売上（世界売上上位50品目）



注：集計対象は、2007年の世界売上上位50品目。特許失効日については、特許期間または特許期間の延長が確定している物質特許（Product）をもとに分類している。
出所：IMS LifeCycle（IMS Health）（転写・複製禁止）などをもとに作成

6) 2007年のバイオ医薬品売上の56%を米国が占めている（「生物学的製剤の成長力と市場の将来」国際医薬品情報 2008.10.13）。

7) 2009年2月26日に公表された2010年度の米国予算教書（Budget of the United States Government Fiscal Year 2010 [Department of Health and Human Services]）において、バイオシミラー医薬品（本文中では generic biologics）承認のための新たな制度制定に向けたFDAの活動に予算が充てられると記載されている。また、2009年3月11日には、下院議員の Henry Waxman らより、バイオシミラー医薬品承認制度の法制化に向けた新たな法案（Promoting Innovation and Access to Life-Saving Medicine Act）が、翌週の17日には、Anna Eshoo 議員らからも同様（特許保護期間等、詳細は異なる）の法案（Pathway for Biosimilars Act）が提出されている。

製薬企業と創薬ベンチャーとのアライアンス ー国際比較にみるアライアンスの特色ー

医薬産業政策研究所 主任研究員 高鳥登志郎

創薬ベンチャーが生み出す新薬シーズは従来の医薬品の範疇を超えた革新的なものが少なくない。新薬の創出が困難さを増す中、ライセンス導入あるいは買収などのアライアンス¹⁾を通じて先端的な創薬ベンチャーのシーズを取り込むことは製薬企業にとって重要な戦略課題となっている。

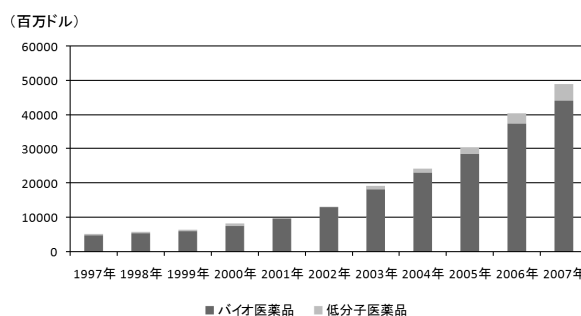
存在感を高める創薬ベンチャー起源の医薬品

創薬ベンチャー起源の大型医薬品数が年々増加してきている。図1は世界売上上位100品目に占める創薬ベンチャー起源の品目数の推移をみている。創薬ベンチャー起源の品目は2002年までは10品目に満たなかったが、以後増加に転じ、2007年には19品目となり、世界売上上位100品目の約2割を占めるまでになった。

売上高においてもこれらの創薬ベンチャー起源

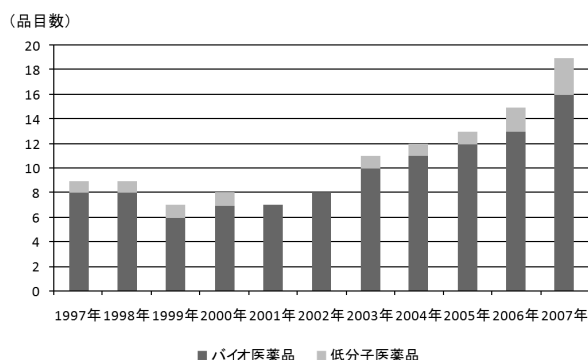
の品目は、2002年以降、著しい伸長を示しており、2007年には約500億ドルに達している（図2）。また、図にみるように創薬ベンチャー製品の売り上げの約90%がバイオ医薬品であることから、同時にバイオ医薬品の位置づけが増していることを示すものである。

図2 創薬ベンチャー起源品目の売上高推移



注・出所：図1に同じ（複写・転載禁止）

図1 創薬ベンチャー起源品目数の推移



注：世界売上上位100品目を対象

出所：IMS World Review (IMS Health) をもとに作成（複写・転載禁止）

創薬ベンチャーの品目を取り込む欧米の製薬企業

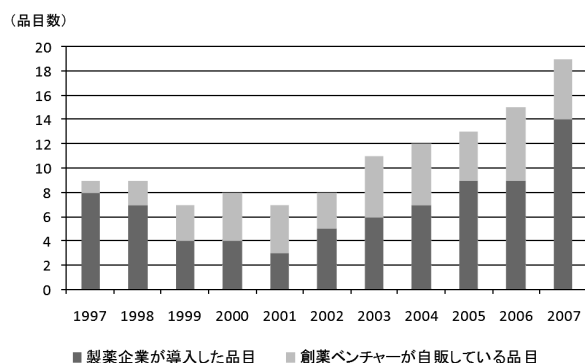
創薬ベンチャー起源の品目は開発パイプラインの充実を求める製薬企業にとって魅力的である。

図3は売上上位100品目のうち創薬ベンチャー起源の医薬品数の年次推移（1997～2007年）を、製薬企業がライセンス導入・販売している品目とベンチャーが自販している品目とに分けてみている。ベンチャーが自販している品目数は、この期間それほど変化していない。一方、製薬企業が導入している品目は増加傾向にあり、2007年には売上上位に占める創薬ベンチャー起源19品目のうち

1) 本稿で「アライアンス」という用語は、創薬シーズのライセンスおよび創薬シーズの獲得を伴う企業買収について用いており、共同研究やその他の提携は除外している。なお、アライアンス関係については、IMS LifeCycle (IMS Health) および Pharamaprojects データベースの医薬品開発情報をもとにしており、契約レベルでの確認は行っていない。

14品目は製薬企業による導入品目となっている。

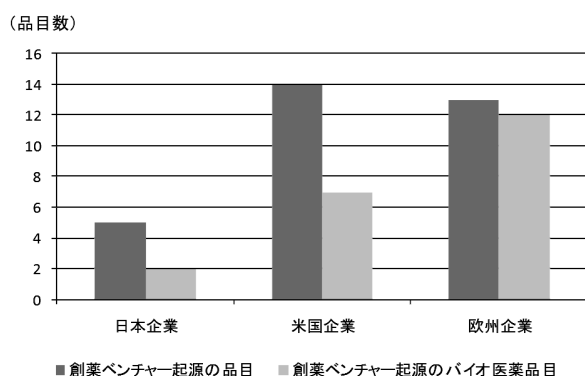
図3 創薬ベンチャー起源の品目数の推移（製薬企業が導入・販売VS創薬ベンチャー自販）



注・出所：図1に同じ（複写・転載禁止）

日米欧主要製薬企業各10社のそれぞれの売上上位10品目のうち、創薬ベンチャー起源品目の割合をみたのが図4である²⁾。創薬ベンチャーへの依存度といってもよいであろう。欧米企業では売上上位100品目のうち創薬ベンチャー起源の品目は13～14品目であるのに対し、日本企業では5品目にとどまっている。また、日米企業では40～50%、欧州企業では約90%がバイオ医薬品である。日米欧企業のいずれの場合も、売上上位にランクされる創薬ベンチャー起源の品目のほとんどが米国の創薬ベンチャーからのものである点も注目される。

図4 創薬ベンチャー起源品目の割合



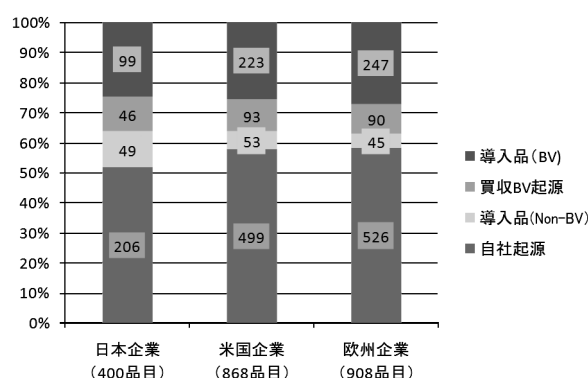
出所：図1に同じ（複写・転載禁止）

存在感を示す創薬ベンチャー起源の開発品目

次に、開発段階にある医薬品について製薬企業と創薬ベンチャーとのアライアンスをみよう。

図5は日米欧主要製薬企業各10社の開発品目を起源別に分けてその割合をみている³⁾。日米欧いずれも40～50%が導入品であり、そのうち75～90%が創薬ベンチャー起源の品目である。また、ステージ別での分析では、特に前臨床段階の品目に創薬ベンチャー起源のものが多くみられている。

図5 製薬企業の開発品目の起源別構成



注：前臨床から承認までの品目。BV：創薬ベンチャー、Non-BV：創薬ベンチャー以外（主として製薬企業）。
出所：Pharmaprojects（2009. 1）

創薬ベンチャーと製薬企業のライセンス関係を国籍別にみたのが表1である。導入先をみると日米欧いずれの製薬企業も米国の創薬ベンチャー起源の品目が多い。続いて多いのが欧州の創薬ベンチャーである。一方、創薬ベンチャーサイドから見ると、米国の創薬ベンチャーの品目は日米欧いずれの製薬企業にも多く導出されているが、欧州の創薬ベンチャーは欧州企業に、また品目数は少ないながらも日本の創薬ベンチャーは日本企業への導出品目数が多い。地理的な近接性がアライアンスに影響していることを示唆している。また、日本と欧州の製薬企業が米国の創薬ベンチャーか

2) 日米欧主要製薬企業各10社の主力製品（各社2007年売上上位10品目）についての集計。日本企業は、武田、エーザイ、第一三共、アステラス、大塚、三菱田辺、大日本住友、塩野義、小野、協和発酵。米国企業は、Pfizer、Johnson & Johnson、Merck、Abbott、Lilly、Wyeth、Bristol-Myers Squibb、Schering Plough、Baxter、Forest。欧州企業は、GlaxoSmithKline、Novartis、Sanofi-Aventis、AstraZeneca、Roche、Bayer、Boehringer Ingelheim、Novo Nordisk、Merck KGaA、Servier。

3) 開発品目を分析する際の対象企業は脚注1)の企業と同一。ただし協和発酵については、協和発酵キリンの品目を分析対象とした。

ら多くの品目を導入していることは、日本と欧州の製薬企業が米国に研究開発拠点を設立していることと無関係ではないと思われる。

表1 製薬企業の創薬ベンチャーからの導入開発品目数（創薬ベンチャー国籍別）

ベンチャーの国籍	米国企業	欧州企業	日本企業
米国	136	141	57
欧州	59	85	21
カナダ	14	9	6
オーストラリア	4	7	5
日本	1	2	7
その他	9	3	3

注：前臨床から承認までの品目。複数企業にライセンスされている場合には品目数が重複している。
出所：図5に同じ

活発化する製薬企業による創薬ベンチャーの買収

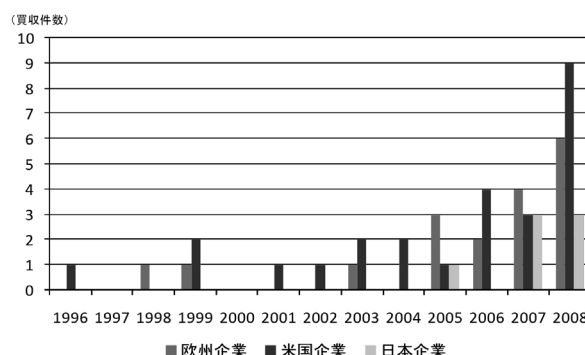
近年、ライセンス導入と並んでアライアンスの一形態である企業買収が増えている。図6(A)は製薬企業による創薬ベンチャーの買収件数の年次推移（1996～2008年）を示している⁴⁾。欧米企業は1990年代においても買収を行ってきたが、2005年以降になるとその動きはさらに活発化している。2005年以降では日本企業による創薬ベンチャーの買収が目立つようになり、日本企業にとっても創薬ベンチャーの買収がパイプライン増強の選択肢のひとつとして位置づけられるようになったことを示している。

また、図6(B)にみられるように、日米欧いずれの製薬企業も米国の創薬ベンチャーの買収が多いが、欧州企業の場合は欧州の創薬ベンチャーの買収件数が米国の創薬ベンチャーの買収件数を上回っている。

