

政策研ニュース No.30

OPIR Views and Actions

2010年4月

目次

Points of View

エピジェネティクス研究からみた日本の創薬システム	医薬産業政策研究所	主任研究員	辰巳 邦彦	1
新薬創出加算とイノベーション	医薬産業政策研究所	客員研究員	西村 淳一	
	医薬産業政策研究所	主任研究員	粕谷 英明	13
新薬の臨床開発と審査期間 -2009年実績-				
	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	21
医薬品の開発中止理由 -アンケートによる実態調査-				
	医薬産業政策研究所	主任研究員	八木 崇	
	医薬産業政策研究所	研究員	大久保昌美	
	東京大学大学院薬学系研究科	准教授	小野 俊介	26
大手製薬企業にみる実効税率の国際比較				
	医薬産業政策研究所	首席研究員	長澤 優	30
製薬企業の事業リスクの特徴について -企業の公開情報に基づく分析-				
	医薬産業政策研究所	主任研究員	江口 武志	36
医薬品適正使用への薬剤疫学研究活用の現状				
	医薬産業政策研究所	主任研究員	鈴木 彰夫	40

目で見える製薬産業

米国大手バイオ医薬品企業の特許出願にみる低分子医薬品の研究動向	医薬産業政策研究所	主任研究員	濱島 仁	44
シンガポールのバイオ産業イノベーション政策				
	医薬産業政策研究所	主任研究員	井上 彰	46

政策研だより

ご挨拶	49
主な活動状況 (2010年1月~2010年3月)、レポート・論文紹介 (2010年1月~)	50
OPIR メンバー紹介	51

エピジェネティクス研究からみた日本の創薬システム

医薬産業政策研究所 主任研究員 辰巳邦彦

最先端のサイエンスを創薬に結びつけるには、政府の支援、産官学の連携の下、アカデミアによる研究成果がバイオベンチャー、製薬企業へと川上から川下へシームレスに流れる創薬システムが重要である（図1）。

本稿では、ポストゲノム時代の新しい創薬分野の一つとして注目されている“エピジェネティクス”を採り上げ、日本における創薬システムの現状と課題を欧米と対比することによって検証する。

エピジェネティクスとは

エピジェネティクスとは、「DNA 配列を変えずに伝達される遺伝子発現の変化やその仕組み」と定義されている。ヒトの体は、百数種類の分化した細胞によって構成されている。これら細胞は、一部の免疫細胞を除いて、基本的に同一のゲノムを有しているが、分化細胞間の形態と機能は異なっている。このような分化細胞間の表現型の違いは、細胞における遺伝子発現の質的量的な差によるものであり、単なる DNA の配列だけでは説明できず、エピジェネティクスの概念をもって初め

て解釈できる現象である。

エピジェネティクスは、DNA のメチル化やヒストン蛋白の修飾によって染色体の構造を変化させて、細胞の遺伝子発現のスイッチオン/オフを制御するシステムである¹⁾。エピジェネティクスは、ゲノム刷り込み、X 染色体不活化や老化といった生命現象にも深く関与しており、また、外部環境因子、食事や生活スタイルなどの影響を受ける。

創薬分野としてのエピジェネティクス

エピジェネティクスの異常が、先天的疾患²⁾、癌や精神疾患などの多くの疾病に関係していることが明らかにされつつある。特に、癌の発症、進展に係るエピジェネティクスの異常は、最もよく研究されている領域であり、癌抑制遺伝子プロモーター領域の高メチル化やヒストン修飾酵素の異常発現等が多くの癌で報告されている。

遺伝子そのものの変異は不可逆的であるが、エピジェネティクス変化は可塑的であることから、エピジェネティクス異常を元に戻すエピドラッグは、癌の有望な治療薬として注目されている。実際、エピドラッグである DNA メチル化酵素阻害剤やヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は、癌細胞に対して細胞死の誘導、細胞増殖の抑制や分化誘導等によって抗腫瘍活性を示すことが知られており、後述するように、既にある種の血液癌の治療薬として臨床の場で使用されている。

また、癌の発症・進展や予後と関連するエピジ

図1 創薬システム



- 1) ヒストンの化学的タグによって、DNA のパッケージ状態が変化する。パッケージがタイトな場合（ヘテロクロマチン）、遺伝子の発現はオフになり、逆にルーズな場合（ユーロクロマチン）、オンになる。
- 2) 例えば、ICF 症候群やレット症候群などが知られている（佐々木裕之著「エピジェネティクス入門」岩波書店を参照）。

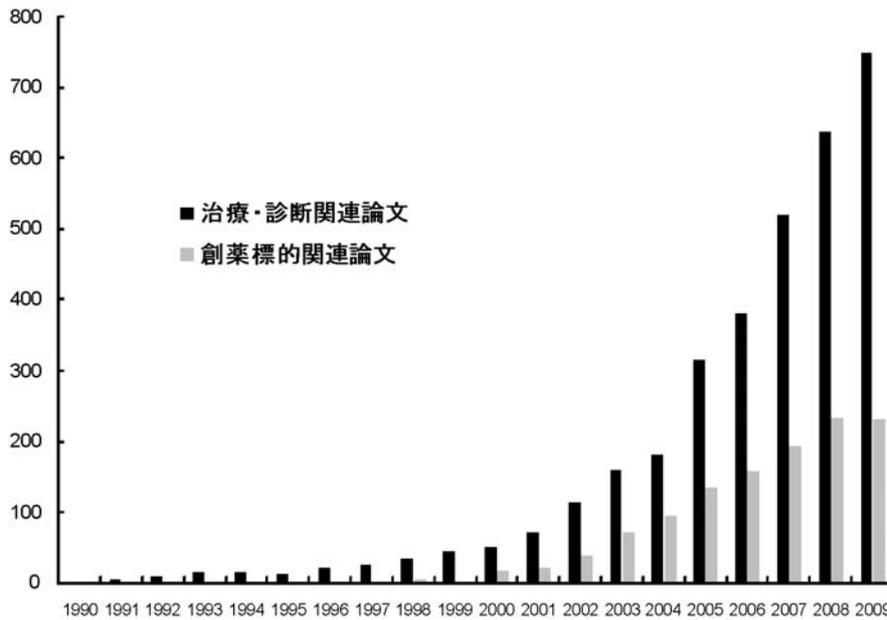
エネティクス変化は、臨床的診断マーカーとしての利用価値が高く、DNAの高メチル化は、相補的な診断ツール、予後因子や治療効果の予測因子としても期待されている。

エピジェネティクス関連論文数の日米欧比較

最初に、日米欧のエピジェネティクス研究活動について関連論文投稿数を指標としてみてみよう。関連論文としては、治療及び診断に関するエ

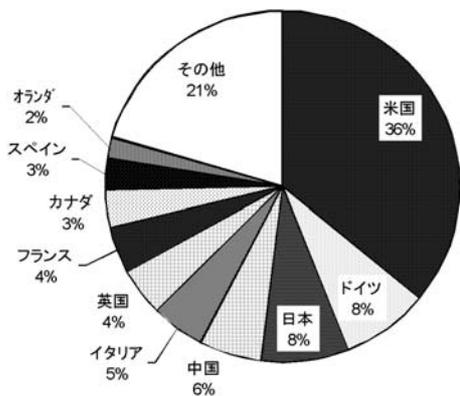
ピジェネティクス関連論文（以下、治療・診断関連論文）と具体的な創薬標的であるDNAメチル化酵素阻害剤とヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を対象としたエピジェネティクス関連論文（以下、創薬標的関連論文）の2つに分けて、Web of Science®（トムソン・ロイター）を用いて検索した³⁾。図2に示したように、どちらの論文数においても2000年前後から年々増加の一途を辿っている。国別の論文数をみると、両関連論文数ともに米国が

図2 エピジェネティクス関連論文の年次推移



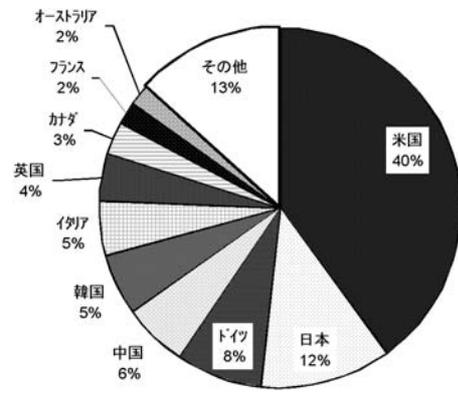
出所：Web of Science®（トムソン・ロイター）をもとに作成。

図3-1 国別の治療・診断関連論文割合



出所：図2に同じ。

図3-2 国別の創薬標的関連論文割合



出所：図2に同じ。

3) 検索条件は、「治療・診断関連論文」については、「Epige* AND (Therapy OR Treatment OR Diagnosis)」、「創薬標的関連論文」については、「(“DNA methyltransferase inhibitor” OR “DNMT inhibitor”) OR (“Histone deacetylase inhibitor” OR “HDAC inhibitor”）」のキーワード検索により論文データを得た。

他を圧倒している。欧州では、ドイツ、英国とイタリアからの論文数が比較的多い。日本は、いずれの論文数においても世界の上位に位置しており、欧州主要国と比肩できる水準にある。(図3-1、3-2)。

論文投稿上位機関を表1-1及び1-2に示した。治療・診断関連論文では、大学と公的研究機関が多く名を連ねており、日米欧ともエピジェネティクスの基礎研究は、アカデミアが中心的に活動している事がわかる。一方、応用研究に近い創薬標的

関連論文では、アカデミアに加え、製薬企業やベンチャーからの投稿がみられる。

日米欧以外では、中国と韓国の大学が上位論文投稿機関に挙がっており、両国の本分野における活発な研究活動が窺える。

治療・診断関連論文で取り扱われている学問領域をみると、腫瘍学が最も多く、次に遺伝学、血液学、神経科学、内分泌学/代謝学と続く。創薬標的関連論文においても腫瘍学、血液学、遺伝学に関連する論文が多く、腫瘍、特に血液癌に関する

表1-1 治療・診断関連論文上位投稿機関

順位	研究機関	国籍	論文数	順位	研究機関	国籍	論文数
1	テキサス大学	米国	98	14	バーミンガム大学	英国	30
2	米国国立がん研究所	米国	89	19	スタンフォード大学	米国	29
3	ジョンズ・ホプキンス大学	米国	73	19	ミラノ大学	イタリア	29
4	オハイオ州立大学	米国	70	19	ローマ大学	イタリア	29
5	ハーバード大学	米国	69	19	トロント大学	カナダ	29
6	香港中文大学	中国	52	23	イリノイ大学	米国	28
7	カリフォルニア大学サンフランシスコ校	米国	46	24	フランス国立衛生研究所	フランス	26
8	南カリフォルニア大学	米国	44	25	カリフォルニア大学ロサンゼルス校	米国	25
9	香港大学	中国	43	25	デュッセルドルフ大学	ドイツ	25
10	フライブルク大学	ドイツ	41	27	京都大学	日本	24
11	ペンシルバニア大学	米国	36	27	メイヨ・クリニック	米国	24
12	国立がんセンター	日本	32	29	ドイツがん研究センター	ドイツ	23
13	テキサス大学 MD アンダーソン癌センター	米国	31	29	カロリンスカヤ研究所	スウェーデン	23
14	ジョンズ・ホプキンス大学医学研究所	米国	30	29	ミシガン大学	米国	23
14	マギル大学	カナダ	30	32	コロンビア大学	米国	22
14	ローズウエルパークがん研究所	米国	30	32	東京大学	日本	22
14	札幌医科大学	日本	30	32	ケンブリッジ大学	英国	22

出所：図2に同じ。

表1-2 創薬標的関連論文上位投稿機関

順位	研究機関	国籍	論文数	順位	研究機関	国籍	論文数
1	米国国立がん研究所	米国	44	17	バージニア・コモンウェルス大学	米国	14
2	テキサス大学	米国	35	17	ウェーイン州立大学	米国	14
3	オハイオ州立大学	米国	29	20	ミシガン大学	米国	12
4	ハーバード大学	米国	28	21	メルク社	米国	11
5	ジョンズ・ホプキンス大学	米国	21	21	フライブルク大学	ドイツ	11
6	ソウル大学	韓国	20	21	延世大学	中国	11
7	ペンシルバニア大学	米国	18	24	京都府立医科大学	日本	10
7	東京大学	日本	18	24	東北大学	日本	10
7	南カリフォルニア大学	米国	18	24	カリフォルニア大学ロサンゼルス校	米国	10
10	釜山大学	韓国	16	24	ローマ・ラ・サピエンツァ大学	イタリア	10
10	成均館大学	韓国	16	24	ウィスコンシン大学	米国	10
12	京都大学	日本	15	31	アステラス製薬	日本	9
12	メチルジーン社	カナダ	15	31	コーネル大学	米国	9
12	ピッツバーグ大学	米国	15	31	国立がんセンター	日本	9
15	メモリアル・スローン・ケタリング癌センター	米国	14	34	アボット社	米国	8
17	イリノイ大学	米国	14	34	ノバルティス社	スイス	8

出所：図2に同じ。

太字は、バイオベンチャーと製薬企業を示している。

研究が盛んであることが示唆される。

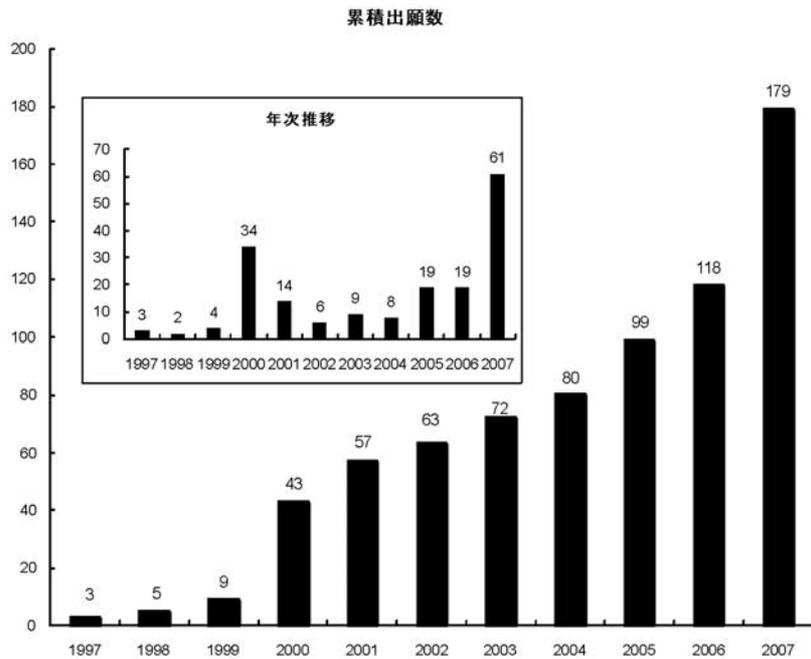
エピジェネティクス関連特許数の日米欧比較

次に、研究成果の事業化の前提となるエピジェネティクス関連特許の日米欧の出願状況を見てみよう。論文検索と同じキーワードを用いて、治療・診断関連特許と創薬標的関連特許を Derwent In-

novations IndexSM（トムソン・ロイター）を用いてデータを抽出し、世界知的所有権機関（WIPO）の検索システムと日本特許庁の外国公報データベースを用いて出願人の国籍を特定した。

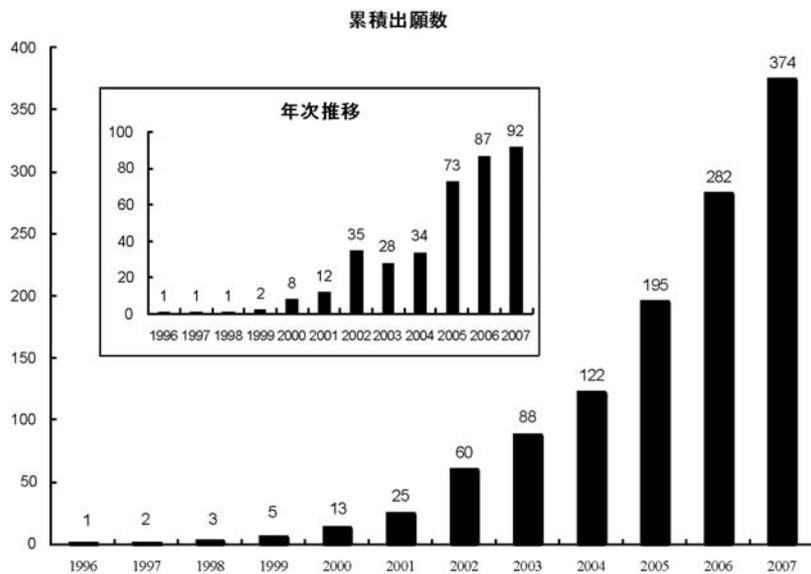
図4-1及び4-2は、それぞれ治療・診断関連特許と創薬標的関連特許の累積出願件数と年次出願件数の推移を示したものである。両特許とも2000年

図4-1 治療・診断関連特許件数



出所：Derwent Innovations IndexSM（トムソン・ロイター）をもとに作成。

図4-2 創薬標的関連特許件数



出所：図4-1に同じ。

を境に出願数が急増している。

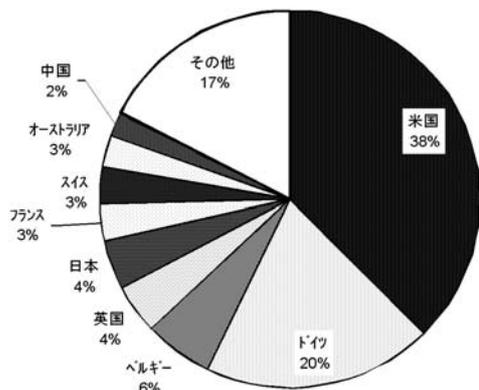
治療・診断関連特許の国別累積出願件数をみると、米国とドイツの上位2カ国で全体の58%を占めている。米国からは、ジョンズ・ホプキンス大学からの出願が多くみられるが、これは、NIHのCenter of Epigenetic of Common Human Diseaseプログラムの拠点としてエピジェネティクス研究センターが大学に設置されている事によるものと思われる。ドイツからの出願の大半は、エピジェネティクスに基づく分子診断ベンチャーであるエピジェノミクス社から出願されており、ベルギーからも分子診断ベンチャーであるオンコメチローム社からの出願が多く、欧州の分子診断ベン

チャーのこの分野における躍進が目立っている。一方、日本からは科学技術振興機構や理化学研究所等から8件の特許出願が認められるが、その数は、論文投稿数と対比すると少ない(図5-1、表2-1)。

創薬標的関連特許についても、出願人国籍の第1位は米国で、その特許件数は全出願件数の52%を占めている。欧州からは、英国、スイス、ベルギーとドイツからの出願が多い。上位出願人には、欧米の大手製薬企業やバイオベンチャーなどエビドラッグ研究開発企業が位置している。スイスとベルギーでは自国からの論文投稿数は少ないが、それぞれの企業からの活発な特許出願活動が認められる(図5-2、表2-2)。

一方、日本からは、18件の関連特許が出願されているが、その出願数は相対的に少ない。その中で、アステラス製薬が上位出願人に名を連ねてい

図5-1 国別の治療・診断関連特許割合



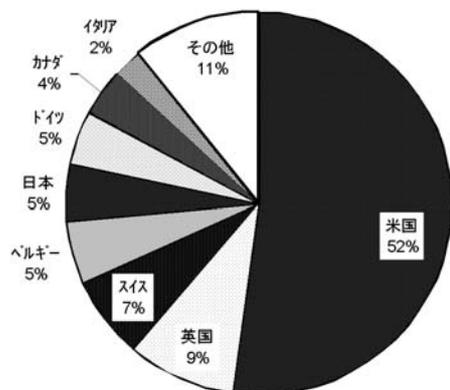
出所：Derwent Innovations IndexSM (トムソン・ロイター)、WIPO をもとに作成。

表2-1 治療・診断関連特許の上位出願人

出願人	属性	国	件数
エピジェノミクス社	企業	ドイツ	34
オンコメチローム社	企業	ベルギー	13
ジョンズ・ホプキンス大学	大学	米国	11
シーレーテ社 ⁴⁾	企業	米国	7

出所：図4-1に同じ。

図5-2 国別の創薬標的関連特許割合



出所：図5-1に同じ。

表2-2 創薬標的関連特許の上位出願人

出願人	属性	国	件数
ノバルティス社	企業	スイス	19
キューリス社	企業	米国	15
メルク社	企業	米国	11
ヤンセン社	企業	ベルギー	10
オンコメチローム社	企業	ベルギー	10
アットン社(メルクの元子会社)	企業	米国	9
ファーマサイクリクス社	企業	米国	9
英国トボターゲット社	企業	英国	9
ジョンズ・ホプキンス大学	大学	米国	9
アステラス製薬	企業	日本	8
メチルジーン社	企業	カナダ	8
ロシュ社	企業	スイス	7
IRBM [*] (メルクの子会社)	企業	イタリア	7

(*) Institute Recherche Biol Molecolare Angeletti

出所：図4-1に同じ。

4) シーレーテ社は、事業化以前のアイデアを積極的に買い取り、ライセンスを進める、いわゆるインテレクチュアル・ベンチャーである。

るが、他の企業からの出願は少なく、バイオベンチャーや大学からの出願は皆無である。

エピジェネティクスに注力するバイオベンチャー次に、最先端研究の実用化に向け、更なる技術開発の深耕と製薬企業への橋渡しを担うバイオベンチャーの活動状況をみてみよう。

