

政策研ニュース No.31

OPIR Views and Actions

2010年10月

目次

Points of View

アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発・承認状況

医薬産業政策研究所 主任研究員 江口 武志
医薬産業政策研究所 研究員 大久保昌美…… 1

日米欧における稀少疾病用医薬品の現状

医薬産業政策研究所 主任研究員 辰巳 邦彦…… 5

バイオマーカーを利用した臨床試験の動向について

医薬産業政策研究所 主任研究員 林 邦彦……22

個別化医療の実現に向けた取組み ―現状と課題―

医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明……27

国内医薬品市場における後発医薬品の浸透 ―薬効領域別からみた比較分析―

医薬産業政策研究所 主任研究員 粕谷 英明
医薬産業政策研究所 客員研究員 西村 淳一……33

国内製薬企業の実効税率と海外展開

医薬産業政策研究所 首席研究員 長澤 優……41

中国大都市における患者意識と製薬企業のイメージ

医薬産業政策研究所 主任研究員 井上 彰
医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 彰夫……48

患者と医師のプリンシパル・エージェンシー問題

医薬産業政策研究所 客員研究員 西村 淳一……53

政策研だより

主な活動状況（2010年4月～2010年9月）……59

レポート・論文紹介（2010年4月～）、OPIR メンバー紹介 ……60

アンメット・メディカル・ニーズに対する 医薬品の開発・承認状況

医薬産業政策研究所 主任研究員 江口 武志
 医薬産業政策研究所 研究員 大久保昌美

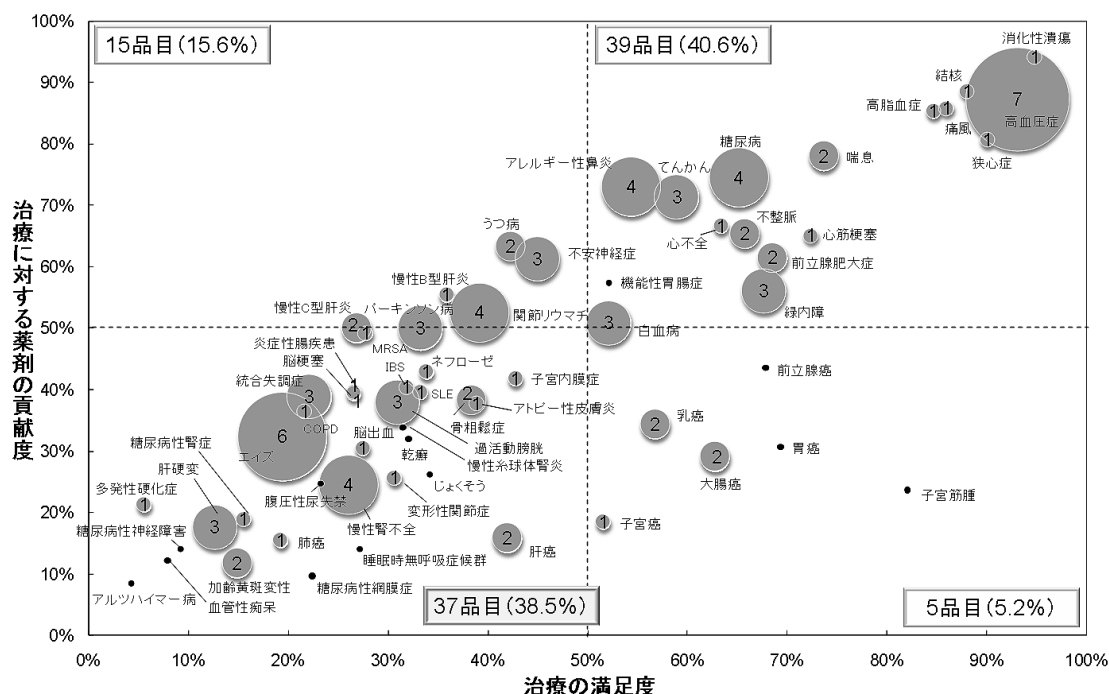
医薬産業政策研究所では、新薬の承認及び開発パイプラインに関するデータに基づき、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団（以下、HS 財団と記載）による治療満足度調査データに沿って、製薬企業のアンメット・メディカル・ニーズに対する取組み状況を継続的に集計・分析している。本稿では、2006～2009年の新薬承認データ及び2010年6月時点の開発パイプラインデータを用いて、最新の状況をみていく。

治療満足度別にみた新薬の承認状況

HS 財団は、わが国における医療ニーズの動向を明らかにする目的で、医師を対象に各種疾患に対する治療満足度と当該疾患治療に対する薬剤の貢献度について、アンケート調査を実施している。

図1は、HS 財団が2005年度に調査した¹⁾60疾患の治療満足度（横軸）、薬剤貢献度（縦軸）と2006～2009年に承認された新薬²⁾の品目数（円の大きさと数値）を示したものである。

図1 治療満足度（2005年）別にみた新薬の承認状況（2006—2009年）



注：上記対象疾患に該当しない希少疾病などを対象とした新薬は含まない。

出所：HS 財団による調査結果及び PMDA 公表資料をもとに作成。

1) 「平成17年度国内基盤技術調査報告書－2015年の医療ニーズの展望－」ヒューマンサイエンス振興財団

2) 薬事食品衛生審議会部会審議項目のうち新有効成分含有医薬品及び新効能医薬品を集計対象としている。

96品目³⁾が調査対象の60疾患に関連する効能・効果を有している。疾患別にみると、高血圧症（7品目）、エイズ（6品目）、慢性腎不全、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、糖尿病（各4品目）の順に承認数が多い。承認数の多い疾患について、2000～2005年の承認状況⁴⁾と比較すると、2006～2009年において特に高血圧症が多いものの、それ以外の上位疾患の位置付けに大きな変化はない。