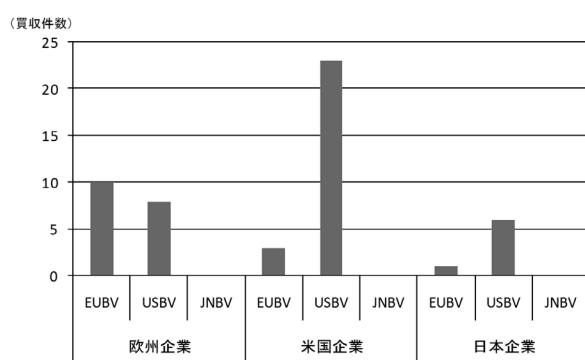
活発化する先端的バイオ医薬品の導入

製薬企業の立場からすると、創薬ベンチャーに求めるものは、新しい創薬技術に基づく医薬品の創出である。そこでバイオ医薬品にフォーカスし、

図6 製薬企業による創薬ベンチャー買収件数
(A) 年次推移



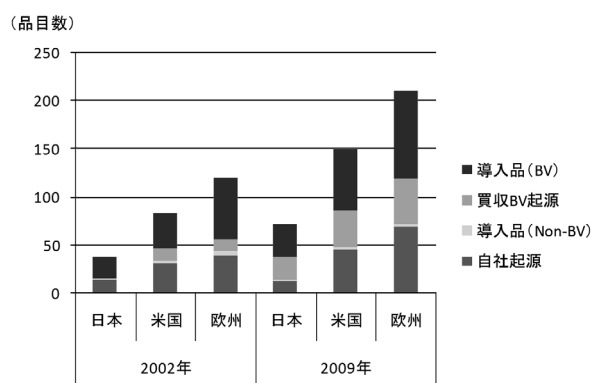
(B) 製薬企業・創薬ベンチャー地域別



注：EUBV・USBV・JNBVはそれぞれ欧・米・日の創薬ベンチャー

出所：Pharmaprojects（2009.1）および公開資料より作成

図7 バイオ医薬開発品の起源別品目数



注・出所：図5に同じ

新しい技術の側面から製薬企業と創薬ベンチャーのアライアンスをみることにしよう。

図7は2002年と2009年における日米欧主要製薬企業の開発パイプラインにあるバイオ医薬品数を

4) 買収件数は、分析対象の製薬企業の開発品目を創出した創薬ベンチャーに限っている。

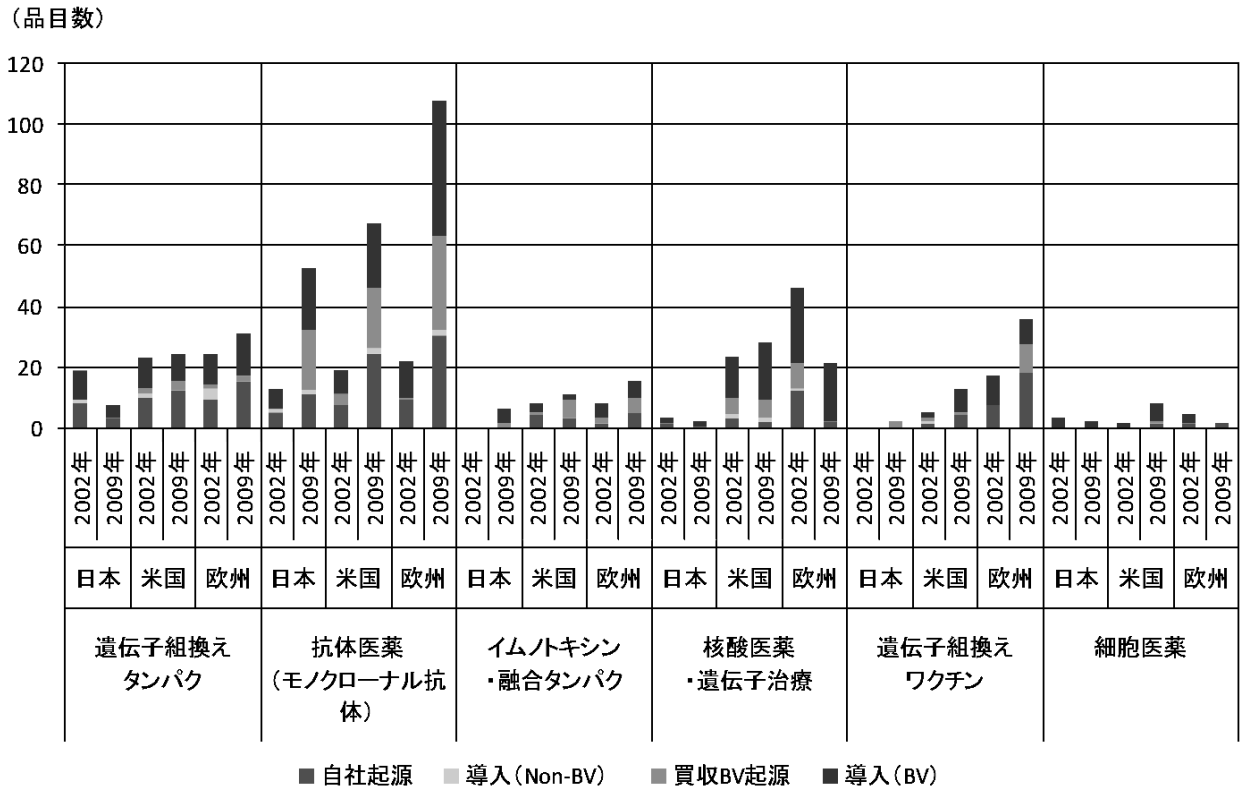
起源別に示している。日米欧のいずれの場合も2002年に比べ2009年にはバイオ医薬品の開発品目数は大きく増加している。しかもその多くは導入品であり、とりわけ創薬ベンチャー起源の開発品の比率は、日本企業では57.9%から79.2%へ、米国企業では59.5%から67.5%へ、また欧州企業では63.6%から65.9%へと増加しており、とりわけ日本の上昇の度合いが高いことが注目される。また、アライアンスの形態をみると、買収した創薬ベンチャー起源のバイオ医薬品数の増加が顕著である。

図8は分子カテゴリーに分けて日米欧製薬企業が開発中のバイオ医薬品を起源別にみたものである。日米欧企業いずれにおいても抗体医薬が全体的に増加しており、特に創薬ベンチャーからの導

入品の増加が大きい。買収した創薬ベンチャー由来の品目もこのカテゴリーのものが多く、製薬企業の抗体医薬への関心度の高さを示している。

また、欧米企業は、日本企業に比べ、より幅広いカテゴリーのバイオ医薬開発品を導入していることも注目される。とりわけ先端的である核酸医薬・遺伝子治療、遺伝子組換えワクチンや細胞医薬などについて欧米企業は積極的に導入している。日本企業の創薬ベンチャーとのアライアンスをみると、欧米企業に比べて件数が相対的に少ないだけでなく、先端的技术への広がりあまりみられない。創薬ベンチャーとのアライアンスを通じて先端的技术に基づく創薬力の一層の強化を図ることは、日本の製薬企業にとって引き続き主要な戦略課題である。

図8 起源別にみた日米欧製薬企業のバイオ医薬開発品目数



注・出所：図5に同じ

医薬品のライセンス契約と開発の成功要因

医薬産業政策研究所 客員研究員 西村淳一

製薬産業におけるプロジェクト毎の開発費用は多額であり、かつ成功確率は低い。特に、自社は導入品と比較して、高い収益性が見込まれるが、上市に至る成功確率は低いことが知られている¹⁾。このような状況の中で、特に製薬企業にとって、ライセンスは効率的な研究開発ポートフォリオの構築を促す重要な企業戦略となっている。

医薬品の研究・探索活動は研究者個人の能力に依存し、企業組織でマネジメントすることが難しい一方、開発活動は企業全体の組織能力に依るところが大きい²⁾。しかし、研究費と比べて開発費の方が高いにもかかわらず、開発の生産性に焦点をあてた先行研究はほとんどない。今後、製薬企業がライセンスによる外部資源の導入を強化することが予想される中で、契約後の開発進展状況を調査し、その開発成功要因を分析することは重要で

ある。

本稿では製薬協加盟の日本企業53社を対象に、導入・導出契約後の開発成功要因について分析を行う。特に、ライセンス契約時の属性をコントロールし、(1)日本企業の組織能力、(2)競争環境、(3)ライセンス・パートナーの特性、(4)パートナーとの関係の4つの要因が開発の進展状況にどのような影響を与えているかを分析する。使用するライセンス・データは、1997～2007年の期間に企業間で締結された920件のうち、契約時のステージが開発段階にあり、契約後の追跡調査が可能であった433件（導入：246件、導出：187件）が分析対象である³⁾。

契約後のフォローアップ

表1は分析対象となっているライセンス契約

表1 導入・導出契約後の開発品目追跡調査

契約時ステージ	開発進行中				開発終了			合計	成功確率
	前臨床	フェーズⅠ	フェーズⅡ	フェーズⅢ	申請中	開発失敗	開発成功		
導入	11	13	31	24	28	101	38	246	27%
前臨床	11	9	15	5	4	48	7	99	13%
フェーズⅠ		4	12	7	11	35	7	76	17%
フェーズⅡ			4	8	5	12	12	41	50%
フェーズⅢ				4	8	6	12	30	67%
導出	9	10	30	20	11	74	33	187	31%
前臨床	9	9	13	3	2	28	2	66	7%
フェーズⅠ		1	10	6	4	27	10	58	27%
フェーズⅡ			7	8	2	15	14	46	48%
フェーズⅢ				3	3	4	7	17	64%
総計	20	23	61	44	39	175	71	433	29%

注1：契約時ステージが開発段階にある601件のうち追跡調査が可能な433件が分析対象

注2：成功確率＝（開発成功）／（開発失敗と開発成功の合計値）

出所：当研究所のライセンス・データベース

1) 医薬産業政策研究所、リサーチペーパー・シリーズ No. 4（2000年1月）

2) 桑島健一、医薬品の研究開発プロセスにおける組織能力、*組織科学* 33(2)：88-104、1999

3) 本稿で利用するライセンス・データの収集方法、概要については、医薬産業政策研究所、政策研ニュース No.25（2008年8月）を参照。

433件の契約後の開発進展状況を示している。

導入・導出別に契約時のステージが、現在において開発進行中（前臨床、フェーズⅠ、フェーズⅡ、フェーズⅢ）、または開発終了（申請中、開発失敗、開発成功）のどこに位置しているかを調査した。本稿では、開発失敗を契約後開発の中止・中断を行い、契約が解消されたものとし、開発成功を契約の対象品目が承認・上市に至ったものと定義している。

導入についてみると、合計246件の契約のうち現在開発進行中は79件、開発終了済みは167件である。開発終了済みの167件のうちで、開発失敗のものが最も多く60%（101件）を占める。一方で、開発成功したものが23%（38件）である。残りは現在申請中の品目となっている。同様に、導出についてみると、合計187件の契約のうち現在開発進行中は69件、開発終了済みは118件である。開発終了済みの118件のうちで、開発失敗は63%（74件）で導入とはほぼ同じである。一方で、開発品目が承認・上市されたものが28%（33件）である。残りは現在申請中の品目となっていた。導入導出どちらの契約も契約時のステージが後期であるほど、その成功確率は増加しており、特にフェーズⅡを境に顕著である。

開発の成功確率

開発の成功確率について調査した文献は少ない。2000年以前の開発品目が対象であるが、日本企業の開発ステージ別の推移確率を推計したものに山田他（2000、2001）⁴⁾がある。これらの研究では1990年代後半までの自社品、導入品を対象に開発品目の成功確率を分析しており、90年代後半以降を分析対象とする本稿の導入品成功確率との比較がある程度可能である（表2）⁵⁾。

山田他（2000）では、「明日の新薬」から1980～1999年までの開発品データ（新有効成分含有医薬品、NME）を用いて、自社品と導入品別に成功確率を推計している。その推計によると、自社品の上市確率は26%で、導入品は46%となっており、

表2 NME 導入品の開発成功確率比較

	山田他（2000）	山田（2001）	本稿のデータ
対象期間年	1980～1999	1990～1999	1997～2007
対象サンプル	501（NME）	114（NME）	107（NME）
データソース	明日の新薬	アンケート調査	ライセンス・データ
導入品成功確率	46%	27%	25%

出所：山田他（2000、2001）、当研究所のライセンス・データベース

導入品の成功確率は高い。本稿で用いるデータの1997～2007年のNME 導入品成功確率は25%であり、この数値だけをみると、90年代後半以降の日本企業の導入品成功確率は顕著に減少していると考えられる。

山田（2001）では、アンケート調査を行い、1990年から1999年までの24社の開発プロジェクト320件（NME 対象）の成功確率について推計している。その結果、自社品で前臨床段階を100とした場合、上市に至るのは13%であり、導入品は27%であった。山田（2001）は本稿の導入品開発成功確率と近似した数値となっていた。

本稿の導入品に関するデータは開発進行中のものを未だ多く含むため、明確な成功確率について述べることはできないが、現在のデータをみる限り、90年代以前の導入品成功確率と比べて、90年代後半以降ではその成功確率は顕著に減少している可能性を示している。自社品の成功確率は導入品よりもさらに低いため、今後ライセンス活動を通して、効率的な研究開発ポートフォリオを組み開発リスクを軽減していくことは重要な企業戦略である。その際に、契約後の開発品の成功要因を分析することで、企業の開発戦略に重要な示唆を与えることになる。

開発の成功要因

本稿では、ライセンス契約後の開発成功要因を4つの視点から考えていく。

(1) 企業の組織能力

企業の開発能力やマーケティング能力が開発の生産性に影響を及ぼすと考えられる。医薬品の研

4) 医薬産業政策研究所。リサーチペーパー・シリーズ No. 8（2001年10月）

5) 両方の先行研究ともデータ収集の方法が本稿と大きく異なる。そのため、完全な比較を行うことはできない。

究開発（基礎研究や開発）には膨大な投資を必要とする。そのため、規模の経済性が働く場合、大企業ほど効率的な開発を行うことができる。本稿では企業の開発力の代理指標として開発段階（前臨床～フェーズⅢ）のパイプライン数を、マーケティング能力として市場段階（申請中～市販後）のパイプライン数を利用した（*Pharmaprojects*）。

さらに、企業の多角化戦略が開発の生産性に影響を及ぼすと考えられる。複数の薬効領域における開発プロジェクトを保有することで、範囲の経済が働き、プロジェクト間で相乗効果を発揮することが可能かもしれない⁶⁾。本稿では ATC 薬効分類を利用して、開発段階と市場段階のパイプラインデータからハーフィンダール指数の逆数をとることで企業の薬効領域多角化度指数を作成した。

(2) 競争環境

競争環境が企業の生産性を高めることは知られている⁷⁾。日本の製薬企業も、ライバル企業との熾烈な開発、市場競争を経験することで、より効率的な開発戦略を組んでいく。しかしながら一方で、競争の激化は開発プロジェクトの期待利益や成功見込みを押し下げる効果があり、他社に先を越されることで、やむなく開発の中止を決定することがあるかもしれない。そこで本稿では、*Pharmaprojects* や IMS World Review (IMS Health) を用いて ATC 薬効領域別のパイプライン数や売上高のデータを企業ごとに収集し、各企業が直面する開発競争指標と市場競争指標を独自に作成した。

(3) ライセンス・パートナー特性

ライセンス・パートナーの特性が契約後の開発成功要因として考えられる。本稿では、パートナー企業の開発パイプライン数と市場パイプライン数をパートナー企業の組織能力として用いた。さらに前述と同様に、パートナー企業の薬効領域多角化度を計算した。また、それ以外の特性として、

パートナー企業が日本企業であるダミー変数とベンチャーであるダミー変数をコントロール要因として分析に含めた。

(4) パートナーとの関係

最後に、ライセンサーとライセンシーのリレーションシップに関するいくつかの指標を作成した。まず、過去の取引経験があるかどうかのダミー変数である。当該の契約以前に、過去においてライセンス取引を結んだことがある企業が相手の場合、既にお互いの信頼関係がある程度醸成されており、取引がしやすいと考えられる。

次に、ライセンサーの技術・市場領域とライセンシーの技術・市場領域がどの程度類似しているか、ということも契約後の開發生産性に影響すると考えられる。お互いの開発・市場領域が類似している場合、他社の技術、知識内容をよく理解でき、吸収能力が高くなる。しかし一方で、共有知識が大きくなると、他社との共同開発から学習できる範囲が狭くなり、有益な知識やノウハウを導入することができなくなる。本稿では、ライセンサーとライセンシーの ATC 薬効領域別のパイプライン数から、開発段階における技術近接性と市場段階における市場近接性の指標を作成した。

上記の(1)～(4)の変数の基本統計量をまとめたのが表3である。

分析方法

分析では、計量経済学のモデルを利用する。

$$\begin{aligned} & \text{開発進展度}_{ijkl} \\ &= \beta_1 (\text{企業組織能力})_{jt} + \beta_2 (\text{競争環境})_{jt} \\ &+ \beta_3 (\text{パートナー特性})_{it} + \beta_4 (\text{リレーションシップ})_{jt} + \beta_5 (\text{契約属性})_{ikt} + \varepsilon_{ijkl} \end{aligned}$$

ここで、 i ：ライセンス契約、 j ：サンプル企業、 l ：パートナー、 k ：薬効領域、 t ：年度、 ε は誤差

6) Henderson, R., Cockburn, I. "Scale scope and spillovers : The determinants of research productivity in drug discovery" *Rand Journal of Economics*, 27 : 32-59, 1996

7) 元橋一之、船越誠、競争、イノベーション、生産性に関する定量的分析ー市場構造のダイナミクスとパフォーマンスに関する研究ー、競争政策研究センター共同研究 2006