表3 エピジェネティクスに注力する主なバイオベンチャー

企業名	国籍	設立年	分類	エピジェネティクスに関連する研究開発	エピジェネティクスに関連する主なアライアンス活動
アクセス社	米国	1974年	創薬系	ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 Buphenyl の開発 (フェーズII)	
レプリジェン社	米国	1981年	創薬系	フリードライヒ運動失調症を対象としたヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の研究開発	スクリップス研究所からヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の特許を取得
スーパージェン社	米国	1991年	創薬系	DNA メチルトランスフェラーゼ阻害剤 Dacogen の上市と SGI-110 (第二世代のDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤) の開発	Dacogen をエーザイと J&J にライセンスアウト、GSK とエピジェネティクスを標的とした癌治療薬に関するオプション契約を締結
ファーマサイクリクス社	米国	1991年	創薬系	ヒストン脱アセチル化酵素 8 特異的阻害剤の開発	セララからヒストン脱アセチル化酵素を標的とした薬剤に関する権利を獲得、セルヴィエに対して PCI-24781 (ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤) の米国を除く全世界の開発・販売権を許諾
セルジーン社	米国	1986年	創薬系	DNA メチルトランスフェラーゼ阻害剤 VIDAZA の販売とヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 I Romidepsin の開発 (申請中)	グロスター社 (Romidepsin の開発会社) を買収
キュラリス社	米国	2000年	創薬系	ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 CUDC-101 の開発	
シダックス社	米国	2005年	創薬系	ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 Entinostat の開発 (フェーズII)	ソーク研究所からヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の使用に関する特許使用権を獲得、バイエル社から選択的ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 MS-275 を導入
エピザイム社	米国	2007年	創薬系	エピジェネティクス酵素を標的とした低分子医薬品の開発、プロテインキナーゼ阻害剤との類似性に着目したアルギニンメチル化酵素阻害剤の開発	アムジェンベンチャーやアステラスベンチャー管理会社が投資
アセチロン社	米国	2008年	創薬系	選択的ヒストン脱アセチル化酵素阻害の研究開発	ハーバード大学とダナファーバー癌研究所からヒストン脱アセチル化酵素阻害剤のハイスループットスクリーニング技術とヒストン脱アセチル化酵素 6 選択的阻害剤ポートフォリオを獲得
コンステレーション社	米国	2008年	創薬系	エピジェネティクス機能を調節する低分子薬剤の開発研究	
メチルジーン社	カナダ	1995年	創薬系	ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 Mocetinostat の開発 (フェーズII)	大鵬薬品工業に Mocetinostat の日本、中国、韓国及び台湾での開発・販売権をライセンス、エンビボ社と中枢領域における新規ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の共同開発に合意
セルセントリック社	英国	2004年	創薬系	DNA メチルトランスフェラーゼやヒストン脱アセチル化酵素以外のエピジェネティクス関連酵素 (ヒストン修飾酵素) を用いた薬剤探索	30以上のエピジェネティクス研究室とのネットワークを確立、武田薬品と更なるターゲットバリデーションの資金提供によるライセンスオプションを締結
イタルファルマコ社	イタリア	1938年	創薬系	ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 Givinostat の開発 (フェーズII)	
4SC社	ドイツ	1997年	創薬系	ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 Resminostat の開発 (フェーズII)	
セルゾーム社	ドイツ	2000年	創薬系	エピジェネティクスを標的とした薬剤スクリーニング技術である Episphere™ を開発	免疫炎症疾患における Episphere™ アクセス権に関する独占的契約を GSK と締結
トボターゲット社	デンマーク	2000年	創薬系	ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 Belinostat の開発 (フェーズIII)	キュラジェンとヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の共同開発を締結 LEO 社に対してヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 PXD118490 の全世界の独占的開発販売権をライセンスアウト
アルコン社	スイス	1945年	創薬系	眼科用ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の研究	
シェンチンチップスクリーン社	中国	2001年	創薬系	新規クラス 1 選択的ヒストン脱アセチル化酵素阻害の開発 (フェーズI)	
エピジェノミクス社	ドイツ	1998年	診断系	DNA メチル化による癌の分子診断キットの販売	診断企業と提携 (アボット社、アフィメトリクス社、J&J、ロシュ社など)
エピオンティス社	ドイツ	2003年	診断系	DNA メチル化分析による細胞の同定及び再生医療に用いる幹細胞の品質管理	ジェンザイム社と提携
オンコメチローム社	ベルギー	2003年	診断系	DNA メチル化による癌の分子診断	製薬企業と提携 (シェーリング・ブラウ社、アボット社、ドイツメルク社)
ダイアジェノード社	ベルギー	2003年	診断系	エピジェネティクス用自動化システムの開発	ニッポンジーンと提携

エピジェネティクスに注力するバイオベンチャーの抽出とその企業の研究開発活動に関する情報収集は、エピジェネティクス関連特許の出願情報、Pharmaprojects に記載されている企業情報や該当企業のホームページ等をもとに実施した。

その結果、北米11社（米国10社、カナダ1社）、欧州10社（ドイツ4社、ベルギー2社、英国1社、イタリア1社、スイス1社、デンマーク1社）、中国1社の計22社のバイオベンチャーが抽出された。日本のバイオベンチャーについては、2008年バイオベンチャー統計調査報告書⁵⁾をも参照したが、エピジェネティクスに基づく創薬や診断法の開発を実施している企業はみあたらなかった。

抽出されたバイオベンチャー22社の企業プロフィールをみると、18社が創薬系ベンチャー、4社が分子診断ベンチャーであった(表3)。創薬系ベンチャーの2社は、それぞれ、エピドラッグであるDNAメチル化酵素阻害剤を血液癌治療薬として上市している。また、臨床後期のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を癌治療薬パイプラインとして保有している創薬系ベンチャーもある。分子診断ベンチャー4社の内、2社はDNAのメチル化に基づく癌の分子診断キットを販売している。他の2社は、それぞれ、クロマチン免疫沈降法を駆使したエピジェネティクス用のハイスループット

自動化システムと再生医療における幹細胞の品質保証に係るDNAのメチル化検出技術を開発している。

これらバイオベンチャーは自前の基盤技術の開発のみならず、大学からの技術移転、アカデミアとのネットワークの構築やバイオベンチャー間の合従連衡によって、競合優位性の確立に努めると共に、大手製薬企業や診断企業との提携や共同研究など積極的なアライアンス活動を展開している。逆に、大手製薬企業側からみれば、エピジェネティクス創薬の参入に際し、バイオベンチャーとの提携や買収を積極的に活用している⁶⁾。

癌を対象としたエピドラッグの開発動向

創薬システムの最後として、その具体的成果物であるエピドラッグの開発動向をみてみよう。

現在、3つのエピドラッグが上市され、臨床の場で用いられている(表4)。DNAメチル化酵素阻害剤であるVIDAZAとDACOGENは骨髄異形成症候群の治療薬として承認されており、VIDAZAは、米国、ドイツ、英国とイスラエルで、DACOGENは米国、韓国、中国でそれぞれ上市されている。また、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるZOLINZAは、原発性皮膚T細胞リンパ腫の治療薬として、米国とカナダで承認されている。し

表4 上市されたエピドラッグ

ブランド名 (一般名)	オリジネーター (国籍)	ライセンサー (テリトリー)	作用機序	効能	上市国(上市年)
VIDAZA (5-azacytidine)	ファームイオン社 (現セルジーン社) (米国)	日本新薬(日本) ジェネシス社(ギリシャ)	DNAメチル化酵素阻害と直接的な殺細胞作用	FAB分類全てのタイプの骨髄異形成症候群	米国(2004) ドイツ(2008) 英国(2009) イスラエル(2009) 日本(フェーズII)
DACOGEN (Decitabine)	スーパージェン社 (米国)	MGI社(現エーザイ)(北米) ヤンセン・シラグ社(J&J) (上記以外の全世界)	DNAメチル化酵素阻害と直接的なDNAへの取り込み	初発及び二次性の全てのタイプの骨髄異形成症候群	米国(2006) 韓国(2008) 中国(2009) 日本(未着手)
ZOLINZA (Vorinostat)	アットン社 (現メルク社) (米国)		汎用性ヒストン脱アセチル化酵素阻害	原発性皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)	米国(2007) カナダ(2009) 日本(フェーズII)

5) 2009年7月に財団法人バイオインダストリー協会より刊行された報告書を参照。

6) 例えば、メルク社によるヒストン脱アセチル化酵素阻害剤Vorinostatのオリジネーターであるアットン社の買収や武田薬品工業のセルセントリック社との癌を対象としたヒストン脱アセチル化酵素阻害剤に関するライセンス契約など。

かしながら、これらエピドラッグは、元来、癌のエピジェネティクス異常を標的として開発されたものでないため、ある種の血液癌に対して有効性が高いものの、固形癌に対する効力や骨髄抑制、消化管毒性といった副作用の発現がみられるなど改良すべき課題が残されている。

現在開発中のほとんどのエピドラッグは、ヒストン脱アセチル化酵素を標的としたものであるが、これまでの汎用性ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤から、クラス及びサブユニット特異的なヒストン脱アセチル化酵素を標的とした阻害剤の開発にシフトしている。これらは、高い癌選択性と副作用の軽減を目指した次世代エピドラッグとも言えるものである（表5）。

上市品も含めエピドラッグを開発している企業は、ほとんどが欧米企業である。日本企業の中には、一部の地域における研究開発・販売権のライセンスを獲得しているケースがあるものの、今のところオリジナルにエピドラッグの開発に着手している企業はみあたらない。また、日本においては、欧米で既に上市されている3つのエピドラッグについても、2つは開発段階、1つは開発未着手の状態にあり、日本のエピドラッグ開発は、欧米に比べ明らかに遅れをとっている⁷⁾。

エピジェネティクス研究と政府の支援策

(1) 米国の場合

米国では、国立衛生研究所 (NIH) を中心として、エピジェネティクス研究が推進されている。2004年から2009年までの5年間、ジョンズ・ホプキンス大学のエピジェネティクス研究センターを拠点とした Center for Epigenetic of Common Human Disease プログラムに5百万ドルの研究資金が投じられている。このプログラムは、ヒト疾患の原因究明におけるエピジェネティクス研究環境の整備を目的としたものである。具体的には、自閉症や躁鬱病を研究対象とし、ヒトの肉体的変化と定量的に相関するエピジェネティクスマーカーのハイスループット分析の開発と技術の検証を研究課題に挙げている。また、2009年9月、同研究センターは、NIHの国立ヒトゲノム研究所と国立精神衛生研究所から5年間16.8百万ドルの追加資金を受けている。更に、NIHは、2009年10月、ジョンズ・ホプキンス大学と南カリフォルニア大学に対し、癌細胞のエピジェネティクス変化を標的とした薬剤開発研究に対する5年間10.4百万ドルの研究助成を開始している。

また、生物医学研究推進に向けたNIHの横断的プログラムであるロードマップイニシアチブにおいてもエピジェノミクスが採り上げられている。

表5 主な開発中のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤

クラス及びサブユニット	化合物	開発ステージ	開発会社 (国)
クラス I、II a、II b、IV	Panobinostat	フェーズ II	ノバルティス社 (スイス)
	Belinosta	フェーズ II	トポターゲット社 (デンマーク)
	ITF2357	フェーズ II	イタルファルマコ社 (イタリア)
	PCI-24781	フェーズ I/II	ファーマサイクリクス社 (米国)
	Resminostat	フェーズ II	4SC社 (ドイツ)
クラス I、I a	Phenylbutylate	フェーズ II	アクセス社 (米国)
	Valproic acid	フェーズ II	アボット社 (米国)
クラス I (サブユニット 1、2)	Romidepsin	申請前	セルジーン社 (米国)
クラス I (サブユニット 1、3)	MS-275	フェーズ I/II	シダックス社 (米国)
	Tacedinaline	フェーズ III	ファイザー社 (米国)
	MGCD-0103	フェーズ I/II	メチルジーン社 (カナダ)
クラス I (サブユニット 8)	PCI-34051	基礎	ファーマサイクリクス社 (米国)
クラス III	SRT1720	基礎	グラクソスミスクライン社 (英国)
	EX-527	基礎	シエナ・バイオテック社 (イタリア)

出所：Leigh Ellis et al, Epigenetics in Cancer : Targeting chromatin modifications *Mol Cancer Ther* 2009 ; 8(6) : 1409-20. を一部改変

7) 最近、万有製薬が日本で Vorinostat を2010年内に CTCL を対象にオーファン申請する予定であることが報じられた。

その総予算額は、2008年から2015年の7年間で219百万ドルの巨額な資金援助になっている。このプログラムの下、一連の5つの相互関連イニシアチブが進行している（表6）。このプログラムの明確な目標として①広範囲な標準エピゲノムマップの開発と②広範囲なエピゲノム解析用の新しい技術開発の進展が謳われている。また、このイニシアチブには、多くの米国大学の研究機関が参画している。例えば、「ヒトの健康と疾患のエピジェノミクス」では、延べ21の大学の研究室がネットワークを構築している。ここで対象とされるヒト疾患は、癌（転移性乳癌、バレット食道腺癌、癌幹細胞）のみならず、精神疾患（認知障害、アルツハイマー病、自閉症、統合失調症、双極性障害）、代謝性疾患（動脈硬化、インスリン抵抗性）、慢性腎疾患や全身性エリテマトーデスなど多岐の疾患にわたっている。

(2) 欧州の場合

欧州共同体における研究活動助成を目的とした研究枠組み計画（FP）が、欧州におけるエピジェネティクス研究推進の主な柱となっている。2000年10月から2003年9月末までに実施された第5次研究枠組み計画（FP5）では、ヒトエピゲノムプロジェクトのパイロット試験（研究資金：約1.2百万ユーロ）が採択され、英国のゲノムリサーチ社をコーディネーター機関として、ドイツの分子診断

ベンチャーであるエピジェノミクス社が本プロジェクトに参画している。エピジェノミクス社が、このパイロット試験へ早期に参画したことが、前述したエピジェネティクス関連特許出願数にみられるような活発な研究活動に繋がったものと推察される。

第6次研究枠組み計画（FP6）では、本格的なエピジェネティクス研究支援が開始されている。

その一つに2004年6月にスタートした Epigenome Network of Excellence (Epigenome NoE、5年間総額12.5百万ユーロ)がある。このプログラムでは、欧州各地に点在するエピジェネティクス研究拠点を連携させ、この分野における専門知識と人的資源の最大化及び発明・発見の促進とナレッジの伝達が図られている（表7）。

FP6が資金援助している、もう一つのプログラムである Epigenetic Treatment of Neoplastic Disease (EPITRON、2005年から2010年までの5年間、総額10.9百万ユーロ)では、「エピジェネティクスによる癌治療」というコンセプトの明確化と検証が目的とされており、10大学、バイオベンチャー2社、大手製薬企業1社から成るコンソーシアム⁸⁾が形成されている。このコンソーシアムでは、ドラッグデザイン、分子生物学、ハイスループットスクリーニング、動物モデル作成から臨床開発の各専門家が参画しており、薬剤開発の基礎から

表6 NIHのロードマップエピジェネティクスプログラム

イニシアチブ	研究支援の概要	参加施設数
標準エピゲノムマッピングセンター	・様々なヒト細胞の標準エピゲノムを作成する標準エピゲノム作成	4
エピジェノミクスデータ分析と協調センター	・データ解析と標準エピゲノムマッピングセンターに対する支援 ・マッピングセンター外で生み出されるロードマップエピジェネティクスプログラムデータに対する資金援助	1
エピジェノミクス技術の開発	・重要なエピジェネティクス領域の技術開発支援 (1) エピジェネティクスプロフィールや全エピゲノム研究を刷新する技術 (2) 細胞、組織や最終的には生体そのもののエピジェネティクス変化の <i>in vivo</i> イメージングを可能にする技術	9
哺乳動物細胞における新規のエピジェネティクス変化マーカーの発見	・エピジェネティクス過程における安定的かつ長期的な変化の同定と哺乳動物細胞におけるエピジェネティクス変化の研究に対する支援	8
ヒトの健康と疾患のエピジェノミクス	・基本的なエピジェネティクス変化あるいは特定の疾患を引き起こすエピジェネティクス変化の機序の研究に対する支援	21

8) バイオベンチャーとして、イタリアの Congenia 社とベルギーの Diagenode 社が、大手製薬企業としてドイツの Bayer Schering 社が参画している。

表7 Epigenome Network of Excellence の研究プログラム

研究領域	研究対象	研究拠点数と参加国籍 (研究施設数)
クロマチン修飾	ヒストンコード エピジェネティクス経路 修飾酵素阻害剤	10拠点 英国 (5)、ドイツ (1)、イタリア (1)、スイス (1)、 オランダ (2)
ヌクレオソーム ダイナミクス	活性化クロマチン 不活性化クロマチン エピジェネティクスの可塑性	8 拠点 英国 (1)、ドイツ (4)、フランス (1)、 スウェーデン (1)、オランダ (1)
ノンコーディング RNA と遺伝子サイレ ッシング	ノンコーディング RNA クロマチンの個性 セントメレアーの独自性	10拠点 英国 (3)、ドイツ (2)、イタリア (2)、スイス (1)、 スウェーデン (1)、オランダ (1)
X 染色体不活化 /インプリンティング	インプリンティングの機序 ノンコーディング RNA の役割 発生の調節	7 拠点 英国 (2)、ドイツ (1)、イタリア (1)、フランス (2)、 オランダ (1)
転写記憶	エピジェネティクスの維持機構 記憶の特性 長期の調節機構	9 拠点 英国 (1)、ドイツ (5)、イタリア (2)、スイス (1)
核の会合と形成	エピジェネティクスの複製 位置情報 ドメイン伝播	10拠点 英国 (5)、ドイツ (1)、イタリア (1)、スイス (1)、 オランダ (2)
細胞の運命と疾患	細胞の多能性 生殖細胞の刷り込み エピジェネティクス異常	12拠点 英国 (4)、ドイツ (1)、フランス (1)、イタリア (1)、 スイス (1)、スペイン (3)、オランダ (1)
エピゲノム地図	ゲノム進化 種特異性 病理異常	11拠点 英国 (4)、ドイツ (2)、イタリア (1)、フランス (2)、 スイス (1)、オランダ (1)

臨床までの一貫した研究体制が敷かれている。FP6が援助した、その他のエピジェネティクス研究プログラムとしては、HEROIC (クロマチン構造を制御するエピジェネティクスのハイスループット解析の研究、2005年から5年間で12百万ユーロ) や CHILL (クロマチン免疫沈降法に関する研究、2006年から4年間で1.8百万ユーロ) がある。

2007年から始まった第7次研究枠組み計画 (FP7) では、5つのエピジェネティクス関連プログラムが採択されている。その中でも注目されるのは、スイスのノバルティス社が、細胞の可塑性に寄与するエピジェネティクス変化の定量化を研究目的とする EPIGEPLAS プログラムと神経分化過程のエピゲノム制御におけるトポイソメラーゼ機能を研究目的とする TOPONEURONAL プログラムをコーディネートしていることである。2つのプログラムに対する支援は少額であるが、一民間企業が、公的機関が支援する知のネットワークの中核に位置付けられている。

更に、欧州におけるエピジェネティクスプロジェクトとして注目されるものに、英国のサンガー研究所、ドイツのエピジェノミクス社とフランス

の国立ジェノタイプングセンターによる官民共同のヒトエピゲノムプロジェクト (HEP) がある。このプロジェクトは、全ての臓器におけるヒト遺伝子のゲノムワイドな DNA のメチル化パターンの同定と分類を目的としている。その成果で明らかにされるゲノム上の多様なメチル化ポジション (MVP) の同定は、ヒト疾患の更なる理解と有用な診断法の確立に繋がることが期待されている。

(3) 日本の場合

日本においても、関連省庁においてエピジェネティクス研究の支援が実施されている。

文部科学省所管のエピジェネティクス研究に関する科学研究費を補助金データベースで検索すると、1997年度から2009年度まで、総件数336 (多年度に亘る) のエピジェネティクス関連研究課題が科研費 (総額約45億3000万円) の援助の下に実施されている (図6)。支援を受けた研究機関は、78施設で、全てが大学ないし国立の研究機関であった。採用課題数の多い研究機関 (括弧内採用数) は、東京大学 (27)、大阪大学 (20)、京都大学 (19)、熊本大学 (17)、国立遺伝学研究所 (15)、札幌医科大学 (14)、東北大学 (14) と続き、これら研究

機関からは、実際、多くの研究関連論文が投稿されている。外部機関との連携が図られた研究課題としては33件が確認されるが、その殆どは大学関係間の共同研究が多く、民間企業の参加は僅か3件に留まっている。研究分野については、医学薬学系の分野が全体の80%を占めているが、植物生理学、基礎ゲノム学、発生生物学から基礎及び臨床医学と非常に広範囲な領域にわたっている。

また、科学技術振興機構が支援している“さきがけ”プロジェクトでは2010年度採用課題として「エピジェネティクスの制御と生命機能」が採択されている。本プロジェクトの研究領域は、エピジェネティクスの制御機構の解明、様々な生命現象とエピジェネティクスの関わり、エピジェネティクスの多様性や異常による疾患の解析が挙げられている。このプロジェクトは、細胞リプログラミングに立脚した幹細胞の作成・制御による革新的医療基盤技術の創出を最終ゴールとしており、その戦略目標は明確である。本プロジェクトでは、領域アドバイザーの下、若手研究者13人によるヒューマンネットワークが形成されており、この中から、新しいイノベーションの芽が生まれ、将来的に創薬イノベーションへと繋がる事が期待されている。

厚生労働省のエピジェネティクス関連研究支援を研究成果データベースで検索すると、1997年度から2008年度までに国立がんセンター研究所等に20件の研究課題が採択されている。しかし、研究課題の内訳をみると、エピジェネティクス研究だけに特化したものはなく、ヒトゲノム・遺伝子治療研究、がん克服戦略研究、肝炎等克服緊急対策研究やこころの健康科学研究といった大きな研究事業の一部として採り入れられているに過ぎない。

医薬基盤研究所の「保健医療分野における基礎研究推進事業」においてもエピジェネティクス関

連研究プロジェクトが8件採択されている。その中で、2004年度から2009年度にかけてヒストン脱アセチル化酵素を標的とした創薬化学（九州工大）、エピジェネティクス情報の変換認識ポケットを標的とする阻害剤の開発（理化学研究所）や脳機能改善を目的としたエピゲノム解析による創薬基盤（東京大学）など、エピジェネティクス創薬に関連する一連の研究テーマもある。

経産省関連では、新エネルギー・産業技術総合開発機構が、2001年度から2008年度までに16件のエピジェネティクス関連のプロジェクトを採択している。研究開発テーマをみると、特定の修飾を受けたヒストンへの蛍光ラベリング、エピジェネティクスを産み出すゲノム上の位置のマッピングや、ヒストンシャペロンの構造機能解析など、エピジェネティクスの基盤技術に関する開発研究が多く採用されている。

日本の創薬システムの課題

政府による研究支援によって、日本のエピジェネティクス研究は、大学や公的研究機関のアカデミアを中心に活発な研究活動が実施され、その研究成果は、米国に次ぐ高い水準にある（図6、7）。

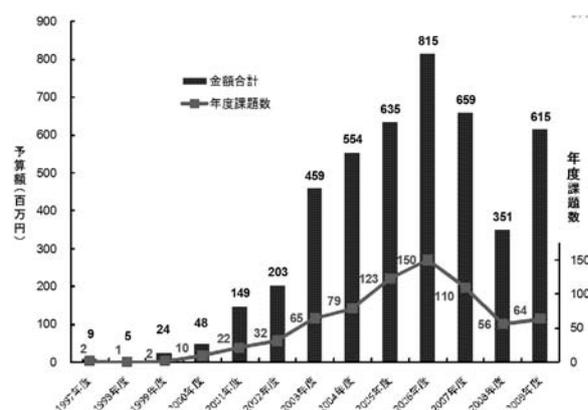
しかし、大学や公的機関によるエピジェネティクス研究の成果が、欧米にみられるように特許出願件数には必ずしも直結していない課題がある。その背景に、日米の特許制度の違い⁹⁾等の指摘があるものの、実際、最先端の研究分野では、大学の研究者は厳しい研究競争に直面しており、特許出願より研究成果の速やかな論文投稿が優先されるのが現状と思われる。今後、日本の大学における最先端の研究成果をバイオベンチャーの設立や企業の創薬研究に繋げる為にも、大学発の研究成果の特許化を促進させる制度の見直し¹⁰⁾や脆弱と言われている日本の大学における特許出願支援体制¹¹⁾の更なる強化が喫緊の課題となろう。