治療満足度と薬剤貢献度を各々50%未満・以上に分けた4区分で新薬承認の分布をみると、治療満足度、薬剤貢献度がともに50%未満の領域において全体の38.5%（37品目）と多くの新薬が承認されている。治療満足度、薬剤貢献度がともに50%以上の領域についても40.6%（39品目）と高いが、例えば承認品目数の多い高血圧症では、7品目中

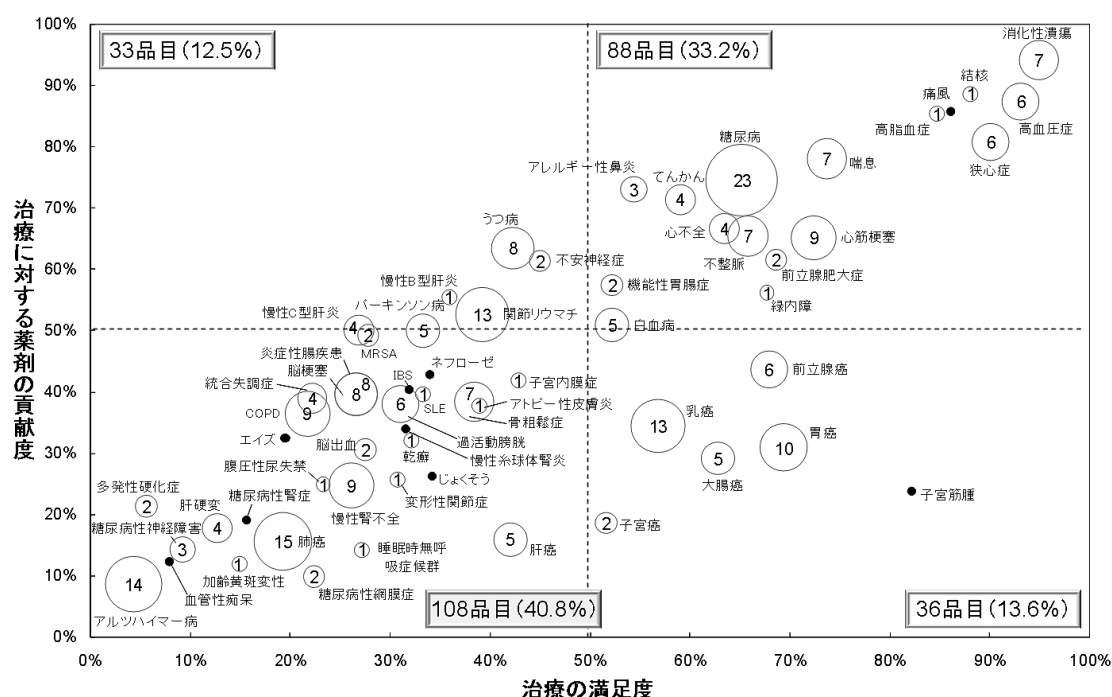
4品目が難治性疾患である肺高血圧症の効能追加である。

また、治療満足度調査の対象60疾患に含まれない重篤で難治性の疾患についてみると、オーファン指定品目など19疾患、23品目の新薬が承認されており⁵⁾、これらを踏まえれば、製薬企業は多くのアンメット・メディカル・ニーズの高い薬剤を上市しているといえよう。その一方で、治療満足度、薬剤貢献度がともに50%未満の領域において、アルツハイマー病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害など8疾患で、過去4年間に新薬が承認されていないという課題を残している。

治療満足度別にみた新薬の開発状況

図2は、製薬企業が開発中の新薬について、2005

図2 治療満足度（2005年）別にみた新薬の開発状況（2010年6月時点）



出所：HS 財団による調査結果及び各社公表資料をもとに作成。

- 3) 2006～2009年に承認された新薬は171成分あり、そのうち対象60疾患に該当するものは90成分である。この90成分について、ひとつの成分が複数の疾患に該当する効能・効果を有する場合は、それぞれ該当する疾患ごとに重複して集計した結果が96品目である。各疾患への該当の判断にあたっては、当該疾患ならびに当該疾患に起因する疾患、また当該疾患の予防に繋がるものも含めている。
- 4) 医薬産業政策研究所、「新薬の開発・上市と治療満足度の変化」政策研ニュース No.21（2006年10月）
- 5) オーファン指定品目及び難治性疾患克服研究事業の臨床調査研究130分野。具体的な疾患は、再生不良性貧血、シェーグレン症候群、ベーチェット病、ゴナドトロピン分泌異常症、先端巨大症、重症筋無力症、ライソゾーム病、特発性間質性肺炎、天疱瘡、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、多発性骨髄腫、糖尿病Ⅱ型、新型インフルエンザ（H5N1）、ウイルソン病、高フェニルアラニン血症、骨ページェット病、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫。

年度調査の治療満足度、薬剤貢献度に沿って疾患別の品目数を示している。ここでは、2009年度国内医薬品売上高上位20社⁶⁾の開発品目を集計対象としている。2010年6月時点で、上位20社が国内で開発中（フェーズⅠ～申請中）の新薬⁷⁾のうち治療満足度調査の対象60疾患に関連するものは265品目⁸⁾である。疾患別にみると、糖尿病（23品目）、肺癌（15品目）、アルツハイマー病（14品目）、関節リウマチ、乳癌（各13品目）、胃癌（10品目）などで開発中の新薬が多い。

治療満足度、薬剤貢献度を各々50%未満・以上に分けた4区分で開発品の分布をみると、治療満足度、薬剤貢献度がともに50%未満の領域において全体の40.8%（108品目）と多くの品目が開発されている。図1の承認品目における集計（38.5%）及び2006年の開発品目における集計（38.6%⁹⁾）と比べても、高い割合となっている。