表3 変数の基本統計量

変数	サンプル数	平均値	標準偏差
企業組織能力			
開発パイプライン数	433	13.7	9.4
市場パイプライン数	433	24.6	19.5
開発薬効領域多角化度	433	5.1	2.0
市場薬効領域多角化度	427	3.7	1.6
競争環境			
開発競争度	433	4.0	2.1
市場競争度	427	1.9	3.5
パートナー特性			
開発パイプライン数	398	26.2	35.6
市場パイプライン数	398	30.4	48.3
開発薬効領域多角化度	383	4.3	2.2
市場薬効領域多角化度	322	5.4	2.6
リレーションシップ			
技術近接性	418	0.6	0.2
市場近接性	358	0.6	0.2
過去の取引経験ダミー	433	0.2	0.4

出所：Pharmaprojects、IMS World Review (IMS Health) (転写・複製禁止)

項である。

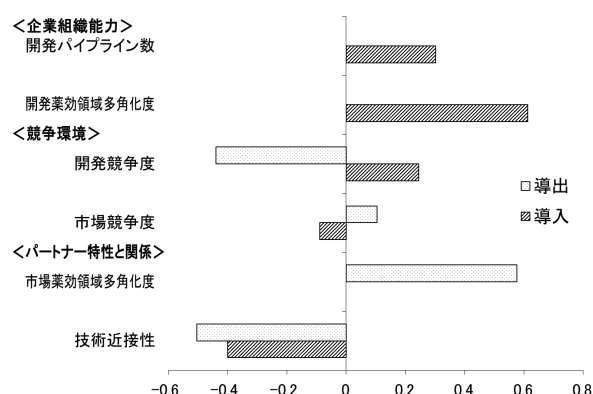
開発成功の代理指標として、開発状況の進展度を用いる。前述したように、契約締結後の追跡調査を行うことで、現在どのような開発ステージに進行し、また開発終了の場合、失敗か成功したかの判断をした。このデータから段階的な数値（開発失敗＝0、前臨床＝1、フェーズⅠ＝2、フェーズⅡ＝3、フェーズⅢ＝4、申請中＝5、開発成功＝6）をあてはめ、開発進展度とした。

説明変数として、前述の企業組織能力、競争環境、パートナー特性、パートナーとのリレーションシップ変数を利用した。また、契約時の属性も重要な影響を与えと考えられる。そこで、契約時のステージ、契約テリトリー、契約年度、契約対象品目のATC薬効領域をそれぞれダミー化し推計分析に含めた。

分析結果

推計分析によって、統計的に有意となった変数について述べていく。図1は推計から得られた各係数（ β ）の弾性値である。

図1 導入・導出品の開発成功要因と影響度



注：数値は弾性値を示す。

導入後の開発成功要因

企業組織能力である開発パイプライン数と薬効領域の多角化度は統計的に正で有意であった。これらは開発規模、範囲の経済が導入後の開発成功要因に重要であることを示している。特に、開発薬効領域の多角化度が重要であり、その多角化度の影響（0.613）は開発規模による弾性値（0.302）を大きく上回っており、Henderson and Cockburn（1996）の解釈と一致している。

企業が直面する競争環境も導入後の開発成功に関係している。開発競争が激しくなると、開発成功確率は高まる（0.244）。競争の結果、企業は効率的な開発戦略を組み、迅速な開発が可能となる。また、多数の企業が参入しているため治験のためのインフラが整備されているのかもしれない。一方で、市場競争が激しくなると、導入後の開発成功確率は下がることも確認された（-0.089）。市場競争の激化によって、開発品目の期待利益が減少し、コストとリターンを勘案した結果、やむなく開発の中止・中断に追い込まれるのかもしれない。

パートナーとのリレーションシップも開発の成功に大きく寄与している。本稿の分析結果では、ライセンス・パートナーが自社にはない経営資源を持っている場合、導入後の開発成功確率が高まることがわかった。お互いの不足した知識やノウハウを補完することで開発の成功確率を向上できるものと考えられる。追加的な分析によると、他社との連携による学習効果は、自社の企業組織能

力が高くなることでより向上することがわかった。すなわち、自社の培ってきた知識・ノウハウ・経験があってこそ、他社との契約も成功しやすいと思われる。

導出後の開発成功要因

導出の成功要因では、導入の場合と比べて、パートナーの特性やパートナーとのリレーションシップがより大きな影響を与えている。パートナーが取り組んでいる薬効領域が多角化しているほど、導出後の開発成功確率が高まる（0.576）。導入と同様に、技術や製品を受け入れる側の企業組織能力が高まるほど、その開発品目は上市に至りやすい。

さらに、導入の場合と同様に、ライセンス・パートナーが自社とは異なる経営資源を多く持っている場合、その後の開発が成功しやすい。自社にはないリソースを保持したパートナーと組むことで、開発における相乗効果を発揮しているのかもしれない。ただし、導出の場合においても、自社の組織能力を高めることで、より学習効果を向上することができる要件であることが追加的分析からわかった。

競争環境は導出後の開発の進展に影響している。厳しい開発競争に直面している企業は導出後の成功確率が低くなる（-0.438）。これは導入の結果と反対となっている。明確な理由はこの分析からでは判断できないが、厳しい開発競争により、企業は開発品目の将来見込みを考慮して、開発戦略上、優先順位の低い品目を導出しているのかもしれない。契約において情報の非対称性がある限り、ライセンシーは対象品目の内容を完全に理解することは不可能である。

一方で、市場競争の激化は導出後の開発成功確率を高めている（0.104）。市場競争が激しいことは、その市場における成長見込みが高いことを意味しており、多くの企業が参入している。成長見込みの高い開発品目をマーケットの拡大・確保を

目的として導出しているのかもしれない。その際、幅広い薬効領域においてマーケティング能力の高い企業との連携が成功に結びつきやすいことも分析から示唆されている⁸⁾。

ライセンスの活用に向けて

本稿では製薬協加盟の日本企業53社の1997年から2007年における医薬品のライセンス契約433件の契約後追跡調査を行い、導入・導出後の開発成功要因について分析をした。製薬産業において、ライセンスは効率的な研究開発ポートフォリオの構築や開発リスクの分散を促し、企業戦略上重要である。しかし、90年代後半以前の導入後成功確率と比較した場合、その開発成功確率は顕著に減少している可能性を示していた。自社品の開発成功確率はより低いことを考慮すると、ライセンスによる開発成功要因を分析し、今後のライセンス戦略をより有効に活用していくことが必要と考えられる。

分析結果から、導入・導出後の開発成功要因として、(1)企業組織能力、(2)競争環境、(3)パートナーの組織能力、(4)パートナーとのリレーションシップ、が寄与していることが確認された。組織能力は特にライセンシー側で重要である。また、規模の経済性よりも、むしろ多様な薬効領域に取り組んでいる企業の方が、開発の成功に結びついている。これは範囲の経済性の重要性を示している。パートナーとのリレーションシップは範囲の経済性と同様に開発の成功に大きく影響していた。信頼関係の醸成されているようなパートナーとの導入・導出は成功へと至りやすい。また、お互いの不足した技術を補完し合えるようなパートナーとの連携が相乗効果を発揮しやすい。その際、自社の組織能力を高めておくことが重要である。最後に、競争環境の整備も重要である。競争の活発化は企業の効率的な開発戦略を促し、研究開発のスピードアップや製品の品質を上昇させ、上市に至る確率を向上させる。

8) 図1には記載していないが、その他のコントロール要因として、契約時のステージ、ライセンス・パートナーとの過去取引経験の有無、薬効領域ダミーは導入・導出の両方の成功要因に大きく影響していた。

ライセンスという外部経営資源の活用は戦略上重要である。本稿の分析によれば、企業組織能力、競争環境、パートナーとのリレーションシップのなかでも、特に企業組織能力は他の様々な要因と関連しており重要である。成功見込みの低いライ

センス契約を結び、開発が頓挫しては契約による機会費用などで無駄なコストとなる。有効なライセンス戦略を結ぶためには、企業の組織能力を向上していくことが必要不可欠である。

バイオマーカーの創薬プロセスにおける役割と 特許出願動向における日本の課題

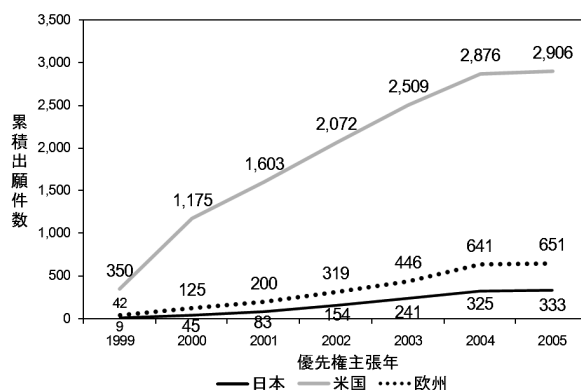
医薬産業政策研究所 主任研究員 鳥山裕司

2000年以降ヒトゲノムの解読の進展に伴い、特異的な遺伝子発現による疾患の発症を反映するバイオマーカーの開発が可能となってきた。とりわけ新薬開発の生産性向上につながることを期待し、開発されてきているのが、動物実験などの早期研究段階から患者を対象とする臨床試験まで汎用的に有効性を評価できる代理マーカーと生存率や再発・転移などに対する真の有効性を評価できる予後マーカーである。本稿では、従来の診断・疾患マーカーと今後新薬開発の生産性向上への貢献が期待される有効性評価マーカー（代理マーカー、予後マーカー）に関する日米欧からの特許出願動向を比較・分析することにより日本の課題と今後の開発の方向性を探る。

バイオマーカー特許出願の世界的動向

最初にバイオマーカー特許¹⁾の世界的動向をみてみよう。図1は日米欧から出願された特許の累積件数の推移を示したものである。米国からの累積出願件数がバイオマーカー特許全体の3,890件中2,906件と圧倒的に多い。これに対して欧州と日本からの出願件数の水準は共に低い。なお、その伸び率は米国を上回っている。なお、診断分野別に特許の出願件数の累計を比較すると、疾患バイオマーカーが2,002件と最も多く、次いで投薬のための診断マーカーが532件、代理マーカーも含む「治療の程度」関連が484件、再発・転移などに関する予後マーカーが478件となっている。

図1 バイオマーカー特許の累積出願件数



出所：平成18年度 特許出願技術動向調査報告書をもとに作成

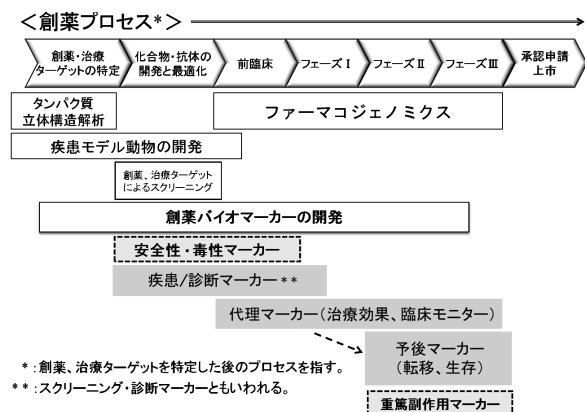
創薬プロセスと各種バイオマーカーの役割

図2は創薬プロセスにおける各種バイオマーカーの位置づけと機能について示したものである。黒塗り部分に示すように、創薬プロセスの最初に創薬、治療ターゲットによる候補薬剤のスクリーニングと診断を目的として、診断マーカー、疾患マーカーが利用される。次に前臨床試験から臨床試験までの治療効果判定と疾患の臨床モニターを期待して利用されるのが代理マーカーであり、このマーカーは、短期間の観察期間で真の有効性評価を代替できるバイオマーカーといえる。これに対して長期間での再発、転移、生存などの評価を目的として利用されるのが予後マーカーである。当初は代理マーカーであったものが予後を予測できれば、予後マーカーとなり得る。実際に

1) 平成18年度 特許出願技術動向調査報告書の調査結果のうち、応用分野が診断に関するバイオマーカー特許3,890件を指す。

は図2に示すほど機能と使用時期を明確に区分することは困難であり、相互に重複している場合も少なくない。

図2 創薬プロセスにおけるバイオマーカーの位置づけと機能



今回の分析に際し、特許の検索にはDII（Derwent Innovation Index、Thomson・Reuters）を用いた。1995～2005年に世界40カ国特許審査機関に出願された医薬関連バイオマーカー特許²⁾566件および「代理マーカー」という文字列がトピックス（名称、請求項、新規性）に記載されているという条件で検索した特許62件の合計628件を検討の対象とした。表1は、検討の対象とした628件のうち、出願内容（請求項、新規性）に診断マーカー、疾患マーカー、代理マーカー、予後マーカーを含む

表1 主要なバイオマーカー特許

主なバイオマーカーの名称	出願件数	被引用特許件数 /出願件数
予後マーカー (Prognosis, Prognostic)	98	2.9
代理マーカー (Surrogate)	62	3.0
診断マーカー (Diagnostic)	53	2.3
疾患マーカー (Disease)	17	1.8

出所：DII（Derwent Innovation Index、Thomson・Reuters）をもとに作成。

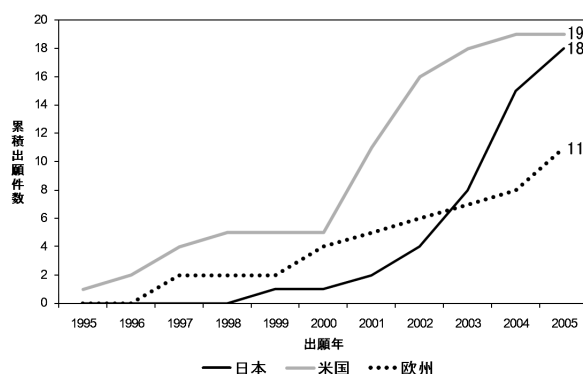
- 2) 平成18年度 特許出願技術動向調査報告書の検索式に、IPCコード（国際特許分類）としてA61K（医薬用製剤）という条件を追加して検索した特許である。この特許は、その応用分野として疾患の診断方法以外に、疾患/診断マーカー、代理マーカー、予後マーカーなどの創薬と医薬品開発に関連するバイオマーカーが多い。
- 3) 出願件数1件当たりの被引用特許件数は特許の質の客観的評価指標とされている。

特許を示したものである。特許の出願件数は予後マーカーが最も多く、次いで代理マーカー、診断マーカー、疾患マーカーの順となっている。特許の質の指標である被引用特許件数/出願件数³⁾でみると、予後マーカー、代理マーカーが、診断マーカー、疾患マーカーより高い傾向にある。

診断マーカー：標的分子が中心

図3は、日米欧から出願された診断マーカーの累積特許件数を示したものである。日本からの特許出願件数は2002年以降急速に伸びており、総数は米国の19件とほぼ同数の18件である。そのうち製薬企業からの出願件数が11件と多くを占めている。

図3 診断マーカー特許の累積出願件数の推移



出所：表1に同じ。

診断マーカー特許を層別に分類した結果を示したものが表2である。出願の内容（請求項、新規性）に研究のサンプル対象として「遺伝子」を含む出願件数が38件と最も多い。特許の質の指標である被引用特許件数/出願件数でみると「ヒト」や「ヒト」×「遺伝子」、「ヒト」×「組織」を含む特許は、診断マーカー全体のその値と比べて高い傾向にある。また、図4に示すように、日本の出願特許18件のうち、サンプル対象として「ヒト」を含む特許は3件しかない。欧米と比較して日本の被引用特許件数/出願件数が0.5と低い原因と思わ

