

政策研ニュース No.28

OPIR Views and Actions

2009年8月

目次

Points of View

創薬プロセスに関わるバイオマーカーの研究環境

—アンケート調査と特許出願の分析にみる日本の課題—

医薬産業政策研究所 主任研究員 鳥山 裕司…… 1

日本における新医薬品の臨床開発の動向

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…… 7

改良型イノベーションと医薬品の付加価値

医薬産業政策研究所 客員研究員 西村 淳一……12

世界の医薬品市場の構造変化と製薬産業の収益基盤

医薬産業政策研究所 主任研究員 八木 崇……17

目で見える製薬産業

日米における医薬品の特許期間

医薬産業政策研究所 統括研究員 小野塚修二……22

国籍別にみた医療経済研究の論文数

医薬産業政策研究所 主任研究員 井上 彰……25

政策研だより

主な活動状況（2009年4月～2009年7月）……27

レポート・論文紹介（2009年4月～）、OPIRメンバー紹介……28

創薬プロセスに関わるバイオマーカーの研究環境 —アンケート調査と特許出願の分析にみる日本の課題—

医薬産業政策研究所 主任研究員 鳥山裕司

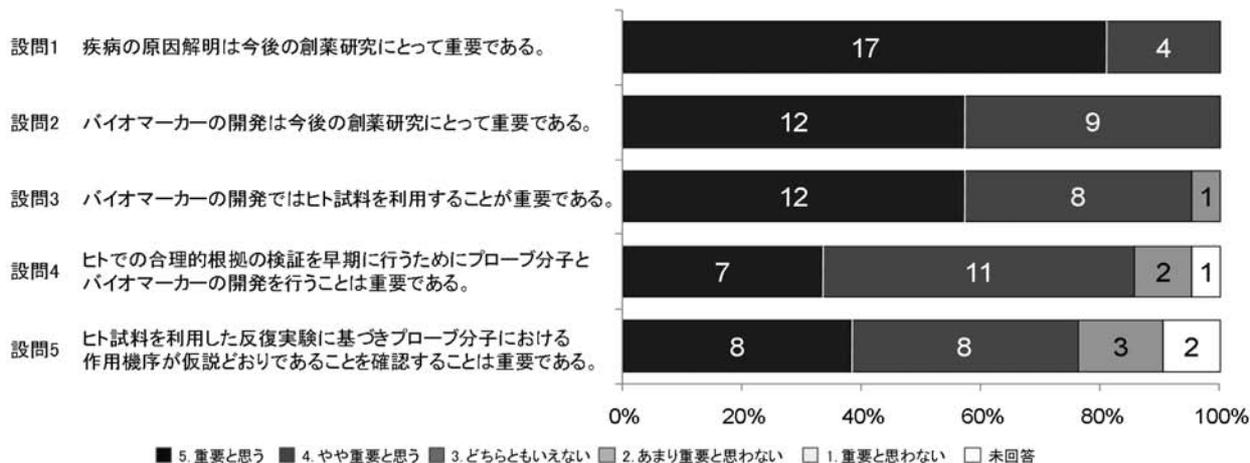
バイオマーカーは新薬開発の生産性向上につながる重要なツールとして研究が進んでいるが、日本の研究開発型製薬企業の創薬研究に携わる現場では創薬プロセスに関わるバイオマーカー研究の現状と課題をどのようにとらえているのであろうか。以下では、医薬関連バイオマーカー¹⁾と代理マーカーの特許出願動向調査で得られた結果^{2),3)}と日本製薬工業協会の会員会社を対象とする「創薬プロセスに関わるバイオマーカーに対する考え方」についてのアンケート調査から得られた結果⁴⁾とを比較することにより、日本におけるバイオマーカーの研究環境のボトルネックについて考察する。

ヒト試料の入手が困難な日本

図1は創薬研究におけるバイオマーカーの重要性に関するアンケート調査の結果である。今後の創薬研究にとってバイオマーカーの開発が重要であり、またその開発に際してはヒト試料を利用することが重要であることはほぼ共通した意見となっている。回答に付されたコメントの「疾病の原因解明に平行して、その治療薬の効果を示すバイオマーカーの開発は臨床試験の効率化や最大限の治療効果を得るために重要であり、そのためにヒトでの信頼性の高い検証は不可欠である。」が概ね全体の意見を反映していると思われる。

その一方で、プローブ分子の開発やその作用機

図1 創薬研究とバイオマーカー



- 1) 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) が A61K (医薬用製剤) という条件を追加して検索した特許で、代理マーカー、予後マーカーなどの創薬に関連するバイオマーカーを多く含む。
- 2) 医薬産業政策研究所, 「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」 政策研ニュース No. 26 (2008年12月)
- 3) 医薬産業政策研究所, 「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みる日本の課題」 政策研ニュース No. 27 (2009年3月)
- 4) 日本製薬工業協会の会員会社で研究開発委員会の専門委員を担当している21社からの回答に基づく。

序を検証する実験の重要性の評価が相対的に低くなっているが、これは「バイオマーカーやプローブ分子の開発は分子標的薬の場合は必須だが、受容体拮抗薬などでは必要ない。」という回答コメントが示すように、薬剤のターゲットによっては重要でない場合もあることを反映していると思われる。

ヒト試料の利用についてはコメントが多く、「バイオマーカーの探索はヒトで行うのが理想だが、多様な検討を行える動物試験も利用しながら探索するのが効率的である。」「正常ヒト試料を用いた比較検証も必要である。正常ヒト試料をどこから入手し、どの基準で見極めるかが課題である。」「ヒト試料を使うことは重要であるが、入手するための手続きや費用を考えると実際には困難である。」など、現状や課題が述べられている。

特許出願動向に関する分析では、ヒト試料を利用した研究による医薬関連バイオマーカーの特許の質は欧米で特に高く、第三者からみた重要度も高かった²⁾。また日本ではヒト試料を利用した医薬関連バイオマーカー特許の出願件数が動物などのヒト以外の試料を利用した特許の出願件数に比べて少なく、医薬関連バイオマーカー特許の質においても他国と比べて劣っていた²⁾。今回のアン

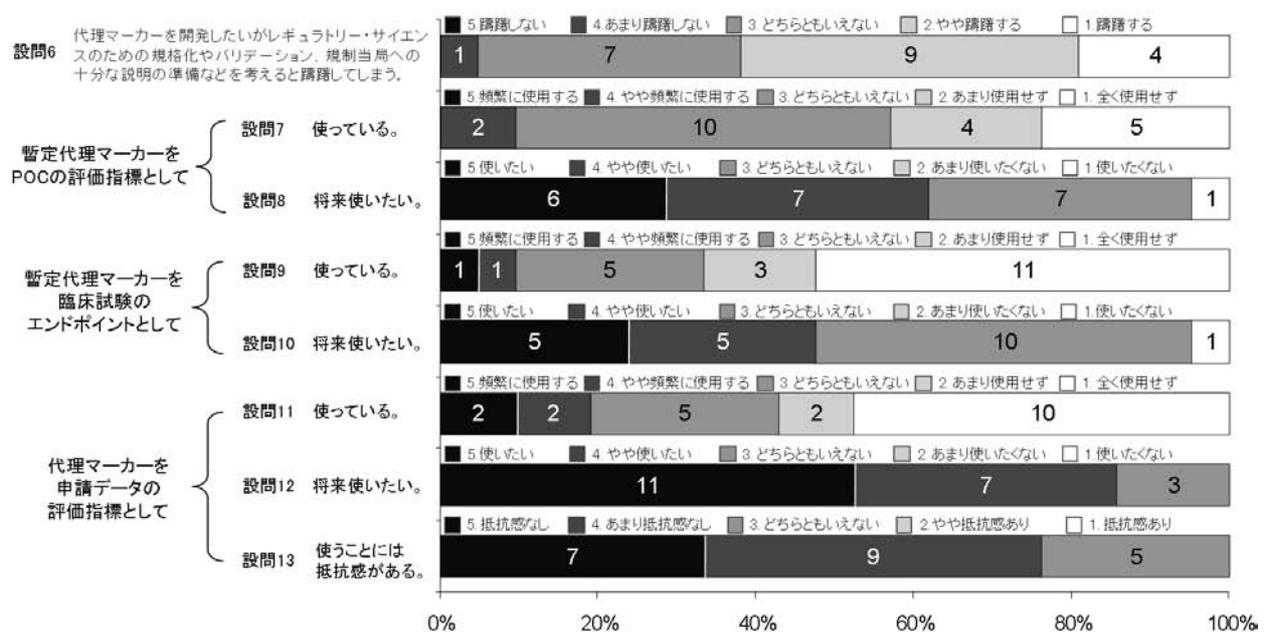
ケートはバイオマーカー研究やヒト試料を利用したバイオマーカー研究の重要性を尋ねたものであるため、回答結果は必ずしも実際に製薬企業が創薬研究においてどの程度の重点を置いているかという実態を反映しているとは限らない。しかし、ヒト試料を利用したバイオマーカー研究が重要であるという認識はかなり強く、今後はヒト試料を利用したバイオマーカー研究が増加し、国内においても医薬関連バイオマーカー特許の出願件数が増加してくるものと予想してよいであろう。

しかしながら日本ではヒト試料の入手が困難であり、バイオマーカー探索を進める上での障害となっている。厚生労働省、独立行政法人医薬基盤研究所、日本製薬工業協会が進められる「創薬バイオマーカー探索研究」プロジェクトではヒト試料を医療機関から提供されることになっており、その研究成果が期待される。

代理マーカー：困難なバリデーションと認定

図2は代理マーカーに関するアンケート調査に対する回答結果である。代理マーカーを申請データの評価指標として使うことについては、概ね将来は使いたいと考えている企業が多く、また、使うことにも抵抗感は少ない。

図2 代理マーカー



※暫定代理マーカー (Not known valid marker): ここでは、検証的臨床試験などによるバリデーションが未実施でバイオマーカーとして確定していないものとしている。

代理メーカーは大規模な疾患解析や検証的臨床試験などによってバリデーションを行って初めてメーカーとして確立される。代理メーカーを主要評価項目として使うことは新薬開発の生産性を高める可能性が高く、製薬企業としてもその使用は望ましいものと考えられている。

しかし、実際に代理メーカーを申請データの評価指標として使用している企業は数少ない。代理メーカーを開発したいが審査のためのメーカーの規格化やバリデーション実施、規制当局への十分な説明の準備などを考えると躊躇するという回答が過半数を占めており、代理メーカーの開発の大きな課題を示している。

現実に使われている代理メーカーの多くはバリデーションを行っていない暫定代理メーカーである。暫定代理メーカーを臨床試験のエンドポイントとして使っている割合は少ないが、将来使いたいという割合はやや高くなっている。代理メーカーを開発するには手間とコストがかかることから、暫定代理メーカーを臨床試験の主要評価項目として使うことを将来審査当局に認めて欲しいという製薬企業の期待感が反映されているのであろう。Proof of Concept（創薬コンセプトの証明）の評価指標として使用することについても同様の傾向が回答から読み取れる。暫定代理メーカーはバリデーションされていないため申請データの評価指標には使えないが、開発のGo/No Goの意思決

定には使いたいということであろう。

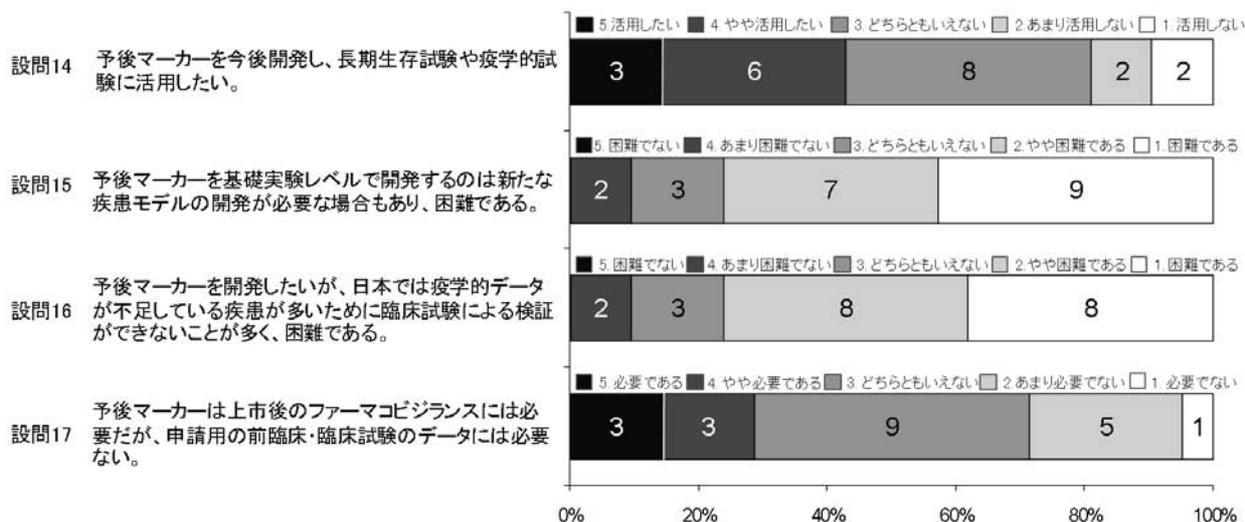
特許出願動向に関する分析では、代理メーカー特許62件中日本からの出願件数は1件と少なかった³⁾。今回のアンケート調査によると、代理メーカーを主要評価項目として使うことは新薬開発の生産性向上につながる可能性が高く、製薬企業としてもその使用は望ましいと考えているものの、(1)大規模な検証的臨床試験によるバリデーションを確立することはコストと時間の点で実施困難である、(2)たとえ製薬企業がバリデーションされた代理メーカーの開発に成功しても審査当局がこれを容認する保証はない、という2点が代理メーカー開発のボトルネックとなっていると考えられる。