表1は、2010年の上位6疾患について、2010年、2006年における開発品目数とその増減数を示して

表1 開発品目数上位の疾患

疾患名	2010		2006		増減
	品目数	順位	品目数	順位	
糖尿病	23	1	14	1	9
肺癌	15	2	6	4	9
アルツハイマー病	14	3	5	6	9
関節リウマチ	13	4	7	2	6
乳癌	13	4	5	6	8
胃癌	10	6	5	6	5

注：網掛けは、治療満足度、薬剤貢献度50%未満の疾患

いる。対象60疾患に関連する開発品目数は、全体で2006年の153品目から2010年は265品目（プラス102品目）へと増加している。両年ともに糖尿病が第一位であり、増加数も多い。糖尿病は、治療満足度、薬剤貢献度がともに60%を超えているものの、一部では、血糖コントロールが不十分な症例や薬剤固有の副作用が発生する症例が存在するなど医療上の課題は少なくない。今後も患者数の増加が予測される中で¹⁰⁾、多くの企業が戦略上の重点領域として位置付けており、新しい作用機序¹¹⁾を有する薬剤の開発を進めている。

アルツハイマー病は、治療満足度、薬剤貢献度ともに20%を下回る。高齢化の進展に伴い患者数が増加しており、有効な予防・治療方法の確立は社会的に重要な意義があるといえよう。1999年以降、新薬が承認されていないものの¹²⁾、近年、病態の解明が進んできており、モノクローナル抗体やワクチンといったバイオ医薬品¹³⁾などの開発品目

表2 癌開発品目の分類

	バイオ医薬品	キナーゼ阻害剤	その他	合計
肺癌	3	9	3	15
乳癌	3	3	7	13
胃癌	2	4	4	10
前立腺癌	0	0	6	6
大腸癌	1	4	0	5
肝癌	2	3	0	5
子宮癌	2	0	0	2
合計	13	23	20	56

- 6) アステラス製薬、アストラゼネカ、アボット、エーザイ、大塚製薬、小野薬品、協和発酵キリン、グラクソ・スミスクライン、サノフィ・アベンティス、塩野義製薬、第一三共、大日本住友製薬、武田薬品、田辺三菱製薬、中外製薬、日本ベーリンガー、ノバルティスファーマ、バイエル薬品、万有製薬、ファイザー。
- 7) 新有効成分含有医薬品及び新効能医薬品。2010年6月時点で各社がホームページで公表している情報、または製薬協ホームページ「開発中の新薬」に各社が登録している情報について、一部「明日の新薬 WEB 版」にて補っている。
- 8) 2010年6月時点での開発品目は281成分あり、そのうち対象60疾患に該当するものは186成分である。この186成分について、ひとつの成分が複数の疾患に該当する効能・効果を有する場合は、それぞれ該当する疾患ごとに重複して集計した結果が265品目である。
- 9) 政策研ニュース No.21について、一部分類を変更して集計している。
- 10) 2002年度は740万人（厚生労働省、糖尿病実態調査報告）、2010年度には1,080万人に増加（健康日本21計画策定検討会報告書）と予測されている。また2005年のHS 財団調査においても、2015年に患者数が増加する疾患として、糖尿病および糖尿病の3大合併症（腎症、網膜症、神経障害）が上位を占めている。
- 11) GLP-1 作動薬、DPPⅣ阻害薬、SGLT 2 阻害薬など。
- 12) 1999年のドネペジル以降、部会審議による承認はないが、2007年に同薬剤が高度アルツハイマー型認知症の効能追加について部会報告品目として承認されている。
- 13) バイオ医薬品は、「バイオテクノロジー応用医薬品」及び「生物起源由来医薬品」を指している。

が増えている。

癌は全ての癌種において薬剤貢献度が50%を下回る。表2は、癌種別に開発品目に占めるバイオ医薬品、キナーゼ阻害剤の品目数を示している。合計56品目の癌開発品のうち、モノクローナル抗体やワクチンなどのバイオ医薬品は13品目（23.2%）、キナーゼ阻害剤は23品目（41.1%）を占めるに至っており、癌領域における開発品目数の増加に大きく寄与している。これらの成分数をみると、バイオ医薬品が10成分、キナーゼ阻害剤が13成分であり、特にキナーゼ阻害剤においては、適応癌種の拡大が多いという特徴がある。

これまで、治療満足度、薬剤貢献度という観点から、新薬の承認・開発状況を概観してきた。その中で、アルツハイマー病、肺癌、脳梗塞など一部の疾患においては、新規性の高い薬剤の登場によって、開発品目数の増加がみられるようになり、今後の治療満足度、薬剤貢献度の向上が期待される。しかし、図1及び図2をみると、血管性痴呆、慢性糸球体腎炎など満足度の低い疾患において、承認・開発品目が存在しない。また、60疾患に含まれない重篤で難治性の疾患においても、新薬の登場が待ち望まれている。製薬企業には、未だ多数存在するアンメット・メディカル・ニーズに対する更なる挑戦が求められている。

日米欧における稀少疾病用医薬品の現状

医薬産業政策研究所 主任研究員 辰巳邦彦

6,000を超える稀少疾病が存在する。しかも、それらには、先天的遺伝病のような難治性の疾患が少なくない。稀少疾病は、患者数が稀少であるが故に、その病因が不明であることが多く、経済的採算性の問題等からオーファンドラッグ制度が導入されるまで医薬品開発の対象外にあった。

米国においてオーファンドラッグ法が施行された1983年は、正に稀少疾病用医薬品の開発元年とも言うべき年であった。この制度によって、稀少疾病用医薬品の開発会社は、政府からの開発援助、迅速承認制度、一定期間の市場独占権や税額控除などのインセンティブに与り、これによって、稀少疾病用医薬品の開発は大きく前進した。その後、制度化された日本や欧州のオーファンドラッグ