9) 例えば、先願主義と先発明者主義の違い、グレースピリオド（発明の公表から特許出願するまでに認められる猶予期間）の違いなど。

10) 投稿論文と特許化作業がリンクできる仮出願制度など。

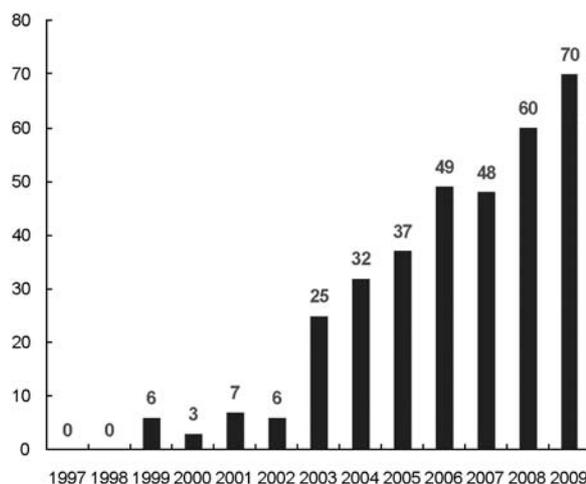
11) 大学の基礎研究を知的財産の側面でフォローする事の出来る人材や体制が決定的に不足している（産学官連携ジャーナル Vol. 5 No. 3 2009より）。

図6 エピジェネティクス研究における文科省科学研究費と課題数



また、最先端のサイエンスが創薬システムをシームレスに流れる為には、産官学連携の下、基礎から実用化を見据えた戦略的研究アジェンダを策定する必要がある。更に、欧州で成果が上がっているような、アカデミア、バイオベンチャーと製薬企業が早期の段階から協調して参画できるネットワーク的な研究体制、例えば、エピソード開発のためのエピジェネティクス基盤技術を対象とした共同開発などが不可欠であろう。産業側としてもエピジェネティクスのような最先端な研究分野において、「真に求められる基礎研究や基盤技術とは何か」を政府やアカデミア等に対して積極的に発言・提案する姿勢やエマージングな創薬分野において製薬企業とバイオベンチャーがリスク

図7 日本の治療・診断関連論文数の年次推移



出所：図2に同じ。

を共有するチャレンジ精神も必要であろう。

日本におけるエピジェネティクス研究の今後を展望すると、新興するアジア地域との連携が重要である。エピジェネティクスは、気候風土、緯度や生活様式によって影響を受けることから、アジア人に特有ないし罹患率が高い疾患¹²⁾の原因解明や新しい治療法の開発に対して有効な方法論になるものと考えられる。そのような観点から、日本とアジア地域のエピジェネティクス研究拠点を連結させた共同プロジェクトの推進は、アジアの研究者間の人材交流を促進し、アジア発の革新的な医薬品の創出に繋がることが期待される。

12) 非肥満型糖尿病、胃癌、肝細胞癌や肝内結石症など。

新薬創出加算とイノベーション

医薬産業政策研究所 客員研究員 西村淳一
 医薬産業政策研究所 主任研究員 粕谷英明

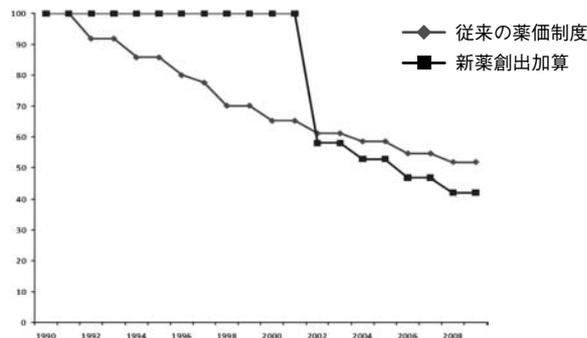
2010年度より試行的であるが、「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」（以下、新薬創出加算）が今後2年間に渡り実施されることになった。従来の薬価制度では、二年に一度薬価は恒常的に下落していく制度であった。しかし、新薬創出加算の導入によって、後発品のない新薬であれば薬価は加算を受け、場合によっては改訂前と同じ価格で維持される（図1参照）¹⁾。本来、薬価制度は製薬企業のイノベーション・インセンティブに影響を与える。今回導入された新薬創出加算は新薬の薬価維持により、迅速なR&D投資原資の確保と将来

の新薬へのアクセスを高めることに繋がると予想される。

医薬品価格とイノベーション、新薬へのアクセスに関する研究は学術的にも検証されている。Giacotto et al. (2005)³⁾は米国において、医薬品価格成長率の10%増加は、売上高研究開発費率の成長率を6%増加させることを実証した。Danzon et al. (2005)⁴⁾は、医薬品価格や予測される市場規模が新薬の上市数に影響を与えることを実証し、医薬品価格規制が製薬企業の意思決定に多大な影響を与えることを示した。

本調査では、新薬創出加算の対象となった348品目（剤形別624品目）の売上高、薬効領域、販促企業などのデータを利用して、対象品目の薬効領域特性とそのマーケット・シェア、企業のイノベーション促進に関する分析を行う。具体的には、まず新薬創出加算の対象となった348品目の販促企業、薬効領域について整理する。次に、品目別売上データを利用して、薬効領域別にみた新薬創出加算対象品目のマーケット・シェアとその影響力について調べる。その際、薬効領域別の先発品・後発品の競争状況についても概観する。最後に、新薬創出加算によるイノベーション促進への効果をシミュレーションする。今回の加算対象となっ

図1 医薬品価格指数の変化



注1：1990年を100として計算した。新薬創出加算では、薬価が完全に維持されるシナリオを想定し、特許満了後追加引き下げを5%として計算した。

注2：日本における実質特許残存期間平均値を10.76年として計算した²⁾。

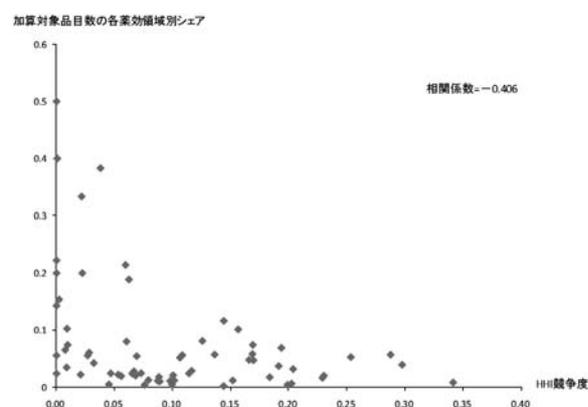
- 1) 新薬創出加算の主な対象条件は、①薬価収載後15年以内で、かつ後発品が収載されていない、②市場実勢価格と薬価の乖離が薬価収載されている全医薬品の平均値を超えないことの両方を満たすことである。2010年度では剤形別に624品目が加算の対象となり、加算により2009年度からの薬価が維持された品目の割合は48.6%である。
- 2) 医薬産業政策研究所、「日米における医薬品の特許期間」政策研ニュース No. 28 (2009年8月)
- 3) Giacotto, C., Santerre, R.E., Vernon, J.A. (2005) "Drug prices and research and development investment behavior in the pharmaceutical industry". *Journal of Law and Economics* vol. 48, 195-214.
- 4) Danzon, P.M., Wang, Y.R., Wang, L. (2005) "The impact of price regulation on the launch delay of new drugs: Evidence from twenty-five major markets in the 1990s". *Health Economics* vol. 14, 269-292.

新薬創出加算が最も市場に影響を及ぼしそうなのが中枢神経系用剤で、加算対象が46品目でそのマーケット・シェアは44.4%となっている。次に加算対象品目数は25と比較的少ないが、感覚器用剤で約40%のシェアを占めている。加算対象品目のマーケット・シェアが30%を超えている領域は他にも抗腫瘍剤及び免疫調節剤と一般的全身性抗感染剤があり、やはりこれらの領域への影響は大きいと予想される。対して、消化器用剤及び代謝性医薬品や循環器用剤では、加算対象品目数は比較的多いが、そのマーケット・シェアは低くなっている。

薬効領域別競争状況からみる新薬創出加算

図3は薬効領域ATC2レベルでの競争状況と新薬創出加算対象品目数シェアの関係を散布図で示したものである。縦軸には新薬創出加算対象となった品目数の当該薬効領域の全品目数に対する比率をシェアとして、横軸には薬効領域別に総売上高に対する先発品・後発品の2008年度売上シェアからハーフィンダール指数(HHI)を計算し、 $1 - \text{HHI}$ を競争度として示している。この競争度の数値が高いほど、当該薬効領域での先発品と後発品の競争が激しい事を意味する。

図3 薬効領域別競争度と新薬創出加算対象品目数のシェア（対象薬効領域は66）



出所：©2010 IMS Japan, JPM をもとに作成（転写・複製禁止）。

図3から、競争度が低いのが、加算対象品目数のシェアも低い薬効領域も多くあるため、明確な負の相関があるとは言えないが、競争度が高い薬効領域では加算対象品目のシェアが低いものが多く、競争度が低い薬効領域では加算対象品目のシェアが高いものが多い事がわかる（相関係数=-0.406）。したがって、新薬創出加算の対象になった薬効領域での競争状況は、先発品・後発品の競争度合いが低い傾向にある。

新薬創出加算の影響力分析方法

本調査では、新薬創出加算によるイノベーション促進への効果について分析する。まず分析に用いたデータであるが、IMS Japan, JPM の剤形別品目売上データ（1999～2008年度）を利用する。分析に際して、売上成長率の計算やパネル・データによる分析を行うため、新薬創出加算の対象となった348品目（剤形別624品目）のうち、2年度分以上の売上データが利用可能な270品目（剤形別459品目）に絞る⁵⁾。これらの分析対象品目の2008年度売上金額合計は約1兆5千億円である。

まず分析のフレーム・ワークを示す。新薬創出加算による当該品目の2010年度売上増加分を予測するためには、その年度における新薬創出加算が適用された場合の売上予測値と加算が適用されずに従来通り薬価が下落した場合の売上予測値の差分を計算する必要がある。すなわち下記である。

$$\begin{aligned} & \text{予測売上増加分}_{2010} \\ &= \text{新薬創出加算適用時の予測売上金額}_{2010} \\ & \quad - \text{従来薬価制度時の予測売上金額}_{2010} \end{aligned}$$

本調査では予測売上金額を計算するにあたって、売上錠数の自然成長率と薬価変化による売上錠数の変化率を考慮する。

まず、売上錠数の自然成長率として、本調査では各品目別の2006～2007年の自然増減率を利用した。当該年度の成長率は売上データが利用可能な

5) 剤形別624品目のうち少なくとも1年分の売上データが利用できるのは543品目である。残りの81品目は売上データが全くないため、近年販売開始されたものと予想される。543品目のうち分析対象となる459品目は543品目の売上のうち約96%を占める（2008年度売上金額）。そのため、売上予測の大部分は説明できるものと考えられる。

うち薬価変更による影響がない直近の成長率である。この期間のデータがとれない品目については、サンプル全品目の成長率の平均値とし、当該年度に異常値をとる場合（例えば、売上初年度の成長率など）は異常値を取り除いた品目別の成長率平均値とした⁶⁾。この数値を利用して、まず2009年度（薬価変更なし）の予測売上錠数を推計した。2010年度の予測売上錠数はこの2009年度の数値が基になる。

次に、従来の薬価改定がもし2010年度に起きた場合、薬価改定によって価格が下落し、その結果需要量（売上錠数）が増加する可能性がある。実際に日本において医薬品価格と売上錠数の間に負の相関を実証した研究は多い⁷⁾。本調査では、分析対象459品目について計量経済学的手法を用いた推計を行い、薬価と売上錠数の関係について分析した。推計モデルは下記である。

$$\ln(\text{売上錠数})_{it} = \ln(\text{薬価})_{it} + \ln(\text{品目年齢})_{it} \\ + \text{上市初年度ダミー} + \text{ATC3薬効領域ダミー} \\ + \text{年度ダミー} + \text{販促企業ダミー} + \text{剤形ダミー}$$

ここで*i*は剤形別品目、*t*は年度である。推計結果を表2に示す。薬価と売上錠数の関係に注目するが、表2から薬価と売上錠数には負の相関が確

表2 推計結果

	係数値	標準誤差	有意水準	95%信頼区間	
ln(薬価)	-0.789	0.070	1%	-0.926	-0.652
ln(品目年齢)	1.124	0.120	1%	0.888	1.359
上市初年度ダミー	-0.780	0.117	1%	-1.012	-0.549
薬効領域ダミー (ATC3)			yes		
年度ダミー			yes		
販促企業ダミー			yes		
剤形ダミー			yes		
定数項	14.103	1.350	1%	11.455	16.752

注1：サンプル数は2885。

注2：Adjusted R-squared=0.838。

認された。両辺に対数をとっているため薬価の1%の下落は、当該品目の売上錠数の0.789%の増加となる。また、係数の95%信頼区間でみると、売上錠数に対する価格弾性値は-0.652~-0.926となっている。売上錠数の予測ではこれらの信頼区間係数値を利用して感応度チェックも行う。

最後に、新薬創出加算の場合と従来の薬価制度を仮定した場合の2010年度における薬価改定率について考える。本調査では、新薬創出加算の場合における薬価改定率について二つのシナリオを考える。第一に、2009年度から全品目の薬価が維持されると仮定し、薬価改定による売上錠数への影響は全くないものとするシナリオ1である。第二に、2010年度に全品目の薬価改定率が1%であり、薬価改定による売上錠数の変化が起きるシナリオ2である。実際には加算を受けながらも1%前後薬価が下落している品目が多いためこれらの二つのシナリオを新薬創出加算の場合に想定する⁸⁾。最後に従来の薬価制度を仮定した場合の2010年度の薬価改定率であるが、本調査では各品目のサンプル期間（1999~2008年）における薬価改定率の平均値とした。以上の仮定を簡潔にまとめたものが表3である。

表3 売上予測における仮定

	ケース1	ケース2	ケース3
従来の薬価制度を仮定した場合の2010年度の薬価改定率	各品目のサンプル期間（1999~2008年）における薬価改定率の平均値		
新薬創出加算の場合における2010年度の薬価改定率	シナリオ1	全品目の2010年度薬価は2009年度薬価と同一	シナリオ2
		全品目の2010年度薬価改定率は1%	
売上錠数の自然成長率	各品目の2006年~2007年の自然増減率を利用この期間のデータがとれない品目については、全体成長率の平均値とし、異常値をとる場合は異常値を取り除いた品目別の成長率平均値		
薬価変化による売上錠数変化率	価格1%の下落によって売上錠数は0.789%増加する	価格1%の下落によって売上錠数は0.652%増加する	価格1%の下落によって売上錠数は0.926%増加する

注1：詳細は本文参照。

6) 分析では1999~2008年の平均自然成長率も試した。この場合、2006~2007年の自然成長率よりも高くなるため、最終的な売上増加分の数値も大きく推定される。

7) 姉川知史(2002)「医薬品の価格規制と需要の再検討：循環器官用薬の実証研究」『医療と社会』vol.11、1-18。

8) 脚注1)で述べたように2009年度からの薬価が維持された品目の割合は48.6%である。分析では個々の品目別の詳細な改定率のデータが入手できない。

新薬創出加算による売上増加分予測値

表4は、新薬創出加算において全品目の薬価が維持される場合（シナリオ1）での推計された売上増加分予測値である。また、参考として厚生労働省が中央社会保険医療協議会（2010年1月13日）で提示した試算値と薬価と売上錠数が無相関（薬価が変化したとしても売上錠数は変化しない）の場合の推計値も載せた。これらの数値をみると厚生労働省の予測値は薬価と売上錠数が無相関の場合の推計値とほぼ同じである。ただし、2010年から2011年の自然成長率を厚生労働省予測値では考慮していないため、2010年と2011年の合算値は薬価と売上錠数が無相関のケースの合算値と比べて低いものとなっている。しかし、実際には薬価と売上錠数が無相関であるということは考えにくい。そのため、これらの売上増加分予測値は過大に推計されていると思われる。

ケース1は売上錠数に対する価格弾性値が0.789%、ケース2は売上錠数に対する価格弾性値が0.652（消費者が価格に対して敏感ではない）、

ケース3は売上錠数に対する価格弾性値が0.926（消費者が価格に対して敏感）の場合である。ケース1では平均的なケースを示したものであるが、新薬創出加算による売上増加分予測値が2010年度と2011年度の合算値として約670億円となっている。対して、消費者の需要が価格に対して敏感に反応しないケース2では約890億円となっている。これは従来の薬価制度を仮定した場合、薬価は減少するが、それほど売上錠数が増加しないため、従来の薬価制度で推計される売上高予測値が低くなるためである。一方で、消費者が価格に対して敏感に反応するケース3では、約460億円となっている。この場合、薬価の下落によって売上錠数が大きく増加し、従来の薬価制度における売上高予測値が大きくなるためである。ケース1～3の推計値460～890億円（2008年度売上金額の3～6%）は厚生労働省の試算値を下回っていることが確認される。

これらの追加的な売上増加分は将来への研究開発投資原資となる。Grabowski and Vernon (2000)⁹⁾

表4 新薬創出加算による売上増加分予測と研究開発投資
—新薬創出加算において全品目の薬価は維持されるシナリオ1—

	ケース1	ケース2	ケース3	医薬品価格と売上錠数の相関無し のケース	厚生労働省 の試算
2010年度売上増加分	30,085	39,952	20,217	68,662	70,000
2011年度売上増加分	37,282	48,712	25,851	81,458	70,000
新薬創出加算による売上高増加分 (2010年と2011年の合算値)	67,367	88,665	46,069	150,120	140,000
新薬創出加算による研究開発投資増加分 (2010年と2011年の合算値)	16,707	21,989	11,425	/	
新薬創出加算による売上高増加分 (2010年度加算対象品目の特許残存期間 までの合算値)	3,269,196	3,459,258	2,232,042		
新薬創出加算による研究開発投資増加分 (2010年度加算対象品目の特許残存期間 までの合算値)	810,761	857,896	553,546		

注1：単位は百万円である。

注2：ケース1～ケース3に関して、2000年国内総生産デフレーター（製造業部門）=100として計算した。2010年度と2011年度のデフレーターはないので、2008年次デフレーターを利用した。

9) Grabowski, H., Vernon, J.A. (2000) “The determinants of pharmaceutical research and development expenditures”. *Evolutionary Economics* vol. 10, 201-215.

は、製薬企業の財務データを用いて、キャッシュ・フローと研究開発投資額の関係について分析を行った。その結果、キャッシュ・フローの限界効果は0.31となった(100円のキャッシュ・フロー増加は31円の研究開発投資額の増加)。この数値を用いて表4では、売上増加分から研究開発投資増加分についても予測を行っている。ここで、追加的な売上増加分の主なコストである原価率は20%として計算した¹⁰⁾。その結果、2010と2011年度の研究開発投資は約110億円～220億円の増加が見込まれることとなった¹¹⁾。

次に、新薬創出加算の長期的な影響力についても予測を行った。本来新薬創出加算は新薬の特許が満了し、後発品が参入するまでの期間適用されることを想定している。特許満了までの間、新薬の売上錠数自然成長率は基本的には増加基調と予想され、また図1に示したように年度を経るに従って新薬創出加算の場合の薬価と従来の薬価の差

は広がっていく。そのため、長期間になればなるほど新薬創出加算による売上増加分への影響も大きくなる。本調査では、分析対象の品目について「サンエイレポート―単品別再審査期間と医薬特許期間延長―」(2009年度版)を利用して、各品目ごとの物質特許残存期間を調査した¹²⁾。その結果、新薬創出加算が2011年度まで適用される品目数は181品目、2013年度までは63品目、2015年度までは79品目、2017年度までは50品目、2019年度までは71品目、2021年度までは15品目となった¹³⁾。その他の薬価改定率、売上錠数自然成長率、薬価変化と売上錠数変化率については表3の仮定を置いて分析した。推計値は表4に示してある。ケース1～3において、特許満了までサンプル品目が新薬創出加算の適用を受けた場合、従来の薬価制度と比較して約2.2～3.5兆円の売上増加分が見込まれることとなった。短期的な予測と同様に、研究開発投資増加分についても推計を行った。その

表5 新薬創出加算による売上増加分予測と研究開発投資
―新薬創出加算において全品目の薬価改定率(下げ幅)は1%のシナリオ2―

	ケース1	ケース2	ケース3
2010年度売上増加分	21,978	31,846	12,111
2011年度売上増加分	27,166	38,596	15,735
新薬創出加算による売上高増加分 (2010年と2011年の合算値)	49,144	70,442	27,846
新薬創出加算による研究開発投資増加分 (2010年と2011年の合算値)	12,188	17,470	6,906
新薬創出加算による売上高増加分 (2010年度加算対象品目の特許残存期間までの合算値)	2,798,139	2,988,201	1,760,985
新薬創出加算による研究開発投資増加分 (2010年と2011年の合算値)	693,939	741,074	436,724

注1:表4に同じ。

- 10) 医薬産業政策研究所。「世界の医薬品市場の構造変化と製薬産業の収益基盤」政策研ニュース No.28 (2009年8月)
- 11) 日本の製薬企業のデータを利用して、産業の期待収益が研究開発投資額に与える効果を調べた研究をもとに推計も行った。その結果、170億円～330億円の研究開発投資額増加が2010～2011年度で見込まれる(Mahlich, J. C., Roediger-Schluga, T. (2006) “The determinants of pharmaceutical R & D expenditures: Evidence from Japan”. Review of Industrial Organization vol. 28, 145-164.)。
- 12) サンエイレポートでは、単品売上高(仕切価)約12億円以上の品目が調査対象となっている。本調査の分析対象には売上高が低く、サンエイレポートに記載がない品目が459品目中147品目あった。これらの品目については、日本における医薬品実質特許残存期間の平均値10.76年を参考に、11年を販売開始年に足した年度を特許満了年とした。
- 13) 市場実勢価格との乖離が大きくなると、新薬創出加算の対象から外れる可能性があるが、ここでは全ての品目が特許満了まで加算対象として維持されると仮定する。隔年に薬価改定が行われる。そのため、例えば2016年に特許が満了する場合、2017年度まで新薬創出加算が適用されるとする。実際には、特許満了後も後発品が長期間に渡って上市されない場合もあるが、後発品は先発品の特許満了後迅速に上市されるとする。

結果、2021年度までに約5.5～8.6千億円の研究開発投資増加が見込まれる。

最後に、表5は新薬創出加算において全品目の薬価改定率が1%である場合（シナリオ2）の推計された売上増加分予測値である。新薬創出加算において、薬価が下落するシナリオを考えているので、表4と比較して、売上増加分予測値はいずれも低くなっていることが確認される。ケース1～3まで、2010年度と2011年度の売上予測値合算値は280億円～700億円（2008年度売上金額の2～5%）となっている。また研究開発投資額増加分は69億円～170億円である。特許満了まで新薬創出加算が適用された場合、約1.8～2.9兆円の売上増加分が見込まれ、また将来の研究開発投資増加分は約4.4～7.4千億円と推計された。