国のイニシアチブによる代理メーカーの検証と認定を目的とした産学官連携体制の構築とレギュラトリー・サイエンスの確立が求められる。

予後メーカー：未知な部分が多く、開発も困難

図3は予後メーカーに関するアンケート調査の回答結果である。予後メーカーを今後開発し、長期生存試験や疫学的試験に活用したいという意欲は必ずしも高いとはいえない。また、「治療方針の選択には重要であるが、薬剤の選択や臨床試験ではその役割はあまり大きくない。」というコメントと「患者選択の基準になる可能性があり、それによって有効性の向上、症例数の削減や観察期間の

図3 予後メーカー



短縮ができれば非常に有用となる。」というコメントに代表されるように予後マーカーの活用についての意見は分かれている。「胃がん、乳がん、大腸がんなど患者の多い疾患の承認申請では生存期間などの真のエンドポイントによる第Ⅲ相試験が求められているが、予後マーカーがこれに代わる予測的なマーカーであれば必要である。」というコメントにみられるように、予後マーカーの役割やプロフィールに未知の部分が多いことが原因となっていると推察できる。

同様に、予後マーカーは上市後のファーマコビジュランスには必要だが、申請用の前臨床・臨床試験のデータには必要ないという質問に対して意見が分かれているのも、予後マーカーの役割やプロフィールに未知な部分が多いことが原因であろう。

予後マーカーの開発については、基礎実験レベルで新たな疾患モデルの開発が必要な場合があること、また、日本では疫学的データが不足している疾患が多いために臨床試験による検証ができないことが多いことという理由で開発困難であるという質問に約4割が同意している。

一方、「マーカーを基礎試験レベルで開発するのは困難とは思いますが、基礎試験からきっかけができることはあると思う。ある疾患における確立された予後マーカーに地域（国）毎の差が生じるとは思えないので、(疫学的データは)日本に拘る必要はないと思う。」という前向きなコメントもあり、これは予後マーカーを開発する際に考慮すべきポイントを示唆しているとみられる。

「一般論として代理マーカー、予後マーカーがあれば開発期間の短縮や研究・開発費用の軽減につながるので非常に重要であると考え。1企業で予後マーカーを探索・検証する余裕はないのが現状ではないか。やはり国を挙げて学会や公的機関が中心となって進めていくべきものと考え。」というコメントが代理マーカーと予後マーカー開発の課題そのものを示しているとみられる。

特許出願動向に関する分析では、医薬関連バイオマーカー特許のうち予後マーカー特許は98件で、日本からの出願件数は2件と極めて少なかった³⁾。

日本では医薬関連の予後マーカー研究が少ないために特許出願件数も少ないという前提でこの予後マーカー特許出願件数が少ない理由を考えてみよう。

「新たな疾患モデルの開発が必要となる場合がある」、「日本では疫学的データが不足している疾患が多いために臨床試験による検証ができない」という2つの理由が予後マーカー開発のボトルネックになっているという仮説のもとに設問15と16を設定し今回のアンケート調査を行ったが、回答結果からほぼこの仮説が正しいことが示された。同時に設問14の回答結果から予後マーカーの活用の意欲が低いことも医薬関連の予後マーカー研究が少ない理由になっているといえよう。しかし、一方では国や医療機関によって検証された予後マーカーがあれば使いたいという意見も多く、これらの機関との共同研究やコンソーシアムのような連携の構築が課題であろう。

欧米の予後マーカー特許では共同出願特許が単独出願よりも特許の質が高く、また共同出願人の構成をみると企業と診断・医療を専門とする機関・企業との組織横断的な出願が多い³⁾。生存などの真のエンドポイントを予測できる予後マーカーを開発するためには大学や医療機関と企業との共同研究が必須であることが、今回のアンケート調査においても複数の製薬企業からのコメントにみられ、予後マーカー特許の調査結果と符合する。

患者層別マーカー：個別化医療に向けて高い期待

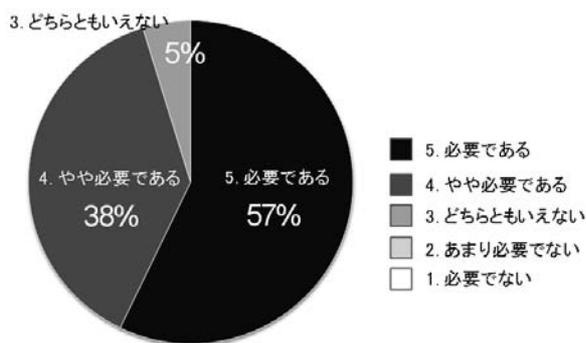
図4は患者層別マーカーに関するアンケート調査に対する回答結果である。患者層別マーカーの開発についてはほとんどの製薬企業が必要性を強く感じている。一方で「全ての薬剤について開発する必要はない。」という但し書き的な意見もみられる。

「今後はその検討の必要性が増すと思う。米国でもバイオマーカーといえは患者層別マーカー（とそれによる個別化医療）が最も注目され、保健省や大統領科学技術諮問委員会などから報告書が出るなど、議論は政策を含む広範囲に及んでいるが、

これに比べて日本では活動が低調で、懸念を抱いている。」など、患者層別マーカーの重要性を指摘すると同時に日本の取組みに不安を抱く意見がみられた。

図4 患者層別マーカー

設問18 患者を薬剤反応性や安全性、症状などで階層化する患者層別マーカーを今後は開発する必要がある。



1995～2005年までに出願された医薬関連バイオマーカー特許のなかで患者層別マーカーの特許件数は世界的にも少ない⁵⁾。標的分子に関する特許は多いものの (EGFR×A61K：346件など)、これらの特許はバイオマーカーそのものではないことから、近年盛んになっている分子標的薬の開発において、当初から患者層別マーカーと一体で開発されたものは少なかったと考えられる。

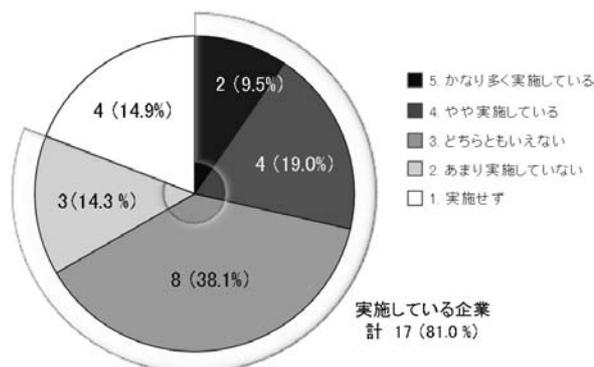
個別化医療 (階層化医療) を目指す新薬開発の増加に伴い、今後は患者層別マーカーの特許出願件数も世界的に増加してくるものと思われる。

不可欠な大学、医療機関との共同研究

図5は大学、医療機関との共同研究に関するアンケート調査に対する回答結果である。大学、医療機関との共同研究に対して消極的な企業も少なくない。一方、積極的な企業では、共同研究が必要な理由として「ヒト試料での解析が不可欠であるため、医療現場との共同研究は不可欠である」という理由をあげている。

図6は共同研究時のバイオマーカーの種類に関

図5 大学、医療機関との共同研究

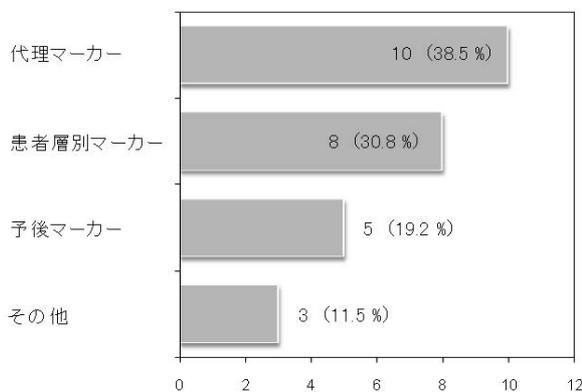


するアンケート調査に対する回答結果である。過去に実施した、あるいは現在実施している共同研究の対象としているバイオマーカーの種類について尋ねた結果、代理マーカーが10件、患者層別マーカーが8件、予後マーカーが5件の順に多かった (重複回答有)。その他は診断マーカー、疾患マーカー、ファーマコダイナミックマーカーがそれぞれ1件であった。

なお、1995～2005年の期間では共同研究の対象となっていたバイオマーカーに関連する日本からの特許の共同出願はなかった。

図6 共同研究のバイオマーカーの種類

設問20 共同研究時のバイオマーカーの種類は何ですか (重複回答有)



5) HER2 (チロシンキナーゼ蛋白) を標的分子とするバイオマーカー特許が1件、EGFR (上皮増殖因子受容体) を標的分子とするバイオマーカー特許3件、VEGF (血管内皮細胞増殖因子) を標的分子とするバイオマーカー特許5件などとなっている。

求められる研究基盤整備と産官学連携体制構築

今回のアンケート調査の結果から、バイオマーカー開発のボトルネックは以下のように総括できる。

- (1) バイオマーカーの開発にはヒト試料を用いることが重要であるが、入手に要する煩雑な手続きや費用を考慮すると実際には困難である。
- (2) バイオマーカーを用いて新薬開発する場合、初期の段階ではこれまで以上に手間とコストがかかるため、新薬開発の初期段階から創薬ターゲットの特定と代理マーカーの開発を並行して行うことが困難になっている。
- (3) 製薬企業が探索・検証した代理マーカーであっても審査当局が主要評価指標として認定しない限り、製薬企業は承認申請データの評価ツールとして使えない。これを解決するためのレギュラトリー・サイエンスの確立を目的とした産官学の連携体制もない。
- (4) 予後マーカーには未知な部分も多く、また、探索・検証するための国のイニシアチブによる大学、医療機関中心の連携体制が取られていな

い。

- (5) 大学、医療機関との共同研究に積極的な企業がある一方で、消極的な企業も少なくなく、企業側の共同研究への取り組みも十分とはいえない。

これらの課題を解消し、日本における医薬関連バイオマーカーの研究開発を質・量ともに高めるためには、ヒト組織を利用する研究関連の法的整備を進めるとともに、製薬企業、バイオベンチャーが大学医学部とのヒト組織・細胞を利用した共同研究を活発に行なう努力が不可欠である。

また、新薬開発の生産性向上につながるものとして期待の大きい代理マーカー、予後マーカーについて、製薬企業の側では国や医療機関によって検証、認定されたものがあれば使いたいと考えている。国のイニシアチブによる共同研究やコンソーシアムのような産官学連携体制の構築と、バイオマーカーを新薬の承認申請に応用するためのレギュラトリー・サイエンスの確立を急ぐ必要がある。

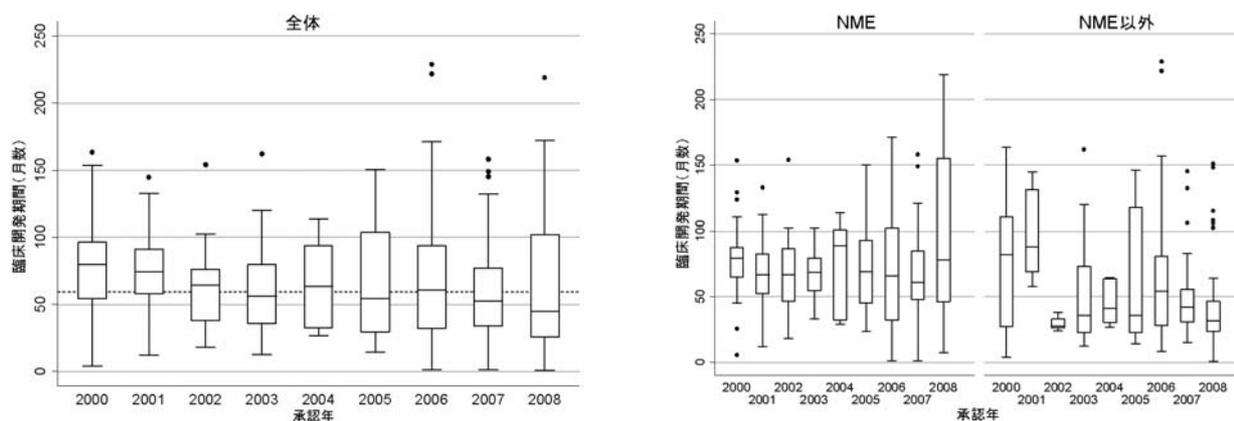
日本における新医薬品の臨床開発の動向

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データに基づいて評価する目的で、当研究所は東京大学と共同で医薬品部会にて審議または報告された新医薬品¹⁾の申請企業に対してアンケート調査を継続的に実施し、臨床開発および承認審査に関するデータの

収集、分析を行っている。2008年に承認された品目を含む審査期間および審査側と申請者の持ち時間に関しては、政策研ニュース No.27にて報告した²⁾。本稿では、新医薬品の臨床開発に関する分析結果を報告する。