制度も¹⁾、米国の制度とオーファン指定の条件など若干の相違があるものの、促進政策の趣旨に変わりはない（表1）。

このような稀少疾病用医薬品開発の環境整備と共に、医科学の進歩による疾病原因の解明や創薬技術の発達によって、現在では多くの稀少疾病用医薬品が開発されるようになっている。

さらに、別の視点からも、近年、稀少疾病用医薬品の開発が注目されている。多くのブロックバスター医薬品の特許満了を受け、新しいビジネスモデルを模索するビッグファーマにとって、未充足ニーズが高く、高付加価値な稀少疾病用医薬品は、ブロックバスターモデルやライフサイクルマネジメントの代替戦略の一つとして重要視されて

表1 日米欧のオーファンドラッグ制度

	米国	日本	欧州
施行年	1983	1993	2000
オーファン指定の条件	①患者数が20万人以下（1万人当たり7.5人） ②患者数が20万人以上であっても、開発コストが米国市場から回収できない場合	①患者数1万人当たり最大4人（5万人以下） ②現時点で治癒が望めない疾患で、代替治療法が無いが、指定薬が効果と安全性で既存薬に比較して臨床的に優れている事が期待されること ③明確な製品開発計画と妥当な科学的根拠	①患者数が1万人当たり5人以下 ②生命を脅かす、ないし非常に重篤な疾患
市場独占期間	7年	10年	10年
迅速承認制度	有り	有り	有り

1) 日米欧以外では、シンガポール、豪州で日米欧と同様なオーファンドラッグ制度が実施され、韓国、台湾、ブラジル、メキシコ、ロシアでも、部分的であるがオーファンドラッグ制度が施行されている。

いる²⁾。これに平仄を合わせるかのように、これまでニッチな疾患領域を得意としてきたバイオテックも、稀少疾病用医薬品をビッグファーマとの提携を目論む出口戦略の手段として位置付けている。

著者は、未だ解決せざる稀少疾病や難病に対して、産官学連携の下に、医薬産業の“今後のあるべき姿”を研究課題としているが、本稿では、その第一弾として、これまでに日米欧で上市された稀少疾病用医薬品の現状を俯瞰することにする。

分析対象と開発タイプ

Pharmaprojects のデータベースを基に、日米欧の稀少疾病用医薬品リストを参照して、日米欧のいずれかでオーファン指定を受け、且つ日米欧いずれかで上市された薬剤を抽出した。更に、稀少疾病用医薬品の疾患領域及び薬剤特性と製薬企業の開発戦略の関連性を明らかにするために、対象として挙げた総数492の薬剤を、以下の開発タイプ別に分類した。その結果、オーファン指定疾患で最初に上市された後、更なる効能拡大が図られた薬剤（開発タイプⅠ）が95件、オーファン指定効能のみ取得した薬剤（開発タイプⅡ）が113件認められた。また、非オーファン疾患で上市後にオーファン効能を取得した薬剤（開発タイプⅢ）として154件、オーファン指定効能で開発中の薬剤（開発タイプⅣ）が71件、オーファン指定を受けるものの、その開発が中止ないし未着手の薬剤（開発タイプⅤ）59件に分類された（図1）。

ここでは、稀少疾病用医薬品の現状を把握する目的から、稀少疾病用医薬品として上市されている開発タイプⅠ、Ⅱ及びⅢの薬剤362件を分析の対象とする。

稀少疾病用医薬品の全体像

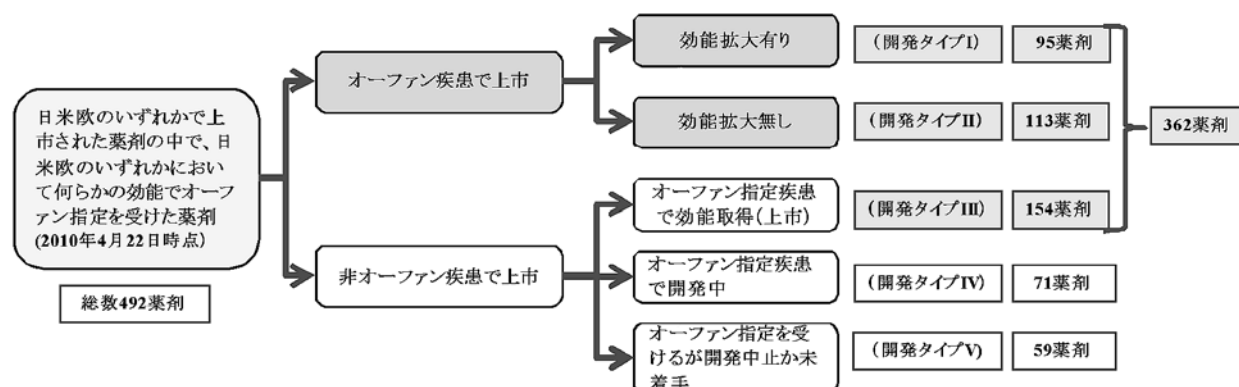
開発タイプ別の分析をする前に、まずは、開発タイプⅠ、Ⅱ、Ⅲにおける稀少疾病用医薬品の全体像をみてみよう。

（疾患領域の概要）

悪性腫瘍と感染症が上市されている稀少疾病用医薬品の2大疾患領域である。これらに次ぐ疾患領域として、血液/造血器官形成、中枢神経、代謝性、免疫・炎症、呼吸器、内分泌系疾患等が挙げられる（図2）。