新薬創出加算とイノベーションの促進

本稿では、2010年度より試行的に始まった新薬創出加算の対象品目特性と売上増加分の予測について分析を行った。分析結果から以下のことがわかった。まず、加算の対象となった品目数でみると、外資系、特に欧州系企業が加算対象品目を多く揃えていた。次に、薬効領域別にみると、加算対象品目のマーケット・シェアの視点から中枢神経系用剤、感覚器用剤、抗腫瘍剤及び免疫調節剤、一般的全身性抗感染剤の領域において新薬創出加算の影響が大きくなると予想される。また、各薬効領域の競争状況については、各薬効領域での先発品・後発品の競争度が高い薬効領域では加算対象品目数のシェアが低く、逆に競争度が低い薬効領域では加算対象品目数のシェアが高い傾向にある事がわかった。したがって新薬創出加算の対象となった薬効領域は、先発品・後発品の競争度合いが低い領域が対象になっている傾向にある。最後に、2010年度と2011年度について、新薬創出加算による研究開発投資増加分を推定した。その結果、加算対象となった270品目によって約

170億円（2010年度新薬創出加算対象となった全品目の薬価維持のシナリオ）の研究開発投資増加が見込まれることがわかった。

新薬創出加算による推計された研究開発投資額の増加は少ないだろうか。確かに、八木ほか（2010）¹⁴⁾によると、国内において1新薬（自社品）を上市するのに必要な額は484億円（資本コスト10%）であり、推計された2年分の研究開発費増加額170億円は低いものとなっている。しかし、新薬創出加算は本来新薬の特許が満了する期間まで適用されることを想定している。そのため長期的視野からみた影響力についても考慮することが重要である。実際に本稿では、今回の分析対象となった品目の特許残存期間を調査し、特許満了までの期間に新薬創出加算が適用された場合（最大2021年まで）、従来の薬価制度と比較して約8千億円の研究開発投資増加が見込まれることが予測された。そのため長期的にみれば、新薬創出加算によるイノベーション促進の効果は相当大きいものと予想される。

Vernon et al. (2004)¹⁵⁾は米国における医薬品価格規制と研究開発投資増加についてシミュレーション分析を行っている。米国では日本のように政府による強力な薬価規制はないが、1990年の Omnibus Budget Reconciliation や1992年の Veteran Health Care Act によって製薬企業の価格設定が抑制されてきた。彼らの分析では、これらの価格抑制政策がない場合を想定し、1960～2001年までの間にどの程度の研究開発費が増加していたかについて推計している。その結果によると、1880億ドル（2000年価格）の研究開発投資増加が見込まれるとのことだった。分析期間が異なり、また市場規模も大きく異なるため、相対的評価は難しいが、米国において価格抑制政策がない場合の競争市場によるイノベーション促進効果は大きいものと思われる。

本稿から得られた予測値について解釈する際に

14) 医薬産業政策研究所、「医薬品開発の期間と費用—アンケートによる実態調査—」政策研ニュース No.29（2010年1月）

15) Vernon, J.A., Santerre, R.E., Giaccotto, C. (2004) “Are drug price controls good for your health?”. Medical Progress Report No. 1 (Center for Medical Progress)

いくつか注意すべき点がある。第一に、市場の変化である。本調査では、厳密に品目の競争をコントロールしていない。今後新薬創出加算が適用された場合、市場に新薬が上市され、加算を受けた品目との競争が活発化するかもしれない。その場合、新薬の売上錠数自然成長率は予測よりも低いものとなり、本稿の売上・研究開発投資増加分予測値は過大に推計されるかもしれない。この場合、短期的予測である2010年度と2011年度の予測では大きな影響はないと思われるが、長期的予測では問題となる。第二に、新薬創出加算の適用条件として、市場実勢価格と薬価の乖離幅が低いことが要件となっている。本調査では製薬企業はこの要件を考慮した価格設定を行うことを前提として分析しているが、この前提が崩れた場合、長期的売上予測には誤差が生じる。第三に、後発品の存在である。新薬創出加算の基本理念として、新薬の特許満了後は速やかに後発品への使用促進が唱えられている。実際に、特許満了後に後発品が初めて上市された場合、先発品の薬価特例引き下げ(4~6%)が考慮されている。また、2010年度で既に後発品がある先発品には2.2%追加引き下げが実施された。そのため、新薬創出加算による売上増加分があると同時に後発品使用促進策による売上減少分、特に今回の分析対象となった品目では特許満了後の後発品との競争による売上減少が予測される。その意味において、新薬創出加算は新薬の特許満了までの期間に投資余力を回収し、将来への投資に向ける制度と言える。第四に、売上錠数の推計モデルに関してである。本調査では先に述べたように、品目間競争や品質の影響を推計モデルに含めていない。部分的影響はATC3薬効領域ダミー、年度ダミー、販促企業ダミー、剤形ダミーによってコントロールされていると考えられるが、今後はより明示的に競争と品質の影響を

取り扱う必要がある。その結果、医薬品価格と売上錠数の関係についてより精緻に分析できる。第五に、本稿から推計された研究開発投資増加分をもって、早期にイノベーションが達成されるわけではない。製薬産業の特徴として、新薬は主に基礎研究、臨床開発、承認申請を経て市場に初めて投入される。そのため、新薬の上市には研究に着手してから10年以上かかると言われている。しかし、新薬創出加算を導入する意義は、企業の研究開発促進、未承認薬の開発など患者の新薬へのアクセスを高めることにある。新薬創出加算の導入によって、製薬企業のイノベーション活動が益々加速していくことが望まれる。一方で新薬を生み出すことのできない企業は今後の更なる厳しい競争が予想される。そのため、新薬創出加算の評価を今後行うにあたって、これらの企業行動の変化や長期的な視野に立った分析・調査を行う必要がある。

最後に医療消費者の視点から新薬創出加算の影響について考えてみよう。本調査から新薬創出加算は企業のイノベーション・インセンティブとして重要な役割を果たすことがわかった。これは医療消費者にとって、将来的にはベネフィットとなる。企業の研究開発投資が増加することで、将来的には上市される新薬数が増加し、患者の新薬による治療満足度が上昇する可能性がある。しかし、一方で短期的にみると、新薬創出加算は医療消費者の消費者余剰を減少することになる。なぜなら、新薬の薬価が維持されるため、患者のコスト負担が増加するためである。今回の調査では、新薬創出加算による医療消費者の消費者余剰減少分については推定を行っていない。政策の評価を厳密に行うためには、新薬創出加算による上記のコストとベネフィットを比較分析して行うことが今後の課題として挙げられる。

新薬の臨床開発と審査期間

—2009年実績—

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

医薬産業政策研究所と東京大学では、国内における新薬開発の実績を評価することを目的に、臨床開発および承認審査に関するデータを継続的に収集、分析している¹⁾。本年も2009年1～12月に承認された94品目の申請企業に対して、2010年1月にアンケート調査を実施し、92品目（98%）について回答を得た。回答が得られなかった品目は、公表情報から一部のデータを補完した。

本稿では、臨床開発期間（初回治験計画届～申請）および審査期間（申請～承認）に関する最新の分析結果を報告する。

承認品目の内訳

2000～2009年に国内で承認された新医薬品²⁾の申請区分、審査区分、申請時期等を表1に示した。2009年は承認品目数が94（医薬品部会審議55品目、部会報告39品目）と前年より16品目多かったが、その内訳をみると新有効成分含有医薬品（NME）は前年の34品目（44%）から25品目（27%）に減っていた。また、優先審査に指定されたものも13品目（14%）と例年より少なかった。申請時期に関しては、2009年に承認されたすべての品目が2004年4月以降に申請されており、PMDA設立以前の品目はなかった。

表1 承認品目の内訳

承認年	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	合計
新有効成分含有医薬品 (NME) (%)	40 (60)	22 (56)	24 (56)	15 (52)	16 (57)	21 (45)	23 (32)	35 (42)	34 (44)	25 (27)	255 (44)
新医療用配合剤	1	0	0	0	2	1	1	3	5	5	18
新投与経路医薬品	4	6	3	1	5	3	8	4	4	7	45
新効能医薬品	21	9	10	8	5	19	26	28	26	40	192
新剤型医薬品	0	2	5	0	0	2	7	4	2	2	24
新用量医薬品	1	0	1	5	0	1	4	8	6	12	38
バイオ後続品	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
その他の医薬品	0	0	0	0	0	0	3	1	1	2	7
通常審査品目	51	25	29	24	17	23	42	52	40	71	374
迅速処理品目	0	2	1	1	0	4	5	3	3	10	29
優先審査品目 (%)	16 (24)	12 (31)	13 (30)	4 (14)	11 (39)	20 (43)	25 (35)	28 (34)	35 (45)	13 (14)	177 (31)
PMDA 設立後の申請 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (14)	12 (26)	42 (58)	70 (84)	76 (97)	94 (100)	298 (51)
バイオ医薬品 (%)	8 (12)	8 (21)	2 (5)	3 (10)	2 (7)	9 (19)	10 (14)	13 (16)	12 (15)	24 (26)	91 (16)
外国企業 (%)	26 (39)	22 (56)	18 (42)	18 (62)	16 (57)	20 (43)	41 (57)	46 (55)	40 (51)	54 (57)	301 (52)
合計	67	39	43	29	28	47	72	83	78	94	580

注1：2000～2004年は部会審議品目、2005～2009年は部会審議・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。

注3：通常審査品目、迅速処理品目を「通常審査品目」、希少疾病用医薬品（除 HIV）、HIV 感染症治療薬、希少疾病以外の優先審査品目、抗がん剤併用療法を「優先審査品目」とした。

- 1) 医薬産業政策研究所、「日本における新医薬品の臨床開発と承認審査」リサーチペーパー・シリーズ No. 47 (2009年10月)
- 2) 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、バイオ後続品等。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ひとつの品目として集計した。

臨床開発期間と国際共同治験データの利用

図1は、国内で実施された臨床試験に関するデータが得られた420品目³⁾の臨床開発期間（初回治験計画届～申請）の年次推移を表している。2000～2009年を通じた新薬全体の臨床開発期間の中央値は56.1ヵ月（4.7年）であり、NMEが71.6ヵ月（6.0年）、NME以外の品目が39.5ヵ月（3.3年）であった。2009年における中央値は全体が48.2ヵ月（4.0年）、NMEが83.9ヵ月（7.0年）、NME以外が39.0ヵ月（3.3年）であり、その変動係数(CV)から特にNME以外はばらつきが大きいことが示された。

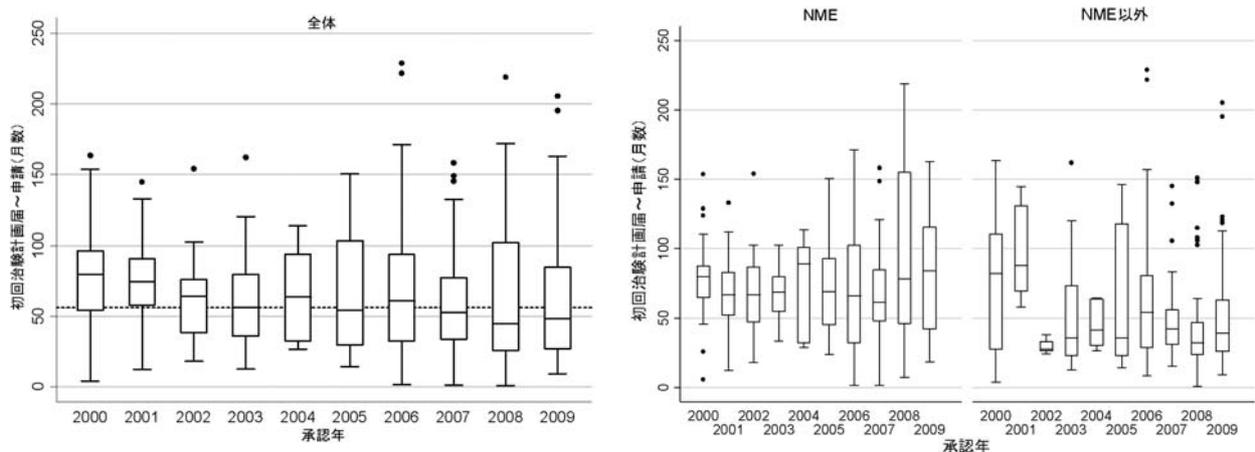
本研究では2005年より国際共同治験についても調査している。日本を含むフェーズII、IIIの国際共同治験データを国内承認申請時に評価資料として提出した品目は2005～2009年の5年間に9品目あり、承認年ごとにみると0、3、1、1、4品

目であった。これら9品目の申請区分はNMEが4、新医療用配合剤が2、新効能医薬品が3であり、審査区分は通常審査が8、優先審査が1であった。国際共同治験データを利用した品目の臨床開発期間の中央値はNMEが67.9ヵ月（N=4）、NME以外が35.5ヵ月（N=5）であった。これに対して、利用しなかった品目はNMEが68.2ヵ月（N=110）、NME以外が38.8ヵ月（N=167）であり、サンプル数に違いはあるものの、両者に有意な差はなかった。

審査期間の推移

次に、2000～2009年に承認された580品目の審査期間（申請～承認）の推移を図2に示した。新薬全体の審査期間の中央値は2000～2009年が20.2ヵ月（1.7年）、2009年が19.1ヵ月（1.6年）であった。

図1 臨床開発期間の推移



承認年	全体					NME					NME以外				
	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV
2000	43	79.6	77.9	34.6	0.4	33	79.6	78.3	29.2	0.4	10	82.4	76.7	50.6	0.7
2001	24	74.5	77.3	32.0	0.4	17	66.9	69.7	29.8	0.4	7	88.1	95.9	31.5	0.3
2002	26	64.1	62.3	30.9	0.5	22	66.8	68.2	29.9	0.4	4	27.6	29.5	6.0	0.2
2003	24	56.0	62.2	34.9	0.6	14	68.8	67.7	18.8	0.3	10	35.9	54.4	49.9	0.9
2004	17	63.6	64.3	30.8	0.5	11	88.8	74.9	32.1	0.4	6	41.5	44.7	16.1	0.4
2005	34	54.2	65.8	42.7	0.6	16	69.2	71.6	36.0	0.5	18	35.7	60.7	48.3	0.8
2006	51	60.9	70.6	53.9	0.8	19	66.1	75.0	50.0	0.7	32	54.1	68.0	56.6	0.8
2007	63	52.4	59.0	36.2	0.6	28	61.3	70.5	40.5	0.6	35	42.3	49.7	29.9	0.6
2008	60	44.6	66.6	52.7	0.8	27	78.4	91.4	57.1	0.6	33	32.1	46.4	39.1	0.8
2009	78	48.2	61.8	45.5	0.7	24	83.9	83.3	45.8	0.5	54	39.0	52.2	42.4	0.8
合計	420	56.1	66.1	42.8	0.6	211	71.6	76.1	39.6	0.5	209	39.5	56.1	43.6	0.8

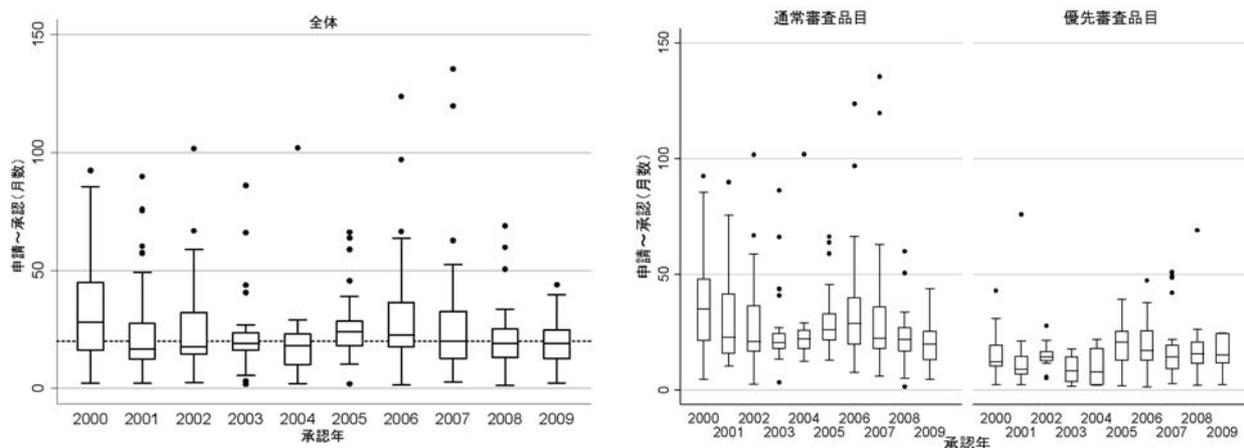
SD (standard deviation)：標準偏差、CV (coefficient of variation)：変動係数

(月数)

注：左のグラフの点線は全体の中央値56.1ヵ月を示している。

3) 残り160品目のうち、43品目は国内で臨床試験を実施しておらず、117品目はデータが一部欠測していたため、解析から除外した。

図2 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	CV	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV
2000	67	28.3	31.9	20.1	0.6	51	34.9	36.9	19.7	0.5	16	12.2	15.8	10.8	0.7
2001	39	16.8	26.1	21.4	0.8	27	22.8	30.7	20.9	0.7	12	9.0	15.7	19.6	1.3
2002	43	17.7	25.2	19.0	0.8	30	21.0	29.8	20.9	0.7	13	14.3	14.6	5.9	0.4
2003	29	19.1	23.2	17.3	0.7	25	20.5	25.4	17.4	0.7	4	8.2	9.0	7.0	0.8
2004	28	18.3	19.4	18.2	0.9	17	22.1	25.8	20.3	0.8	11	7.8	9.4	7.8	0.8
2005	47	24.0	25.4	13.1	0.5	27	26.1	29.7	13.9	0.5	20	20.7	19.7	9.5	0.5
2006	72	22.8	29.1	20.1	0.7	47	28.6	34.2	21.9	0.6	25	17.0	19.6	11.4	0.6
2007	83	20.0	25.1	20.7	0.8	55	22.4	28.9	22.7	0.8	28	14.3	17.7	13.5	0.8
2008	78	19.0	20.0	11.0	0.5	43	21.9	22.4	10.4	0.5	35	15.6	17.0	11.1	0.7
2009	94	19.1	19.6	8.6	0.4	81	19.8	20.1	8.8	0.4	13	15.2	16.2	7.0	0.4
合計	580	20.2	24.5	17.4	0.7	403	22.5	28.0	18.4	0.7	177	15.2	16.7	11.4	0.7

注：左のグラフの点線は全体の中央値20.2ヵ月を示している。

(月数)

審査区別にみると、2009年の通常審査が19.8ヵ月（1.7年）、優先審査が15.2ヵ月（1.3年）とそれぞれ前年に比べて短くなっており、変動係数も減少していた。

表2の申請区別の審査期間をみると、2009年におけるNMEの中央値は24.1ヵ月（2.0年）であり、NME以外の17.9ヵ月（1.5年）に比べて6.2ヵ月長かった。2009年は審査期間の短いNME以外の品目が例年より多いことが、全体の審査期間短縮につながっていると考えられる。

審査プロセスの詳細に関するデータを収集している2005～2009年の承認品目を対象に、審査期間を「申請～初回照会事項発出⁴⁾」、「初回照会事項発出～回答」、「初回照会事項回答～専門協議」、「専門協議～承認」の4つに分け、プロセスごとの期間を算出した（図3）。通常審査品目は、2005年から2009年にかけて「初回照会事項回答～専門協議」の中央値が13.1ヵ月から10.0ヵ月まで短くなって

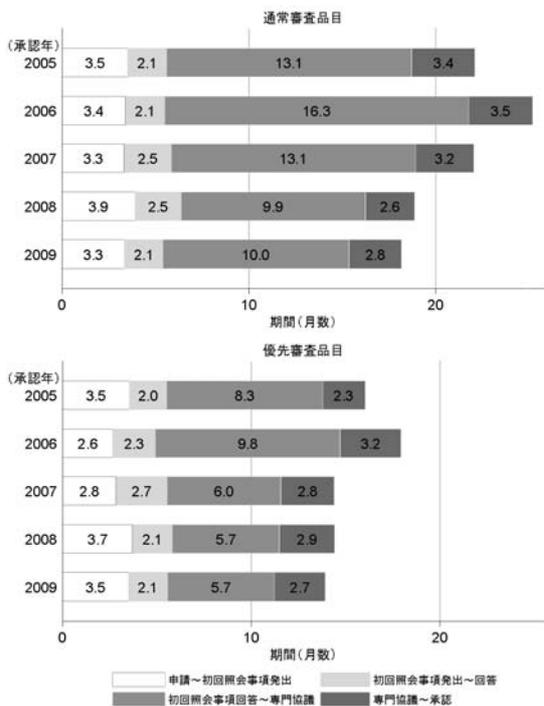
おり、審査期間全体の短縮に寄与していると考えられる。また、「申請～初回照会事項発出」および「専門協議～承認」も3.5ヵ月から3.3ヵ月、3.4ヵ月から2.8ヵ月と減少傾向にあり、申請者の持ち時間である「初回照会事項発出～回答」は2.1～2.5ヵ月の範囲にあった。

表2 申請区別の審査期間

承認年	NME				NME以外			
	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD
2000	40	31.8	34.5	22.2	27	24.8	27.9	15.9
2001	22	18.5	25.0	18.6	17	16.0	27.5	25.1
2002	24	21.0	29.1	22.1	19	15.6	20.3	13.2
2003	15	20.5	23.1	14.9	14	18.6	23.2	20.1
2004	16	19.9	22.1	23.4	12	17.2	15.8	6.6
2005	21	25.0	26.9	15.6	26	22.3	24.2	10.9
2006	23	25.1	36.3	28.5	49	21.3	25.7	13.7
2007	35	21.4	30.2	28.1	48	19.6	21.4	11.9
2008	34	19.1	21.3	13.2	44	18.4	18.9	8.9
2009	25	24.1	23.3	7.4	69	17.9	18.2	8.7
合計	255	22.0	27.8	21.1	325	19.1	21.9	13.3

4) 初回面談を実施した場合は「初回面談後照会事項」、実施しなかった場合は「初回照会事項」の日付を用いて算出した。

図3 プロセスごとの期間（中央値）



注：各プロセスの中央値を積み上げており、その合計は図2の中央値とは異なる。

優先審査品目でも「初回照会事項回答～専門協議」は8.3ヵ月から5.7ヵ月に短縮していた。その他の3つのプロセスには、一定の傾向は認められなかった。

行政、申請者の持ち時間と目標達成率

「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」⁵⁾の最終年にあたる2011年度に向け、PMDAは審査期間を段階的に短縮する目標を掲げており、2009年度の目標値は、通常審査19ヵ月（行政12ヵ月、申請者7ヵ月）、優先審査11ヵ月（行政6ヵ月、申請者5ヵ月）となっている⁶⁾。集計期間に年度と暦年の違いはあるものの、2009年1～12月に承認された通常審査品目、優先審査品目の審査期間の中央値は19.8ヵ月、15.2ヵ月であり、2009年度の目標値を超過していた（図2）。また、行政および申請者の持ち時間⁷⁾を算出したところ、通常審査品目における持ち時間の中央値は、行政