図1 臨床開発期間の推移



承認年	全体				新有効成分含有医薬品(NME)				NME以外			
	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	43	79.6	77.9	34.6	33	79.6	78.3	29.2	10	82.4	76.7	50.6
2001	24	74.5	77.3	32.0	17	66.9	69.7	29.8	7	88.1	95.9	31.5
2002	26	64.1	62.3	30.9	22	66.8	68.2	29.9	4	27.6	29.5	6.0
2003	24	56.0	62.2	34.9	14	68.8	67.7	18.8	10	35.9	54.4	49.9
2004	17	63.6	64.3	30.8	11	88.8	74.9	32.1	6	41.5	44.7	16.1
2005	34	54.2	65.8	42.7	16	69.2	71.6	36.0	18	35.7	60.7	48.3
2006	51	60.9	70.6	53.9	19	66.1	75.0	50.0	32	54.1	68.0	56.6
2007	63	52.4	59.0	36.2	28	61.3	70.5	40.5	35	42.3	49.7	29.9
2008	60	44.6	66.6	52.7	27	78.4	91.4	57.1	33	32.1	46.4	39.1
合計	342	59.5	67.1	42.1	187	70.8	75.1	38.7	155	40.0	57.5	44.1

注：左上の点線は全体の中央値59.5ヵ月を示している。

(月数)

1) 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。品目は審査報告書ごとにカウントし、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。
 2) 医薬産業政策研究所、「日本における新医薬品の審査期間－2008年承認品目－」政策研ニュース No. 27 (2009年3月)

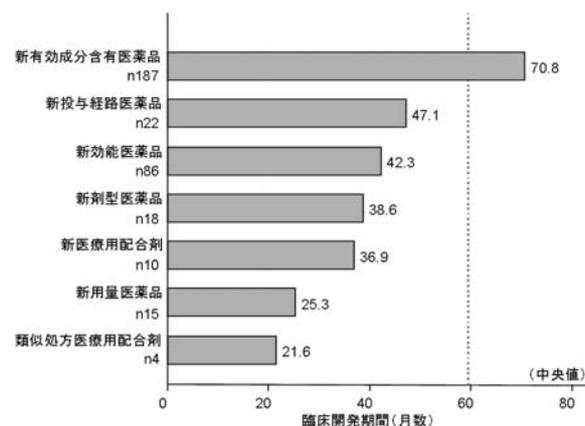
臨床開発期間の推移

図1は、臨床開発期間（初回治験計画届提出日～承認申請日）の年次推移を示している。医薬品部会で2000～2004年に審議および2005～2008年に審議または報告された486品目のうち、国内で実施された臨床試験に関するデータが得られた342品目を分析の対象とした³⁾。2000～2008年の9年間における新医薬品全体の臨床開発期間の中央値は59.5ヵ月（5.0年）であり、新有効成分含有医薬品（以下、NME）で70.8ヵ月（5.9年）、NME以外の品目で40.0ヵ月（3.3年）であった。全般的に臨床開発期間は短縮傾向にあるものの、そのばらつきは大きい。これは第I～III相試験をすべて国内で行う開発から、外国臨床データを最大限に活用して国内では一部の臨床試験のみ実施するケースまで、開発計画が多様化していることによると推察される。

申請区分、薬効分類別の臨床開発期間

図2は、申請区分ごとの臨床開発期間を示したものである。NMEの中央値が70.8ヵ月であったのに対して、NME以外では中央値が大きい順に新投与経路47.1ヵ月、新効能42.3ヵ月、新剤型38.6ヵ月、新医療用配合剤36.9ヵ月、新用量25.3ヵ月、類似処方医療用配合剤21.6ヵ月と、

図2 申請区分別の臨床開発期間

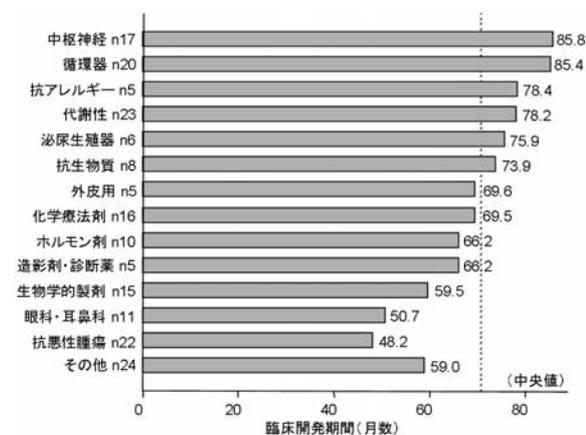


注：複数の申請区分に該当する品目は、上位の区分に含めた。点線は、新医薬品全体の中央値59.5ヵ月を示している。

類似処方医療用配合剤21.6ヵ月と、いずれの申請区分でも臨床開発に20ヵ月以上の期間を要した。

NMEを対象に、「薬務公報」等で用いられる薬効分類別に臨床開発期間を集計したところ、中枢神経系用薬（85.8ヵ月）、循環器官用薬（85.4ヵ月）、抗アレルギー用薬（78.4ヵ月）の順に中央値が大きかった（図3）。中央値が小さかったのは、抗悪性腫瘍薬（48.2ヵ月）、眼科・耳鼻科用薬（50.7ヵ月）、生物学的製剤（ワクチン、血液製剤等：59.5ヵ月）であり、最も期間の長い中枢神経系用薬の臨床開発期間は抗悪性腫瘍薬の1.8倍であった。

図3 薬効分類別の臨床開発期間（NME）



注：同じ分類に5品目以上ある薬効分類を表示し、5品目未満のものは「その他」にまとめた。点線は、NME全体の中央値70.8ヵ月を示している。

主なマイルストーンから承認申請までの期間

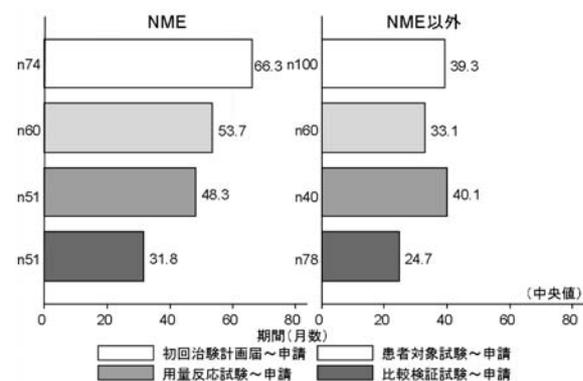
次に、2006～2008年の承認品目を対象に臨床開発期間を初回治験計画届提出日、最初の患者対象試験、用量反応試験、比較検証試験の開始日の4つのマイルストーンで区切り、各時点から承認申請までの期間を調査した（図4）。NME以外の品目では、追加申請の内容を目的に実施した臨床試験の治験計画届提出日や開始日を集計に用いた。

初回治験計画届から申請までの期間の中央値は、NMEとそれ以外でそれぞれ66.3ヵ月、39.3ヵ月であり、その差は27.0ヵ月であった。両者の差は開発後期ほど小さく、比較検証試験の開始日か

3) 残り144品目のうち、30品目は国内で臨床試験を実施しておらず、114品目はデータが一部欠測していたため、分析から除外した。

ら申請までの期間はNMEが31.8ヵ月、NME以外の品目が24.7ヵ月であり、その差は7.1ヵ月であった。NMEでは多くの場合、初回治験計画届から申請までの期間、すなわち第Ⅰ～Ⅲ相を通して複数の臨床試験を行うのに対して、NME以外の品目では追加申請する内容に応じて実施する試験の種類や数が異なる。したがって、NME以外の品目で第Ⅰ相試験のみ実施したケース等を含む初回治験計画届から申請までの期間では両者の差は大きく、用量反応試験や比較検証試験を実施したNME以外の品目を含む開発後期の期間ではその差は小さくなると考えられる。

図4 主なマイルストーンから承認申請までの期間



注：各マイルストンの時期を調査した2006～2008年の部会審議・報告品目を対象とした。

外国臨床データの利用

続いて、外国臨床データの国内承認申請への利用状況を検討した(図5)。外国臨床データの受け入れに関するICH E5ガイドライン⁴⁾発行の2年後にあたる2000年は、外国で実施した第Ⅱ～Ⅲ相試験の成績を評価資料⁵⁾として添付している承認品目の割合がNME、それ以外ともに10～15%程度であった。2001年以降、まずNME以外の品目で利用が増え、その後NMEでも増加し、近年では半数以上のNMEの承認申請に際して外国臨床データが利用されている。また、参考資料を含めると2006年以降はNMEの70%以上、NME以外の品目の60%以上で外国臨床データが利用されており、

図5 外国第Ⅱ～Ⅲ相試験データの利用

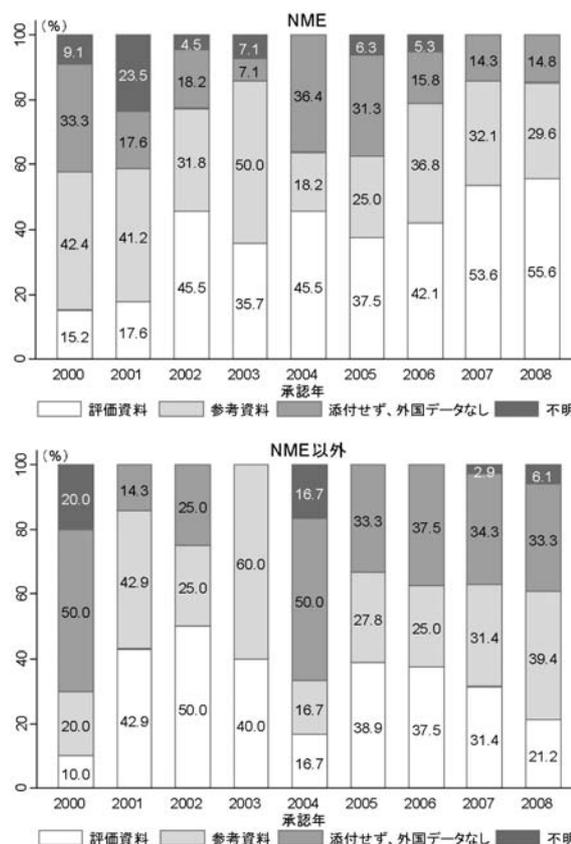


表1 外国臨床データ利用と臨床開発期間

外国臨床データ利用	NME				NME以外			
	n	中央値	平均値	SD	n	中央値	平均値	SD
なし	104	75.9	82.6	39.0	101	42.2	61.2	46.7
あり	72	59.2	64.9	36.8	48	34.9	49.4	37.6
不明	11	79.1	72.0	35.8	6	55.3	59.0	45.3
合計	187	70.8	75.1	38.7	155	40.0	57.5	44.1

(月数)

注：外国第Ⅱ～Ⅲ相試験の成績を評価資料として承認申請書に添付した場合を「あり」とした。

国内承認申請の根拠資料としての外国臨床データの利用が定着しているといえる。

表1に、外国臨床データの利用と臨床開発期間の関係を示した。NMEでは、外国臨床データを添付しなかった品目と添付した品目の臨床開発期間の中央値はそれぞれ75.9ヵ月と59.2ヵ月、平均値は82.6ヵ月と64.9ヵ月であり、添付した品目では

4) 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針(医薬審第672号、1998年8月11日)

5) 新医薬品の品質、有効性および安全性の根拠として承認申請書に添付する臨床試験成績等の資料を「評価資料」、承認審査の参考となる資料として提出するものを「参考資料」と呼ぶ。

意に短かった (t検定、 $p < 0.01$)。NME以外の品目でも外国臨床データを利用した品目は利用しなかった品目と比べて中央値、平均値ともに短かったが、その差は有意ではなかった。

対面助言の利用状況

最後に、臨床開発期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の対面助言（治験相談⁶⁾を利用した回数とその内訳を検討した。図6は1品目あたりの対面助言の回数、図7は対面助言の回数（棒グラフ）と各相談区分の実施率（折れ線グラフ）の推移をそれぞれ示している。

NMEとそれ以外の品目で対面助言の回数の分布に大きな違いはなく、約4分の1の品目について対面助言が1回も実施されなかった一方、およそ半数の品目で2回以上実施されていた（図6）。承認年ごとにみると、NMEでは2004年の3.6回をピークに対面助言の平均回数は減少しており、2008年に承認された品目は2.4回であった（図7）。各相談区分の実施率は承認年によって増減はあるものの、2008年のNMEでは第I相試験開始前相談が22%、第II相試験終了後相談が33%、申請前相談が63%であり、全体を通じて申請前相談の実施率が高かった。一方、NME以外の品目では、2005

年から部会報告品目を集計対象に加えた影響で第I相試験開始前相談の実施率が低下した可能性はあるものの、対面助言の回数は2004年の2.2回からほぼ横ばいであり、NMEに比べて回数および実施率の変動が小さい。

承認品目の特性と審査期間の関係について、薬効分類、対面助言の実施、PMDA設立前後の申請、審査区分等を考慮して回帰分析を行ったところ、申請前相談を実施した品目は審査期間が短いこと