れる。

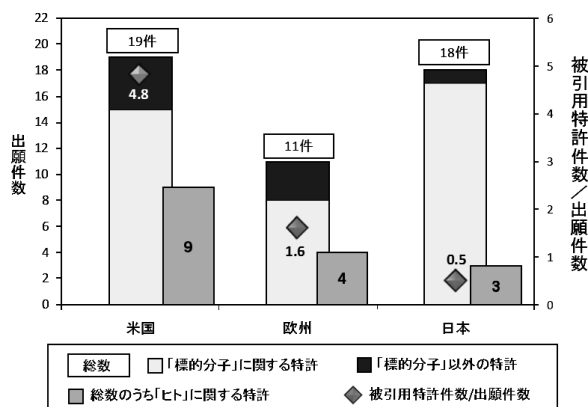
出願内容を精査すると、治療薬の「標的分子」に関する出願件数は、米国が19件中15件、欧州は11件中8件、日本は18件中17件（図4）と日米欧ともに多く、日米欧からの出願総数の85%を占めている。日本からの出願特許は、特に標的分子そのものの特許が多く、それを用いた診断や効果判定指標などに応用した特許が少ない。

表2 診断マーカー特許の層別結果

対象特許	出願件数	被引用特許件数 /出願件数
診断マーカー	53	2.3
遺伝子	38	2.8
組織	19	2.9
ヒト	17	3.2
ヒト×遺伝子	16	3.4
ヒト×組織	9	4.3

出所：表1に同じ。

図4 診断マーカー特許の日米欧比較



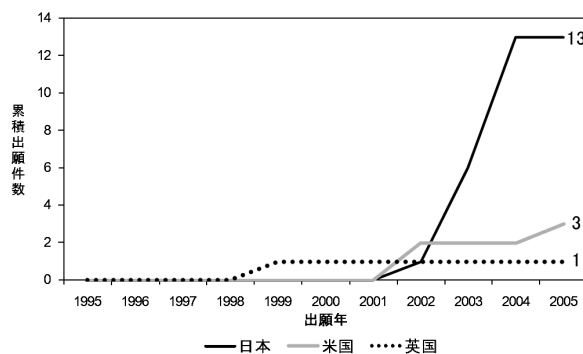
出所：表1に同じ。

疾患マーカー：最も多い日本からの出願

疾患マーカーとは本来は疾患進展の指標であり、診断マーカーと区別されている場合が多い。日米欧の出願件数の合計は17件で、そのうち日本からの出願件数が13件と最も多く、うち12件が製薬企業からの出願である。図5に示すように、日本からの出願件数は2002年以降急速に増加している。疾患マーカー特許は、特許出願の内容（請求項、新規性）に研究のサンプル対象として「遺伝

子」を含む特許が15件、「ヒト」を含む特許が3件である。日本の13件のうち12件が「遺伝子」を含む特許であるが、「ヒト」を含む特許はない。

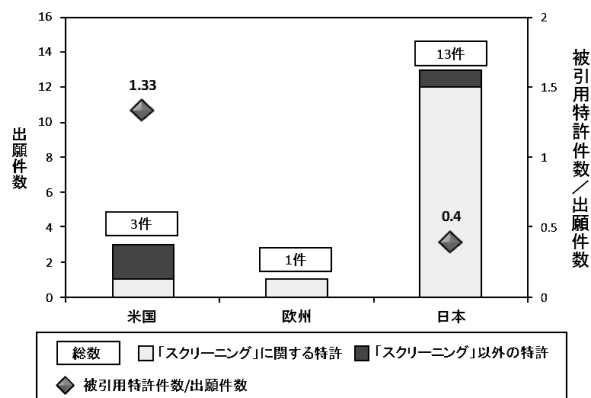
図5 疾患マーカー特許の累積出願件数の推移



出所：表1に同じ。

出願内容を精査すると、図6に示すように日本からの出願特許は特にスクリーニングに関する特許が9割以上を占め、治療効果や臨床モニターなどの応用的な用途の特許はわずかである。

図6 疾患マーカー特許の日米欧比較

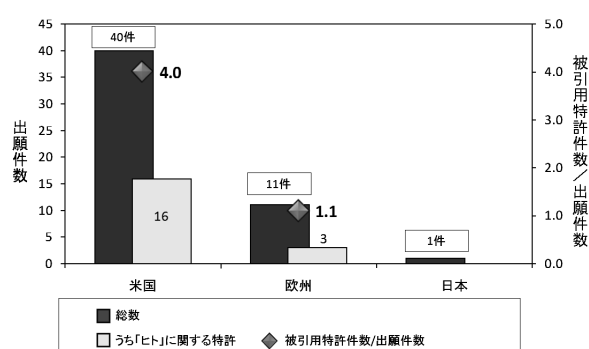


出所：表1に同じ。

代理マーカー：幅広い応用範囲

図7は、日米欧から出願された代理マーカーの特許件数を示したものである。代理マーカー特許62件のうち、米国の出願件数が最も多く、サンプル対象として「ヒト」を含む特許も最も多い。日本、欧州と比較して、米国の被引用特許件数/出願件数が最も高い数値となっている要因と考えられる。日本からの代理マーカー特許は1件のみである。

図7 代理マーカー特許の日米欧比較



出所：表1に同じ。

代理マーカーを層別に分類した結果を示したものが表3である。治療する、疾患という内容を含む特許出願件数が多い。これに続き、モニター、スクリーニング、有効性、病状、進展、予測するという出願件数の順になっている。

これらの項目を含む特許では代理マーカー特許62件全体の被引用特許件数/出願件数3.0よりも高い数値を示している。実際には疾患治療のための医薬品のスクリーニングや有効性、病状や疾患の進展などの臨床モニターという特許用途の内容が多く、「基礎から臨床まで汎用的に使える」という代理マーカーに求められる理想的な要件が特許の内容に反映されているものと思われる。

表3 代理マーカー特許の層別結果

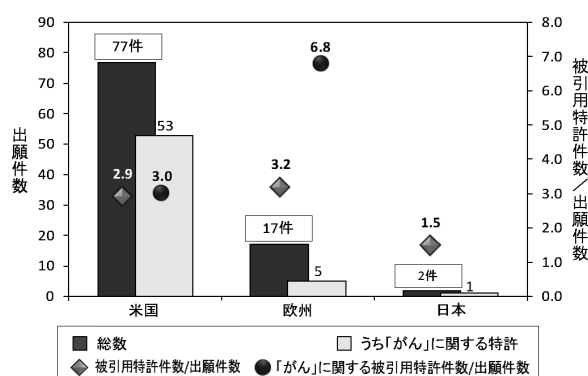
対象特許	出願件数	被引用特許件数 /出願件数
代理マーカー	62	3.0
治療する	44	3.8
疾患	38	4.3
モニター	20	4.1
スクリーニング	17	7.5
有効性	14	5.6
病状	14	6.2
進展	8	7.9
予測する	8	6.5
臨床試験	6	2.3

出所：表1に同じ。

予後マーカー：多い「がん」関連

図8は、日米欧から出願された予後マーカーの特許件数を示したものである。予後マーカー特許98件のうち米国からの出願件数が77件と多い。欧州からの出願件数は17件と少なく、日本からは2件とさらに少ない。欧米ともサンプル対象として「がん」を含む特許の被引用特許件数/出願件数は高い数値となっている。

図8 予後マーカー特許の日米欧比較



出所：表1に同じ。

予後マーカー特許には出願内容（請求項、新規性）に「がん」を含む特許が最も多い（表4）。また、特許の質の指標である被引用特許件数/出願件数をみると、「がん」×「ヒト」、「転移」、「生存」、「がん」を含む特許では予後マーカー98件全体の被引用特許件数/出願件数2.9よりも高い数値を示している。このことからヒトのがんの転移と生存率に関する予後マーカー特許が注目されていることが伺える。

表4 予後マーカー特許の層別結果

対象特許	出願件数	被引用特許件数 /出願件数
予後マーカー	98	2.9
がん	60	3.3
ヒト	47	2.8
がん×ヒト	29	3.6
転移	11	3.6
生存	11	3.6

出所：表1に同じ。

特許の質と出願人構成

これまでみてきたように日本の特徴は、診断マーカーと疾患マーカー特許で出願件数が欧米と比べて多く、代理マーカーと予後マーカーの特許では著しく少ないことである。特許の質を被引用特許件数/出願件数でみると、いずれのバイオマーカーの特許も欧米と比べて水準が低い。この原因は何であろうか。

バイオマーカーのように研究分野が基礎から臨床に亘る場合、その研究成果である特許の質は、各国の研究レベルのみならず共同研究体制によって左右される可能性があると考えられる。そこで共同出願自体とその出願人構成が特許の質にどのように影響しているかについてみてみよう。ただし、共同出願された特許の出願件数は診断マーカーでは5件と少なく、また、疾患マーカーではないため、予後マーカーの12件および代理マーカーの11件が対象となる。また日本からの予後マーカー特許と代理マーカー特許の出願件数はそれぞれ2件および1件と少なく共同出願特許もないため、欧米の共同出願の状況をみていることになる。

予後マーカー特許と代理マーカー特許を単独・共同出願別に比較したものが表5である。

表5 単独・共同出願別比較

	共同出願		単独出願	
	件数	被引用特許件数/出願件数	件数	被引用特許件数/出願件数
予後マーカー	12	4.8	86	2.6
代理マーカー	11	6.6	51	2.2

出所：表1に同じ。

いずれのバイオマーカーの特許においても被引用特許件数/出願件数は、共同出願特許の方が単独出願特許よりも高くなっており、共同研究による出願の場合には特許の質が高いことがわかる。

それでは共同出願する際の企業と大学、公的医療研究機関との連携はどのようになっているのであろうか。表6は、予後マーカー特許において共同出願した12件の出願人構成を示している。共同

出願の合計12件のうち企業と医療研究機関との共同出願が4件、大学医学部との共同出願は2件であった。これらの共同出願特許の殆どが被引用特許件数で高い数値を示している。加えて製薬企業同士、バイオベンチャー同士の共同出願はそれぞれ2件、3件ですべて創業企業と医療・診断企業（あるいはグループ会社）の組み合わせであった。製薬企業とバイオベンチャーとの共同出願は1件であった。

このように企業と医療研究機関や大学医学部との共同出願が半数を占め、企業同士の共同出願の場合でも創業企業の相手が全て診断・医療企業であることから、企業と診断・医療研究を専門とする機関・企業との横断的な共同研究が予後マーカーの研究では重要と思われる。

表6 予後マーカー特許の共同出願人構成

共同出願特許	大学	医療研究機関	製薬企業	バイオベンチャー	被引用特許件数
特許 A	1			2	19
B			3	1	10
C		1		2	8
D	1			1	7
E		1		1	5
F				2	4
G				2	4
H		1	1		3
I		3		1	2
J			2		1
K			2		0
L				2	0
平均値					4.8

注：表中（被引用特許件数以外）の数字は出願人の機関、企業の数を表している。さらに  は機関、企業横断的な共同出願を表している。

出所：表1に同じ。

表7は代理マーカー特許11件の共同出願人構成を示している。予後マーカーの場合と異なり組織横断的な共同出願は1件のみであり、創業企業と医療研究機関・企業との共同出願はない。

以上のことは、予後マーカーでは動物やヒト組織以外にも患者を対象とした医療研究機関や大学との継続的な共同研究を行うことが重要であるが、代理マーカーでは必ずしも患者を対象として

継続的に研究しなくても、動物やヒトの組織を対象として同業種の企業間で共同研究を行うことによって成果を出し得るという両者の違いを反映しているものと推察される。

表7 代理マーカー特許の共同出願人構成

共同出願特許	大学	医療研究機関	製薬企業	バイオベンチャー	被引用特許件数
特許1			3		0
2				2	3
3				3	6
4				2	57
5				2	2
6			1	1	2
7			3		2
8				2	0
9				2	0
10	2				1
11				2	0
平均値					6.6

注：表6に同じ。
出所：表1に同じ。

「ヒト」組織の利用と共同研究の推進

医薬関連バイオマーカーに関する分析を日本の課題という観点から要約すると、以下のように整理できる。

第一は、診断マーカー、疾患マーカーの出願特許件数では欧米を上回っているが、代理マーカー、予後マーカーの出願特許件数では欧米のそれに遥かに及ばない点である。代理マーカー、予後マーカーは、新薬開発生産性向上に繋がるものとして、とりわけ期待の大きなマーカーであることを考えると重要な課題といえるであろう。また、出願特

許件数の相対的に多い診断マーカー、疾患マーカーについても、その出願内容を見ると、中心が「標的分子」や治療薬の「スクリーニング」であり、特許の応用範囲が狭い点も指摘される。

第二の課題は、出願特許あたりの被特許引用件数でみると、いずれのマーカーにおいても日本の出願特許の質が低いことである。その要因として、殆どの研究のサンプルが「ヒト」以外の動物などを対象としていることが挙げられる。「ヒト」組織を研究対象とすることのメリットは、候補薬剤のスクリーニングの効率を高め得ることである。動物の組織を用いた場合、ヒトとの種差があるために十分な効果が得られず、また、予想外の副作用が発生する可能性が高い。これに比べ、研究対象サンプルに「ヒト」の病変組織を使い、正常組織との相違を比較検討し創薬ターゲットを特定することは、スクリーニングの効率を高める可能性がある。このことは診断マーカー、疾患マーカーの特許の質を高めることにもつながる。

第三の課題は前項の課題に密接に関連している。研究対象のサンプルとして「ヒト」の組織や患者を対象とした継続的な研究を行なうためには大学医学部や医療研究機関と連携して行なうことが不可欠である。この点については、「政策研ニュース」前号⁴⁾でも触れたが、日本の場合、共同研究が欧米ほどには進んでいない。「ヒト」組織の研究対象としての活用のためのガイドライン⁵⁾はあるものの、法的に認められる研究範囲を示したものがなく、この整備とあわせ、組織を横断する連携を推し進めることが必要であろう。

4) 医薬産業政策研究所. 政策研ニュース No. 26「医薬関連バイオマーカーの特許出願動向にみる日本の課題」(2008年12月)
5) 「手術等で摘出されたヒト組織・細胞を用いた研究開発の在り方」、「臨床研究に関する倫理指針」

日本における新医薬品の審査期間

—2008年承認品目—

医薬産業政策研究所 主任研究員 石橋太郎
 東京大学大学院薬学系研究科 准教授 小野俊介

日本における新薬開発の実績を評価するにあたり、国内で臨床開発および承認審査に要した期間は重要な指標となることから、当研究所は東京大学と共同で1996年以降に国内で承認された新医薬品の開発期間に関するデータを継続的に収集、分析している^{1)、2)}。