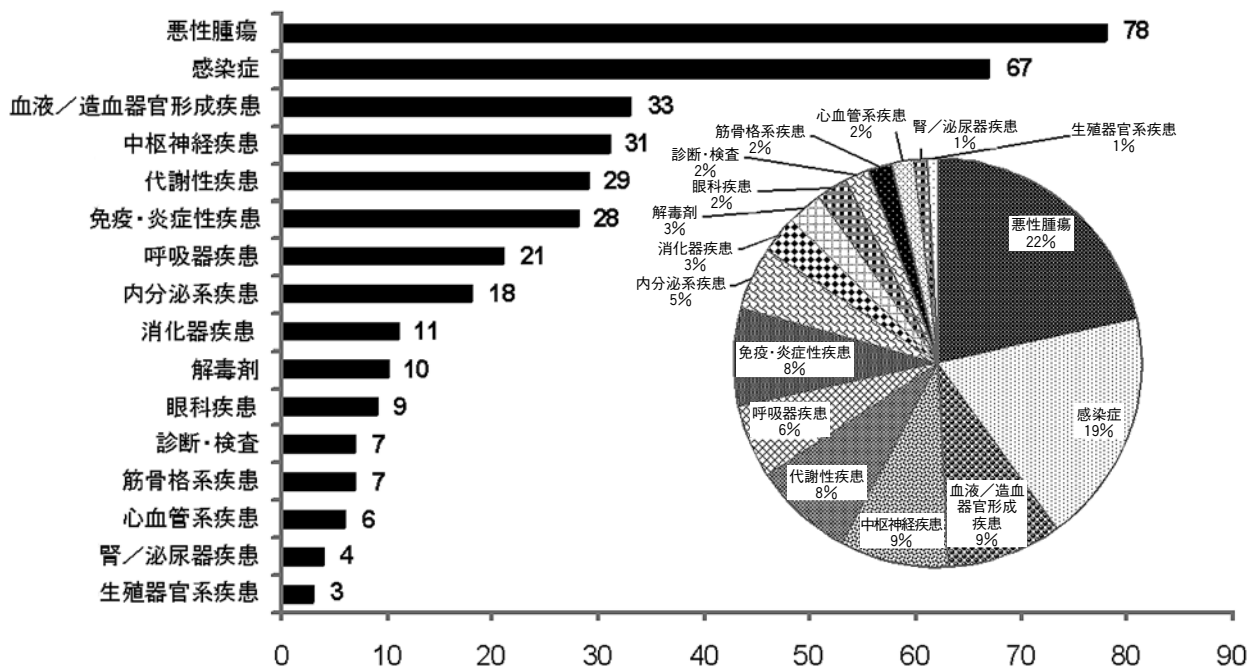
以下、各疾患領域で多く認められる効能を列挙する。悪性腫瘍の中では、血液癌（28件）が悪性腫瘍全体の36%を占めている。固形癌で多い癌種としてリンパ腫（9件）、腎・泌尿器癌（9件、腎癌、膀胱癌、前立腺癌など）、婦人科癌（8件、乳癌、卵巣癌など）が続く。感染症では、HIV 関連（28件）が最も多い。それに次いで、寄生虫病（6件）、サイトメガロウイルス感染（5件）等がみられる。血液/造血器官形成で多い効能は、血友病（11件）、血栓症（6件）、血小板減少症（5件）、貧血（5件）であった。中枢神経では、てんかん薬が9件認められ、神経性運動障害（5件）、慢性疼痛（5件）、多発性硬化症（4件）も指定効能として挙げられている。代謝性疾患では、アミノ酸代

図1 稀少疾病用医薬品の開発タイプ



2) 最近、GlaxoSmithKline と Pfizer は、社内に稀少疾病医薬品開発センターと稀少疾病研究ユニットをそれぞれ設立している。また、Novartis も、稀少疾病治療薬を積極的に進めており、小さなヒットとなった医薬品を社内では「ミニバスター」と呼んでいる。

図2 稀少疾病用医薬品の疾患領域



謝異常症（5件、フェニルケトン尿症、ホモシチン尿症など）、ゴーシェ病（4件）、ムコ多糖症（3件）などの遺伝性疾患が、代謝性疾患領域の79%を占めている。非遺伝性疾患として、電解質代謝異常が3件認められる。免疫・炎症性疾患では、若年性関節リウマチ（3件）、多発性神経炎（3件）、春季カタル（3件）などの自己免疫疾患が64%を占め、臓器移植拒絶が、非自己免疫疾患の中で4件と最多であった。

（日米欧別のオーファン指定疾患領域）

図3-1、-2、-3は、他極に先駆けて日米欧がそれ

ぞれオーファン指定した薬剤数と疾患領域を示したものである。

日本が最初にオーファン指定した薬剤数は71件を数える。その中で感染症の比率が41%と高く、とりわけHIV関連が29件中21件と大多数を占めている。米国のオーファン指定薬剤数は264件にのぼる。疾患領域では、悪性腫瘍、感染症の薬剤が多いが、他極に比べ中枢神経疾患（てんかん薬が7件）の割合が比較的高い。欧州の指定薬剤数は、27件であった。悪性腫瘍の次に呼吸器疾患が多く、その効能は全て肺動脈性高血圧症（4件）である。