図7 対面助言の回数と実施率の推移

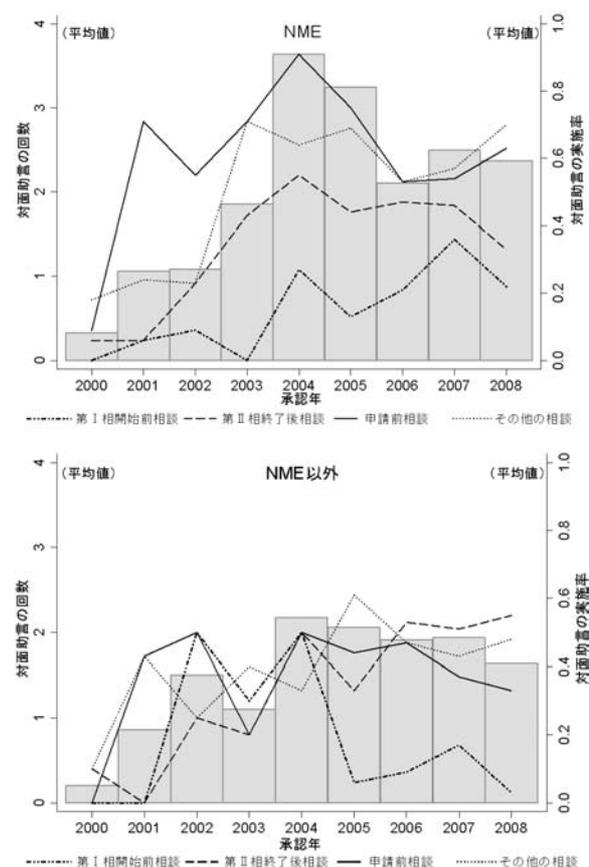
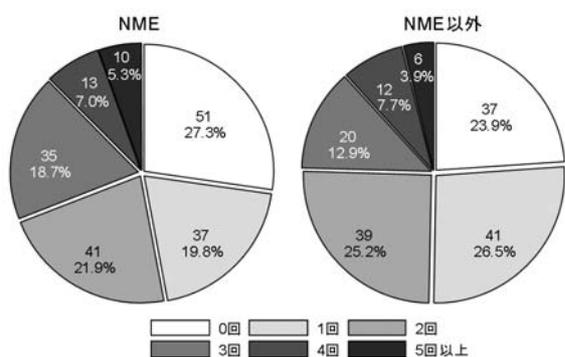


図6 承認品目あたりの対面助言の回数



注：棒グラフは対面助言の回数、折れ線グラフは各相談区分の実施率を示している。「その他の相談」には、前期第II相試験開始前相談、後期第II相試験開始前相談、手続相談、生物学的同等性試験等相談、品質相談、安全性相談、追加相談を含めた。

- 6) 製薬企業等は、計画している臨床試験の倫理性や科学性、承認申請の要件等についてPMDAより指導・助言を得るために、対面助言を申し込むことができる。対面助言の内容は文書化され、承認申請書に添付される。
- 7) Ishibashi T. Trends in Clinical Development and Review Times of New Drugs in Japan: 2009 Update. Slides presented at: 45th Drug Information Association Annual Meeting; 2009 Jun 21-25; San Diego, CA. 2000~2008年に承認され、品目特性に関するデータが得られた397品目を対象とし、「審査期間」を被説明変数、「NME/それ以外、薬効分類、化学合成品/バイオ医薬品、自社/導入品、同種同効薬の有無、第II相試験終了後相談・申請前相談の実施、PMDA設立前後の申請、通常/優先審査、要望書の有無、評価資料とした臨床試験数、外国臨床データの利用、承認条件の有無、過去の申請経験、企業国籍」を説明変数としてCox回帰分析を行ったところ、申請前相談の実施は審査期間を有意に短縮した（相対リスク1.33、 $p < 0.05$ ）。

が示唆された⁷⁾。よって、各品目の開発計画に合わせて、臨床試験計画の妥当性や外国臨床データの利用等について、事前に PMDA と対面助言の場で協議しておくことは臨床開発を進める上で効果的だと考えられる。

新薬の開発期間と今後の展望

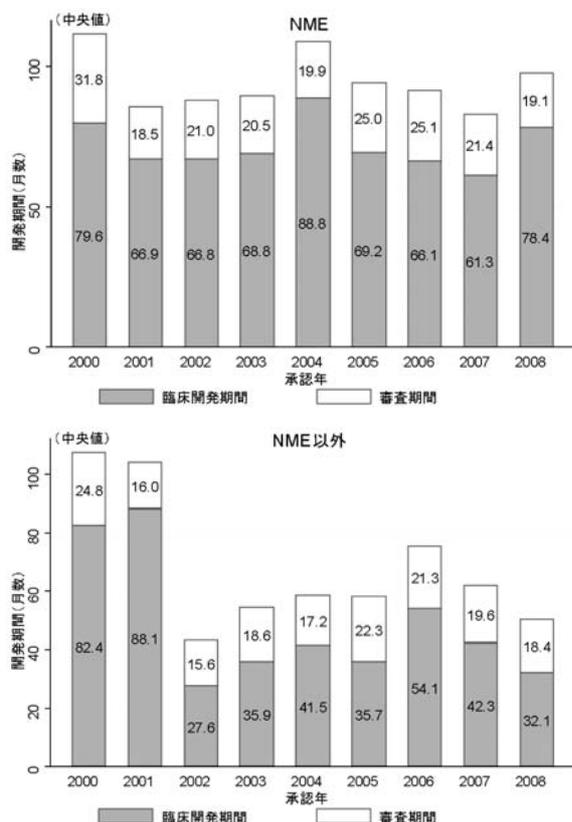
図8は「臨床開発期間（初回治験計画届提出日～承認申請日）」と「審査期間（承認申請日～承認日）」を合わせた新医薬品の「開発期間」を示したものである。2008年に承認された NME における臨床開発期間の中央値は78.4ヵ月（6.5年）、審査期間は19.1ヵ月（1.6年）であった。臨床開発期間

は年によって変動があるのに対して、審査期間はここ数年短縮傾向にある。NME 以外の品目でも同様の傾向がみられ、2008年における臨床開発期間は32.1ヵ月（2.7年）、審査期間は18.4ヵ月（1.5年）であった。

承認審査に関しては、期間短縮に向けた目標値が設定されており、製薬企業と規制当局で承認申請および審査の効率化に関する協議や PMDA 職員の増員、事前評価制度の導入といった施策が実行されている。一方、臨床開発期間に関しては外国臨床データの利用等によって全般的に短縮傾向にはあるものの、そのばらつきは大きく、個々の臨床試験の期間が短縮しているか否かは本調査結果から明らかではない。

なお、2008年に承認された78品目のうち、国際共同治験の成績を評価資料としたのは1品目のみであったが、国際共同治験に関する対面助言や治験計画届が最近増加していることから、臨床データを国際的に相互利用する開発が今後増えていくと予想される。ICH E5ガイドラインに基づくブリッジ開発は、外国臨床データを日本人へ外挿することによって国内の臨床開発期間を短縮する手法である。一方、国際共同治験については、その活用によって臨床開発期間が短くなるのか、複数国で実施すること等によって長くなるのか、あるいは大きく変わらないのかは明らかではない。また、期間の変動に加えて、国内外における臨床開発の着手や承認申請の時期等への影響もデータに基づいて検証する必要がある。調査項目に改良を加えながら本研究を継続し、新薬開発の効率化に向けた課題と解決策を検討していきたい。

図8 開発期間の推移



注：2000～2004年の部会審議品目、2005～2008年の部会審議・報告品目で、臨床開発期間（NME 187品目、NME 以外155品目）および審査期間（NME 230品目、NME 以外256品目）がそれぞれ算出できたものを対象とした。

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。

改良型イノベーションと医薬品の付加価値

医薬産業政策研究所 客員研究員 西村淳一

製薬企業は医薬品の価値を向上するため、新薬を新有効成分含有医薬品（NME）として上市した後も、適応拡大、剤形・投与方法追加、用量追加などに取り組んでいる。これら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。一変申請は医薬品の漸進的改良型イノベーション（*incremental innovation*）として位置づけられ、医薬品の競争力強化のみならず、医薬品の付加価値向上によって、患者の効用が増加することにも貢献している。

先行研究では、製薬産業におけるイノベーションの測定方法として、NMEの上市件数、パイプライン件数、または、より上流の特許出願・登録件数を利用してきた。しかし、これらはプロダクト・イノベーションの成果として非常に重要な指標ではあるが、一変申請による医薬品の改良の効果を捕捉するには不十分と思われる。そのため、製薬産業のイノベーションの程度を過小評価している可能性が示唆される¹⁾。

そこで本調査では、各種の一変申請が医薬品の付加価値向上にどの程度貢献しているか分析する。本稿では、一変申請による改良で患者の効用・需要が増加した場合、その増加分を医薬品の付加価値向上と仮定する。そのため需要の程度を、売上金額または錠数として捉え、品目レベルで需要関数を推計する。推計に際して、品目ごとの薬価、上市后経過年数、競争市場環境を考慮しつつ、特に漸進的改良型イノベーションとして重要と思われる適応拡大、剤形・投与方法追加、用量追加と医薬品付加価値向上の関係について調べる。

分析対象となる医薬品は2007年度国内売上上位70品目のうち、造影剤と体外診断用医薬品の3品目を除いた67品目である。各品目に対応する売上の観測データは1996～2007年の12年間である。各品目の12年間における一変申請実施状況、その具体的な申請内容については「明日の新薬」と添付文書を確認することでデータ・ベースの構築を行った²⁾。

表1 67品目の発売年度別の一変申請実施状況（1996～2007年対象）

発売年度	品目数	一変申請 (%)	適応拡大 (%)	剤形・投与方法追加 (%)	用量追加 (%)
1979年以前	3	66.7	33.3	66.7	0.0
1980-1990	16	81.3	56.3	62.5	12.5
1991-1995	17	94.1	47.1	70.6	11.8
1996-2000	17	64.7	47.1	17.6	29.4
2001-2007	14	71.4	28.6	35.7	21.4
合計	67	77.6	44.8	47.8	17.9

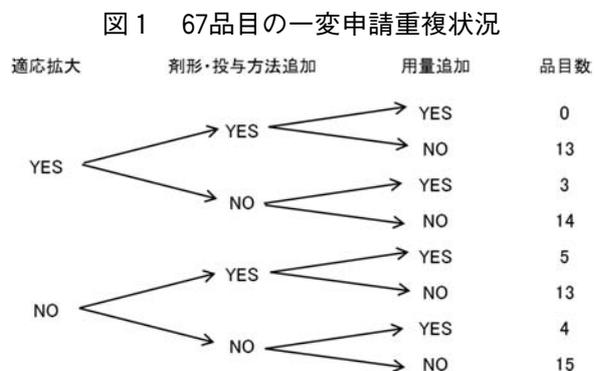
出所：明日の新薬と添付文書より作成。

- 1) Cockburn, I. M. (2006), "Is the Pharmaceutical Industry in a Productivity Crisis?" In: Innovation Policy and the Economy, NBER chapters, vol. 7, 1-32.
- 2) 医薬産業政策研究所、「医薬品の効能追加等のタイミングー近年の承認品目および売上上位品目の一変申請ー」政策研ニュース No. 27 (2009年3月)

一変申請実施状況

表1は分析対象である67品目の1996～2007年における一変申請実施状況を発売年度別に示している。まず、67品目のうち約8割（52品目）は一変申請による改良が行われている。特に、67品目のうち約45%の品目は適応拡大（30品目）または剤形・投与方法追加（32品目）が実施されている。例えば、剤形・投与方法追加では、錠剤、キット、シロップが多くなっている。特に、口腔内崩壊錠（OD錠）や二層錠による剤形の追加が行われており、患者にとって飲みやすく、毎日でも服用しやすいような改良が行われている。さらに、剤形・投与方法追加は適応拡大や用量追加と比べて発売後経過年数が経っている品目で多いことがわかる。用量追加は最も少なく67品目のうち約18%（12品目）だった。以上から製薬企業は多くの医薬品の改良に取り組んできていることが確認できるが、特に適応拡大と剤形・投与方法追加が一変申請の中心である。

また、一変申請が重複して行われるケースの中では、適応拡大と剤形・投与方法追加が最も多い。図1は各種一変申請の重複状況を示している。



出所：表1と同じ。

図1から適応拡大、剤形・投与方法追加、用量追加のすべてに取り組んでいる品目はないが、特に、適応拡大と剤形・投与方法追加の両方を行っている医薬品が13品目あることを示している。

さらに、適応拡大と剤形・投与方法追加は繰り返し行われるケースが多い。本稿の分析対象である67品目のうち、1996～2007年の間で、適応拡大は最大で6回、剤形・投与方法追加は最大で3回

行われている品目があった。より具体的には、適応拡大を行った30品目のうち、14品目は2回目の適応拡大を行い、さらに9品目は3回目の適応拡大にも取り組んでいた。また剤形・投与方法追加を行った32品目のうち、9品目は2回目の剤形・投与方法追加にも取り組んでいる。一方で、用量追加が行われたのは本稿の分析範囲では12品目あったが、すべて1回限りとなっていた。以上のことは、製薬企業が患者の効用増加のため、NMEとして上市した後も継続的に漸進的改良型イノベーションに取り組んでいる状況を示している。

一変申請有無別の売上金額伸長率

ここでは単純に各種一変申請の有無別に売上金額の伸長率の比較をみている。表2は、1996年以前から発売されている37品目のみ取り上げて、各種一変申請の有無別に、売上金額の伸長率を2001年、2007年で計算した（1996年を1に基準化）。

表2 一変申請有無別売上金額伸長率(37品目対象)

	1996	2001	2007
一変申請あり32品目	1	1.33	1.50
一変申請なし5品目	1	0.87	0.52
適応拡大あり18品目	1	1.16	1.29
適応拡大なし19品目	1	1.24	1.19
剤形・投与方法追加あり25品目	1	1.57	1.90
剤形・投与方法追加なし12品目	1	0.89	0.65
用量追加あり5品目	1	1.22	1.42
用量追加なし32品目	1	1.20	1.21