今回、2008年1～12月に国内で承認された品目および最近申請を取り下げたと推測される品目を対象に、臨床開発および承認審査に関する調査を実施した。承認品目は、医薬品医療機器総合機構

(以下、PMDA)のホームページに掲載されている新医薬品(新有効成分含有医薬品、新医療用配合剤、新投与経路医薬品、新効能医薬品、新剤型医薬品、新用量医薬品等)で、医薬品部会にて審議または報告された78品目(部会審議55品目、部会報告23品目)を対象とした。品目は審査報告書毎にカウントし、併用薬物療法等にて複数成分が承認されたものは1つの品目として集計した。

2009年2月に申請企業に対してアンケート調査を実施し、77品目(98.7%)について回答を得た。

表1 公表情報に基づく承認品目の内訳

承認年	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2000～2008
申請区分										
1. 新有効成分含有医薬品	40	25	24	16	16	21	23	35	34	234
2. 新医療用配合剤	1	—	—	—	2	1	1	3	5	13
3. 新投与経路医薬品	7	6	3	1	7	3	8	4	4	43
4. 新効能医薬品	27	17	24	16	15	33	26	28	26	212
5. 新剤型医薬品	—	2	6	1	2	2	7	4	2	26
6. 新用量医薬品	2	4	2	13	2	1	4	8	6	42
7. 剤型追加に係る医薬品	1	1	—	—	—	—	—	—	—	2
8. 類似処方医療用配合剤	—	1	3	—	2	—	2	1	1	10
9. その他の医薬品	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1
審査区分										
1. 通常審査品目	64	42	42	42	27	23	43	52	40	375
2. 迅速処理品目	—	—	7	—	—	4	5	4	3	23
3. 希少疾病用医薬品 (HIVを除く)	8	7	7	3	4	7	10	13	16	75
4. HIV感染症治療薬	2	2	—	1	4	2	1	2	3	17
5. 希少疾病以外の優先審査品目	4	3	4	1	2	4	3	8	11	40
6. 適用外使用	—	2	2	—	8	7	10	4	5	38
7. 抗がん剤併用療法	—	—	—	—	1	14	—	—	—	15
申請時期										
2004年3月以前	—	—	—	—	41	35	30	13	2	—
2004年4月以降	—	—	—	—	5	26	42	70	76	—
合計	78	56	62	47	46	61	72	83	78	583

注1：審査報告書等の公表情報に基づき、2000～2008年の部会審議・報告品目を対象とした

注2：複数の申請区分に該当する品目は、上位の区分に含めた

- 1) アンケート調査は2004年までは部会審議品目、2005年以降は部会審議・報告品目を対象としている。また、2000年以降は部会審議・報告品目の公表情報も収集している。
- 2) 医薬産業政策研究所、「日本における新医薬品の開発期間—臨床開発期間と承認審査期間—」リサーチペーパー・シリーズ No.42 (2008)。

回答が得られなかった品目については、公表情報から申請日、承認日、審査区分等、一部のデータを補完した。

本稿では、新医薬品の総審査期間（承認申請日～承認日）および審査側と申請者の持ち時間について報告する。審査期間の詳細、臨床開発期間（初回治験計画届提出日～承認申請日）の分析結果に関しては、別途報告する。

承認品目の年次推移

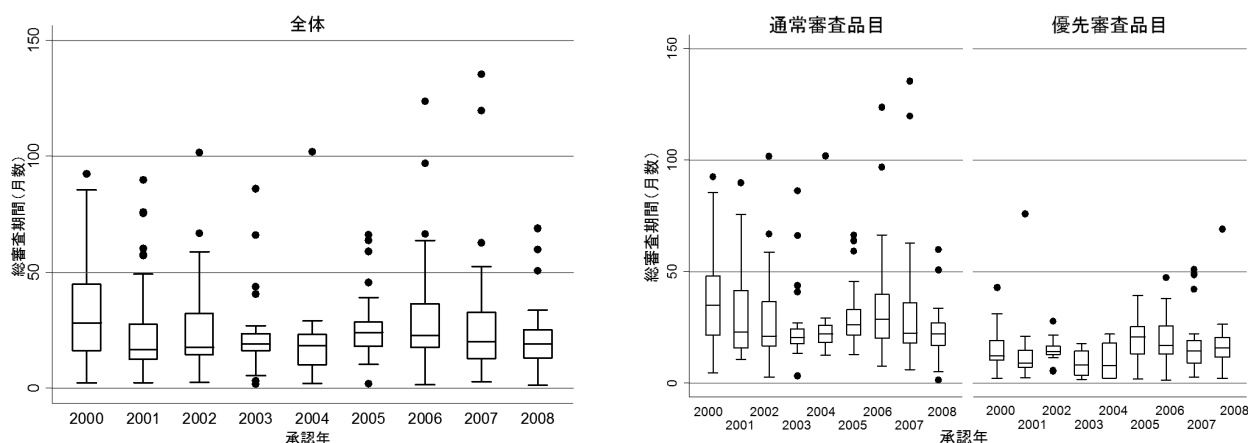
2000～2008年に国内で承認された新医薬品の申請区分、審査区分および申請時期を表1に集計した。2008年の承認品目数は78品目であり、この3年間大きな変動はない。申請区分、審査区分にも目立った変化はなく、2008年は34品目（43.6%）が新有効成分含有医薬品であり、35品目（44.9%）が優先的に審査された³⁾。

総審査期間の年次推移

図1は総審査期間の推移を示している。2008年の総審査期間の中央値は19.0ヵ月（1.6年）と4年ぶりに20ヵ月を下回り、標準偏差（SD）も11.0ヵ月と小さい。これはPMDAが設立された2004年3月以前の申請が2品目（表1）まで減少し、総審査期間が著しく長いものがないことによると考えられる。審査区分別にみると、2008年の通常審査品目の総審査期間は21.9ヵ月であり、同様にばらつきが小さい。一方、優先審査品目は15.6ヵ月であり、この3年間あまり変動していない。

これらの結果は、集計期間が本調査は暦年、PMDAは年度という違いはあるが、PMDAが報告している2008年4～11月における新医薬品の総審査期間（全体18.9ヵ月、通常審査品目24.3ヵ月、優先審査品目15.6ヵ月）と同様である⁴⁾。

図1 審査区分別の総審査期間の推移



承認年	全体				通常審査品目				優先審査品目			
	n	中央値	平均値	SD	n	中央値	平均値	SD	n	中央値	平均値	SD
2000	67	28.3	31.9	20.1	51	34.9	36.9	19.7	16	12.2	15.8	10.8
2001	39	16.8	26.1	21.4	27	22.8	30.7	20.9	12	9.0	15.7	19.6
2002	43	17.7	25.2	19.0	30	21.0	29.8	20.9	13	14.3	14.6	5.9
2003	29	19.1	23.2	17.3	25	20.5	25.4	17.4	4	8.2	9.0	7.0
2004	28	18.3	19.4	18.2	17	22.1	25.8	20.3	11	7.8	9.4	7.8
2005	47	24.0	25.4	13.1	27	26.1	29.7	13.9	20	20.7	19.7	9.5
2006	72	22.8	29.1	20.1	47	28.6	34.2	21.9	25	17.0	19.6	11.4
2007	83	20.0	25.1	20.7	55	22.4	28.9	22.7	28	14.3	17.7	13.5
2008	78	19.0	20.0	11.0	43	21.9	22.4	10.4	35	15.6	17.0	11.1
合計	486	20.6	25.5	18.4	322	23.5	29.9	19.6	164	15.1	16.7	11.7

注：2000～2004年は部会審議品目、2005～2008年は部会審議・報告品目を対象とした

(月数)

3) 通常審査品目および迅速処理品目を「通常審査品目」、希少疾病用医薬品（HIVを除く）、HIV感染症治療薬、希少疾病以外の優先審査品目、適用外使用、抗がん剤併用療法を「優先審査品目」として集計した。

4) PMDA 平成20事業年度 第3回運営評議会資料（2009年2月6日）

審査側と申請者の持ち時間と目標達成率

図2は総審査期間を審査側と申請者の持ち時間（タイムクロック）に分けて示したものである⁵⁾。2008年の承認品目における審査側の持ち時間の中央値は、全体、通常審査品目、優先審査品目でそれぞれ9.4ヵ月、11.9ヵ月、7.1ヵ月であったのに対して、申請者の持ち時間は7.3ヵ月、7.8ヵ月、6.0ヵ月であった⁶⁾。2005年に一旦延長した持ち時間は、審査側、申請者ともにその後短縮傾向にある。

PMDAは2007年4月に発行した「革新的医薬品・医療機器創出のための5ヵ年戦略」の中で、新医薬品の審査期間を段階的に短縮し、2011年度には2004年4月以降に申請された品目の総審査期間の中央値を通常審査品目で12ヵ月、優先審査品目で9ヵ月とする目標を掲げている（表2）⁷⁾。前述のとおり、集計期間に違いはあるものの、2008

表2 PMDAの審査期間の目標値（中央値）

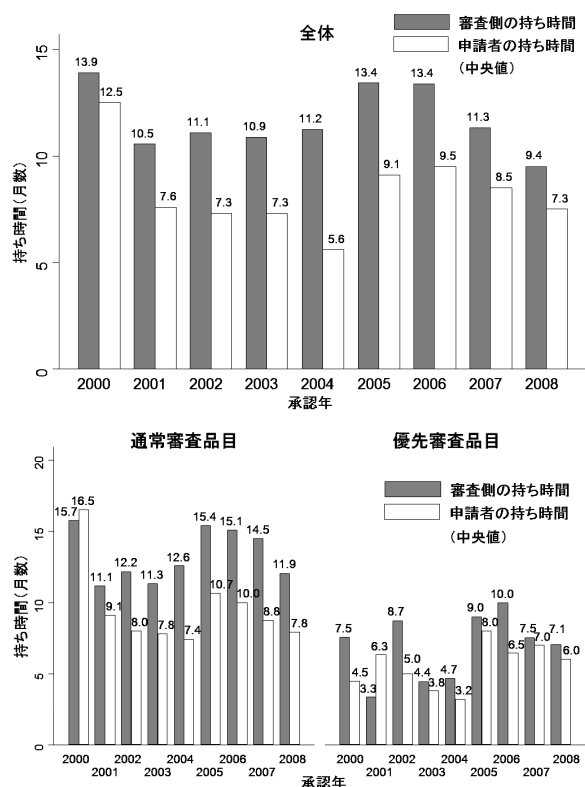
年度	通常審査品目			優先審査品目		
	総期間	審査側	申請者	総期間	審査側	申請者
2007	21	13	8	12	6	6
2008	20	13	8	12	6	6
2009	19	12	7	11	6	5
2010	16	11	5	10	6	4
2011	12	9	3	9	6	3

（月数）

年の承認品目における持ち時間を2008年度の目標値（通常審査品目：審査側13ヵ月、申請者8ヵ月、優先審査品目：審査側6ヵ月、申請者6ヵ月）と比較すると、通常審査品目では審査側（11.9ヵ月）および申請者（7.8ヵ月）、優先審査品目では申請者（6.0ヵ月）がそれぞれ目標値を達成している。

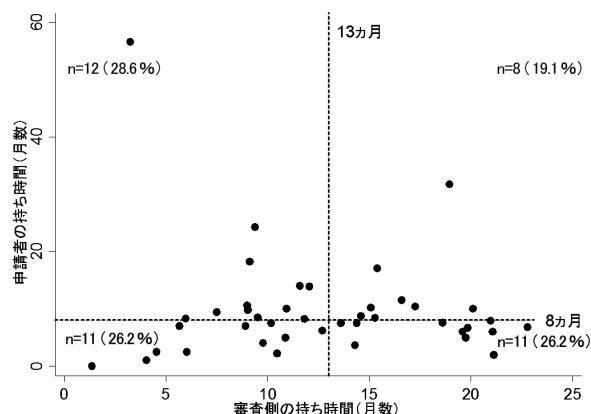
図3および図4は、審査側と申請者の持ち時間の分布と2008年度の目標値を達成した品目数とその割合を示している。通常審査42品目のうち審査側、申請者の双方が目標期間以内に審査および対応を終了したのは11品目（26.2%）、審査側のみ達成は12品目（28.6%）、申請者のみ達成は11品目（26.2%）、双方未達成は8品目（19.1%）であった。一方、優先審査された32品目では、目標期間

図2 審査区分別の審査側と申請者の持ち時間



注：2000～2004年は部会審議品目、2005～2008年は部会審議・報告品目を対象とした

図3 持ち時間の分布と目標達成率（2008年通常審査品目）



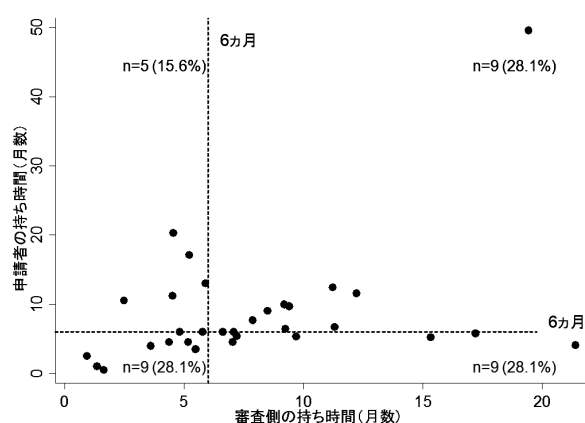
申請者	審査側		合計
	≤13ヵ月	>13ヵ月	
≤8ヵ月	11 (26.2%)	11 (26.2%)	22 (52.4%)
>8ヵ月	12 (28.6%)	8 (19.1%)	20 (47.6%)
合計	23 (54.8%)	19 (45.2%)	42 (100%)

5) 申請者の持ち時間は、アンケート調査にて有効回答が得られた品目について集計した。審査側の持ち時間は、「総審査期間－申請者の持ち時間」によって算出した。

6) 2008年に承認された通常審査43品目中42品目、優先審査35品目中32品目より有効回答を得た。

7) PMDA 平成19年度 第1回審査・安全業務委員会資料（2007年6月8日）

図4 持ち時間の分布と目標達成率
(2008年優先審査品目)



申請者	審査側		合計
	≤ 6 ヶ月	> 6 ヶ月	
≤ 6 ヶ月	9 (28.1%)	9 (28.1%)	18 (56.3%)
> 6 ヶ月	5 (15.6%)	9 (28.1%)	14 (43.8%)
合計	14 (43.8%)	18 (56.3%)	32 (100%)