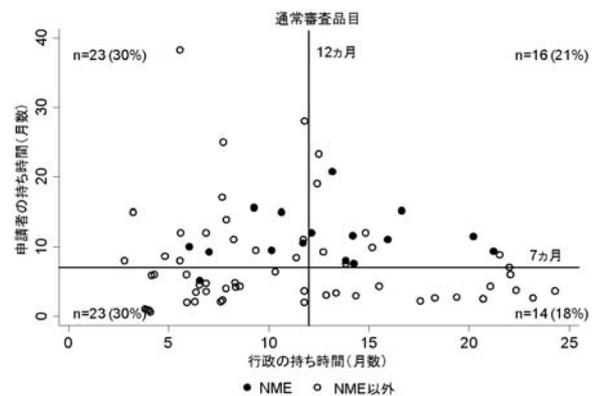
10.5ヵ月、申請者7.6ヵ月であり、行政側のみが目標値を達成していた（表3）。一方、優先審査品目では行政6.4ヵ月、申請者8.6ヵ月と双方ともに目標未達成であった。

図4、図5は横軸に行政、縦軸に申請者の持ち時間を取り、双方の持ち時間の分布をNMEとNME以外に分けて示したものである。散布図内の数値とその下の表は、2009年度の目標値を達成または達成しなかった品目数と割合を示しており、太枠内の割合が50%以上の場合は目標値を達成したことを表している。

表3 行政と申請者の持ち時間（2009年）

	N	行政			申請者		
		中央値	平均値	SD	中央値	平均値	SD
通常審査	76	10.5	11.3	5.7	7.6	8.4	6.7
優先審査	12	6.4	5.7	2.6	8.6	10.9	7.3
合計	88	8.9	10.5	5.7	7.6	8.8	6.8

図4 持ち時間の分布と目標達成率（2009年通常審査品目）



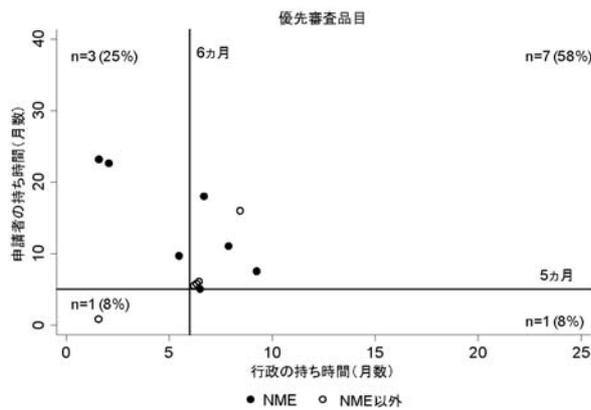
	申請者	行政		合計
		≤12ヵ月	>12ヵ月	
NME	≤7ヵ月	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)
	>7ヵ月	6 (38%)	9 (56%)	15 (94%)
合計		7 (44%)	9 (56%)	16 (100%)
NME以外	≤7ヵ月	22 (37%)	14 (23%)	36 (60%)
	>7ヵ月	17 (28%)	7 (12%)	24 (40%)
合計		39 (65%)	21 (35%)	60 (100%)
全体	≤7ヵ月	23 (30%)	14 (18%)	37 (49%)
	>7ヵ月	23 (30%)	16 (21%)	39 (51%)
合計		46 (61%)	30 (39%)	76 (100%)

5) 文部科学省、厚生労働省、経済産業省、「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」（2007年4月26日）

6) 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）

7) 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通常審査76品目、優先審査12品目について集計した。審査側の持ち時間は、「審査期間－申請者の持ち時間」より算出した。

図5 持ち時間の分布と目標達成率
(2009年優先審査品目)



申請者	行政		合計
	≤ 6 ヶ月	> 6 ヶ月	
NME			
≤ 5 ヶ月	0 (0%)	1 (14%)	1 (14%)
> 5 ヶ月	3 (43%)	3 (43%)	6 (86%)
合計	3 (43%)	4 (57%)	7 (100%)
NME 以外			
≤ 5 ヶ月	1 (20%)	0 (0%)	1 (20%)
> 5 ヶ月	0 (0%)	4 (80%)	4 (80%)
合計	1 (20%)	4 (80%)	5 (100%)
全体			
≤ 5 ヶ月	1 (8%)	1 (8%)	2 (17%)
> 5 ヶ月	3 (25%)	7 (58%)	10 (83%)
合計	4 (33%)	8 (67%)	12 (100%)

図4の通常審査品目の場合、持ち時間に関するデータが得られた76品目のうち、行政、申請者の双方が目標値以内に審査または対応を終了したものが23品目(30%)、行政側のみ達成が23品目(30%)、申請者のみ達成が14品目(18%)、双方未達成が16品目(21%)であった。NMEとNME以外でみると、NMEでは行政、申請者ともに目標値を超過しており、とりわけ申請者の持ち時間が7ヵ月以内のものはわずか1品目であった。一方、NME以外では行政、申請者の双方が目標値を達成しており、このことが2009年の期間短縮につながっていることが伺える。

図5の優先審査された12品目では、双方達成が1品目(8%)、行政側のみ達成が3品目(25%)、申請者のみ達成が1品目(8%)、双方未達成が7品目(58%)と通常審査品目以上に目標達成率が低く、その傾向はNME、NME以外で同様であった。

まとめ

2009年は承認品目が例年より多く、NMEや優先審査品目が少ないのが特徴的であった。ここ数年、国際共同治験を実施した品目も承認されはじめており、今後の動向が注目される。

審査期間は、「初回照会事項回答～専門協議」を中心に短縮傾向にあったが、現状のままでは5ヵ年戦略における2011年度の目標値の通常審査12ヵ月、優先審査9ヵ月は達成困難と考えられる。今後、数年は「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」に伴う未承認・適応外薬等の申請や対面助言も増加すると予想され、効果的な審査体制の整備が急務である。アンケート調査の自由回答において、期間短縮に向け、照会事項の改善(重要事項への絞り込み、回数の制限)、医薬品部会・薬事分科会の統合または開催頻度の増加、事前評価相談等を活用した審査の前倒しに関する提案が多かった。PMDAと企業の間で検討が進められている標準タイムラインの活用も、審査プロセスの平準化や進捗の透明化に有用と考えられる⁸⁾。

今後もこれらの施策の成果を評価し、適宜見直しを加えながら、新薬開発の効率向上を図ることが肝要であろう。

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。

8) 医薬産業政策研究所、「審査タイムラインの標準化に関する提案—2005～2008年承認品目の実績とEUとの比較—」政策研ニュース No.29 (2010年1月)

医薬品の開発中止理由 —アンケートによる実態調査—

医薬産業政策研究所 主任研究員 八木 崇
 医薬産業政策研究所 研究員 大久保昌美
 東京大学大学院薬学系研究科 准教授 小野 俊介

前回の政策研ニュース No.29では、内資系企業
 のプロジェクトを対象として、アンケート調査に
 基づき国内及び海外における医薬品開発の成功確
 率や開発期間及びコストなど医薬品開発の実態に
 関する結果を報告した¹⁾。当該調査では、国内開
 発においては導入品目に比べて自社品目の成功確
 率が低く、自社品目の国内開発と海外開発の比較
 では海外開発の成功確率が低い結果が得られた。

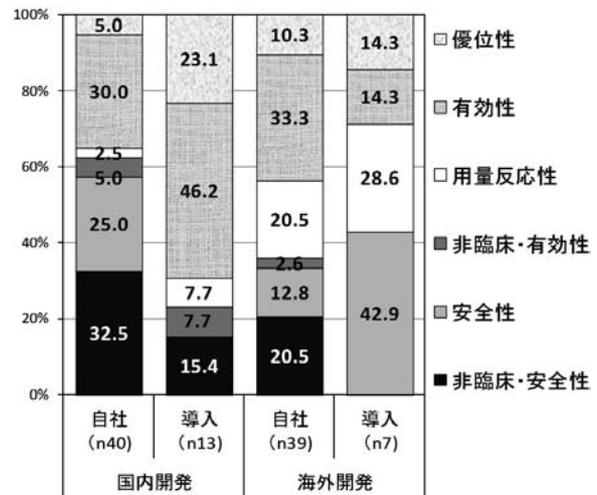
本稿では、前述の成功確率を算出した内資系企
 業のプロジェクト²⁾のうち、開発を中止したプロ
 ジェクトを対象として、中止フェーズ別、企業規
 模別、対象疾患別、中止時期別に分類して中止理
 由を詳細にみていくことにする。

中止理由の内訳

対象プロジェクトの中止理由の構成を比較する
 ため、成功確率を算出する際に用いた中止プロジ

ェクトのうち、中止理由が「その他」に分類され
 ているプロジェクトなど比較困難なプロジェクト
 を除き、中止理由を開発地域別、オリジン別に分
 けて構成比でみたのが図1である³⁾。本稿での分

図1 中止理由の内訳 (99プロジェクト)⁴⁾



- 1) 医薬産業政策研究所、「医薬品開発の期間と費用—アンケートによる実態調査—」政策研ニュース No.29 (2010年1月)
- 2) 2000~2008年の期間に、非臨床試験及び臨床試験を実施した新有効成分含有医薬品開発のためのプロジェクト。
- 3) 成功確率を算出する際に用いた146プロジェクトのうち、中止理由がすべて「その他」であった企業の17プロジェクトは中止理由を比較する上で評価が困難であるため除外した。また、国内または海外いずれかで先行開発し中止に至ったプロジェクトについては、先行開発地域の中止理由が優先されると考えられる。そのため、これらプロジェクトのうち中止フェーズが国内と海外で異なる7プロジェクトについては、先行開発地域の中止理由のみを採用した。加えて、選択されたプロジェクトが少数である中止理由のプロジェクトや中止理由の比較が困難な「その他」と選択されたプロジェクトなど(23プロジェクト)については、本稿の集計対象から除外した。この結果、対象プロジェクトは99プロジェクトとなった。なお、前回調査では、他社への導入により自社での開発を中止したプロジェクト(21プロジェクト)についてもデータを収集しているが、成功確率を算出する際に中止プロジェクトとしては扱っていないため、本稿の分析対象からは除外している。
- 4) 図中の中止分類は以下の通り。
 - 非臨床・安全性：非臨床段階で、毒性発現などの安全性上の問題が懸念されたため。
 - 安全性：ヒトでの安全性に(対プラセボ、対既存治療薬を上回る)問題が認められたため(副作用発現等)。
 - 非臨床・有効性：非臨床段階で、(既存治療薬を上回る)ヒトでの有効性が期待できなかったため。
 - 用量反応性：ヒトでの明確な用量反応性が認められなかったため。
 - 有効性：ヒトでの(対プラセボ、対既存治療薬を上回る)有効性が認められなかったため。
 - 優位性：ヒトでの有効性及び安全性は認められたものの、既存治療薬に対する優位性を示すことができず、予定していた市場の獲得が困難と社内で判断したため。

析対象とした99プロジェクトのうち、自社品目が国内及び海外開発をあわせて79プロジェクト、導用品目が20プロジェクトであった。

ここから読み取れる主な特徴として、自社品目の場合、国内開発に比べて海外開発の方が、①非臨床試験の結果で中止に至るプロジェクトの割合が低い、②用量反応性の理由で中止するプロジェクトの割合が高い、③既存薬またはプラセボに対する有効性や優位性が示せなかったために中止するプロジェクトの割合が高いなどが挙げられる。なお、導用品目についてはプロジェクト数が少ないため解釈には注意を要するが、国内開発では有効性の問題で中止するプロジェクトの割合が高いのに対し、海外開発では安全性や用量反応性の問題で中止するプロジェクトの割合が高い。また、自社品目と導用品目のプロジェクトを比較した場合、自社品目の方が非臨床試験の問題で中止するプロジェクトの割合が高い。導入時の開発ステージがフェーズⅡ以降の比較的ステージが進んだプロジェクトの割合が高いことが影響しているものと考えられる。

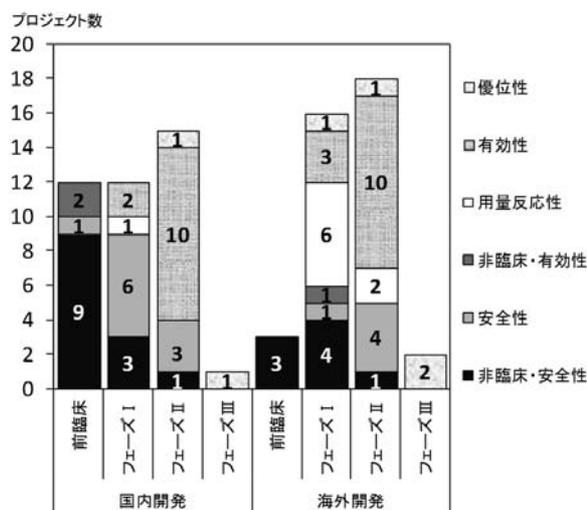
以下では、プロジェクトの中止理由の特徴をさらに詳細にみるために、自社品目を対象として中止が決定されたフェーズ別（前臨床～フェーズⅢ）、企業規模別（売上2,000億円以上、2,000億円未満）、対象疾患別、中止時期別（2000～2004年及び2005～2008年の比較）に層別してみていくことにする。

中止フェーズ別にみた中止理由

最初にプロジェクトの中止理由を、中止が決定されたフェーズ別（中止フェーズ別）にみてみよう。図2では、プロジェクトの中止理由の内訳を前臨床⁵⁾～フェーズⅢの開発ステージごとに示している。

前臨床及びフェーズⅠでは、非臨床試験の問題で中止するプロジェクトが多く、この傾向は海外

図2 中止フェーズ別にみた中止理由の内訳



開発に比べて国内開発で顕著にみられる。内資系企業は、最近、ベンチャー企業買収などにより海外での研究を活発化させているものの、非臨床試験は依然として国内中心に行われていることが影響しているものと考えられる。また、フェーズⅠ以降でみると、国内開発に比べて海外開発では、フェーズⅠ及びフェーズⅡの段階で用量反応性の問題で中止するプロジェクトが多い。これら開発初期で中止するプロジェクトについては、本アンケート調査において国内・海外いずれかの地域に関する情報しか得られていない場合が多く厳密な評価は困難であるが、近年、内資系の大手企業において海外開発を先行するプロジェクトが増加しており、結果として、海外開発において開発初期の用量反応性で中止するプロジェクトが増加しているものと推察される。フェーズⅡ以降では、安全性に加え、既存薬またはプラセボに対する有効性や優位性が示せなかったために中止するプロジェクトが多い傾向がみられる。

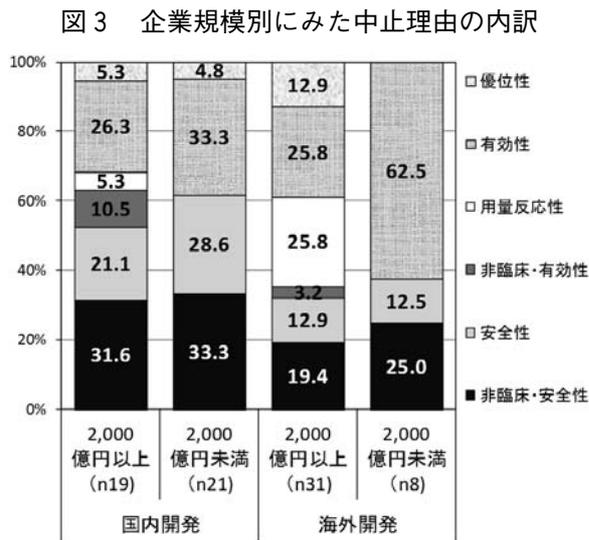
企業規模別にみた中止理由

次に、企業規模別に中止理由の違いをみてみよう。各社決算報告の連結売上2,000億円以上と2,000億円未満の企業に分けて、プロジェクトの中

5) 本稿では、動物等を対象とした試験を「非臨床試験」とし、このうちヒトを対象とした臨床試験を開始するまでに実施する非臨床試験を「前臨床試験」と定義する。

止理由をみたのが図3である。

国内開発の比較では、企業の売上規模別でも大きな違いはみられない。しかしながら、国内開発と海外開発を比較すると、2,000億円以上の企業の場合、海外開発の方が用量反応性の問題で中止するプロジェクトの割合が高い。海外開発が先行して行われるプロジェクトが多いことが影響しているものと推察される。また、2,000億円以上の企業では、既存薬またはプラセボに対する優位性の問題で中止しているプロジェクトの割合も、海外開発の方が相対的に高い。なお、同じ海外開発で2,000億円未満の企業において優位性の問題で中止したプロジェクトがないのは、優位性を示すために必要とされる大規模臨床試験を行う前に導出していることが影響しているものと推察される。



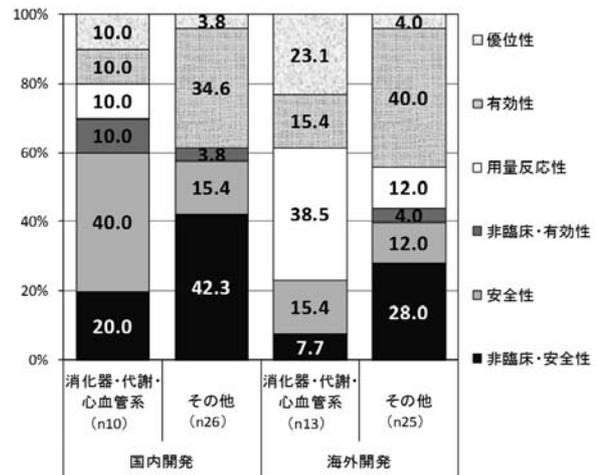
対象疾患別に見た中止理由

図4では、患者を対象とした試験をフェーズIで行うなど他疾患に比べて開発プロセスが異なる悪性腫瘍（癌）を除き、生活習慣病を対象とした医薬品が多く含まれる「消化器・代謝（糖尿病含む）・心血管系」とそれ以外の2つに分けてプロジェクトの中止理由の内訳をみている。

いずれの疾患においても、海外開発に比べて国内開発の方が非臨床試験の問題で中止するプロジェクトの割合が高い。一方、用量反応性の問題で中止するプロジェクトの割合は国内開発に比べて

海外開発の方が高く、この傾向は「消化器・代謝（糖尿病含む）・心血管系」に分類される疾患で顕著にみられる。大手企業を中心に海外開発を先行させていることを映している。加えて「消化器・代謝（糖尿病含む）・心血管系」の疾患では、国内開発に比べて海外開発では既存薬またはプラセボに対する優位性の問題で中止するプロジェクトの割合が高い。代表的なマス・マーケットである「消化器・代謝（糖尿病含む）・心血管系」の疾患が含まれる生活習慣病市場は、世界の主要製薬企業が相次ぎ新薬を投入するなど競争が激しく、特に海外市場における競争激化の影響が出ているものと考えられる。

図4 対象疾患別に見た中止理由の内訳



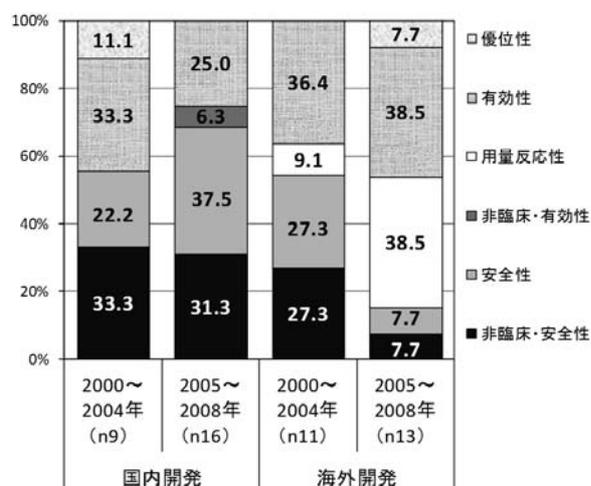
注1：対象疾患が悪性腫瘍（癌）である5プロジェクトを除いて示している。

中止時期別に見た中止理由

最後に、中止時期を2000～2004年と2005～2008年に分けてプロジェクトの中止理由をみたのが図5である。

海外開発をみると、2000～2004年に比べて2005～2008年では用量反応性の問題で中止するプロジェクトの割合が高まっている。最近では内資系の売上上位4社に続く大手企業も海外先行開発を加速しており、開発初期の用量反応性の問題で中止するプロジェクトが増加しているものと考えられる。

図5 中止時期別にみた中止理由の内訳



注1：中止時期(年)が確認できた49プロジェクトを対象に示している。

注2：2005～2008年の分類には、一部2009年に中止したプロジェクトを含めている。

まとめ

これまで、開発中止理由を詳細にみてきたが、これらは以下のように整理できる。

第一に、海外開発に比べて国内開発では非臨床試験の問題で中止するプロジェクトの割合が高い。大手企業を中心に海外展開が活発化しているものの、非臨床試験は依然として国内中心に行われていることが影響しているものと考えられる。

第二に、国内開発に比べて海外開発では、用量反応性の問題で中止するプロジェクトの割合が高く、近年その割合は上昇している。用量反応性の問題で中止するプロジェクトは前期フェーズIIまでの開発初期の段階で多くみられ、海外先行開発を加速している2,000億円以上の企業及び「消化器・代謝(糖尿病含む)・心血管系」に分類される疾患領域で中止するプロジェクトの割合が高い。治験環境や市場の規模及び成長率などを踏まえ、海外先行で開発を進め、プルーフオブコンセプト(POC)試験終了後に国内での開発を進めるプロジェクトの増加が影響しているものと考えられる。

第三に、既存薬またはプラセボに対する有効性

や優位性の問題で中止するプロジェクトは後期フェーズII以降の開発後期中止されるケースが多い。この中でも優位性の問題で中止するプロジェクトをみると、「消化器・代謝(糖尿病含む)・心血管系」の領域で割合が高く、この傾向は、国内に比べて海外でより強くみられる。市場での競争激化が、医薬品の開発に大きな影響を及ぼしているものと考えられる。

医薬品開発の成功確率の低下や開発コスト高騰が懸念される中、製薬企業は、医薬品開発の生産性向上に向けてグローバルな視点で先行開発地域を選択することはもとより、医薬品の安全性や有効性の予測性を高めるバイオマーカーの開発などの取り組みを活発化させてきている。特に開発コスト高騰に大きく影響する開発後期中止するプロジェクトを減少させることは、製薬企業にとって喫緊の課題となっている⁶⁾。しかしながら、フェーズII以降の開発後期の成功確率は、1990年代に比べて2000年代ではむしろ低下している¹⁾。フェーズII以降で中止したプロジェクトの中止理由をみると、安全性や有効性の問題で中止するプロジェクトに加え、優位性の問題で中止するプロジェクトが一定の割合を占める。安全性及び有効性が示されただけでは承認を取得することは難しく、また、既存薬に対する優位性を示さなければ市場の獲得が困難になっていることがその背景にあるものと考えられる。最近、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が活発化しているが、この動きはアンメット・メディカル・ニーズの充足に加え、既存薬との競合の少ない領域での開発を活発化させようとする製薬企業の戦略を映したものと捉えることができる。

医薬品開発を取り巻く環境が厳しさを増す中、製薬企業は、患者が必要とする医薬品を供給していくためにも、医薬品開発の生産性を高める努力を続けていかなければならない。

6) Steven M. Paul, et al. How to improve R & D productivity : the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Rev. Drug Discov.* 2010 (March 9) : 203-214.