注：1996年を1に基準化して計算した。

出所：明日の新薬、添付文書、JPM（IMS Japan）より作成（転写・複製禁止）。

表2の結果をみると、一変申請が行われている品目は2007年において売上金額が1996年と比べて1.5倍になったが、一変申請が行われていない品目は0.5倍と減少している。より具体的にみると剤形・投与方法追加がある品目で売上金額の伸長率が高いことがわかる。一方で、適応拡大による医薬品の付加価値向上とその結果として売上金額増加という関係はこの表からはみてとれない。しかし、この分析では各品目の薬価、品目年齢、競争

環境などを考慮していないため、明確なことは言えない。以下では、多変量解析の方法を用いて、品目レベルで需要関数の推計を行い、各種一変申請の効果についてより踏み込んで分析を行う。

分析方法

分析対象である67品目について、1996～2007年までのパネル・データより、品目ごとの需要関数の推計を多変量解析の手法で行う。医薬品の需要量として売上錠数を利用する。本稿では、特に一変申請と付加価値向上の関係について調べる。付加価値向上の程度をどのように測定するかは非常に難しいが、本稿では医薬品の潜在的価値が高いほど、医師や患者に選択されると予想し、付加価値向上の程度を売上錠数の増加として定義する。各品目の売上錠数は薬価、上市後経過年数、競合品の数、当該品目に対応する薬効の市場成長率にも影響を受けると予想される。そこで本稿ではこれらのコントロール要因を多変量解析において用いた。

分析に用いた変数の基本統計量は表3にまとめられる。

表3 変数の基本統計量 (67品目対象)

変数	サンプル数	平均	標準偏差	最小値	最大値
log (売上錠数)	672	18.30	2.48	9.12	21.46
log (薬価)	672	5.71	2.20	2.75	12.31
log (品目年齢)	672	2.11	0.82	0	3.74
log (競争指標(ATC3))	672	1.60	0.67	0	3.23
市場成長率(ATC3)	634	0.07	0.17	-0.22	1.72
適応拡大ダミー	672	0.28	0.45	0	1
剤形・投与方法追加ダミー	672	0.25	0.43	0	1
用量追加ダミー	672	0.07	0.26	0	1

各変数の作成方法について述べる。分析に際して、推計値を弾性値として把握するため適宜変数の対数変換を行った。売上錠数と薬価については、本来剤形別に集計されている。そもそも錠剤や注

射剤など剤形が異なるものを一つにまとめるのは不可能である。そこで本稿では、売上金額のシェアを剤形別に計算し、対応する薬価にかけ合わせることで、加重平均値として67品目の薬価と売上錠数を計算した。品目年齢は売上データ観測年から販売開始年を引いたものとした。各品目に対応する競合品と市場成長の程度を測定するにあたって、薬効領域のATC3レベルで計算をした。競争指標の計算では、ATC3レベルごとに各品目の国内売上シェアを計算し、ハーフィンダール指数を作成した。さらにハーフィンダール指数の逆数をとることで、競争指標とした。市場成長率はATC3レベルで売上金額の前年度比成長率を計算した。最後に適応拡大、剤形・投与方法追加、用量追加の医薬品ライフサイクル戦略の変数は、対応する年度に1とするダミー変数として処理した。適応拡大と剤形・投与方法追加は繰り返し行われている品目があるため、実際には適応拡大は6つのダミー変数、剤形・投与方法追加は3つのダミー変数を推計式に導入している³⁾。

分析結果

推計結果は図2にまとめられる。数値は弾性値を示している。すなわち当該変数の変化率(%)が需要量の変化率(%)に与える影響力を計算している。係数値が正であれば、その変数が増加すると、売上錠数が増加することを意味する。またカッコ内の数値は95%信頼区間である。矢印の太さは影響力の強さを示し、唯一薬効別の市場成長率は統計的に有意な結果が得られなかったため点線で示している。

医薬品ライフサイクル戦略の変数をみると、先の単純な売上金額伸長率とは異なる結果が示唆される。まず一変申請の中で最も売上錠数の増加に影響しているのは適応拡大である。推計結果は1回目の適応拡大の効果を示しており、適応拡大が実施された品目の場合、実施以前と比べて、実施

3) この他薬効領域ダミー、年度ダミー、売上初年度ダミー、経過措置移行品目に指定されているかどうかのダミーも推計式に導入しコントロールした。これらはすべて統計的に有意であった。さらに、薬価の下げ幅に関するデータを作成し導入したが、有意ではなかった。

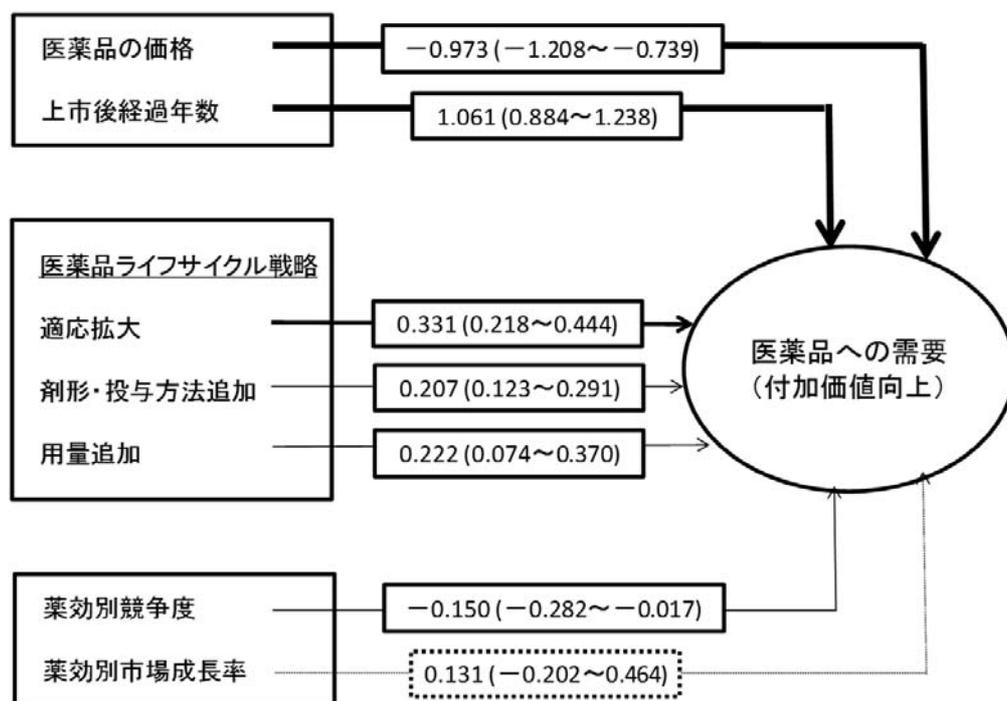
以後の売上錠数は全体として約33%増加していることがわかる（単年度当たり平均4%の増加）。同様に剤形・投与方法追加と用量追加も売上錠数の増加に貢献しているが、その影響力は適応拡大よりも小さい。さらに、図で示した推計値は1回目の一変申請による影響力である。分析結果によると繰り返し適応拡大に関しては3回目まで、剤形・投与方法追加に関しては2回目まで、売上錠数に対して統計的に正の効果が確認された。適応拡大の4～6回目、剤形・投与方法追加の3回目には統計的に有意な結果が得られなかったが、これはサンプルに含まれる対象品目がそもそも少ないこと、最も有望な適応拡大と剤形・投与方法追加は先立って行われることに依ると思われる。いずれにしても、適応拡大と剤形・投与方法追加の影響力は図で示された数値より大きくなり、医薬品の付加価値向上において一変申請による改良型

イノベーションが重要であることを示している⁴⁾。

ライフサイクル戦略の変数と他のコントロール変数との交差項変数を作成し、追加的な分析も行った。その結果、競合品が多く厳しい競争にある品目の場合、売上錠数の増加に有効なライフサイクル戦略は適応拡大のみであった。この結果は剤形・投与方法追加や用量追加は本質的には競争力強化の手段とはなりえないことを意味しているのかもしれない。また、剤形・投与方法追加は上市後の品目年齢が高い品目において特に有効なライフサイクル戦略であることも確認された。

その他のコントロール変数についても簡単にみていく。まず、影響力が強い変数として薬価と上市後経過年数がある。例えば、薬価の1%の下落によって、売上錠数が約0.97%平均的に増加することを意味している⁵⁾。次に、薬効別競争度が負

図2 パネル・データによる需要関数推計結果（67品目、1996～2007年）



注：数値は弾性値を示す。すなわち当該変数の変化率（%）が需要量の変化率（%）に与える影響度を計算している。係数値が正であれば、その変数が増加すると、売上錠数が増加することを意味する。またカッコ内の数値は95%信頼区間である（係数値が95%の確率でその範囲内にあることを意味する）。矢印の太さは影響力の強さを示す。

4) 本稿の分析では未だ考慮されていない要因がある（例えば販促会社の特性、MR数、内生性の議論）。そのため、一変申請の効果を過剰推定している可能性がある。今後の課題としたい。

に影響している。すなわち、薬効別競争度の指標（ハーフィンダール指数の逆数）が1%上昇すると、当該品目の売上錠数は0.15%平均的に減少することを示す。

改良型イノベーションと医薬品の付加価値

改良型イノベーションは、医薬品の競争力強化と患者の効用増加という両面において重要なイノベーションの一つである。従来の分析ではこの医薬品改良の効果について十分に考慮されておらず、製薬企業の研究開発成果を過小評価してきた可能性がある。実際、一変申請の臨床開発期間は3年以上の期間を必要としており、製薬企業が研究開発に投じるインプットは大きいと思われ

る⁶⁾。

本稿の分析から、一変申請による医薬品の改良は上市後の品目の付加価値を高めることが統計的にも確認された。特に、適応拡大は医薬品の競争力を強化するとともに、付加価値の向上と当該品目への需要増大を導き、結果として患者の治療満足度を高めていると思われる。また、剤形・投与方法追加は品目年齢が高い品目ほど、有効な戦略となる。製薬企業は付加価値向上のため医薬品の改良に取り組むとともに、さらに、現時点で得られる売上増加分を将来の研究開発投資への原資として活用できる。これは将来の患者便益を高めることにも繋がり、好循環なサイクルを生み出すことができる。

5) 先行研究では価格弾性値が1を大きく超えているものがある。一方、本稿はさまざまな要因をコントロールしているので、比較的価格弾性値は小さいが、それでも信頼区間でみると1を超えている可能性が示唆される。

6) 医薬産業政策研究所、「日本における新医薬品の臨床開発の動向」政策研ニュース No.28 (2009年8月) 申請区分別にみた臨床開発期間（初回治験届日～承認申請日）の中央値は、新有効成分含有医薬品70.8ヵ月、新投与経路医薬品47.1ヵ月、新効能医薬品42.3ヵ月、新剤型医薬品38.6ヵ月、新用量医薬品25.3ヵ月である。

世界の医薬品市場の構造変化と製薬産業の収益基盤

医薬産業政策研究所 主任研究員 八木 崇

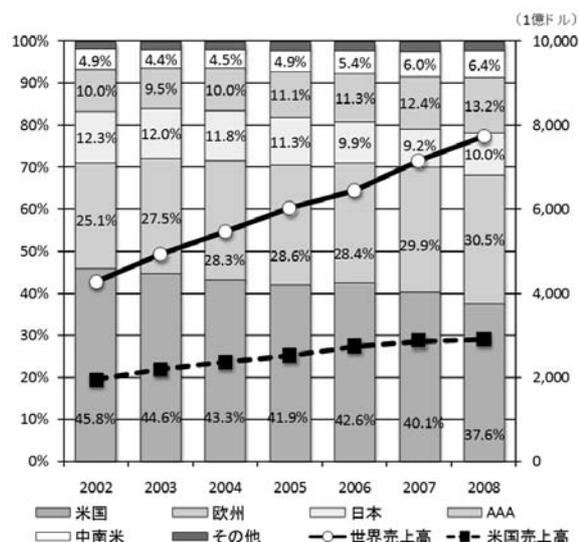
世界の医薬品市場は、大きな構造的な変化の中にある。これまで成長を牽引してきた先進国市場の成長が鈍化する一方、新興国の医薬品市場が急速に成長しており、これまで先進国中心であった製薬企業の活動の場が世界的に広がりを見せている。また、低分子医薬品のブロックバスターが相次いで特許失効を迎える中、新たな創薬技術に基づくバイオ医薬品などの重要性が高まってきており、製薬企業もこれら医薬品の導入など新分野への投資を活発化させてきている。

本稿では、近年の世界の医薬品市場の量的、質的な構造変化を概観するとともに、これら変化に対応した製薬企業の動きや収益基盤の変化について、日米欧主要製薬企業を対象に比較分析を行う。

変化する世界の医薬品市場と製薬企業

図1は、世界の医薬品市場の地域別の構成比の変化をみたものである。世界の医薬品市場が2002年に比べて2008年には約2倍の規模にまで成長しているのに対し、世界の医薬品市場の成長を牽引してきた米国市場の成長が年々鈍化していることがわかる。一方、欧州に含まれる東欧や、アジア及び中南米などの新興国市場の成長により、米国市場のシェアは2008年には40%を切るまでに至っている。依然として世界最大の医薬品市場であるものの、今年はマイナス成長が予測されるなど¹⁾、