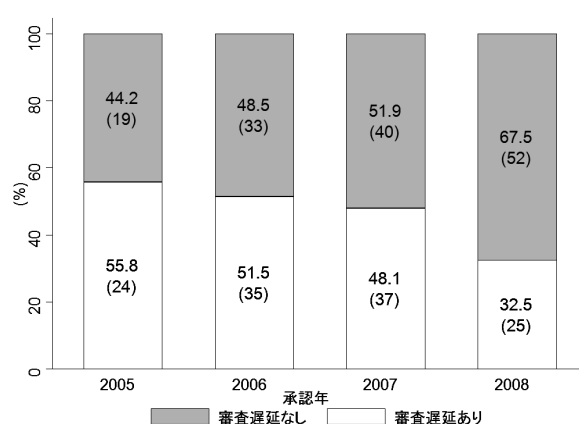
に対して双方達成が9品目（28.1%）、審査側のみ達成が5品目（15.6%）、申請者のみ達成が9品目（28.1%）、双方未達成が9品目（28.1%）であった。申請者は通常審査品目、優先審査品目ともに目標値を達成した割合が50%は超えていたが、審査側は優先審査品目で43.8%と通常審査品目の54.8%より低かった。

審査遅延の有無

申請者は、総審査期間が短縮していることを実感しているのであろうか。図5は申請者の判断による「審査遅延」の有無の推移を示している。「審査遅延」は「過去の品目と比較して明らかに遅延していると思われるもの」と定義し、企業担当者の主観的判断に基づく回答を依頼した。

2008年に申請者が「審査遅延あり」と判断したものは、回答が得られた77品目のうち25品目（32.5%）であり、本調査項目を設定した2005年以降減少している。この結果から、申請者は総審査期間が近年短くなっていると認識していると考えられる。しかしながら、「審査遅延」の有無の判断は過去との比較に基づいているため、現在、審査が滞りなく進んでいることを示しているとは必ずしもいえない。

図5 申請者の判断による「審査遅延」の有無



注：2005～2008年の部会審議・報告品目を対象とした

今後の展望

ここ数年、総審査期間は短縮傾向にあるが、2008年の承認品目の総審査期間と2011年度の目標値との間には通常審査品目で9.9ヵ月、優先審査品目で6.6ヵ月の差が依然として存在する。審査側、申請者双方の持ち時間をさらに短縮するためには、現在、PMDAが取り組んでいる職員の大幅な増員、事前評価制度の導入を含む治験相談の拡充、審査の進捗管理の強化等を着実に実行する必要があると考えられる。また、申請者も治験相談の活用、質の高い申請資料の提出、照会事項に対する迅速な回答等の対応をとるとともに、個々の企業内の手順や体制の見直しを考慮する必要もあると考えられる。

現在、企業間ならびにPMDAと企業の間で、事例の共有や承認申請および審査の効率化に向けた協議が進んでいる。今後も、審査側と申請者が定期的な実績評価や意見交換を通じて、双方の業務を改善することが望まれる。その結果、日本における承認審査の効率が向上し、早い段階より承認の可能性や時期の見通しが立つようになり、その実績が総審査期間の短縮として現れることが期待される。

本内容は、医薬産業政策研究所と東京大学大学院薬学系研究科と共同で実施した調査研究の一部であり、詳細はリサーチペーパーとして発表する予定である。

医薬品の効能追加等のタイミング —近年の承認品目および売上上位品目の一変申請—

医薬産業政策研究所 主任研究員 石橋慶太

新薬を上市した後、医療現場での使用状況やニーズに応じ、患者へ新たな治療オプションを提供することは製薬企業の重要な課題である。実際、医薬品の上市後、適応される疾患が追加されたり、服用方法や剤型が変更となったりすることがあ

る。これらの変更は、製造販売承認事項一部変更承認申請(以下、一変申請)に基づき行われている。

2000年以降に承認された一変申請品目

医薬品医療機器総合機構の公開情報によると、2000～2008年に承認された申請は583件ある(部会審議品目および部会報告品目)。これを申請区分別にみると¹⁾、一変申請に該当するものは、349件(414品目)であった。このうち、効能追加を含むものは225件あり、一変申請全体の約2/3を占めている。

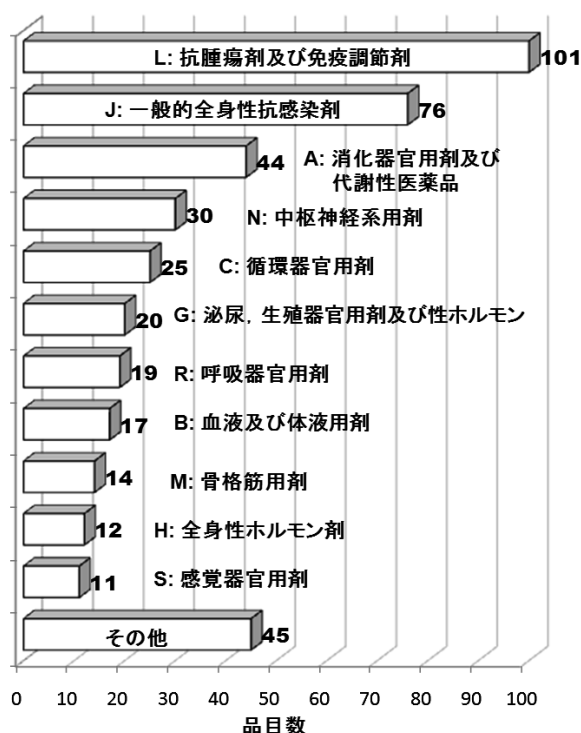
図1は、一変申請に該当する品目を疾患領域(ATC分類)別に整理したものである。最も品目数の多い領域は、「抗腫瘍剤及び免疫調節剤」(101品目)であり、これに次いで、「一般的全身性抗感染剤」(76品目)、「消化器官用剤及び代謝性医薬品」(44品目)での申請が多い。

NME申請から初回一変申請までの期間 (2000以降のNME品目)

では、近年、製薬企業が新薬を新有効成分含有医薬品(以下、NME)として申請した後、一変申請を行うまでには、どれくらいの期間を要しているのだろうか。

2000～2008年にNMEとして承認され、その後の一変申請が承認された品目(部会審議品目および部会報告品目)について、NME申請から初回一変申請までの期間と、一変申請の回数をみたもの

図1 疾患領域別にみた近年の一変申請品目数
(2000～2008年：部会審議・報告品目)



注) 1つの申請に複数の品目が含まれる場合は、重複して集計している。また、同一品目でも異なる申請では重複して集計した延べの品目数である。

出所：医薬品医療機器総合機構ホームページ公開情報に基づき作成。

1) 申請区分：(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)新剤型医薬品、(6)新用量医薬品、(7)剤型追加に係る医薬品、(8)類似処方医療用配合剤、(9)その他の医薬品
これらの申請区分のうち、(1)新有効成分含有医薬品以外を一変申請とみなした。

表1 NME から初回一変申請までの期間と一変回数(2000～2008年：部会審議・報告品目)

ATC 分類	平均期間 (年)	品目数 (成分)	一変回数 (合計)
A：消化器官用剤及び代謝性医薬品	1.8	5	7
B：血液及び体液用剤	3.5	3	3
C：循環器官用剤	5.9	2	2
G：泌尿、生殖器官用剤及び性ホルモン	3.3	2	2
J：一般的全身性抗感染剤	4.2	18	29
L：抗腫瘍剤及び免疫調節剤	3.5	10	14
M：骨格筋用剤	3.2	2	3
N：中枢神経系用剤	5.7	3	4
P：寄生虫用剤	3.8	1	1
R：呼吸器官用剤	5.3	6	8

52品目平均 4.0

出所：図1に同じ。

が表1である。該当する品目（成分）は52品目あり、NME 申請から初回一変申請までの期間は平均4.0年であった。インスリン製剤の剤型追加の一変申請が早かった等の要因で「消化器官用剤及び代謝性医薬品」での平均期間が短くなっているが（1.8年）、近年の新薬では、NME としての申請を行った後、概ね4年前後で（部会審議または報告に該当する）一変申請を行っているといえる。

また、該当52品目で、延べ73回の一変申請が承認されている。「一般的全身性抗感染剤」および「抗腫瘍剤及び免疫調節剤」は、それぞれ29回（18品目）、14回（10品目）であり、一変申請の多い領域といえる。

国内売上上位品目の一変申請

表2は、2007年国内売上上位品目（57品目²⁾）についての、一変申請の回数を疾患領域別にみたものである³⁾（部会審議品目および部会報告品以外の公開された一変申請を含む）。売上上位品目をみ

るのは、国内市場でのニーズが比較的高い品目と捉えることができ、また、2000年より前に承認された品目が多く含まれ、より多くの効能追加に関する情報が得られるためである。

表1では、52品目の1品目あたりの一変回数は平均約1.4回であるが、売上上位品目でみると、上市後の期間が長いものが含まれるため、一変回数が増えている（57品目で平均約3.0回）。とりわけ、「抗腫瘍剤及び免疫調節剤」（4.2回）、「骨格筋用剤」（4.2回）、「一般的全身性抗感染剤」（4.0回）、「消化器官用剤及び代謝性医薬品」（3.8回）などでは、医薬品のライフサイクルの中で繰り返し一変申請が行われていることを示唆している。

表2 国内売上上位品目の一変申請
(2007年国内売上上位57品目)

ATC 分類	品目数 (製品) [a]	一変回数 (合計) [b]	[b]/[a]
A：消化器官用剤及び代謝性医薬品	8	30	3.8
B：血液及び体液用剤	6	15	2.5
C：循環器官用剤	12	19	1.6
G：泌尿、生殖器官用剤及び性ホルモン	1	1	1.0
J：一般的全身性抗感染剤	3	12	4.0
L：抗腫瘍剤及び免疫調節剤	12	50	4.2
M：骨格筋用剤	5	21	4.2
N：中枢神経系用剤	4	10	2.5
R：呼吸器官用剤	6	14	2.3

出所：IMS World Review (IMS Health) (転写・複製禁止)、明日の新薬 Web 版、ホームページ等公開情報に基づく。

初回一変申請のタイミング

国内売上上位品目の一変申請のタイミングをみてみよう。一変申請件数は、57品目で延べ172回あったが、このうち137件（79.7%）がNME 承認取得時の特許（または再審査）期間が満了する前に一変申請されていた⁴⁾。また、後発品が発売され

2) IMS World Review2008 (IMS Health) 国内売上 Top70製品のうち、明日の新薬（Web 版：2009年3月3日時点）で、NME を含む開発関連情報が取得できる品目は64品目あった。このうち、一変申請を行っていない7品目を除く57品目を分析の対象とした。57品目のうち43品目が1999年以前にNME として承認された品目である。

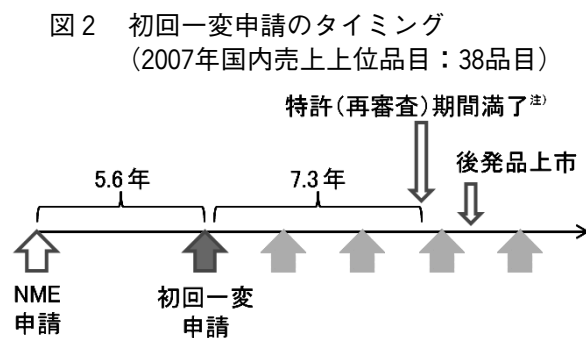
3) 明日の新薬（Web 版：2009年3月3日時点）、ホームページ等公開情報に基づく調査。

4) サンエイレポート：平成20年10月版（株式会社サンエイファーム）に基づく。初回承認取得時における物質特許に関連した特許満了日を基準とした。再審査期間の方が長い場合は、再審査期間終了日を基準とした。なお、物質特許の記載がない品目については、原則、初回再審査期間終了日を基準とした。

ている26品目⁵⁾については、全体で延べ84件の一変申請のうち、後発品が上市される前に行った申請は62件（73.8%）であった。約8割の一変申請が、特許切れや後発品の発売前に行われている。

また、公開情報に限りがあるが、製薬企業の行動をより詳しく分析するために、初回一変申請とNME申請および特許期間についての関係をみる。

図2は、国内売上上位品目（57品目）のうち、情報の得られた38品目について、初回一変申請のタイミングを図示したものである。NME申請から初回一変申請までの期間は平均5.6年であり、一方、初回一変申請時における特許（または再審査）期間満了までの期間⁴⁾は平均7.3年であった。



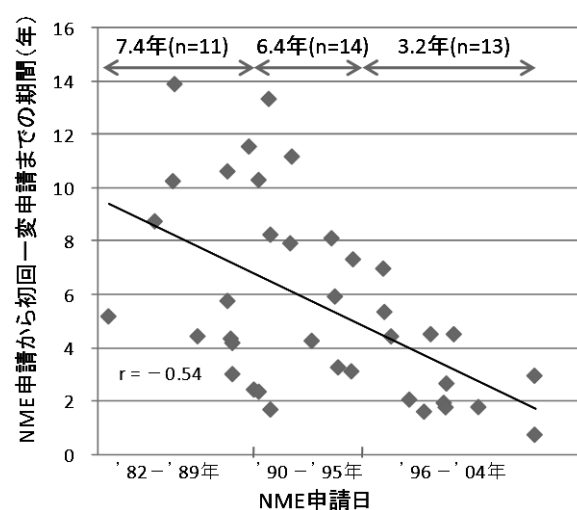
注) 特許期間は初回承認取得時における物質特許に関連した特許満了日（再審査期間の方が長い場合は、再審査期間終了日とした）。一変申請に伴い承認取得時の特許や再審査期間が延長となることもある。

出所：IMS World Review (IMS Health)（転写・複製禁止）、明日の新薬 Web 版、サンエイレポートに基づく。

これら38品目について、NME申請日とNME申請から初回一変申請までの期間をプロットしたものが図3である。NME申請日に基づき3つのグループに分けると、1989年以前にNME申請を行った品目では、初回一変申請までの平均期間は7.4年（n=11）であるが、1990～1995年では6.4年（n=14）、1996年以降では3.2年（n=13）であった。近年NMEとして承認された品目については、まだ一変申請（承認）されていない品目もあると考えられるが、製薬企業が一変申請に着手するタイミングが早期化している可能性も示唆される。

なお、疾患領域（ATC分類）別にみると、「抗腫瘍剤及び免疫調節剤」では、NME申請から初回一変申請までの期間が最も短く（2.1年）、初回一変申請時点での特許残存時間も長い（8.5年）。一方、NME申請から初回一変申請までの期間が長い疾患領域は、「血液及び体液用剤」（7.9年）、「消化器官用剤及び代謝性医薬品」（7.4年）、「循環器官用剤」（6.9年）であった。

図3 NME申請日とNME申請から初回一変申請までの期間
(2007年国内売上上位品目：38品目)



出所：IMS World Review (IMS Health)（転写・複製禁止）、明日の新薬 Web 版等公開情報より確認。

まとめ

近年の承認品目をみると、一変申請品目が多く含まれており、製薬企業が医療ニーズに応えるべく効能追加を中心とした一変申請を頻繁に行っていることがうかがえる。一変申請の対象となる疾患は多岐にわたっているが、とりわけ、「抗腫瘍剤及び免疫調節剤」や「一般的全身性抗感染剤」の疾患領域における品目が多い。また、売上上位品目を対象として1品目あたりの一変回数をみると、これらの疾患領域に加え、「骨格筋用剤（主に消炎鎮痛剤）」、「消化器官用剤及び代謝性医薬品（主に消化性潰瘍治療薬）」などでの回数が多かった。