大手製薬企業にみる実効税率の国際比較

医薬産業政策研究所 首席研究員 長澤 優

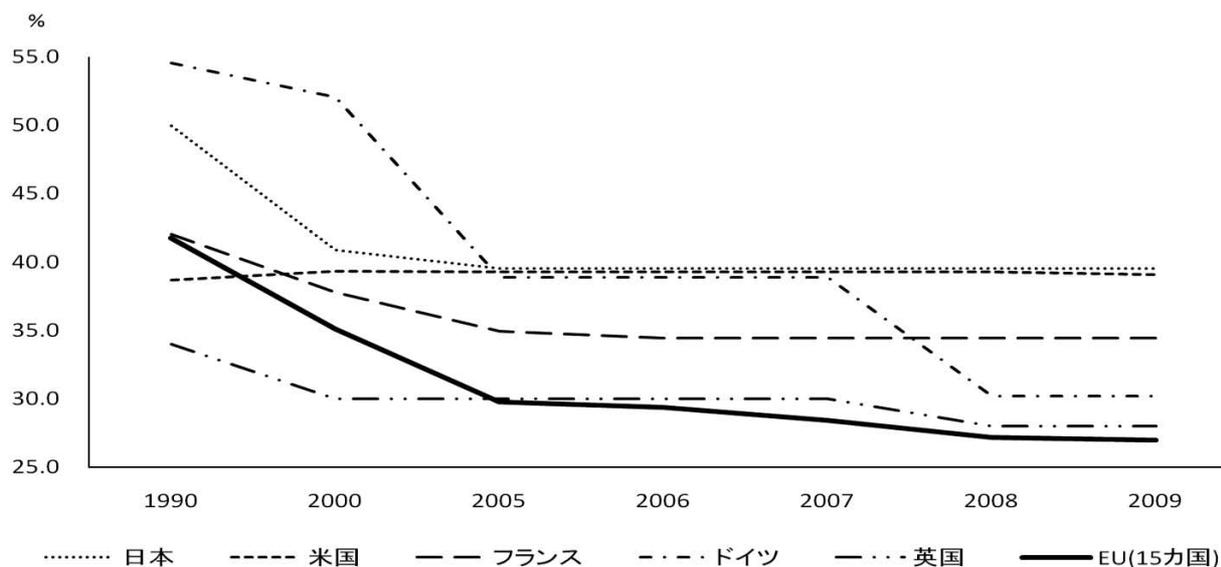
国際的な法人課税をめぐる近年の大きな流れとして、企業が国籍を超えて活動できる場としての国際競争力の維持、強化に向けた法人税率の引き下げ競争と、産業におけるイノベーションの創出を促進するための研究開発促進税制の拡充競争が同時に進行してきた¹⁾。法人税率については、図1に示す通り、ヒト・モノ・カネの国外流出に伴う国際競争力の低下を懸念する西欧先進諸国において税率引き下げ競争が続いている。また、研究開発促進税制についても、OECDのレポートによれば、企業の研究開発に対して税の減免を行っている加盟国は1995年の12カ国から2004年に18カ

国、2008年には21カ国へと増加しており、多くの国が税の減免を年々手厚くする傾向にある²⁾。

このようななかであって、わが国では、国際的に高い水準にある法人税率のあり方について政府内での本格的な議論が始まろうとしており、研究開発促進税制としては、試験研究費税額控除の上乗せ部分の2年間の適用延長が決まった。

ここでは、海外及び日本の大手製薬企業の実効税率に関する比較を通じて、世界的な製薬企業を有する各国ならびに日本における法人税率と製薬産業にも影響の大きい研究開発促進税制の面から法人課税の現状を概観する。

図1 OECD加盟国の法定税率（国税+地方税）推移



出所：OECD Tax Database

1) 経済産業省「経済社会の持続的発展のための企業税制改革に関する研究会」中間論点整理 平成20年9月

2) OECD：OECD Science, Technology and Industry Outlook 2008

法人税額と実効税率

表1は2008年の世界医薬品売上高上位10社の海外製薬企業（以下、海外10社）と国内医薬品売上高上位4社の日本製薬企業（以下、日本4社）について、2008年の売上高、税引前利益、法人税等、純利益及び実効税率を示している。

実効税率の比較では、日本4社の実効税率が30～40%台にあるのに対して、海外10社では10～20%台にある。平均値（加重平均）で比較すると、海外10社は22.4%で、日本4社の38.1%に対して15.7ポイント低い。

法人税等の金額で比較した場合、海外企業と日本企業の間で規模格差があるため、金額の絶対値は概ね海外企業の方が大きい。しかしながら、売

上高との対比でみると、実効税率の差を反映し、日本企業は海外企業に比較して相対的に法人税額の負担が大きくなっている。平均値でみると、海外10社の売上高は日本4社の4倍近くあるが、法人税額では2.5倍にとどまる。象徴的なケースとして、ファイザー社、ノバルティス社、サノフィ・アベンティス社は、日本企業で最大の武田薬品工業と比較して、売上高では3倍前後の規模があるにもかかわらず、法人税額では同等かそれ以下にとどまる。

実効税率の差異要因

このような法人税額の負担の格差をもたらしている実効税率の差は何に起因するのであろうか。

表1 国内外大手製薬企業の業績比較（2008年）

（単位：百万ドル）

企業	売上高	税引前利益	法人税等	純利益	実効税率
Johnson & Johnson (米国)	63,747	16,929	3,980	12,949	23.5%
Pfizer (米国)	48,296	9,694	1,645	8,104	17.0%
Glaxo SmithKline (英国)	45,051	12,319	3,602	8,717	29.2%
Roche (スイス)	44,356	13,112	3,071	10,041	23.4%
Novartis (スイス)	42,584	9,499	1,336	8,233	14.1%
Sanofi-Aventis (フランス)	42,361	6,118	1,003	6,309	16.4%
AstraZeneca (英国)	31,601	8,681	2,551	6,130	29.4%
Merck & Co. (米国)	23,850	9,808	1,999	7,808	20.4%
Bristol-Myers Squibb (米国)	20,597	5,471	1,320	5,247	24.1%
Eli Lilly (米国)	18,634	3,877	924	2,953	23.8%
武田薬品工業 (日本)	15,231	3,946	1,598	2,321	40.5%
アステラス製薬 (日本)	9,561	2,601	887	1,693	34.1%
第一三共 (日本)	8,714	1,652	684	967	41.4%
エーザイ (日本)	7,740	698	219	472	31.4%
海外10社平均（加重平均）	38,108	9,551	2,143	7,649	22.4%
日本4社平均（加重平均）	10,312	2,224	847	1,363	38.1%

注1：Eli Lilly 及び第一三共については、2008年の税引前利益がマイナス（損失）で実効税率を算定できないため、2007年を用いた。

注2：Sanofi-Aventis の小数は全て百分率を整数で公表しているが、ここでは小数第一位まで示した。

注3：ユーロ、ポンド、スイスフラン、円で開示している企業の数値は、各企業の公表レート（年平均）により米ドルに換算した。

参考：海外10社の2009年実効税率（加重平均）は21.1%、日本4社の2007年実効税率（加重平均）は37.1%である（エーザイは2006年）。

出所：アニュアルレポート、有価証券報告書

表2 国内外大手製薬企業の実効税率（2008年）

（単位：％ 差はパーセント・ポイント）

企業	法定税率	実効税率	差	主な引き下げ要因
Johnson & Johnson (米国)	35.0	23.5	△11.5	△6.8 Puerto Rico and Ireland operations △0.6 Research and orphan drug tax credits △5.6 International subsidiaries excluding Ireland
Pfizer (米国)	35.0	17.0	△18.0	△20.2 Earnings taxed at other than U.S. statutory rate △1.2 U.S. research tax credit and manufacturing deduction
Glaxo SmithKline (英国)	28.5	29.2	0.7	△2.4 Benefit of special tax status △1.3 R & D credits
Roche (スイス)	23.0	(*1) 23.4	0.4	
Novartis (スイス)	14.7	(*1) 14.1	△0.6	△1.8 Effect of tax credits and allowances
Sanofi-Aventis (フランス)	34.4	16.4	△18.0	△12.0 Impact of reduced-rate income tax on royalties in France
AstraZeneca (英国)	28.5	29.4	0.9	△0.6 Items not chargeable for tax purposes
Merck & Co. (米国)	35.0	20.4	△14.6	△11.7 Foreign earnings △2.0 Foreign tax credit utilization
Bristol-Myers Squibb (米国)	35.0	24.1	△10.9	△10.7 Foreign tax effect of operations in Ireland, Puerto Rico and Switzerland △1.5 U.S. Federal research and development tax credit
Eli Lilly (米国)	35.0	23.8	△11.2	△11.6 International operations, including Puerto Rico △1.6 General business credits
武田薬品工業 (日本)	40.9	40.5	△0.4	△8.2 試験研究費等の税額控除 △7.3 事業譲渡益等永久に益金に算入されない項目 △4.0 在外子会社の未分配利益にかかる税効果増減
アステラス製薬 (日本)	41.0	34.1	△6.9	△4.5 研究費税額控除 △4.2 海外子会社税率差異
第一三共 (日本)	40.5	37.9	△2.6	△5.4 試験研究費の法人税額特別控除 △4.6 評価性引当額の増減等
エーザイ (日本)	41.0	31.4	△9.6	△15.1 試験研究費の法人税特別控除 △3.3 連結子会社との税率差等

* 1 会社別/地域別の実効税率

・Rocheの会社別実効税率

Roche スイス 10.6

Genentech 米国 38.2

Chugai 日本 36.3

・Novartisの地域別実効税率

Switzerland スイス 5.5

Foreign その他 30.0

注1：Eli Lillyは2007年。第一三共は2007年の法定税率と実効税率の差異要因の記載が無いため2006年を用いた。

注2：米国企業の実効税率欄には連邦税の税率を記載しており、スイス企業の実効税率欄には平均期待税率（average expected tax rate：親会社及び子会社の課税国における予定税率の加重平均値）を記載している。

注3：Rocheは“Non-taxable income/non-deductible expenses(+1.2ポイント)”として引き下げ・引き上げ要因をネットで記載している。

出所：アニュアルレポート、有価証券報告書

表2は、海外10社のアニュアルレポート及び日本4社の有価証券報告書の記載内容から、法人所得に対する法人税の法定税率（国税+地方税）、実効税率、及び両者の差異と実効税率を引き下げる主要因を抽出したものである。なお、米国とスイスに本社を置く企業の法定税率欄の数値は定義が異なっている。米国に本社を置く企業はアニュアルレポートに法定税率として米国の連邦税の税率（35%）を記載しており、州税も含めた法定税率は図1にあるように約39%である（州毎に異なる）。スイスに本社を置く企業は、スイスの法定税率ではなく、「平均期待税率（average expected tax rate）」として親会社及び子会社の課税国における予定税率の加重平均値を記載している。差異の要因分析を掲載する必要上、これらの数値をそのまま法定税率欄に掲載した。

企業の実効税率は、当該企業の本社所在国の法人税課税に対する政策の影響を大きく受けることから、今回調査した国内外製薬企業の実効税率も企業の国籍によって特色がみられる。

米国企業では、プエルトリコ、アイルランド、シンガポール、スイスなどの軽課税国・地域でのオペレーションが実効税率の低減に大きく寄与している。米国の法定税率（連邦税+州税：39%）は日本とほぼ同じ水準にあり、軽課税国を積極的に活用することによる実効税率低減効果が日米企業間の実効税率の差となっている。

フランス企業では、工業所有権収益（ロイヤリティ、譲渡益）に対して15%の軽減税率が適用されていることが実効税率の低減に寄与している。日仏企業間の実効税率差は約22ポイントあり、フランスの法定税率自体も日本に比較して約6ポイント低い。ロイヤリティなどに対する政策減税の効果が大きいことがわかる。

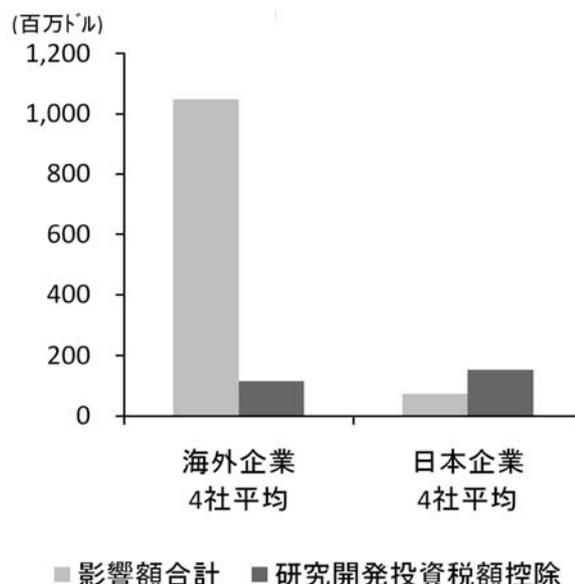
英国企業では、英国の法定税率自体が日本に比較して約10ポイント低く、この差が日英企業間の実効税率差となっている。スイス企業では、スイス本国での極めて低い実効税率が企業グループ全体での実効税率の低減を実現させ、日本企業との実効税率差にも繋がっている。

これらのことから、海外企業の実効税率が日本

企業よりも低い要因には、海外各国の法人課税に対する政策としての1) 低い法定税率、2) 重点的でインパクトの大きい政策減税と、企業行動としての3) 軽課税国の積極活用があることがわかる。フランス、英国、スイスの企業では、法定税率や政策減税という法人課税に対する政策が日本企業の実効税率との差に繋がっており、このような政策が顕著ではない米国では、米国企業の企業行動としての軽課税国の活用が日本企業との実効税率差に繋がっている。

一方、日本企業に特徴的なのは、試験研究費の税額控除である。冒頭に記したように、海外諸国においても研究開発促進税制は実施、拡充されており、今回取り上げた米国、フランス、英国でも研究開発投資に対する税額控除は制度化されている。しかしながら、実効税率の低減に対する貢献度という観点でみた場合、海外企業では研究開発投資税額控除の税率引き下げ効果は小さく、他の要因の効果が大きい。これに対して、日本企業では、試験研究費の法人税特別控除の税率引き下げ

図2 法定税率と実効税率の差の影響額（試算）



注1：対象は、法定税率と実効税率の差異要因として研究開発投資税額控除を記載している下記の8企業。

海外：Johnson & Johnson、Pfizer、Glaxo SmithKline、Bristol-Myers Squibb

日本：武田薬品工業、アステラス製薬、第一三共、エーザイ

効果はマイナス4.5～マイナス15.1ポイントであり、実効税率低減に対する貢献度において最も大きな要因となっている。

図2は、対象企業14社のうち、法定税率と実効税率との差異要因として研究開発投資税額控除を記載している海外企業（4社）と日本企業（4社）について、法定税率と実効税率との税率差とその内訳としての研究開発投資税額控除を金額に換算して影響額を示したものである。影響額合計では税率差の大きさを反映し海外企業におけるキャッシュへのプラス効果が日本企業に比較して著しく大きいですが、研究開発投資に対する税額控除に関しては日本企業におけるキャッシュへのプラス効果は海外企業を上回る水準にある。

実効税率差から生まれる余裕資金のインパクト

これまでみてきた日本企業と海外企業との間の実効税率の差は、製薬企業の経営に対してどの程度のインパクトをもつのであろうか。

表3 実効税率差から生まれる余裕資金の試算

(単位：百万ドル)

	実効税率差	余裕資金
企業A	△14.6%pt	2,467
B	△24.0%pt	2,281
C	△21.1%pt	2,047
D	△14.7%pt	1,922
E	△17.7%pt	1,736
F	△21.7%pt	1,327
G	△8.8%pt	1,089
H	△14.0%pt	763
I	△8.7%pt	755
J	△14.3%pt	553

注1：実効税率差は、海外企業各社の実効税率と日本4社の平均実効税率との差。

注2：余裕資金は、海外企業各社の実効税率が日本4社の平均実効税率と同じであったと仮定した場合の法人税額の試算値と実際の税額との差。

注3：“%pt”は「パーセント・ポイント」。

表3は、海外企業各社の実効税率と日本4社の平均実効税率との差と、実効税率差により生じる余裕資金の額（海外企業各社の実効税率が日本4社の平均と同じであったと仮定した場合の法人税額の試算値と実際の税額との差）を示している。

実効税率差から生じる海外企業の余裕資金の額は、最も小さい企業でも5.5億ドルであり、10社中7社で10億ドルを超え、うち3社では20億ドルを超える。海外企業は日本4社との実効税率差によりキャッシュベースで日本4社の年間研究開発投資額（15～29億ドル³⁾）に匹敵する余裕資金を生み出している。

近年、製薬企業の研究開発投資は増加の一途を辿っている。アンメット・ニーズの高い疾患領域における創薬や、抗体医薬、核酸医薬などの新たな創薬/生産技術に基づく創薬が求められるなかで、継続的に革新的な新薬を創出するための研究開発競争が世界的に激化していることが主因であるが、世界の医薬品市場の構造変化のなかで新興国市場でのプレゼンスの獲得、ワクチン・診断薬事業への本格展開に向けた投資も急増している。

2008～2009年に創薬技術・医薬品の導入や企業買収などの戦略的投資にかかった1社当たりの金額は、日本企業の50億ドルに対して、海外企業では200～250億ドルとなっている⁴⁾。海外企業ではこのような巨額の戦略的投資を進めるなかでも手元流動資金や借入金の水準はあまり変化していない⁴⁾。海外企業の低い実効税率が生み出す余裕資金は、増大する戦略的投資に対する投資余力を確保する要因のひとつとして大きく貢献していると思われる。

このように法人課税負担の格差は投資余力の格差につながり、日本で事業活動を行う製薬企業にとっては、逆に、革新的新薬の創出力の強化に著しくマイナスに働く。このため、政策的に法人課税負担の軽減をはかることは日本の創薬の国際競争力を維持、強化するために極めて重要な課題で

3) 研究開発費からはインプロセスR&D費を除いている。

4) 医薬産業政策研究所、「世界の医薬品市場の構造変化と製薬産業の収益基盤」政策研ニュース No.28 (2009年8月)

ある。

近年の法人課税をめぐる潮流のひとつに法人税率の引き下げがある。法人税率は、グローバルに活動する企業にとって事業拠点の立地選択の重要な要因であることから、国際水準と乖離して高止まりした日本の法人税率は、海外の製薬企業の日本からの研究・製造拠点の撤退や、グローバル展開の進展した日本の製薬企業の研究・製造拠点の国外への移転を招きかねず、日本の創薬の場としての競争力に大きなマイナス影響を及ぼす。欧州、アジア諸国との競争のなかで成長の牽引役である企業の国際競争力を強化するためには、日本の法人税率の引き下げは不可欠である。

もう一方の流れである研究開発促進税制は、成長の源泉であり国際競争力に直結するイノベーションの創出を促進するという狙いが明確であり、企業の研究開発投資の活発化に直接的に働きかける政策である。日本の成長と国際競争力の強化に向けて真に必要な政策減税を実施するという趣旨からは政策減税は国家戦略と一体となったもので

あるべきであり、その意味で「新成長戦略」の柱であるライフ・イノベーションを促進するための研究開発投資促進税制は国家戦略に合致した政策といえる。

世界的な研究開発促進税制の強化、充実の流れの中で、直近の動向として、新政権下の米国において、暫定措置であった研究開発投資税額控除の恒久化と更なる充実に向けた税法改正が進められている。米国では、主要な科学機関の研究開発予算を倍増させる目標も掲げており、国家予算と投資減税の両面から研究開発の促進をはかっている。また、フランスにおいては、工業所有権収益（ロイヤリティ、譲渡益）に対して標準税率より20ポイント近く低い15%の税率を適用しており、研究開発投資に対する手厚い支援策とあわせて、研究開発によって得られた知的財産を重視するという明確な政策が読み取れる。日本においても、試験研究費に対する税額控除の更なる強化・充実を通じて、イノベーションを創出する研究開発を重視する明確な姿勢を示すことが望まれる。

製薬企業の事業リスクの特徴について —企業の公開情報に基づく分析—

医薬産業政策研究所 主任研究員 江口武志

事業運営における不確実性の高まりや法整備の進展¹⁾等を背景として、企業におけるリスクマネジメントに対する重要性は高まってきている。製薬企業は、人々の生命や健康に関連し、新薬の創出、高品質で安全性の高い医薬品の安定的な供給等、その社会的責任は大きく、製薬企業の事業リスクは、投資家のみならず、患者及び医療関係者

からの注目も高いものと考えられる。

本稿では、企業の公開情報より、製薬企業が重要と認識しているリスクの特徴を明らかにする。

製薬企業の事業リスクの特徴

日本製薬工業協会加盟の東証一部上場26社（以下、製薬企業26社）について、事業リスクの特徴

表1 リスク分類

	リスク大分類	主なリスク小分類
内部要因	1 経営戦略リスク	M & A、ライセンス、新規事業、事業・地域セグメント、構造改革などに係るもの
	2 経営体制リスク	グループ会社、内部統制、組織、設備の一部地域への集中などに係るもの
	3 研究開発リスク	研究開発の遅延・停止、技術革新などに係るもの
	4 製品・サービスリスク	品質問題、欠陥、製造物責任、副作用、製品情報提供などに係るもの
	5 知的財産リスク	知的財産が侵害されるリスク、知的財産を侵害するリスクなどに係るもの
	6 情報リスク	情報の隠蔽・漏洩・喪失、システム障害、ITセキュリティなどに係るもの
	7 コンプライアンスリスク	契約不履行、法令違反、社員の不正行為、公正競争、訴訟などに係るもの
	8 人事リスク	人材獲得・流出、モラル低下、労務問題などに係るもの
	9 オペレーショナルリスク	事故等による物流、生産、研究開発等の業務中断などに係るもの
	10 財務リスク	有利子負債、格付け、資金調達、貸倒れなどに係るもの
外部環境要因	11 災害リスク	地震、新型インフルエンザ、テロ、戦争などに係るもの
	12 規制リスク	薬事法、薬剤費抑制策、薬価制度など各種法令・制度・政策・規制に係るもの
	13 マーケットリスク	経済状況、金利、為替、株価、原材料・燃料等の市況などに係るもの
	14 競合リスク	他社との競合、後発品の参入、特定製品への依存、業界慣行などに係るもの
	15 取引先リスク	商品・原材料の調達、特定取引先への依存、取引先の価格下げ圧力などに係るもの
	16 環境リスク	環境関連規制、環境汚染などに係るもの
	17 カントリーリスク	海外における政治・経済情勢、現地法令・制度、市場環境、商習慣などに係るもの
	18 会計基準リスク	会計制度、退職給付、繰延税金資産、減損、時価評価などに係るもの