図3-1 日本が最初のオーファン指定効能

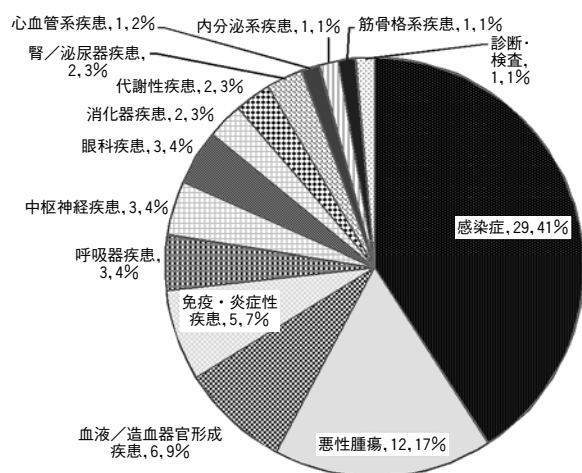


図3-2 米国が最初のオーファン指定効能

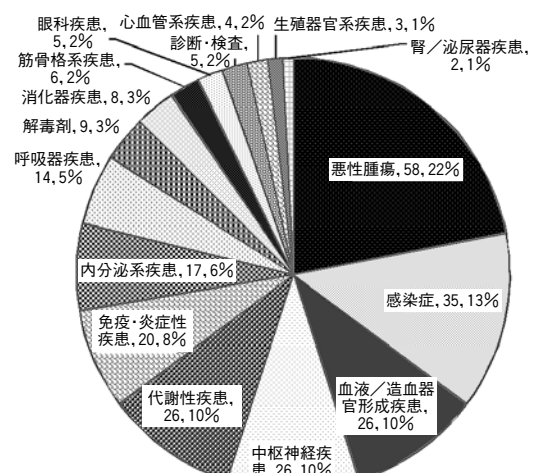
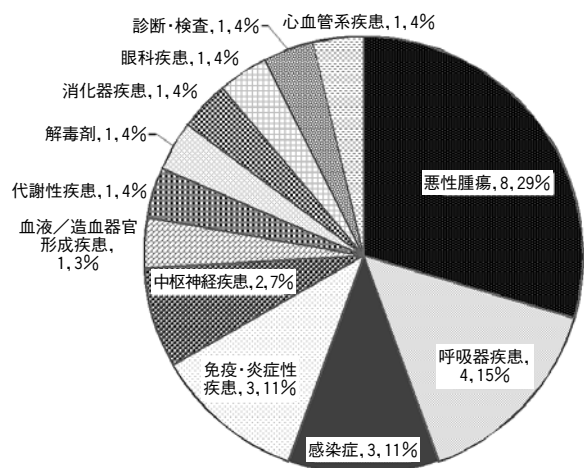


図3-3 欧州が最初のオーファン指定効能



(3 極におけるオーファン指定状況)

図4-1は、日米欧のいずれかが稀少疾病用医薬品に対して、最初にオーファン指定した年次別の薬剤数を示している。米国では、オーファンドラッグ制度施行以降、他極に先駆けたオーファン指定が継続的に認められる。同様に、日欧においてもオーファン制度施行後、他極に先駆けたオーファン指定薬剤が多くみられる。稀少疾病用医薬品に

対する日米欧3 極による全オーファン指定状況をみても、本制度の積極的な活用が窺える。また、他極でオーファン指定された薬剤が欧州において再指定されるケースが多い事もわかる (図4-2)。(稀少疾病用医薬品の上市製薬企業)

稀少疾病用医薬品を上市した上位製薬企業をオリジネーターとライセンシー別にまとめてみた。オリジネーターでは、世界の売上10位に入るビッグファーマ、大手製薬企業や遺伝性代謝疾患治療薬に特化している Genzyme 社等が上位に名を連ねている。ライセンシーでは、ビッグファーマや大手製薬企業の他に稀少疾病に特化している Genesis Pharma 社や Swedish Orphan 社が上位に顔を出している (表2)。

開発タイプ I の特徴

(指定疾患領域と効能拡大)