図1 世界の医薬品市場の変化



注：AAA は日本を除くアジア・アフリカ・オセアニア
出所：IMS World Review (IMS Health) をもとに作成 (転写・複製禁止)

米国市場の位置付けは相対的に低下してきており、医薬品市場の多極化が進んでいるといえる。

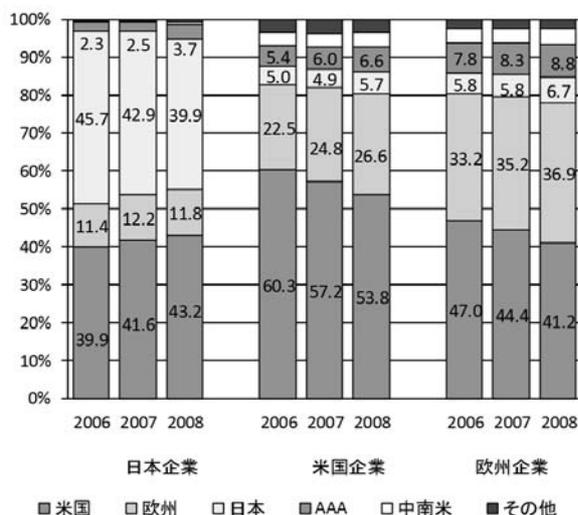
図2は、日米欧主要製薬企業²⁾の地域別の売上比率の変化をみたものである。

欧米企業においては、東欧を含む欧州や、アジア及び中南米など新興国市場の売上比率が上昇する一方、米国市場の売上比率は2006年以降低下傾向にある。2008年には米国市場の売上比率が10社中9社で低下し、売上高の変化でも、10社中

1) 2009年の米国市場の売上増加率は-2~-1%と予想されている (IMS プレスリリース 2009. 4. 22)。
2) 対象企業は、2008年売上上位 (IMS World Review) の日本企業4社、米国企業5社、欧州企業5社とした。
日本企業：武田薬品工業、アステラス製薬、第一三共、エーザイ
米国企業：Pfizer、J & J、Merck & Co、Eli Lilly、Wyeth
欧州企業：Sanofi-Aventis、GSK、Roche、Novartis、AstraZeneca

6社が減少に転じている³⁾。一方、日本企業をみると、欧米企業に比べて、欧州や、アジア及び中南米などの新興国市場の売上比率が低く、米国市場の売上比率は、最近相次いでいる海外企業の買収・子会社化などの影響で逆に上昇している。主要4社すべてで米国市場での売上高が増加しており、米国市場の売上比率は2008年には43.2%にまで達している。この値は自国市場である日本市場の売上比率だけでなく、日本企業に先んじて米国市場に進出した欧州企業の米国市場の売上比率をも上回っており、欧州企業に比べて米国市場への収益依存が高くなっていることを示している。

図2 日米欧主要製薬企業の地域別の売上比率の変化



注：図1に同じ

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

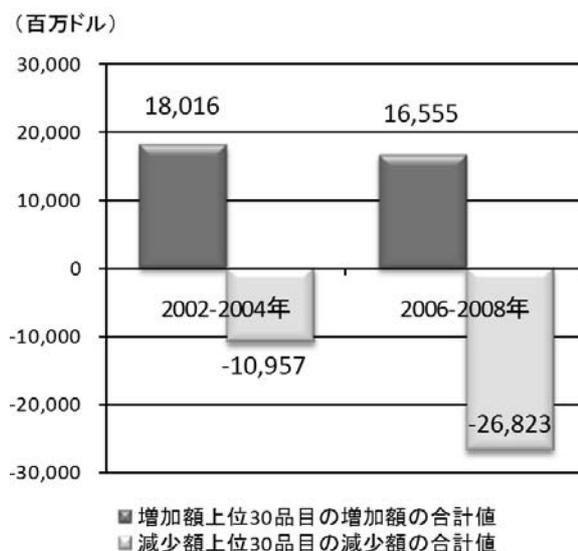
ブロックバスターの特許失効と高まるバイオ医薬品の位置付け

米国市場の位置付けの相対的低下には、米国市場の構造そのものにみられる変化が影響している。図3は、日米欧主要製薬企業の主要医薬品308品目を対象として、米国における売上高の増加額

及び減少額の上位30品目を2002～2004年と2006～2008年に分けて、増減額の合計額をそれぞれ示したものである⁴⁾。

減少額上位30品目についてみると、減少額の合計値は2002～2004年に比べて2006～2008年には約2.5倍に増加している。内訳をみると、特許失効後に米国での売上高が10億ドル以上減少した品目が2002～2004年の2品目に対し、2006～2008年には11品目に増加している。米国では、特許失効後に発売されるジェネリック医薬品（以下、GE 医薬品）の影響で、GE 医薬品発売から数カ月で先発医薬品の売上高が9割以上減少するといわれており、2006年前後から相次いだブロックバスター⁵⁾の特許失効が減少額増加の主要因となっている。

図3 日米欧主要製薬企業主要医薬品の米国における売上増減



出所：各社アニュアルレポート、決算短信（連結）及びPharma Future などをもとに作成

しかしながら、2006～2008年の減少額上位30品目には、特許期間中の医薬品が9品目含まれており、うち3品目の売上高は10億ドル以上減少し、減少額の約3割を占めている（図4）。安全性上の

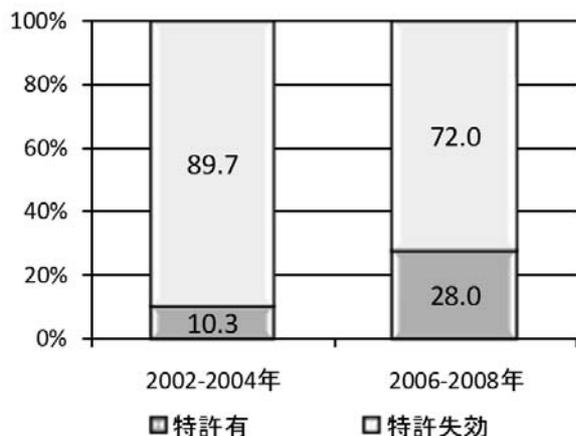
3) IMS World Review (IMS Health) の各企業における米国売上をもとに集計している。

4) 本集計は、日米欧の売上上位企業計14社（日本企業4社、米国企業5社、欧州企業5社）が公開している各社の主要医薬品を対象にした集計であり、限られたデータに基づくものであることに留意する必要がある。なお、図3～5は、これら企業の2002年と2004年、2006年と2008年の米国での売上高が公開されている主要医薬品を対象にしているが、米国での売上高が特定の年のみ確認できない品目については、その前後の売上高を用いて集計している。

5) 本稿では、世界での売上高が10億ドルを超える医薬品をブロックバスターと定義している。

問題で売上高が大幅に減少した医薬品もあるが、9品目中6品目が、近年コモディティ化が進んでいると指摘されている高血圧、糖尿病及び高脂血症の生活習慣病を適応とする医薬品や抗潰瘍剤である。有効性及び安全性に優れ、世界的に高い評価を受けてきたブロックバスターの特許失効は、失効後に発売されるGE医薬品の影響で、当該先発医薬品の売上高を大幅に減少させるだけでなく、他の特許期間中の先発医薬品の売上高も減少させているのである。

図4 主要医薬品の米国売上減少額上位30品目の特許の有無⁶⁾

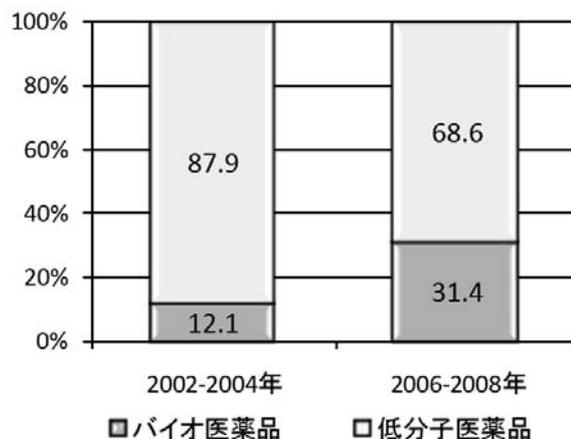


出所：図3に同じ

一方、増加額上位30品目についてみると、合計額に大きな差はみられないものの、内訳をみると1つの特徴がうかんでくる。図5は、ワクチンを含めたバイオ医薬品と低分子医薬品の2つに分けて、増加額合計に占めるそれぞれの割合を示したものである。

2002～2004年では低分子医薬品の割合が9割近くを占めていたが、2006～2008年では、悪性腫瘍やリウマチなどを適応とするバイオ医薬品の売上増加が大きくなってきており、増加額合計に占めるバイオ医薬品の寄与率は、2002～2004年の12%から、2006～2008年には30%を超えるまでに至っている。

図5 主要医薬品の米国売上増加額上位30品目の内訳



注：バイオ医薬品には、ワクチンを含めて集計。

出所：図3に同じ

急増する戦略的投資

これまでみてきた市場の量的、質的变化に対応する製薬企業の戦略は、大きく2つの方向に分けられる。

第一は、米国市場など先進国市場集中型から、成長が期待される新興国市場への拡大など多極型への移行である。ファイザー、サノフィ・アベンティス、GSK及び第一三共などの研究開発型製薬企業による新興国企業の買収やアライアンスが相次いでいるが、この動きは、ブロックバスターの特許失効や各国規制当局による医療費抑制策の強化などを背景に成長が続くGE医薬品事業への本格的展開とともに、医薬品の需要が急速に増加している新興国市場でのプレゼンスの拡大をも目的としたものと捉えることができる。

第二は、新たな創薬技術に基づくバイオ医薬品などの導入を含めた新分野への活発な投資である。自社の創薬力強化とともに、複雑化・多様化する新たな創薬技術・医薬品の導入を目的とした買収やアライアンスが活発に行われている。日本企業が行った大型買収として注目を集めた2007年のエーザイによるMGIファーマ社買収及び2008年の武田薬品によるミレニウム社買収など製薬企業によるベンチャー企業買収や、2009年に発表さ

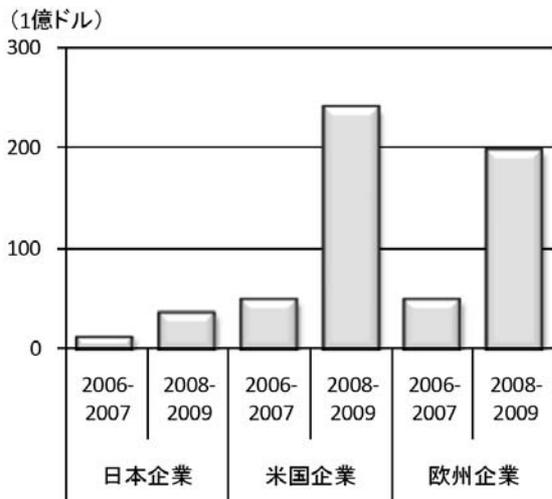
6) 販売されている医薬品の物質特許が維持されているものを「特許有」、失効または既にGE医薬品が販売されているものを「特許失効」に分けて集計している。日本企業は年度の売上を基に集計。

れたファイザーのワイス買収及びメルクのシェリング・プラウ買収などはその代表的な例である。

図6は、このような戦略的投資の変化を、企業買収や創薬技術・医薬品の導入に要した費用で示したものである。

日米欧企業いずれも2006～2007年に比べて2008～2009年には急激な増加がみられ、特に欧米企業においては、最近相次いだ大型買収の影響で4～5倍にまで拡大している。日本企業も、2006～2007年に比べて2008～2009年には約3倍にまで増加している。しかしながら、欧米企業との比較でみると戦略的投資の規模の差は大きく、2008～2009年ではその差はさらに拡大している。

図6 日米欧主要製薬企業の主な企業買収金額と創薬技術・医薬品導入費用（1社あたり）⁷⁾



出所：各社ニュースリリース、SCRIP、Pharma Future などをもとに作成

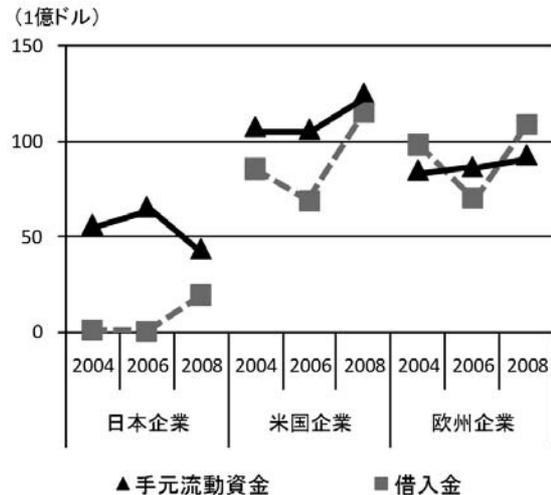
戦略的投資と収益力の変化

製薬企業の戦略の変化は、財務面にもあらわれている。手元流動資金及び借入金の変化をみたのが図7である。

欧米企業においてはここ5年間で変動はあるものの、手元流動資金及び借入金の水準は、投資額の拡大の中でもあまり変化していない。一方、日本企業は、最近相次いだ買収などの影響で手元流