1) 2003年3月施行の「証券取引法施行令の一部を改正する政令」および「企業内容等の開示に関する内閣府令の一部を改正する内閣府令」により2004年3月期から全上場会社について有価証券報告書におけるリスク情報の記載が義務付けられた。2006年5月の会社法施行で内部統制システム（損失の危険の管理に関する体制）の整備が義務化された。また、金融商品取引法（日本版SOX法）では、2008年4月以降に開始される事業年度から財務分野でのリスク管理体制整備が求められている。

をみていく。事業リスクは、2008年度の有価証券報告書における「事業等のリスク」の項に記載さ

れている情報をもとに、表1のリスク分類²⁾を用いて分類・集計する。具体的には、18項目の大分類の下に、80項目の小分類を設定し、企業毎にリスク小分類の記載の有無を確認している。当該リスク分類は、企業の内部要因に係るリスク（リスク大分類1～10）及び外部環境要因に係るリスク（リスク大分類11～18）に大別される。製薬企業26社のリスク大分類レベルでの記載は267件あり、1社平均10.2件である。

図1 製薬企業26社の事業リスク集計結果

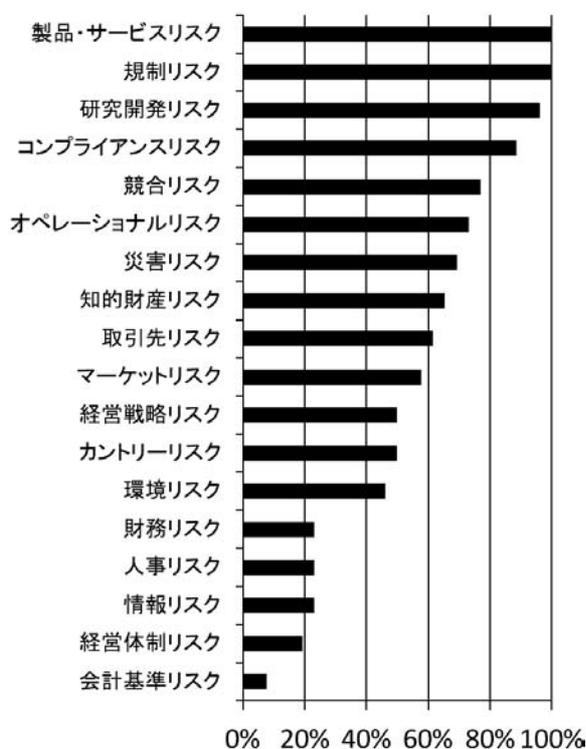


図1は、リスク大分類別に26社のうち何社が事業リスクを記載しているかについて、記載率を集計した結果である。「製品サービスリスク」、「規制リスク」、「研究開発リスク」、「コンプライアンスリスク」が記載率80%超となり、上位を占める。企業の内部要因に係るリスクは146件、外部環境要因に係るリスクは121件である。

表2は、製薬企業の特徴をみるために、インターリスク総研が実施した日経225企業のリスク開示状況調査と製薬企業26社の事業リスクを比較したものである。製薬企業26社については、日経225企

表2 日経225企業と製薬企業の比較

日経225企業		製薬企業26社		
順位	リスク項目	順位	リスク項目	記載率
1	為替変動	1	規制の変更、立法・法令改正	100%
2	規制の変更、立法・法令改正	2	研究開発の失敗	96%
3	製品市況の変化	3	製品事故	88%
4	景気変動	4	製造プロセスの欠陥・瑕疵	77%
5	原材料市況の変化	5	製品市況の変化	65%
6	金利変動	6	為替変動	58%
7	暴動・テロ	7	他社による知的財産の侵害	50%
8	事業戦略の失敗	7	他社の知的財産への侵害	50%
9	地震・津波	7	原材料の供給途絶	50%
10	ダンピング	10	事業戦略の失敗	42%

注1：日経225企業は、2006年1月1日～2006年12月31日に決算日を迎えた企業が対象

注2：製薬企業26社は2009年3月31日～2009年12月31日に決算日を迎えた企業が対象

注3：網掛けは内部要因に係るリスク

注4：記載率の比較ができないため日経225企業の調査では、リスク名と順位のみ記している。

出所：インターリスク総研（2007）「日経225企業の有価証券報告書におけるリスク開示状況分析レポート」、及び各社有価証券報告書をもとに筆者作成。

2) 金融庁「企業内容等開示ガイドライン」の「B 個別ガイドライン「事業のリスク」に関する取扱いガイドライン」等を参照し作成した。

業の調査におけるリスク項目に合わせて集計した記載率上位リスクを示している。

日経225企業では、上位10リスク中9つを外部環境要因に係るリスクが占めており³⁾、8位の「事業戦略の失敗」のみが企業の内部要因に係る事業リスクである。一方、製薬企業26社では、内部要因に係る事業リスクが多くみられ、10リスク中6つが内部要因に係るリスクであり、社会的責任に係るリスクの記載が多い。新薬の創出に係るリスクとして「研究開発の失敗」、医薬品の品質や安全性に係るリスクとして「製品事故」、「製造プロセスの欠陥・瑕疵」が上位にランクされている。医薬品の研究開発は長い期間と巨額の投資を要するものの、その成功確率が低い。また医薬品の特性として副作用や品質問題が人の生命等に係る問題に発展するリスクがあるといった産業の特色を表している。この他にも「他社の知的財産への侵害」、「他社による知的財産の侵害」の記載率が高い。医薬品は、多数の特許で製品が構成される電気製品等と異なり、主に有効成分を含有する一つの特許によって保護されており、特許の重要性が極めて高いことがその背景として考えられる。

一方、外部環境要因に係るリスクとして、「規制の変更、立法・法令改正」は、100%の記載率である。医薬品の販売に係る認可や価格について、制度や法規制の制約を受けるためであろう。「原材料の供給途絶」については、医薬品の主要原料の多くが当該医薬品専用の規格であることや、他産業に比べて使用量が少なく、かつ高い品質を求められることもあり、特定のサプライヤーに依存しているケースが多いためであろう。実際、2007年に発生したサプライヤー工場の爆発事故では、同社が高いシェアを有し、多くの医薬品で使用されていた原料が世界的な供給不足となり、当時この原料を使用した医薬品の供給障害が懸念されたこと

は記憶に新しい。

欧米企業との比較

日本と欧米の製薬企業大手10社⁴⁾の事業リスクを比較してみよう。リスク大分類レベルでの記載件数は、日本企業114件、欧米企業140件であり、欧米企業の方が多い。また、欧米企業は、18項目のうち12項目について90%の記載率となっており、多くのリスク情報が記載されている。

表3は、日本と欧米の製薬企業について、リスク小分類レベルでの記載率上位の事業リスクをみている。日本、欧米企業ともに「研究開発の失敗」、「訴訟問題」、「為替変動」、「他社製品との競合」、「薬事規制の変更」、「医療制度、薬剤費抑制策等の変更」、カンントリーリスクとして「現地の法令・制度・商習慣に係るリスク」の記載率が高いことがわかる。

欧米企業は日本企業に比べて、「M & A、製品・技術ライセンスの失敗」、「生産機能の中断・停止」の記載率が高い。前者については、活発なM & Aを企業成長の手段として用いているものの、M & Aそのものが不成立あるいは期待した成果が得られない可能性、後者については、多くの国に生産拠点を擁するためGMP基準の不適合等により生産機能が中断・停止する可能性を事業リスクとして認識しているものといえよう。

一方、日本、欧米企業ともに記載率が高いリスクについても、詳細を確認すると欧米企業の特徴が表れている。例えば、欧米市場に係る事業リスクとして、市販後の安全規制の強化（薬事規制の変更）やメディケア等支払側の価格下げ圧力（取引先による価格下げ圧力）の記載が多くみられる。また、事業領域や事業エリアの積極的な拡大に伴って、バイオシミラーの承認に関する薬事規制の変更、新興市場における人材の採用・確保、特許

3) 日経225企業では、景気変動、為替変動、製品市況の変化、金利変動等業種を問わず記載が多いと考えられる外部環境要因に係るリスクが上位にランクされやすい傾向があるとも考えられよう。

4) 日本：一部上場10社（武田薬品工業、アステラス製薬、第一三共、エーザイ、田辺三菱製薬、協和発酵キリン、中外製薬、テルモ、塩野義製薬、大日本住友製薬）。

欧米：米国上場企業で、医薬品売上高上位10社（Pfizer、Sanofi-Aventis、Glaxo Smithkline、Novartis、AstraZeneca、Johnson & Johnson、Merck & Co.、Eli Lilly、Bristol-Myers Squibb、Abbott）。Johnson & Johnson社は、アニュアルレポートのRisk Factorの項で“Not applicable.”としており、リスク情報の記載がない。

保護制度の不備、カウンターフィット薬の問題(いずれも現地の法令・制度・商習慣に係るリスク)等が多くみられる。

これまでみてきたように、製薬企業は、新薬の創出や医薬品の品質・安全性に係る事業リスクの

記載率が高く、社会的責任を果たす上での事業リスクを認識していることが確認できた。また、欧米、日本企業両者の比較から明らかになった事業リスクの違いは、事業領域の拡大や新興市場も含めた更なるグローバル展開を目指す日本企業にとって注目すべき観点といえよう。

表3 日本企業と欧米企業の事業リスクの比較

記載率	日本企業	欧米企業
100%	・医療制度、薬剤費抑制策等の変更	—
90%	・研究開発の失敗(有効性・安全性) ・市販後の予期せぬ副作用の発生 ・訴訟問題 ・為替変動	・研究開発の失敗(有効性・安全性) ・M & A、製品・技術ライセンスの失敗 ・訴訟問題 ・生産機能の中断・停止 ・医療制度、薬剤費抑制策等の変更 ・その他法規制の変更 ・他社製品との競合 ・特許満了に伴う売上低下 ・現地の法令・制度・商習慣に係るもの
80%	・他社製品との競合 ・現地の法令・制度・商習慣に係るもの	・製造物責任問題の発生 ・薬事規制の変更 ・取引先による価格下げ圧力 ・為替変動
70%	・他社による知的財産の侵害 ・他社の知的財産への侵害 ・薬事規制の変更	・研究開発の成果が商業的に不成功 ・有利子負債の増加 ・景気変動 ・金利変動 ・商品・原材料の調達失敗 ・現地の政治・経済情勢の変化

注1：記載率70%以上の事業リスクについて集計

注2：欧米企業は2009年アニュアルレポートをもとに集計

医薬品適正使用への薬剤疫学研究活用の現状

医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木彰夫

医薬品適正使用と薬剤疫学

医薬品の適正使用とは、「的確な診断に基づき患者の症状にかなった最適の薬剤、剤形と適切な用法・用量が決定され、これに基づき調剤されること、次いで患者に薬剤についての説明が十分理解され、正確に使用された後、その効果や副作用が評価され、処方フィードバックされるという一連のサイクルである」と定義されている¹⁾。

市販後の医薬品は多様な疾患、疾病を併せ持つ多数の患者に長期にわたって使用される。臨床治験で得られた有効性、安全性に関する情報に加えて、臨床場における薬剤の使用実態を反映した有効性、安全性の解析・評価をフィードバックしていくことが、医薬品情報として重要になる。医薬品の適正使用をよりよく実現させるための有用なアプローチとして、薬剤使用の効果や影響を広く検討する薬剤疫学研究の有用性の認識が強まってきている。

表1 薬剤疫学の研究領域

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・自発報告 ・症例集積報告 ・副作用モニタリング ・処方～薬剤使用実態 ・使用成績調査 ・有効性・安全性に関する対照群を持つ観察的研究 ・長期間有害事象を追跡調査したランダム化比較試験 ・メタアナリシス | <ul style="list-style-type: none"> ・情報システム ・データベース ・情報伝達と処方改善に関する研究 ・QOLをとりあげた研究 ・薬剤使用に関する経済性研究 ・地域的・揭示的傾向分析 ・統計学的・疫学的方法論 |
|--|--|

出所：くすりの適正使用協議会「薬剤師による薬剤疫学の実践」をもとに作成。

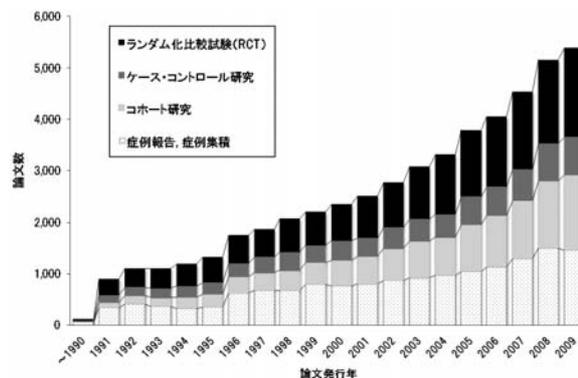
薬剤疫学研究の主な手法には、1) 症例報告、2) 症例集積検討、3) コホート研究、4) ケース・コントロール研究、5) ランダム化比較試験がある(表1)。今回、これらの薬剤疫学的手法によって実施された薬剤疫学研究の論文について調査し、日本における薬剤疫学研究の動向をみていく。

活発化する世界の薬剤疫学研究

論文の検索には文献データベースの Web of Science[®](トムソン・ロイター)を用い、「医薬品」、「自発報告、症例報告、症例集積、シグナル検出、コホート研究、ケース・コントロール研究、ランダム化比較試験(RCT)」をキーワードに検索を行った。

まず、世界の薬剤疫学研究活動を、薬剤疫学研究関連論文数の年次推移からみてみる(図1)。

図1 薬剤疫学研究関連論文数の年次推移



出所：Web of Science[®](トムソン・ロイター)をもとに作成。

1) 21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会での定義

論文数は、1991年以降年々増加し続け、研究活動が活発化している様子がうかがえる。いずれの薬剤疫学的手法も増加しているが、とりわけコホート研究とランダム化比較試験の論文数が顕著に増加している。

国別に論文数（46,280報）をみると、米国の論文数（17,487報）は群を抜いており、全体の約4割を占めている。次いで、英国、ドイツ、フランスと欧州各国が続く、日本は9番目（1,721報）であった（図2）。使用したデータベースの性格上²⁾、英語論文の検索となっていることが影響しているとはいえ、日本における薬剤疫学研究の論文数は、まだ欧米諸国に比べて少ない。

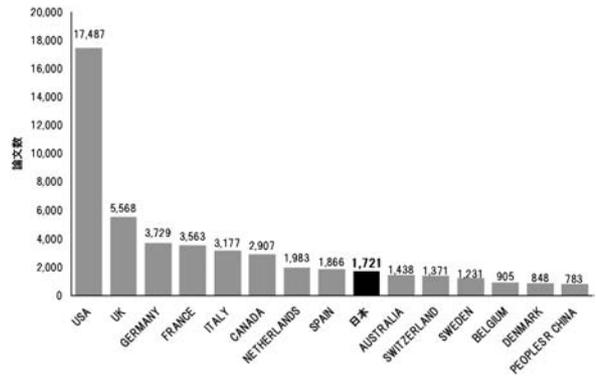
上位15か国の論文数を薬剤疫学的手法別に構成比を比較すると、日本では、症例報告や症例集積研究の論文が約半数と高く、残りがコホート研究やケース・コントロール研究、ランダム化比較試験となっている。欧米諸国においては、症例報告等は約3割であり、コホート研究やランダム化比較試験の割合が多くなっている（図3）。欧米では、診療情報に関する大規模な医療データベースが構築され、エビデンスレベルの高い薬剤疫学研究に利用できる環境が整備されている。

日本の薬剤疫学研究

日本の薬剤疫学研究についてみると、1996年以降から論文数が増加し、2008年以降では大きな伸びとなっている（図4）。症例報告や症例集積検討の論文数がほぼ横ばいで推移しているのに対し、コホート研究やランダム化比較試験の論文数が増加し始めていることがわかる。

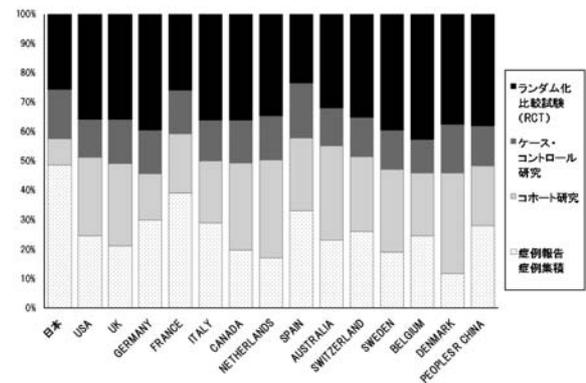
手法別に構成比をみると、症例報告等を主体とした研究手法から、仮説検証を目的としたエビデンスレベルの高い研究手法へと比率が高まってきている（図5）。

図2 国別にみた薬剤疫学研究関連論文数



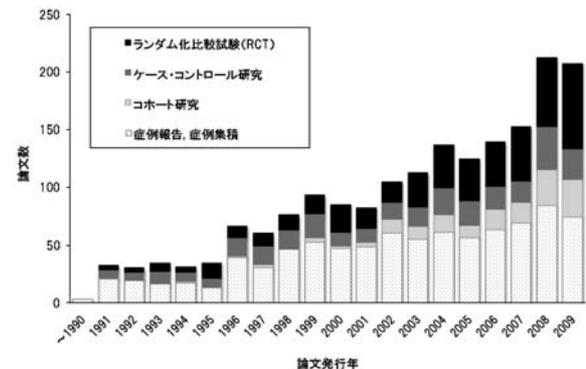
出所：図1に同じ。

図3 薬剤疫学的手法別にみた国別の論文



出所：図1に同じ。

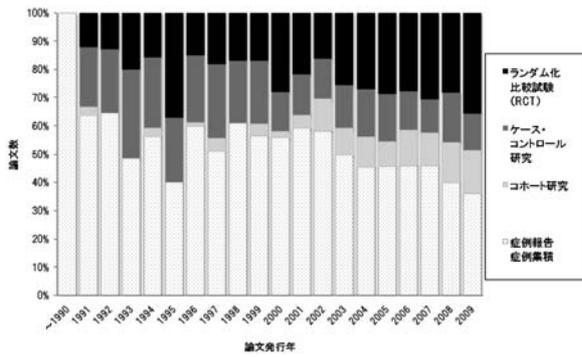
図4 日本の薬剤疫学研究関連論文数の年次推移



出所：図1に同じ。

2) Web of Science® (トムソン・ロイター) は、世界的に影響力の高い学術雑誌を収録しているデータベースであり、英語論文が多くを占める。但し、英語論文でなくても、アブストラクトが英語で表記されていればカウントされている。

図5 薬剤疫学的手法別にみた日本の論文



出所：図1に同じ。

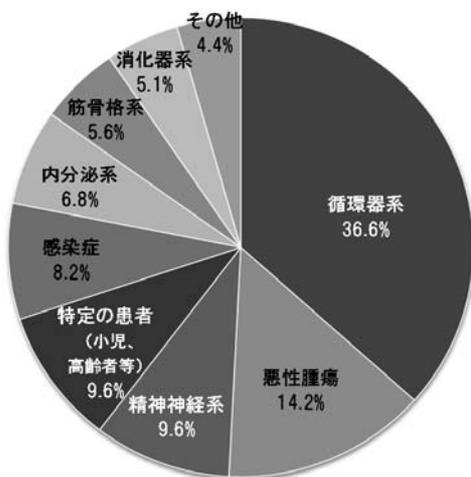
エビデンスに活用される薬剤疫学

次に、日本での薬剤疫学研究の活用状況を、研究対象とするテーマ（疾患領域や特定の患者層）からみていくことにする。

日本の薬剤疫学論文1,721報のうち、「コホート研究、ケース・コントロール研究、ランダム化比較試験」に該当する961論文を抽出し、それらの論文のキーワードを手がかりにして、薬剤疫学研究の対象としている疾患領域および特定の患者層（小児や高齢者等）に分類したものが図6である。

高血圧症を中心とした循環器系疾患の割合が36.6%と最も高く、悪性腫瘍、精神神経系がこれに続く。また、小児や高齢者等といった特定の患者層に対する薬剤疫学研究論文も上位にあり、特定の患者層に対して医薬品適正使用に資するエビデンスとなっているものと推察される。

図6 日本の薬剤疫学論文が対象とする疾患領域および患者層



出所：図1に同じ。

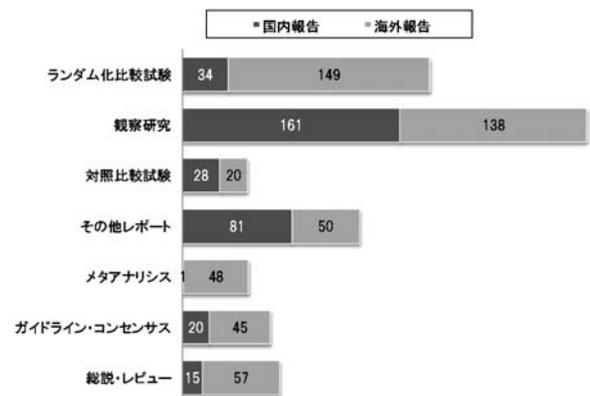
一例として、国内の薬剤疫学研究が医薬品適正使用に活用されている「高血圧治療ガイドライン2009」の科学的根拠として採用された論文についてみてみよう。

図7は、当該ガイドラインに採用された847論文を、手法別に分類し、国内外の報告別にみたものである。

大規模臨床試験に代表されるランダム化比較試験、コホート研究やケース・コントロール研究を含めた観察研究、対照比較試験が大半を占め、科学的信頼性が高い論文がガイドラインの引用文献として活用されていることがわかる。観察研究においては、国内の研究報告が半数以上を占めており、日本人を対象にしたエビデンスが蓄積されていることがうかがえる。一方、科学的信頼性が最も高いランダム化比較試験においては、圧倒的に海外報告が占めているのが現状である。

薬物治療に関連性が高い「降圧薬治療」の項において引用文献をみてみると、日本の論文は3割(64論文中21論文)にとどまっている。

図7 「高血圧治療ガイドライン2009」における引用文献の分類



出所：日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン2009」をもとに作成。

まとめ

患者にとって、日常診療の中での薬剤使用の実態を反映した有効性、安全性確保ならびに適正使用に関する医薬品情報が有益となることから、ますます薬剤疫学研究の重要性は増してくると思われる。

近年の日本の薬剤疫学研究では、科学的信頼性が高い観察研究やランダム化比較試験等の論文も増加しており、薬剤疫学的手法が定着しはじめている。しかしながら、疫学研究に対する歴史の浅さや浸透度合いの低さ等による人材不足もあって、薬剤疫学研究および活用は欧米に比べ遅れをとっている。また、薬剤疫学研究に利用できるデー