5) 保険薬事典：平成20年8月版（じほう）および医薬品添付文書に基づく。

NME 申請から初回一変申請までの期間は、2000 年以降に承認された NME でみた場合は 4.0 年、売上上位品目では 5.6 年であることがわかった。また、この期間は、疾患領域等による違いもあるが、近年短縮の傾向があることが示唆された。

一変申請の多くは特許（再審査）期間満了や後発品上市前の申請が多かった。一変申請が特許切

れ対策として捉えられることもあるが、NME 申請から一変申請までの期間は平均 4 ～ 5 年で、また、一変申請の臨床開発期間も NME と同様の期間を必要としており⁶⁾、NME 申請に相前後して一変申請に係る開発に着手しているものも多いことが推察される。

6) 医薬産業政策研究所、リサーチペーパー・シリーズ No.42 (2008 年 9 月)

申請区分別にみた平均臨床開発期間（初回治験届日～承認申請日）は、新有効成分含有医薬品 5.6 年、新医療用配合剤 3.2 年、新投与経路医薬品 5.0 年、新効能医薬品 5.9 年、新剤型医薬品 5.2 年、新用量医薬品 2.9 年、剤型追加に係る医薬品 1.6 年である。

小児に対する適応症の取得状況

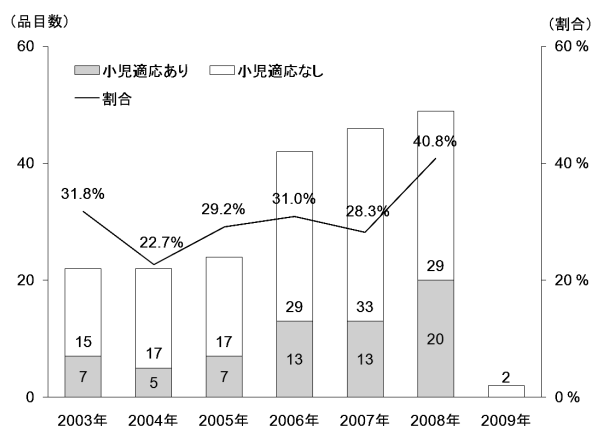
医薬産業政策研究所 主任研究員 三ノ宮浩三

小児に対して医薬品を用いた治療を行うにあたり、小児における標準的な用法・用量や安全性が明らかではないこと、小児に対し必要な適応症が承認されていないことなどから、小児への使用が困難な医薬品の存在が指摘されている。以下では、現在の小児に対する適応症の取得状況や医療現場から求められる小児薬物療法を概観し、欧米の対策を踏まえ、わが国の課題と対策について整理する。

小児に対する適応症の取得状況

近年承認された医薬品の小児に対する適応症の取得状況を把握するため、2003年4月1日から2009年1月16日に薬価収載された新医薬品207品目を対象に、各品目の添付文書、インタビューフォーム、各社プレスリリース、「明日の新薬」、企業からのヒアリングをもとに調査を行った。その結果、207品目中65品目（31.4%）が小児に対する適応症を取得していた¹⁾。経年的にみると、小児適応症取得品目は増加傾向にあることがわかる（図1）。しかし、2008年でも小児適応症取得品目の割合は未だ約4割であり、十分といえる状況には至っていない。また、今回の集計過程でも明らかになったが、添付文書やインタビューフォームに小児に対する用法・用量が必ずしも明記されていないケースがある。加えて、小児用の製剤自体が少ないことも問題として挙げられる。

図1 小児適応症取得品目数とその割合



出所：各品目の添付文書、インタビューフォーム、各社プレスリリース、明日の新薬、一部企業からのヒアリングをもとに作成。

医療現場から求められる小児薬物療法

厚生労働省は、小児薬物療法の用法・用量、安全性が明らかでないこと、小児に対する適応承認を受けていないなどの問題を改善するため、2005年度から「小児薬物療法根拠情報収集事業」を実施している。本事業は、海外での承認状況や科学的根拠（エビデンス）に基づく情報、国内の処方実態に関する情報を収集し、小児科領域における医薬品の使用法の評価・整理を行い、適切な小児薬物療法が行われるよう国内の環境整備を進めることを目的としている。その実現のため2006年3月に「小児薬物療法検討会議」を設置し、小児関連学会20学会から要望のあった小児薬物療法とし

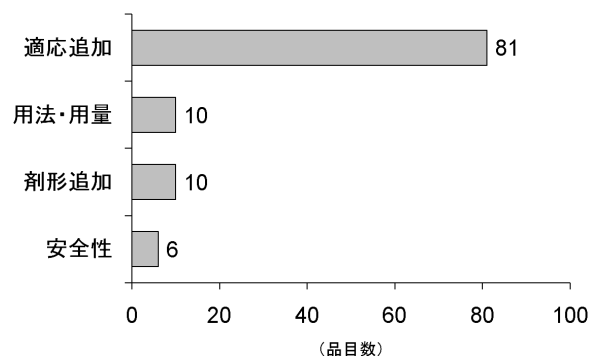
1) 対象とした品目には、小児の患者が存在しない疾患に対する医薬品も含まれる。

同一成分、同一剤形で複数の用量があるものは、一成分としてカウントすると、全体で192成分であり、そのうち60成分（30.8%）が小児に対する適応症を取得していた。小児に対する適応症の取得（健康保険の支払い対象となる）の有無は、添付文書、インタビューフォーム、企業からのヒアリングなどをもとに独自に判断した。

ての医薬品99品目を対象品目として検討を進めている。

図2は、99品目における各学会からの要望の内容を示したものである。小児適応の追加が81品目と最も多く、用法・用量の追加、剤形追加がそれぞれ10品目、添付文書の安全性の記載変更が6品目となっている。

図2 学会からの要望の内容（99品目）

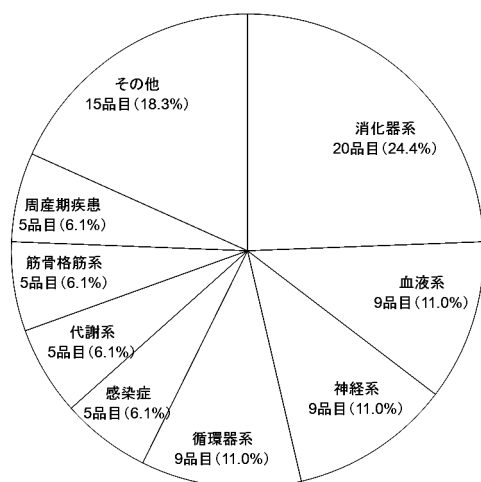


注：重複あり。

出所：第1回小児薬物療法検討会議の資料をもとに作成。

99品目のうち、対象疾患領域別に分類が可能であった82品目の内訳をみたものが図3である。消化器系疾患が20品目（24.4%）、血液系、神経系、循環器系疾患が9品目（11.0%）、感染症、代謝系、筋骨格筋系、周産期疾患が5品目（6.1%）となっている。

図3 対象疾患領域別にみた82品目の内訳

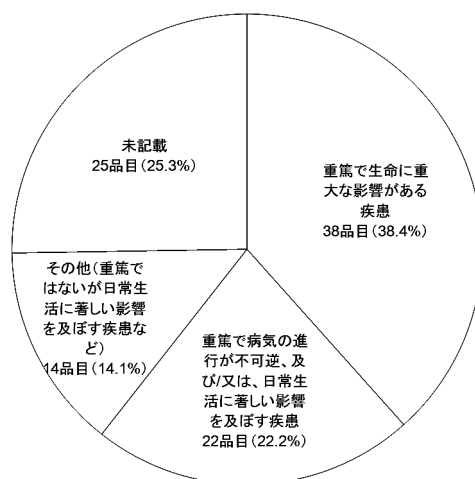


注：ICD-10疾患領域分類による。

出所：図2と同じ。

図4は、99品目の対象疾患の重篤度をみたものである。重篤で生命に重大な影響がある疾患が38品目（38.4%）、重篤で病気の進展が不可逆、及び/又は、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患が35品目（35.4%）であり、重篤と判断されている疾患に対する医薬品の合計は60品目（60.6%）に達している。

図4 対象疾患 重篤度別にみた99品目の内訳

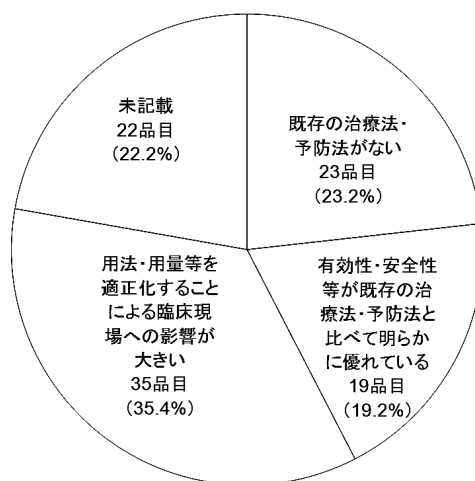


注：99品目の全てに対象疾患の重篤度が記載されている。

出所：図2と同じ。

99品目の臨床上的有用性をみたものが図5である。既存の治療法・予防法がない品目が23品目（23.2%）、既存の治療法・予防法と比べて明らかに優れている品目が19品目（19.2%）、臨床現場へ

図5 医療上の有用性別にみた99品目の内訳

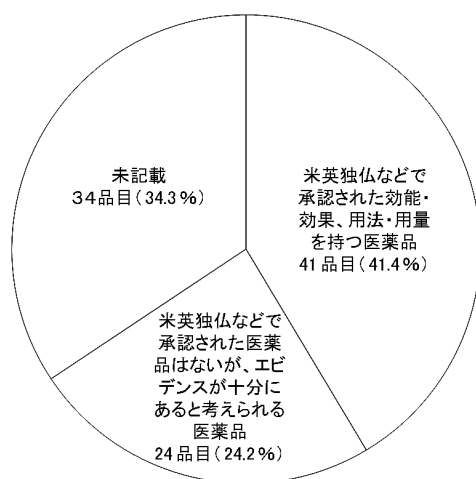


出所：図2と同じ。

の影響が大きいとされる品目は35品目（35.4%）となっている。

図6は、99品目のエビデンスレベルをみたものである。米英独仏などで承認された効能・効果、用法・用量を持つ品目が41品目（41.4%）、米英独仏などで承認された医薬品はないがエビデンスが十分にあると考えられる品目が24品目（24.2%）となっており、合計すると65品目（65.6%）となる。99品目の多くは、既に主要国では十分なエビデンスがあると判断されているものといえる。

図6 99品目のエビデンスレベル別にみた99品目の内訳



出所：図2に同じ。

欧米における小児医薬品への対策

小児医薬品の開発促進は、欧米においても重要な政策課題となっている。

小児医薬品開発に対して、早期から課題解決に乗り出した米国では、BPCA（Best Pharmaceuticals for Children Act）と PREA（Pediatric Research Equity Act）の2つの法律が2012年までの時限立法として施行されている。BPCAには、市場独占期間の

6か月間延長（Market Exclusivity）など、製薬企業に対して小児医薬品開発へのインセンティブを与える内容が含まれている。一方、PREAでは新薬の承認申請を行う製薬企業に対して小児に関する“Assessments”を申請書に添付することを課している²⁾。米国研究製薬工業協会は、米国において小児臨床試験が実施されているのは、2004年では158品目（7品目は日本企業による開発）、2007年では219品目（10品目は日本企業による開発）であったと報告している³⁾。

また欧州では、2007年に EU Paediatric Regulation が施行されている。この法律においても、製薬企業に対して小児医薬品開発のための PIP（Paediatric Investigation Plan）の提出を義務化するとともに、製薬企業に対して小児医薬品開発へのインセンティブを与えている⁴⁾。

小児医薬品の開発促進

小児医薬品の開発が進まない理由として、(1)医薬品の安全性および有効性の評価や薬物動態試験など、小児を対象とした臨床試験の実施が困難である、(2)小児の臨床試験への参加、小児の試験への参加を判断する能力の有無など倫理的な問題が存在する、(3)開発を行う製薬企業においては、小児用製剤の開発を含めた開発コストと予想される市場規模を考えた場合、採算性の確保が困難と判断されるケースが多い、などが挙げられる。

欧米では、こうした課題の解決のため、小児審査に係る専門組織の設置、優先審査、市場独占期間の延長などの制度を設けている。日本でも医療や医薬品を取り巻く環境、国民の考え方などが異なることも考慮しつつ、欧米の施策を参考に日本独自の施策を検討する必要があるだろう。日本におい

2) THE PEDIATRIC “ASSESSMENT”には、承認申請された各年齢層やそれに対する適応症に関して、(1)全ての小児集団での安全性と有効性が評価できること、(2)小児集団の各層において安全かつ有効な用法・用量を支持できることの2点が要求されている。Pediatric Research Equity Act of 2003（Public Law No：108-155）

3) PhRMA 2004、2007：Medicines in Development for Children

4) SPC（Supplementary Protection Certificate；補足保護証明書）の6か月間延長。実質的に特許期間の6か月間延長として働く。ただし、全てのEU加盟国で販売承認申請（MAA）を取得する、かつ、全てのEU加盟国で有効な特許やSPCを保有する必要があるなど、厳しい条件が付くためインセンティブとして働いているのか検証する必要があると思われる。REGULATION（EC）No 1901/2006、REGULATION（EC）No 1902/2006

て小児医薬品の開発促進のための考えられる施策は、以下の3つに要約される。

第一は、臨床試験に係る施策である。海外データや国内での処方実態の情報など現存するエビデンスの取り扱い、実施する臨床試験の内容、市販後調査のあり方などを明確にすることが挙げられる。この際、倫理的な配慮から小児臨床試験の実施を必要最小限にとどめることを念頭におき検討することが必要であろう。また、小児臨床試験を専門的に行う医療機関の設置など小児臨床試験を実施する上での環境整備も施策として挙げられる。

第二は、承認審査に係る施策である。優先的な事前相談、優先審査、迅速承認などが挙げられ、また、欧米と同様、小児審査に係る専門組織、あるいは、小児専門審査官の設置も施策として考えられる。

第三は、製薬企業に自主的な開発を促す施策である。小児臨床試験実施に対する助成金交付や税

額控除、治験相談や承認審査に係る手数料の免除・減額、小児加算⁵⁾など薬価面での更なる優遇、小児適応を取得した医薬品に対する市場独占期間の延長などが挙げられる⁶⁾。

小児臨床試験の実施促進に向けて積極的に取り組んできた欧米においても、未だ十分な解決には至っていない。現在、FDA（Food and Drug Administration：米国食品医薬品局）と EMEA（European Medicines Agency：欧州医薬品庁）は、各国個別の対応では小児医薬品開発は円滑に進まないとの共通認識のもと、審査等に関する情報共有⁷⁾や意見交換を行うことを目的に定期的会合を開いている。また、国際共同治験により小児医薬品開発を促進することも検討している⁸⁾。

わが国において、安全性、有効性の高い小児医薬品へのアクセスを向上させるためには、小児医薬品開発を促進するなど多岐にわたる措置を官民協力（Public Private Partnership）のもと検討することが必要と考えられる。