動資金は大きく減少している。また、借入金も2008年に増加しているものの、その水準は欧米企業の1/5以下の規模に留まっている。

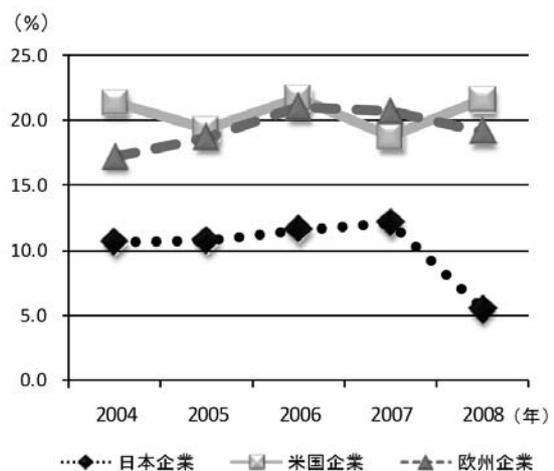
図7 日米欧主要製薬企業の手元流動資金及び借入金の変化（1社あたり）⁸⁾



出所：Thomson Worldscope をもとに作成

戦略的投資のための資金調達力は、企業の持つ収益力に依存する。企業の収益力を比較するために、日米欧主要製薬企業に分けて自己資本利益率(ROE)⁹⁾の変化をみたのが図8である。

図8 日米欧主要製薬企業の自己資本利益率(ROE)の変化



出所：図7に同じ

7) 創薬技術・医薬品の導入について、マイルストーン契約の場合は、初期費用及びマイルストーン達成ごとに発生した支払い費用を集計している。なお、買収・導入費用は、公開されているものを集計しており、未公開のものは含めていない。なお、2009年の「企業買収、創薬技術・医薬品導入費用」については、7月までの発表に基づき集計している。

8) 手元流動資金は、現金及び現金同等物を、借入金は、短期及び社債を含む長期借入金の合算値で示している。

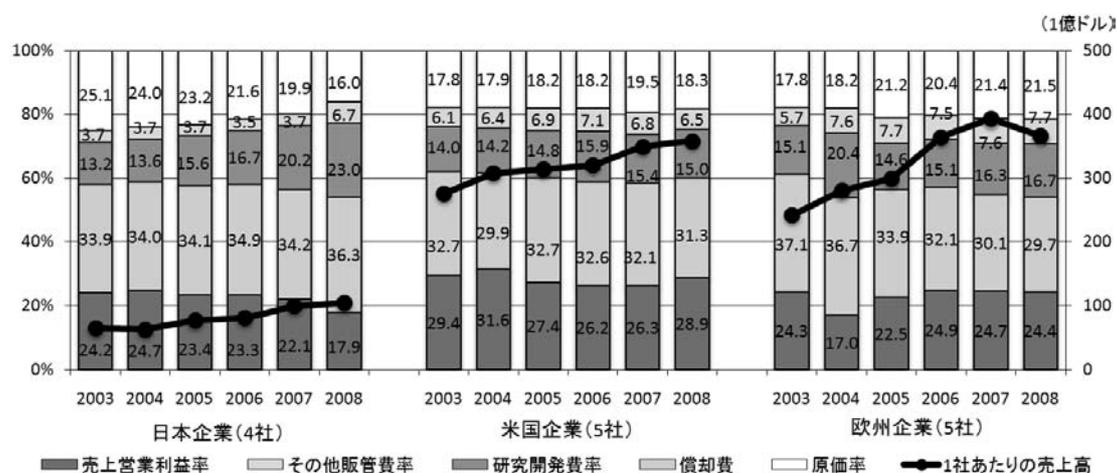
9) 自己資本利益率 (ROE) = 純利益 / 自己資本 × 100

2004年からのROEの変化をみると、欧米企業は20%前後で推移しているのに対し、日本企業は10%前後で推移し、2008年には買収企業の減損処理などの影響もあり10%台を割っている。欧米企業は、戦略的投資を積極的に進めていく中でも、外部からの借入金を高水準に保ちつつ、高い利益率を確保している。

図9は、日米欧主要製薬企業の売上営業利益率とコスト構造の変化をみたものである。

欧米企業においては、相次ぐブロックバスターの特許失効により米国での売上高が減少してきているものの、日本企業に比べて高い売上営業利益率を維持している。一方、日本企業についてみると、相次ぐ企業の買収・子会社化の影響で売上高は増加したが、一時的に発生する研究開発費や償却費が計上されたことに加え、自販地域拡大などに伴いその他販管費が増加した影響で、売上営業利益率は大幅に低下している¹⁰⁾。

図9 日米欧主要製薬企業の売上営業利益率とコスト構造の変化（1社あたり）



注：その他販管費率は研究開発費を除いた額で算出している。
出所：Thomson Worldscope、各社決算短信をもとに作成

求められる収益基盤の強化

これまでみてきたように、日本の製薬企業は、世界の医薬品市場の量的、質的变化への対応という面において、欧米企業に比べて必ずしも優位な立場にはない。すなわち、(1)米国市場への収益依存度が相対的に高く、米国での売上高の5割以上を占めるブロックバスター¹¹⁾が今後5年間で特許失効を迎える、(2)新興国市場への進出が相対的に遅れている、(3)ベンチャー企業買収などによりワクチンを含めたバイオ医薬品の導入を進めている

ものの、欧米企業に比べてバイオ医薬品の数及び売上高に占める割合ともに相対的に低い、などの課題に挑戦していく必要がある。

世界の医薬品市場の構造変化に対応し、国際競争力強化を進めていくためには、これまで以上に戦略的投資を積極化する必要がある。戦略的投資を継続的に進めていくために必要不可欠な収益基盤の維持・強化は、日本の製薬企業が早急に取り進むべき重点課題である。

10) 買収時に一時的に発生する費用が大幅に減少する2009年度の通期業績予想(各社決算短信)でも、売上営業利益率は19%となっている。

11) 武田薬品は米州、アステラスは北米、第一三共及びエーザイは米国でのブロックバスターの売上高を用いて集計している。

日米における医薬品の特許期間

医薬産業政策研究所 統括研究員 小野塚修二

発明を保護する権利である特許権は、その発明の公開によりさらなる技術の進歩を促進し、最終的には産業を発展へと導くこと、また、発明をした者や企業においては、発明に要した研究開発投資の回収と新たな発明への再投資を可能とすることから極めて重要な権利である。特に、製薬産業の場合、技術の専有性を確保する手段としての特許権の役割や重要性は、他産業と比べて高いといわれている¹⁾。ここでは、日本における医薬品の特許期間の実態を米国との比較により概観する。

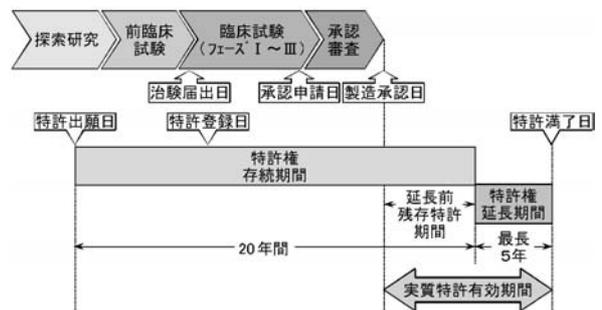
創薬プロセスと特許期間

図1は、創薬プロセスと特許期間の関係を示したものである。新薬は、探索研究、前臨床試験、臨床試験、承認審査という創薬プロセスを経て開発される。多くの場合、特許出願は探索研究の後期にあたるリード化合物最適化の過程において行われる。

日本の特許権存続期間は、出願公告日から15年とし、特許出願日から20年を超えることはできないとされていたが、1995年7月1日施行の特許法改正により、特許出願日から20年をもって満了するとされた²⁾。一方、米国は特許成立から17年であったが、1995年6月8日施行の特許法改正により特許出願日から20年となっている³⁾。

医薬品に関しては、安全性等を確保するための試験の実施や当局の審査等により、特許権存続期間の侵食があるため、延長登録出願により延長が認められる特許権延長制度がある。日本の場合、治験届出日から製造承認日、特許登録日から製造承認日のいずれか短い期間で、最長5年が認められる。一方、米国の場合は、治験届出日（IND）から承認申請日までの半分の期間と承認申請日から製造承認日までの期間の合計で、最長5年が認められるが、製造承認日から特許満了日までの期間が最長14年とされている⁴⁾。以下では、製造承認日から特許権延長期間が終了するまでの期間を「実質特許有効期間」、特許権延長がされる前までの期間を「延長前残存特許期間」としてみていくことにする。

図1 創薬プロセスと特許期間



注：この図における創薬プロセスと特許出願日、特許登録日の関係は、一般的なものを示しており、品目により異なる場合がある。

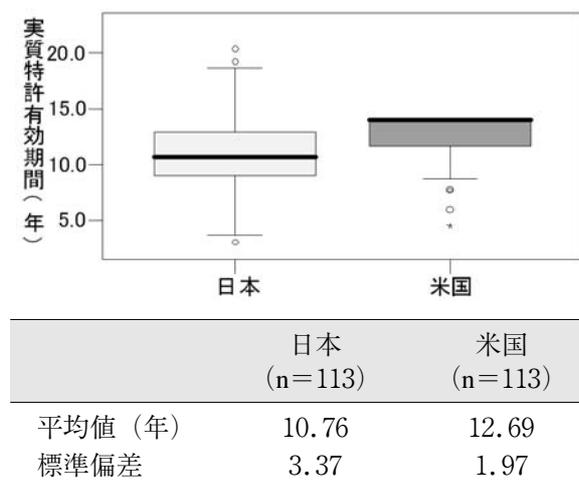
- 1) 後藤晃・永田晃也「イノベーションの専有可能性と技術機会：サーベイデータによる日米比較研究」NISTEP Report No. 48
- 2) 出願公告日とは、審査官が特許とすべきとしたものを公告公報により公衆に知らせる日。現在、この公告制度は廃止されている。1995年6月30日までに「出願公告が決定された特許については、出願公告から15年間、特許出願日から20年を超えない」という1995年7月1日の特許法改正以前の適応をうけることとなった。
- 3) 米国における1995年6月8日施行の特許法改正の経過規定により、施行日に有効な特許権および係属中の出願については、特許成立から17年、特許出願日から20年のいずれか長い期間が自動的に適用されることとなった。
- 4) 米国で特許延長出願を行った成分の実質特許有効期間は最長14年と制限されるが、特許出願日から製造承認日までが6年未満となった場合には、特許延長出願はできず実質特許有効期間は14年以上となる。

日米における特許期間

1989～2008年に日本において承認された新規有効成分含有医薬品581成分のうち、特許電子図書館 (IPDL)、サンエイレポート、IMS LifeCycle Patent Focus (IMS Health)、Derwent Innovation Index (Thomson・Reuters) を用いて、日本での物質特許ならびに特許延長出願が確認できたのは248成分であった。この248成分の中で、米国特許商標庁 (USPTO) ホームページ、米国食品医薬品局 (FDA) ・電子オレンジブックにて、米国での特許ならびに特許延長出願が確認できた113成分を対象に特許期間について日米間の比較を行った。

図2は、日米における実質特許有効期間をみている。日本における実質特許有効期間は10.76年、一方、米国では12.69年であり、日本における実質特許有効期間が約2年短い。また、成分ごとにみても、113成分のうち、米国の方が長い成分は84成分 (74.3%)、日本の方が長い成分は29成分 (25.7%) であった。

図2 日米における実質特許有効期間



米国では、113成分中53成分 (46.9%) が最長である14年に達していた (表1)。一方、日本におい

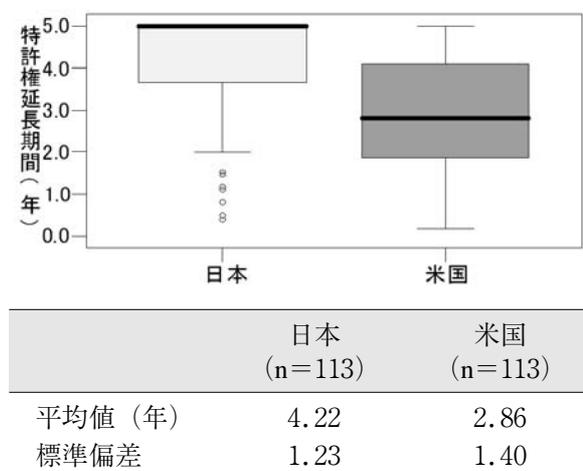
て14年以上の実質特許有効期間を有するものは16成分 (14.2%) にとどまっている。

表1 実質特許有効期間別の成分数⁵⁾

実質特許有効期間	日本	米国
14年以上	16 (14.2%)	53 (46.9%)
11年以上14年未満	36 (31.9%)	42 (37.2%)
8年以上11年未満	39 (34.5%)	13 (11.5%)
5年以上8年未満	19 (16.8%)	4 (3.5%)
2年以上5年未満	3 (2.7%)	1 (0.9%)
合計	113 (100%)	113 (100%)

実質特許有効期間は、特許権延長期間と延長前残存特許期間の合計である。まず、特許権延長期間をみてみよう。日本における特許権延長期間は4.22年、一方、米国では2.86年であり、日本における特許権延長期間が約1.3年長い (図3)⁶⁾。