タベースの基盤も不十分であり、診療情報を薬剤疫学研究に活用できる環境が整っているとは言い難い。今後、患者の利益に寄与する医薬品適正使用に関するエビデンスを構築していくには、薬剤疫学研究に携わる人材の養成と、薬剤疫学に必要なデータベースの構築など、研究体制・環境の整備が望まれる。

米国大手バイオ医薬品企業の特許出願にみる 低分子医薬品の研究動向

医薬産業政策研究所 主任研究員 濱島 仁

バイオ医薬品企業は医薬品として有用なタンパクや抗体を遺伝子組換え技術によって大量生産する技術を確立し、現在では年間売上高が10億ドルを超える企業もある。近年、これらのバイオ医薬品企業は低分子医薬品の研究開発に参入している。ここでは米国の代表的なバイオ医薬品企業の特許出願から、バイオ医薬品企業による低分子医薬品の研究開発動向をながめてみる。

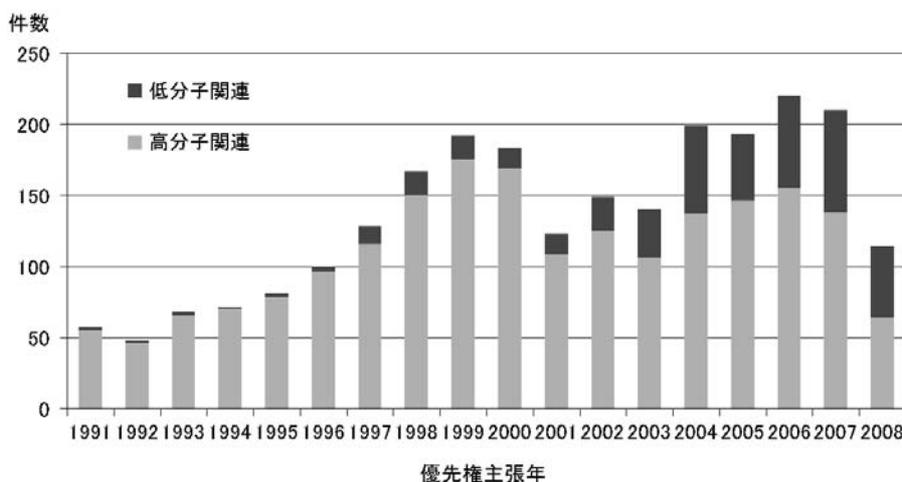
米国大手バイオ医薬品企業4社（アマジェン、ジェネンテック、バイオジェン・アイデック、ジェンザイム）の国際特許出願を、Derwent Innovations IndexSM（DII、トムソン・ロイター）及び世界的所有権機関（WIPO）のWebサイトを用いて検索した¹⁾。DIIの抄録の内容をもとにして、低分子

化合物に関連する出願と高分子化合物に関連する出願²⁾に大別した。

増加する低分子化合物関連出願

図1は優先権主張年が1991年から2008年までの4社の国際特許出願を示している。出願件数は1990年代に大きく増加し、2000年ごろいったん減少したものの2007年まで着実に増加している。内訳は低分子関連が444件、高分子関連が1999件であった。2001年以降高分子関連の出願件数は微増で推移している。一方低分子関連の出願は1990年代後半から継続的にみられ、2001年以降その数は明らかに増加している。

図1 米国大手バイオ医薬品企業の国際特許出願件数の推移（4社合計）

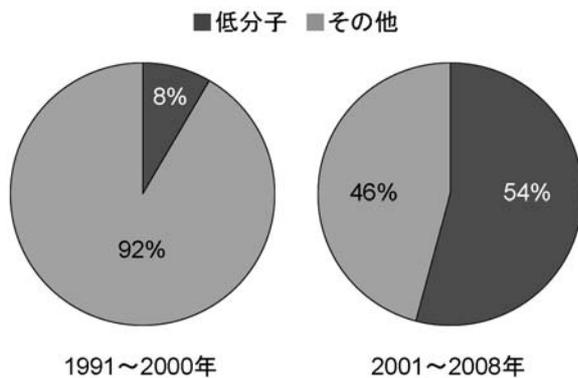


出所：DII及びWIPOのWebサイトをもとに作成。

- 1) 国際公開日が2010年3月25日までのPCT出願を集計。概ね優先権主張日が2008年9月中旬までの出願が公開されている。バイオジェン・アイデックは旧バイオジェン、旧アイデックを含む。DII検索の結果4社以外の法人を出願人に含むものは、WIPOのWebサイトで公報を参照し、国際公開時に4社が記載された出願のみを集計。
- 2) 主に遺伝子、タンパク、抗体及びこれらの利用方法に関する出願。ただし高分子、低分子のいずれにも属さない出願を一部含む。

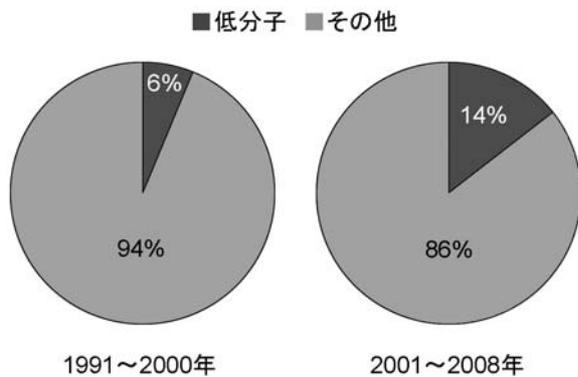
大手4社の中で、アムジェンとジェネンテックによる低分子関連の出願件数が際立って多い。アムジェンの1991～2000年と2001～2008年の出願を比較すると、低分子関連の出願割合は8%から54%に増加しており、過半数を占めるに至っている（図2）。同期間のジェネンテックの低分子関連出願も6%から14%に増加している（図3）。

図2 アムジェンの国際特許出願



出所：図1に同じ。

図3 ジェネンテックの国際特許出願



出所：図1に同じ。

バイオ医薬品企業の低分子医薬品開発の特徴

アムジェンの主要製品はエリスロポエチン（腎性貧血）、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）（癌）、抗TNF- α 因子（慢性関節リウマチ）などの遺伝子組換えタンパクである³⁾。同社の2001年以降の高分子化合物関連の出願を大まかに分類すると癌または炎症関連の出願が約60%を占め、骨粗鬆症、貧血、糖尿病、アルツハイマー病などの神経疾患が続く。低分子化合物関連の物質特許⁴⁾は分子標的薬である各種キナーゼ阻害剤の出願が多い。疾患領域としては癌または炎症がほぼ半数を占め、神経疾患、糖尿病などが続く。アムジェンはこれらの疾患領域に対して低分子と高分子の両方から、それぞれの長所を生かしたアプローチを試みている。

ジェネンテックの主要製品は癌に有用な抗体医薬品である。同社の2001年以降の高分子化合物関連の出願を大まかに分類すると癌または炎症関連の出願が約80%を占め、アルツハイマー病などの神経疾患、眼科疾患、糖尿病などが続く。低分子化合物関連の物質特許⁴⁾は癌または炎症関連が約95%を占めている。ジェネンテックの出願からは自社が強みとする疾患領域への高度の選択と集中がうかがえる。

低分子医薬品は高分子医薬品と異なり、経口投与が可能で、細胞内部の標的にも到達して作用しうる特長がある。アムジェンやジェネンテックの特許出願にみられるように、バイオ医薬品企業は自らが強みとする疾患領域の更なる強化のために低分子医薬品に関する技術を取り入れ、すでに製品として保有する高分子医薬品との相乗効果を図ろうとしているものと考えられる。バイオ医薬品企業による低分子関連の特許出願の増加は、新たな疾患領域へ参入するための重要な手段の一つとして低分子医薬品を位置づけ、積極的に研究開発を行っていることを示唆している。

3) 近年、低分子の副甲状腺ホルモン分泌抑制剤および抗体医薬品（癌）が上市された。

4) DIIの抄録の内容から、新規物質クレームを含むと考えられる出願。

シンガポールのバイオ産業イノベーション政策

医薬産業政策研究所 主任研究員 井上 彰

シンガポール政府は、2000年6月にバイオ産業¹⁾をエレクトロニクス、エンジニアリング、化学工業に並ぶ産業の柱として育成すべく、イノベーション政策である生物医科学イニシアチブを発表した(表1)。

生物医科学イニシアチブは、フェーズⅠ、フェーズⅡから成っており、フェーズⅠは、基礎生物研究の基盤構築を目的とし、バイオポリスなどの研究所建設、各種優遇策による企業の誘致や著名な研究者²⁾の招聘を展開している。フェーズⅡは、基礎研究成果の商業的な応用を意図したトランスレーショナルリサーチ、臨床研究に重点を置き、5年間で2,500万Sドル(約80億円)の予算が計上されている。

2010年3月のシンガポール経済開発庁(EDB: Economic Development Board)の発表によると、2009年における同国のバイオ産業の年間生産高は

207億Sドル(約1.34兆円)であり、2015年の目標額である250億Sドル(約1.63兆円)を達成する勢いにある。

本稿では成長するシンガポールのバイオ産業について、研究開発投資と研究者数の推移及び論文掲載数、特許の出願数を指標としたサイエンスレベルからイノベーション政策の効果をみてみたい。

研究開発投資と研究者数の増加

政府系研究機関としては、科学技術政策策定の中心機関である科学技術研究庁(A*STAR: Agency for Science, Technology and Research)の傘下に7つの生物医科学系の研究機関が組織されている。また、科学技術分野の大学として、シンガポール国立大学、ナンヤン工科大学の2つの大学があり、特定研究分野を対象に国から中長期の支援がなされている。

表1 生物医科学イニシアチブ

生物医科学イニシアチブ	研究インフラの整備、医薬産業の支援、ベンチャーキャピタルの提供・支援、マンパワーの増強など。 フェーズⅠ(2000~2005年):基礎研究基盤の構築。 ・バイオポリスの建設、公的設備投資、研究人材育成。 フェーズⅡ(2006~2010年):トランスレーショナル・臨床研究の強化による基礎研究の商業化。 ・トランスレーショナル・臨床研究の人材開発。 ・優秀な人材を引き付け最先端の研究を行うための、主要な研究プログラムの構築。 ・支援的資金や規制枠組みの強化。
-------------	---

出所:A*STAR The Biomedical Sciences Initiative より作成。

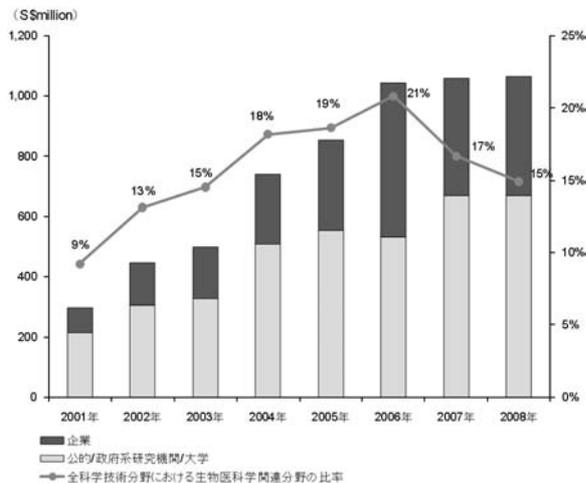
1) 医薬品、バイオテクノロジー、医学テクノロジー、ヘルスケアの4分野を対象としている。

2) 京都大学伊藤嘉明氏、ノーベル賞受賞者シドニー・ブレナー氏など。

企業については、シンガポールに研究所などの拠点を設置する海外製薬企業³⁾が増加しており、それに伴い研究開発投資も増加している。その背景として生物医科学イニシアチブに加えて、法人税優遇、住居提供、社会インフラの整備、政治的な安定などが挙げられる。

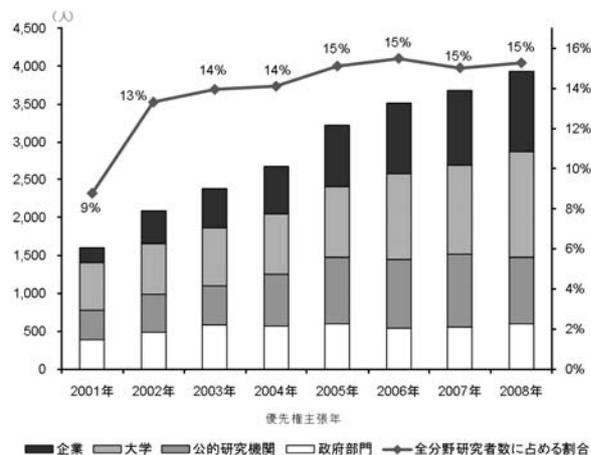
図1は、企業と公的研究機関（公的/政府系研究機関/大学）の生物医科学系の研究開発投資を示している。企業、公的研究機関とも、2001年以降に積極的な研究開発投資を実施している。その合計額は1兆Sドル（約6,500億円）に達しており、全

図1 生物医科学系の研究開発投資



出所：A*STAR NATIONAL SURVEY OF R&D より作成。

図2 生物医科学系の研究者数



出所：図1に同じ。

科学分野への研究開発投資における生物医科学への投資割合は、2000年初頭に10%未満であったものが、2006年には20%を超え、2008年には15%と高い水準で推移している。

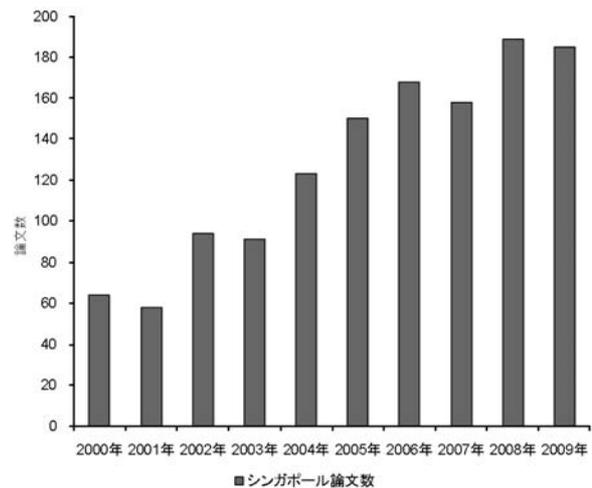
図2は、シンガポールの生物医科学系の研究者数を示している。2001年に比較して2008年の全研究者数、企業、公的/政府系機関及び大学の研究者数は、それぞれ全体が2.5倍、企業5.6倍、公的/政府系機関1.9倍、大学2.2倍に増加しており、特に企業が積極的に研究者を増やしていることがわかる。全分野の研究者全体に占める生物医科学系の研究者の割合も15%程度で推移しており、シンガポールは生物医科学系の研究者にとって魅力ある場であることが窺える。

サイエンスレベルの変化

次に、バイオ産業へのイノベーション政策によるサイエンスレベルへの効果をシンガポールが関わった論文掲載数、特許出願数からみてみよう。

図3は2001～2009年に発行された医科学系の主

図3 医科学系学術誌掲載の論文数



注1：論文数は Article のみカウントしている。
 注2：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。
 出所：Web of Science[®]、Journal Citation Reports[®]（トムソン・ロイター）をもとに作成。

3) GlaxoSmithKline、Johnson & Johnson、Pfizer、sanofi-aventis、AstraZeneca、Novartis、Boehringer Ingelheim、Bayer、Bristol-Myers Squibb、MSD、Roche、Eli Lilly、Abbott、武田薬品工業、エーザイ、大鵬薬品、Lonza、Genentech、など。

要学術誌⁴⁾の所属機関がシンガポールであった論文数を示している。バイオポリスが開所した2003年を境としてシンガポールから論文数が増加しており、2009年の論文数と2003年の論文数を比較すると倍増している。

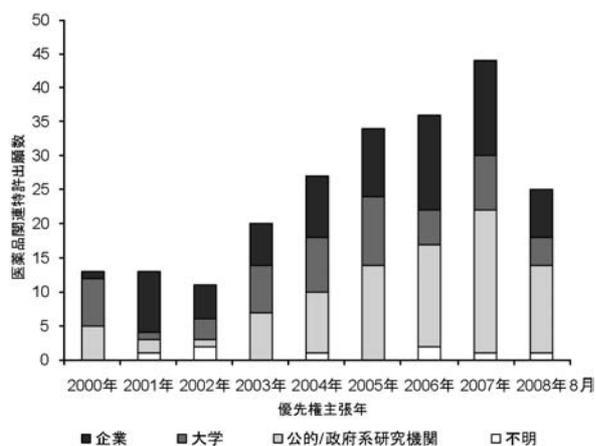
図4は、優先権主張年が2000～2008年である医薬品関連特許⁵⁾のうち、発明者にシンガポールの居住者が含まれる特許の申請数を示している。2000年と2007年を比較するとシンガポールの居住者が関わった特許申請は、3.4倍に増加している。シンガポールに居住する発明者の特許出願について所属機関別にみると公的/政府系研究機関39%、

企業34%、大学24%であった。

図5は、シンガポールに居住する発明者の特許出願を国籍別に示している。その比率をみるとシンガポール35%、中国16%、米国7%、インド7%となっている。

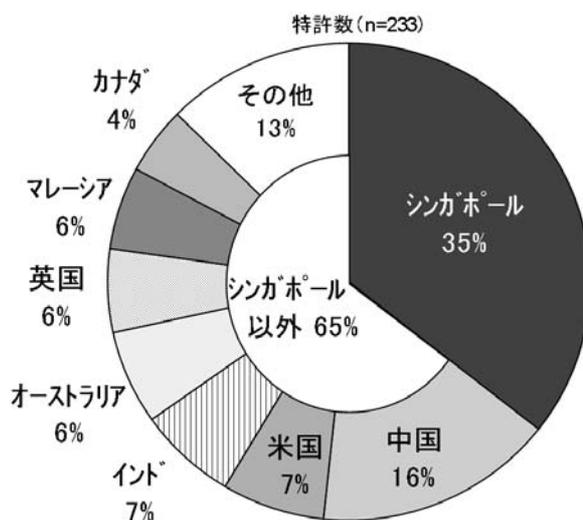
シンガポールは、生物医科学イニシアチブを梃子にそれらに関連する論文の掲載、特許の出願が増加しており、サイエンスレベルは、着実に向上している。特に発明者の65%がシンガポール以外の外国籍であることに象徴されるように、シンガポールのバイオ産業の成長には外国企業、外国籍研究者が重要な役割を担っている。

図4 医薬品関連の特許出願数 (n=233)



注：優先権主張日が2008年8月下旬ごろまでの特許が公開されている。
出所：世界知的所有権機関（WIPO）データベースから作成。

図5 発明者の国籍別にみた医薬品関連特許



4) 2008年に発行された医科学系学術誌（1,905誌）からインパクトファクターの上位100誌への掲載数をみている。
5) PCT出願を対象とし、国際特許分類 A61K（医薬用、歯科用又は化粧品製剤）から A61K6/00（歯科用製剤）、A61K8/00（化粧品製剤）を除いてカウントした。なお、発明者が複数の場合、その比率に応じて案分している。

ご挨拶

4月1日より、高橋前所長の後任として、医薬産業政策研究所に着任致しました。40年を過ごした野村総合研究所では、証券分析、マクロ経済予測などの調査研究を経験し、マネジメントとしては、米国現地法人社長、研究創発センター長、副社長なども歴任しました。

医療、健康は国民にとって重大な関心事であり、私自身も大いに関心があります。製薬産業は、国民の期待にこたえると同時に、大きな社会的責任がある産業です。また、高齢化社会を迎える日本経済の成長を担う産業でもありと考えております。日本が最も得意とする知識集約型、技術集約型の産業であり、高付加価値産業として期待されております。一方、日本の製薬産業は、新興国の台頭、グローバル市場における競争激化という環境からは、国際競争力の強化が喫緊の課題であると考えられます。これまでの成功体験にとらわれず、研究、開発、生産、販売、情報というあらゆるビジネス・シーンでのイノベーションが不可欠と思われれます。

医療は、日本の社会保障の中でも、大きなウエイトを占める分野です。国民皆保険という制度のもと、公共政策が大きな役割をはたしています。国民にとって、良質の医療、医薬品を手に入れることのベネフィットとコストの真摯な議論が望まれるように思われます。抽象的な議論ではなく、エビデンスに基づく議論を活発化し、国民、患者を巻き込んだ産官学のコミュニケーション、相互理解が必要とされるのではないのでしょうか。

政策研究所では、中長期的な視野での政策提言につながる調査、研究を研究員とともに目指したいと考えています。皆様のご支援、ご協力をお願いいたします。

医薬産業政策研究所 所長 奥田 齊

主な活動状況 (2010年1月～2010年3月)

1月	6日	政策研 研究戦略会議	
2月	3日	第11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 「審査タイムラインの標準化に関する提案 -2005～2008年 承認品目の実績とEUとの比較-」、「医薬品開発の期間と 費用 -アンケートによる実態調査-」 政策研
	5日	意見交換会	「医薬品 ～出藍の誉れをもう一度～」 野村証券金融経済研究所 企業調査部 医薬品アナリスト 漆原良一氏
	12日	意見交換会	「医薬品産業の課題と国民・患者の視点に立った「成長戦 略」」 慶應義塾大学大学院 経営管理研究科 中村洋教授
3月	18日	リサーチペーパー・シリーズ No.49発行	「研究開発型製薬企業の国際競争力と成長戦略」 医薬産業政策研究所 八木崇主任研究員 医薬産業政策研究所 岩井高士前主任研究員

レポート・論文紹介 (2010年1月～)

研究開発型製薬企業の国際競争力と成長戦略

(リサーチペーパー・シリーズ No.49)

医薬産業政策研究所 主任研究員 八木 崇

医薬産業政策研究所 前主任研究員 岩井 高士

2010年3月発行

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
-----	------------	-----	--------------

〈2010年2月22日より〉

- ① 南雲 明（主任研究員）
- ② 東北大学大学院薬学研究科博士課程修了
（薬学専攻、薬学博士）
- ③ 万有製薬株式会社
- ④ 入社以来、新薬開発の創薬基礎研究および関連する支援業務に携わってきました。製薬産業は、患者さんの健康に貢献するのみならず日本の経済成長を牽引する産業としても期待されています。医薬産業政策研究所では、研究者の視点から医薬品政策上の課題を検討し、画期的新薬創出の一助となる提言ができればと考えております。興味のあるテーマ：オープン・イノベーション、レギュラトリー・サイエンス。

〈2010年4月1日より〉

- ① 林 邦彦（主任研究員）
- ② 東京大学大学院応用生命科学研究科修士課程修了
- ③ 協和発酵キリン株式会社
- ④ これまで主として初期臨床開発、開発プロジェクトマネジメントなどの研究開発に携わってきました。研究開発は、グローバル化、医療環境・法規制の変化、アライアンス、M&A などから様々な影響を受けています。これらの要因がどのような影響を与えてきたのか、そして今後どのようになってゆくのかを考え、今後の日本の製薬産業の発展に貢献できる情報の発信に努めたいと思います。

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

2010年4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