タイプ I で最も多くみられる疾患領域は、悪性腫瘍である。その中でも、最初のオーファン指定効能として血液癌が最も多く認められる (図5)。

血液癌は、患者数の少ないセグメントの集合体

図4-1 最初にオーファン指定した日米欧それぞれの年次推移

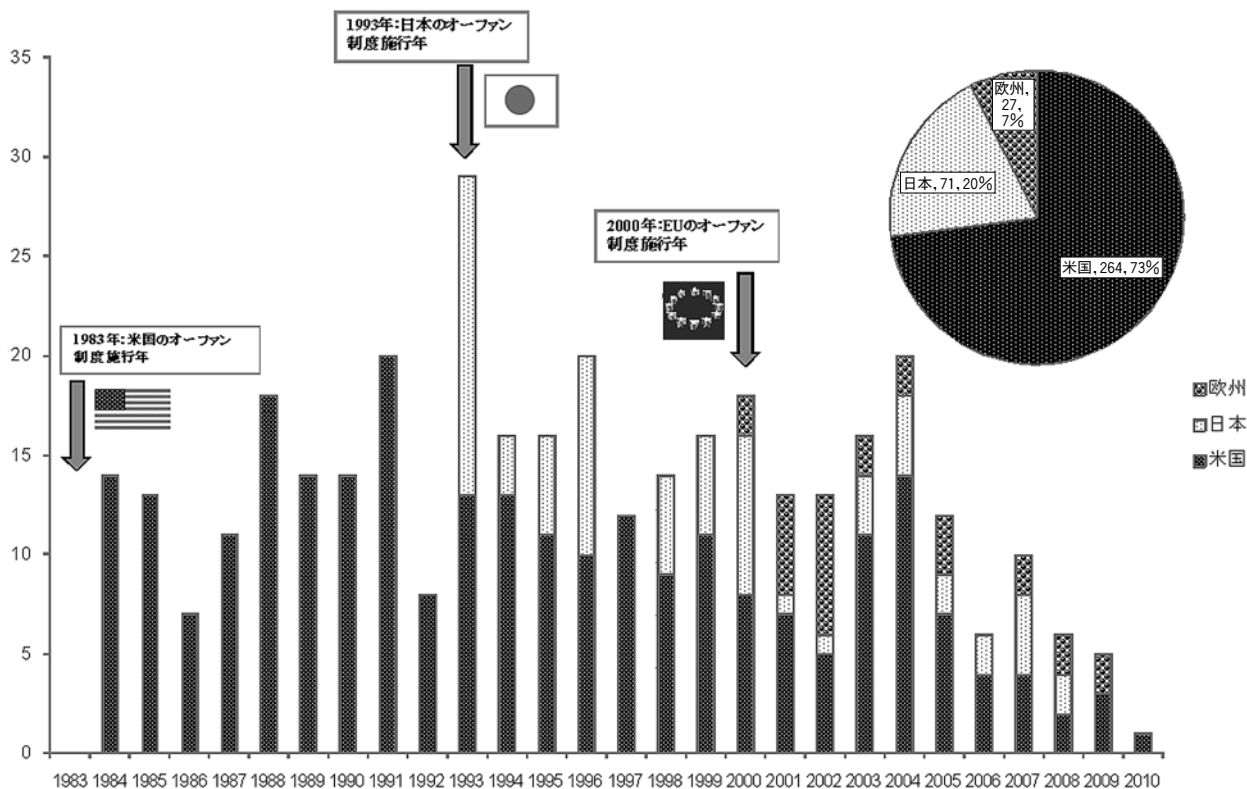


図4-2 上市稀少疾病用医薬品に対する日米欧3極のオーファン指定状況

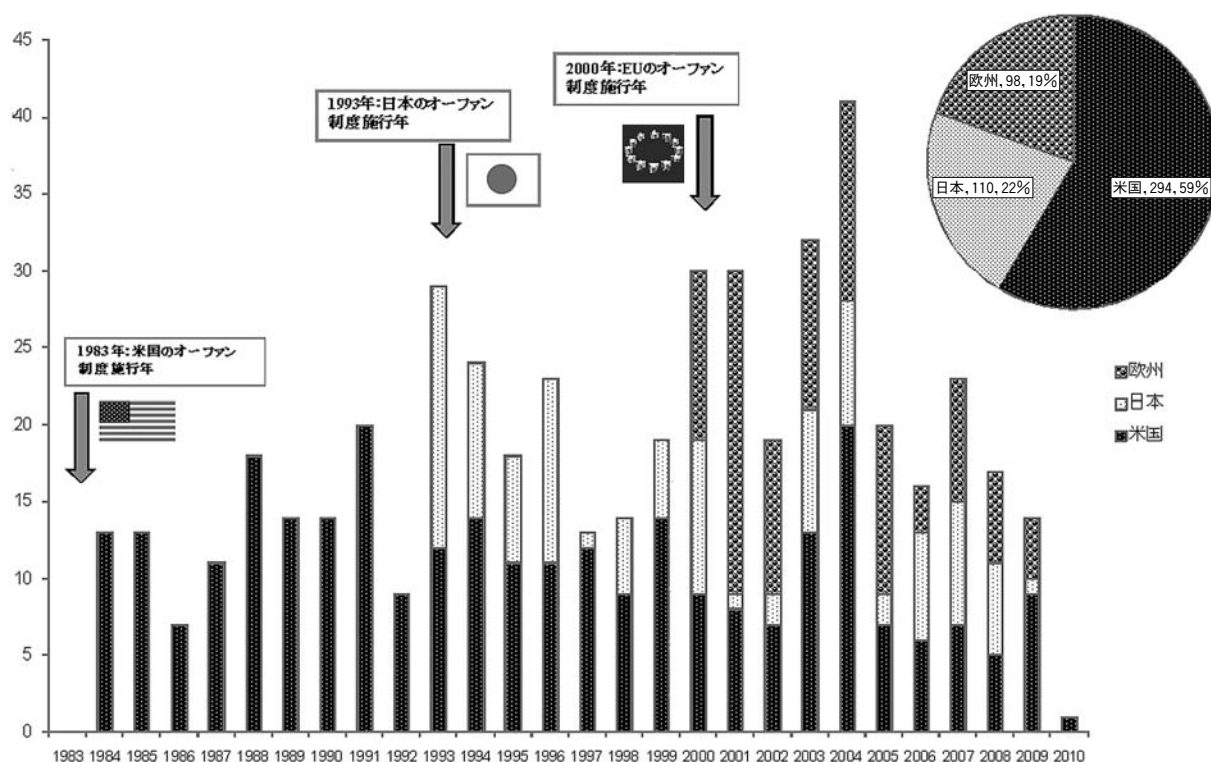


表2 稀少疾病用医薬品を上市した上位製薬企業

製薬企業	本 社 国 籍	売 上 世 界 ラ ン ク (09)	オーファン取得薬剤数 (オリジネーター)
Pfizer	米国	1	24
Novartis	スイス	3	21
GlaxoSmithKline	英国	5	18
Roche	スイス	7	18
sanofi-aventis	フランス	4	12
Johnson & Johnson	米国	8	9
Genzyme	米国	44	9
Merck & Co	米国	2	7
エーザイ	日本	19	7
Merck KGaA	ドイツ	23	7
Gilead Sciences	米国	24	7
田辺三菱	日本	30	7
Abbott	米国	10	6
Eli Lilly	米国	9	6

製薬企業	本 社 国 籍	売 上 世 界 ラ ン ク (09)	オーファン取得薬剤数 (ライセンス)
Pfizer	米国	1	22
GlaxoSmithKline	英国	5	15
Genesis Pharma	ギリシャ		15
sanofi-aventis	フランス	4	14
Swedish Orphan	スウェーデン		14
Merck & Co	米国	2	12
Roche	スイス	7	11
第一三共	日本	17	10
Abbott	米国	10	9

注1：売上世界ランクは、©2010 IMS Health IMS World Review による
(転写・複製禁止)

となっており、その分、ニッチな効能を取得し易く、効能の拡大が図られやすい。実際、最初に血液癌をオーファン指定して上市された19薬剤をみると、他の血液癌への効能拡大が多く図られている(図6)。リンパ腫も、血液癌や他のリンパ腫への展開が多いが、慢性関節リウマチや強直性脊椎炎などの疾患に効能拡大している薬剤もみられる。多くの固形癌は、他の固形癌への展開が主