図3 日米における特許権延長期間

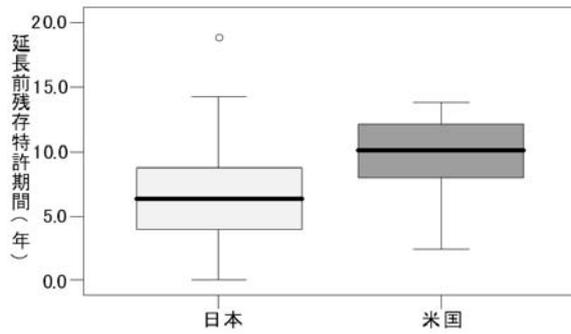


次に、延長前残存特許期間をみると、日本では6.54年、米国では9.84年であり、米国に比べ日本は約3.3年短い (図4)。

5) 日本では再審査制度により実質特許有効期間が8年に満たない成分においても、再審査期間中は実質的に後発医薬品の市場参入は制限される (現在、新有効成分含有医薬品の再審査期間は8年)。一方、米国では後発医薬品の申請を受け付けないデータ保護期間 (原則5年) により、実質特許有効期間が5年に満たない成分においても、後発医薬品の市場参入は制限される。

6) 日本での特許権延長期間は、登録前の「特許権の存続期間の延長登録の出願」に記載されている「延長を求める期間」を用いた成分も含まれる。米国の特許権延長期間は最長5年であるが、1984年9月24日に成立したワックスマン・ハッチ法以前に特許が発行されていたもので、治験届出書 (IND) が提出されていたものについては最長2年とされており、この制度が適用された成分も含まれている。

図4 日米における延長前残存特許期間



	日本 (n=113)	米国 (n=113)
平均値 (年)	6.54	9.84
標準偏差	3.67	2.59

このように、米国に比べ日本の実質特許有効期間が約2年短いのは、日本の延長前残存特許期間が米国と比較して3年以上短いことが主な要因といえる。

特許出願人国籍別にみた特許期間

そこで、日米の延長前残存特許期間を特許出願人の国籍別にみてみよう。表2は、113成分の特許

表2 特許出願人国籍別の特許期間

	日本国籍 特許出願人(n=23)		外国国籍 特許出願人(n=90)	
	日本	米国	日本	米国
実質特許有効期間(年)	12.98 (2.62)	12.85 (1.78)	10.19 (3.31)	12.65 (2.02)
特許権延長期間(年)	4.03 (1.45)	3.13 (1.18)	4.27 (1.17)	2.79 (1.44)
延長前残存特許期間(年)	8.96 (2.55)	9.72 (2.33)	5.92 (3.66)	9.87 (2.66)

注：数値は平均値。()は標準偏差。

出願人の国籍を日本と外国に分けて、日米における実質特許有効期間、特許権延長期間、延長前残存特許期間を示したものである。

特許出願人が日本国籍である成分の日本と米国の延長前残存特許期間の差をみると、1年弱（日本：8.96年、米国：9.72年）と大きな差はないが、特許出願人が外国国籍である成分では約4年（日本：5.92年、米国：9.87年）の差がみられる。従って、図4で示した日本の延長前残存特許期間が米国より約3.3年短いという結果は、特許出願人が外国国籍である成分の日本における延長前残存特許期間が短いことによるものと推察される。

国籍別にみた医療経済研究の論文数

医薬産業政策研究所 主任研究員 井上 彰

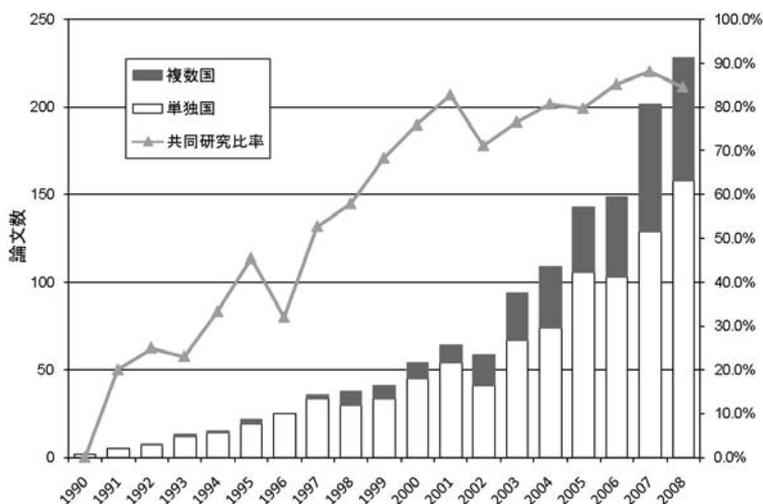
医療技術の高度化や人口の高齢化に伴う医療費の増大から限られた資源の効率的活用が世界共通の課題となってきた。そうした中、医療の革新性や経済的価値を改めて評価しようという動きが強まっている。そこで今回、医療経済研究の論文数の推移をみると共に国際的な比較を行った。

医療経済研究を行うに際して多くの組織・機関が質調整生存年（以下、QALY）¹⁾を評価指標として用いていることから、QALYを医療経済研究のKey Wordとして論文検索を行い、論文数、著者の所属施設の国籍について調査した。なお、データ

ベースはWeb of Science (Thomson・Reuters)を使用した。

図1は発行された医療経済研究論文数の年次推移を示している。論文数は年々増加しており、とりわけ英国で医療技術の経済性評価を行う国立医療技術評価機構（NICE）が設立された1999年、米国でマネージド・ケア薬局協会（AMCP）が製薬企業に代替治療との対比で経済的評価のデータを求めるようになった2000年以降から加速度的に増加している。また、著者が複数で所属施設の国籍が複数国に及ぶ論文も増加し、最近では全体の30%

図1 医療経済研究論文数の年次推移（世界）



注：1990～2008年の論文数（Articleのみ）を集計した。

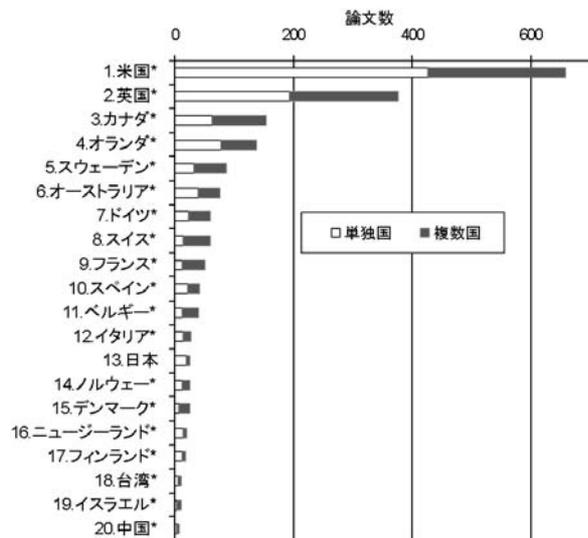
出所：Web of Science (Thomson・Reuters)

1) 医療経済研究では多様な疾患、治療法などを比較できる QALY (Quality-Adjusted Life Years) が頻用される。QALY とは、「生活の質を調整した生存年」のことで、ある健康状態の質を完全な健康状態 (1.0) と死亡 (0) の間でスコア化し、その状態での生存年数を乗じた値である。ある病態のスコアを 0.2 とした場合、その病態で 5 年生きるのと、完全な健康な状態で 1 年生きるのとはともに 1 QALY となり、同じ価値とみなす。疾患や治療、予防など様々な要因を同じ指標で比較できる利点がある一方、評価方法により結果が異なるなど限界も指摘されている。

を占めるに到っている。これに所属施設の国籍が同一国内で複数の施設による論文を含めると、共同研究の比率は90%近くになっている。なお、製薬企業の関与している論文²⁾は1,300論文中182論文、14%であった。2000年の5論文から2008年には54論文に増加しており、製薬企業の医療経済研究への関心の高まりを映しているであろう。

図2は、著者の所属施設の国籍別に論文数を示している。米国が圧倒的に多く、全体の41%に及んでいる。米国に次いで多いのは英国で、全体の30%であった。著者の所属施設の国籍が複数国に及ぶ論文の割合は、多くの国で半数を占めていた。なお、製薬企業が関与した182論文中110論文、60%

図2 著者（所属施設）の国籍別論文数



注1：著者の所属施設の国籍をカウントしているため、著者が複数国に及ぶ論文については重複がある。

注2：ISPOR（薬剤経済学及びアウトカム研究国際学会）ホームページを参照し、薬剤経済関連のガイドラインを有している国には国名のあとに*を付けている。

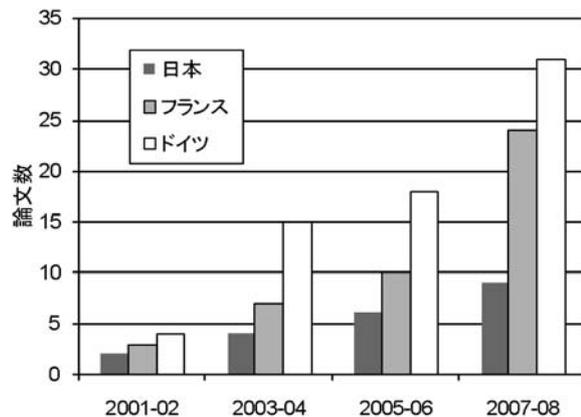
出所：図1に同じ。

に米国が関わっていた。

日本の場合、論文数は23論文であり、著者の所属施設の国籍が複数国に及ぶ論文は3論文であった。また、製薬企業が関わったものも2論文に過ぎず、この分野における日本の論文数は、他の創薬先進国に比べ著しく少ない。

2000年代初めに日本とほぼ同数であったフランス、ドイツの論文数は、近年急増しており（図3）、2004年ドイツで医療制度の質及び経済性に関する研究所（IQWiG）、2005年フランスで高等保健医療機構（HAS）が設立されたことが影響していると思われる。

図3 著者（所属施設）の国籍別論文数（日仏独）



注：図2の注1に同じ。

出所：図1に同じ。

2) 著者に製薬企業所属が含まれる、もしくは、製薬企業による資金援助の記載のある論文をカウントした。

主な活動状況（2009年4月～2009年7月）

4月	15日	講演	「新薬アクセスと市場ダイナミズムー市場要因による国内新薬開発への影響ー」 岩井高士前主任研究員 (医療保障政策研究会議にて)
	23日	意見交換会	「国際会計基準統合とその日本の製薬企業に及ぼす影響」 監査法人トーマツ 佐野明宏氏、東川裕樹氏、北潟将和氏、他
5月	28日	意見交換会	「臨床予測性を高める創薬研究テクノロジー、研究資源の動向調査 Part II」 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団 研究資源委員会 臨床予測性WG WG長 渡邊昭彦氏、研究企画部 技術主幹 竹島勉氏
6月	1日	意見交換会	「未承認薬使用に関する各国の制度ー日本における制度設計に向けてー」 慶應義塾大学 グローバルセキュリティ研究所 研究員 辻香織氏
	6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、高鳥登志郎前主任研究員 日本経済学会2009年度春季大会（6月6、7日）
	18日	意見交換会	「From FDCA to FDAAAーAn overview of the developments of food and drug regulations, their implications to the pharmaceutical industry」 Chiafeng Lu 氏、University of Houston Law Center
	23日	学会発表	「Trends in Clinical Development and Review Times of New Drugs in Japan : 2009 Update」 石橋太郎主任研究員 第45回 Drug Information Association 年次会議（6月21～25日）

レポート・論文紹介 (2009年4月～)

Drug Pipelines and Pharmaceutical Licensing

(リサーチペーパー・シリーズ No. 45)

医薬産業政策研究所 客員研究員 西村 淳一 (一橋大学大学院経済学研究科 博士後期課程)

医薬産業政策研究所 客員研究員 岡田 羊祐 (一橋大学大学院経済学研究科 教授)

医薬産業政策研究所 前主任研究員 高鳥登志郎

2009年4月

OPIRメンバー紹介

OPIR に新メンバーが加わりましたので、以下に紹介します。

①名前	②出身大学 (大学院)	③所属	④興味のあるテーマ、抱負
-----	-------------	-----	--------------

〈2009年4月1日より〉

① 長澤 優 (首席研究員)

② 京都大学経済学部

③ 武田薬品工業株式会社

④ これまで医薬営業本部、経営企画部、医薬国際本部、事業戦略部、製薬本部に在籍し、MR、特約店担当セールスを皮切りに、様々な職種・業務に携わってきました。今回、医薬産業政策研究所での研究職という私にとって初めての経験となる機会をいただき、新しい仲間とともに、これまでとは違った見地から物事を見、考える仕事ができることを楽しみにしています。

① 江口武志 (主任研究員)

② 慶應義塾大学法学部法律学科

③ 第一三共株式会社

④ MRを経験した後、管理部門で経営計画、業績・予算管理、プロジェクト管理等の業務に従事してまいりました。医薬産業政策研究所の活動目的の第一義は、製薬産業に関する将

来を見据えた提言であり、様々な経歴を持つ研究員や関係者と意見交換を図りながら、10年、15年後の取り巻く環境や産業の姿を真実に考え、広い視野を持って研究に取り組んでまいりたいと考えております。

① 粕谷英明 (主任研究員)

② 慶應義塾大学法学部法律学科

③ 中外製薬株式会社

④ MR、本社営業スタッフを経験後、経営企画部にて中外・ロシュのアライアンスの体制維持に携わってきました。医薬産業政策研究所の主任研究員として、製薬企業と抗体医薬などの先端技術を持つ企業とのアライアンス・買収の今後の動向について様々な分析を行うことにより、将来の日本の創業技術の更なる発展のため、そして日本の創業技術が世界へ広く行き渡る事で海外から期待されるような魅力ある創業の場を実現出来るよう具体的な提言を行っていきたいと考えております。

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8月発行

〒103-0023

東京都中央区日本橋本町3-4-1

トリー日本橋ビル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