5) 2006年度より新たに小児加算（3～10%）が設けられたが、2007年度までに加算を受けた品目は88品目（82成分）中3品目（2成分）であった（加算率5%：3品目）。また、2008年度には加算率が5～20%に引き上げられたが、加算を受けた品目は51品目（49成分）中3品目（3成分）であった（加算率10%：2品目、15%：1品目）。

2010年度から、小児適応の効能追加又は用法・用量追加を行った場合や、市販後の当該医薬品の真の臨床的有用性を検証したデータが公表された場合、市場実勢価格に基づく算定値に加算する措置が行われる予定になっている。

6) 日本の制度下では、特許期間と再審査期間により先発品が保護される。小児の用法・用量等のための臨床試験を計画する場合、再審査期間が延長されるが、特許期間が再審査期間より長い場合には、延長された再審査期間が小児医薬品開発の促進策として働かないといったケースがある。

7) 両当局間の情報交換だけでなく、現在開発中の EMEA 臨床試験データベース（EUDRACT；EMEA's public database of clinical trials）へ FDA がアクセスできる事項までもが含まれている。

8) Principles of Interactions：Between EMEA and FDA Pediatric Therapeutics June 2007

全例調査品目のプロフィール

医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木彰夫

日本では、新医薬品に関する適正使用情報の収集・評価・伝達は、GVP（製造販売後安全管理の基準）の下での「市販直後調査」や、GPSP（製造販売後の調査及び試験の実施の基準）の下で市販後一定期間内の調査・臨床試験（製造販売後調査等）を実施することが義務付けられている。また、承認時に目的を特定した市販後の調査や臨床試験の実施を条件付けられることがある。それらは、新薬の有効性・安全性に関する情報を市販後も継続的に収集し、適正使用情報を迅速かつ的確に医療関係者等に提供することを目的としている。

こうした中、近年、市販後に全ての使用患者のデータを収集する「全例調査」を承認条件として付される新医薬品が増えている。そこで、本稿で

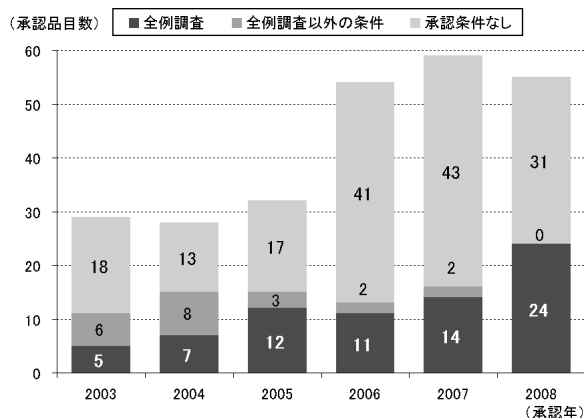
は全例調査を付された新医薬品のプロフィールを分析することとする。

図1は、2003年1月から2008年12月の期間において医薬品部会で審議された新医薬品257品目の承認条件付与状況を年次別推移で示している。全257品目のうち全例調査を付された医薬品は73品目あり、2006年以降増加傾向にある。全例調査以外の承認条件あるいは指示・指導事項を付された新医薬品が21品目、承認条件のない新医薬品は163品目であった。

全例調査品目の属性

全例調査を付された医薬品73品目を、申請区分別および審査区分別の品目数とその割合で示したのが表1である。申請区分別では、新有効成分含有医薬品が51品目で全体の約70%を占め、新効能、新用量、新投与経路医薬品等が22品目となっている。また、審査区分別では、希少疾病用医薬品が

図1 承認医薬品における承認条件付与状況



注：2003年1月から2008年12月までに医薬品部会で審議された品目を集計

出所：PMDA ホームページ掲載の審査報告書等

表1 申請一審査区分別にみた全例調査品目

	希少疾病用 医薬品	希少疾病外 優先審査 品目	迅速処理 品目	通常審査 品目	計
新有効成分 含有	34 (46.6%)	9 (12.3%)	0	8 (11.0%)	51 (69.9%)
新効能 など	16 (21.9%)	3 (4.1%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)	22 (30.1%)
計	50 (68.5%)	12 (16.4%)	1 (1.4%)	10 (13.7%)	73 (100%)

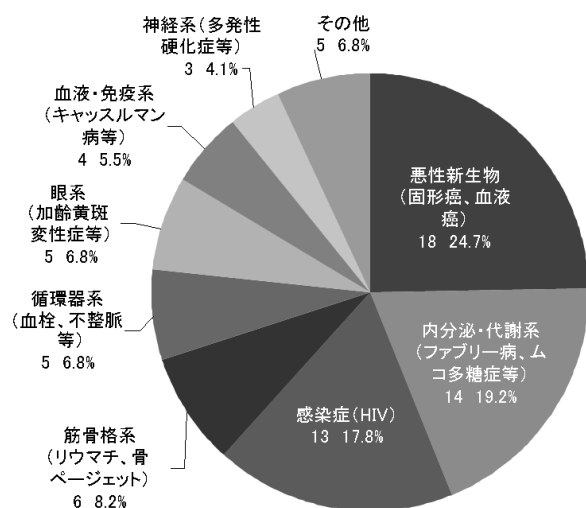
出所：図1に同じ

- この期間に承認された希少疾病用医薬品数は全部で57品目あり、7品目が全例調査の承認条件が付されていない。それらは、全例調査ではない市販後調査の実施を指示されたもの、あるいは副作用については非重篤であるなど安全性について問題ないと判断されて承認条件が付されていないものである。

50品目¹⁾で全体の約70%を占めており、希少疾病外優先審査品目が12品目、通常審査品目が10品目となっている。新有効成分含有の希少疾病用医薬品が34品目あり、全体の約半数を占めている。

全例調査品目の適応疾患を ICD-10分類に基づく疾患領域別に示したものが図2である。全例調査の対象となる主な疾患領域としては、悪性新生物（肺癌等の固形癌や多発性骨髄腫、白血病、リンパ腫等の血液癌）が18品目（24.7%）と最も多く、内分泌代謝系疾患（ファブリー病やムコ多糖症等）が14品目（19.2%）、感染症（HIV 関連）が13品目（17.8%）と続いている。

図2 適応疾患領域別にみた全例調査品目



出所：図1に同じ

国内治験症例数からみた全例調査品目

全例調査の対象として付された承認条件の条件文言から、全例調査の実施に対する主だった理由が判断できる。それらは次の4つに分類することができる。

- (1) 国内での治験症例数が極めて限られている
- (2) 治験時における重篤な副作用の発現
- (3) 使用実態に関する情報収集（いずれも抗HIV用医薬品）
- (4) 使用患者の背景情報の把握

全例調査を付された医薬品と「全例調査以外の条件あり」の医薬品および「承認条件なし」の医薬品の1品目あたりの国内治験症例数（以降、提示する国内治験症例数は全て同様）を比較したも

のが表2である。また、全例調査品目については、全例調査を付された理由に基づいた4つの分類に分け、審査区分別および疾患領域別の国内治験症例数についてもみている。

全例調査を付された医薬品の国内治験症例数は58.8例と、「承認条件なし」の医薬品（424.0例）や「全例調査以外の条件あり」の医薬品（276.4例）に比べて少ない。とりわけ、「国内治験症例数が極めて限られている」ことを全例調査の理由とされた40品目の症例数は31.9例であり、他の理由により条件が付された品目および「全例調査以外の条件あり」や「承認条件なし」の品目に比べて圧倒的に少ない。これら40品目のうち、希少疾病用医薬品が31品目を占め、その症例数は31.0例である。

一方、「治験時における重篤な副作用の発現」を全例調査の理由とされた13品目の国内治験症例数は189.9例であり、審査区分別でも全例調査品目の中では症例数が多い。国内治験症例数が388.6例と最も多い疾患領域である筋骨格系の全てが抗リウマチ薬である。また、治験時において重篤な副作用が発現したことから全例調査が付されていた悪性新生物では29.5例と国内治験症例数は少ない。

バイオ医薬品における全例調査

全例調査の対象となった医薬品と医薬品の新規性との関係を見るために、「バイオ医薬品」と「低分子医薬品」に分類し、それぞれの国内治験症例数を比較してみよう（表3）。ここでは、新しい創薬技術により創出されたバイオ医薬品を、新規性が高い医薬品としてとらえている。2003年1月から2008年12月にかけて承認されたバイオ医薬品は38品目あり、そのうち22品目の57.9%に対し全例調査の条件が付されている。低分子医薬品の場合の219品目中51品目、23.3%に比べると、バイオ医薬品は全例調査が付されている割合が高い。

全例調査品目の国内治験症例数をみると、バイオ医薬品および低分子医薬品のいずれにおいても、全例調査を付された医薬品は「全例調査以外の条件あり」や「承認条件なし」の医薬品に比べて症例数が少ない。しかし、全例調査が付された

表2 全例調査品目の国内治験症例数

	希少疾病用 医薬品	希少疾病外 優先審査	迅速処理	通常審査	計
全例調査	29.4 (50)	100.9 (12)	22.0 (1)	158.5 (10)	58.8 (73)
①治験症例数が極めて限られている	31.0 (31)	25.0 (5)	22.0 (1)	55.7 (3)	31.9 (40)
内分泌・代謝系	14.5 (11)		22.0 (1)	23.0 (1)	15.8 (13)
悪性新生物	28.5 (6)	31.3 (4)			29.6 (10)
②治験時における重篤な副作用の発現	81.3 (4)	191.5 (4)		275.6 (5)	189.9 (13)
筋骨格系		601.0 (1)		335.5 (4)	388.6 (5)
悪性新生物	30.5 (2)	28.5 (2)			29.5 (4)
③使用実態に関する情報収集	0.0 (11)			0.0 (1)	0.0 (12)
④使用患者の背景情報の把握	46.0 (4)	106.7 (3)		40.0 (1)	68.0 (8)
悪性新生物		106.7 (3)		40.0 (1)	90.0 (4)
全例調査以外の条件あり	74.0 (1)	216.0 (1)	161.7 (3)	316.8 (16)	276.4 (21)
承認条件なし	241.8 (6)	423.6 (9)	392.5 (9)	432.6 (139)	424.0 (163)

注：全例調査品目の中の主な疾患領域を示している。

() 内は品目数を示している。

出所：図1に同じ

バイオ医薬品の国内治験症例数は103.4例と全例調査が付されている低分子医薬品の39.5例に比べて多い。

表3 バイオ医薬品と低分子医薬品の国内治験症例数

		品目数	国内治験 平均症例数
バイオ 医薬品	バイオ医薬品 計	38 (100%)	163.9
	全例調査	22 (57.9%)	103.4
	全例調査以外 の条件あり	2 (5.3%)	224.5
	承認条件なし	14 (36.8%)	250.2
低分子 医薬品	低分子医薬品 計	219 (100%)	331.4
	全例調査	51 (23.3%)	39.5
	全例調査以外 の条件あり	19 (8.7%)	282.1
	承認条件なし	149 (68.0%)	440.9

出所：図1に同じ

さらに、バイオ医薬品の中でも、全例調査が付されたバイオ医薬品と「全例調査以外の条件あり」や「承認条件なし」のバイオ医薬品との間にも、創薬技術という側面からみると差異があるように思われる。全例調査を付されたバイオ医薬品22品目中11品目が、モノクローナル抗体医薬品であり、バイオ医薬品の中でもさらに新規性の高い医薬品であった。一方、「全例調査以外の条件あり」2品目および「承認条件なし」14品目のバイオ医薬品は、インターフェロンや成長ホルモン製剤など、すでに使用実績があり安全性情報の集積がある医薬品であった。

このように、バイオ医薬品と低分子医薬品、またバイオ医薬品の中での創薬技術の違いと全例調査品目との関係を見ると、新しい創薬技術によって創出された新規性が高い医薬品の場合、全例調査を付される傾向があると推察される。

主な活動状況（2008年12月～2009年3月）

12月	4日	第10回ステアリング・コミッ ティ	「行政の動きについて（最近のトピックス）」厚生労働省、 経済産業省、文部科学省 「新薬開発の決定要因と国内医薬品市場の将来予測－モン テカルロ・シミュレーションにみる薬価制度改革案導入の 影響－」岩井高士主任研究員、「国際共同治験にみる世界 の中の日本－実施国と実施企業の動向分析－」八木崇主任研 究員
	11日	意見交換会	「Pharma 2020：岐路に立つ製薬業界」 Dr. Steve Arlington, Pricewaterhouse Coopers Global Pharma- ceuticals and Life Sciences Advisory Services Leader、他
	18日	リサーチペーパー・シリーズ No. 43発行	「新薬アクセスと市場ダイナミズム－市場要因による国内 開発への影響－」 医薬産業政策研究所 岩井高士主任研究員
	18日	政策研ニュース No. 26発行	
	19日	学会発表	「Drug Pipelines and Pharmaceutical Licensing」 西村淳一客員研究員、岡田羊祐客員研究員、高鳥登志郎主 任研究員 AEA（Applied Econometrics Association）Conference, 2008 （12月19、20日）
	24日	講演	「新薬アクセスと市場ダイナミズム－市場要因による国内 新薬開発への影響－」 岩井高士主任研究員 （メディアフォーラム（東京）にて）
	26日	リサーチペーパー・シリーズ No. 44発行	「薬剤経済学的評価に関する製薬企業へのアンケート調査」 国際医療福祉大学 薬学部薬学科 池田俊也教授 医薬産業政策研究所 三ノ宮浩三主任研究員
2月	3日	意見交換会	「ドラッグラグに関する意見交換会」 細菌性髄膜炎から子どもたちを守る会、卵巣がん体験者の 会スマイリー、NPO 法人パンキャンジャパン、PPH の会、 NPO 法人キャンサーネットジャパン
	10日	意見交換会	「わが国の医療政策について」 東邦大学薬学部 臨床薬学研修センター 教授 柳川忠二氏
	19日	意見交換会	Malaysian Biotechnology Corporation Parameswaran, N 氏、Elina Jani 氏
3月	10日	講演	「アライアンスと製薬企業のパフォーマンス：日米主要製 薬企業の比較分析」 高鳥登志郎主任研究員 （産学官連携ワークショップ「バイオ・イノベーションの過 程と今後の戦略」にて）

レポート・論文紹介（2008年9月～）

日本における新医薬品の開発期間－臨床開発期間と承認審査期間－

（リサーチペーパー・シリーズ No. 42）

医薬産業政策研究所 主任研究員

安田 邦章

東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座 准教授 小野 俊介

2008年9月

新薬アクセスと市場ダイナミズム－市場要因による国内新薬開発への影響－

（リサーチペーパー・シリーズ No. 43）

医薬産業政策研究所 主任研究員 岩井 高士

2008年12月

薬剤経済学的評価に関する製薬企業へのアンケート調査

（リサーチペーパー・シリーズ No. 44）

国際医療福祉大学 薬学部薬学科 教授 池田 俊也

医薬産業政策研究所 主任研究員 三ノ宮浩三

2008年12月

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

2009年3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