流となっている。開発タイプIで、悪性腫瘍の次に多くみられる疾患効能は、肺動脈性高血圧(5件)、臓器移植の拒絶反応(3件)、HIV関連(2件)である。肺動脈性高血圧からの効能拡大としては、心血管系疾患(心不全など)、呼吸器疾患(新生児の呼吸窮迫症、特発性肺線維症、気管支肺異形成症)や強皮症が認められる。

図5 開発タイプⅠの疾患領域と効能

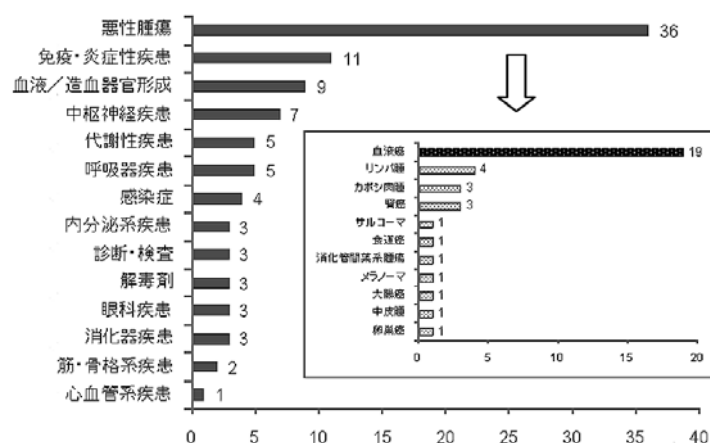
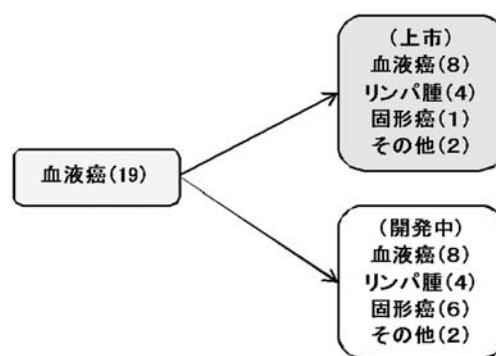


図6 血液癌からの効能拡大



(開発タイプⅠ薬剤の特性)

次に、薬剤の側から開発タイプⅠの特性をみてみよう。95の薬剤を、化合物の属性で分類すると、低分子が64件(67%)、蛋白製剤が27件(29%、そ

の内、抗体医薬品が12件、13%)、合成ペプチドが2件(2%)、ワクチン1件(1%)、核酸医薬品1件(1%)であった。開発タイプⅠ、Ⅱ、Ⅲ全体と比較すると、やや抗体医薬品の割合が高い³⁾。

表3 オーファン指定効能数の多い薬剤

オリジネーター (本国籍)	商品名	一般名	化合物 の属性	主な作用機序	オーファン指定効能数				主なオーファン指定効能
					米国	日本	欧州	合計	
Novartis (スイス)	グリベック	imatinib mesylate	低分子	Bcr-Abl キナーゼ阻害	8	2	6	16	慢性骨髄性白血病、消化管間質腫瘍、骨髄異形成症候群
アステラス (日本)	プログラフ	tacrolimus	低分子	免疫抑制作用	2	6	1	9	臓器移植における拒絶反応
Celgene (米国)	サロミド	thalidomide	低分子	TNF-α 阻害	6	1	1	8	線状結節性紅斑、多発性骨髄腫
Johnson & Johnson (米国)	レミケード	infliximab	抗体	抗 TNF-α キメラ抗体	5	3	0	8	クローン病
Alexion (米国)	ソラリス	eculizumab	抗体	補体第5因子 α 鎖抗体	4	1	2	7	発作性夜間ヘモグロビン尿症
Celgene (米国)	レナリドミド	lenalidomide	低分子	TNF-α 阻害	2	2	3	7	骨髄異形成症候群
Cell Therapeutics (米国)	トリセノックス	arsenic trioxide	低分子	アポトシス誘導	6	0	1	7	急性前骨髄球性白血病
Roche (スイス)	トラクリア	bosentan	低分子	エンドセリン受容体拮抗剤	2	1	4	7	肺動脈性高血圧
Allos Therapeutics (米国)	フォロチン	pralatrexate	低分子	ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害	4	0	2	6	再発性および難治性末梢性T細胞リンパ腫
Axcan Pharma (カナダ)	フォトフリン	porfimer sodium	低分子	ラジカル生成	4	0	2	6	原発性及び再発性食道癌
SuperGen (米国)	ダコゲン	decitabine	低分子	DNA メチル化阻害	5	0	1	6	骨髄異形成症候群
Amgen (米国)	グラン	filgrastim	組換え型蛋白	顆粒球コロニー刺激因子	3	0	2	5	好中球減少症
Bayer (ドイツ)	ネクサバル	sorafenib tosylate	低分子	マルチキナーゼ阻害	3	0	2	5	腎細胞癌
Biogen Idec (米国)	リツキサン	rituximab	抗体	抗 CD20 キメラ抗体	4	1	0	5	非ホジキン B 細胞リンパ腫
Genzyme (米国)	エボルタル	clofarabine	低分子	DNA 合成阻害	2	0	3	5	再発性急性リンパ球性白血病
Roche (スイス)	レフェロン A	interferon α 2 a	組換え型蛋白	インターフェロン α	5	0	0	5	カボシ肉腫
Roche (スイス)	アクティミューン	interferon γ 1 b	組換え型蛋白	インターフェロン γ	4	0	1	5	慢性肉芽腫症

3) 開発タイプⅠ、Ⅱ、Ⅲ全体における化合物の属性分類：低分子が66%、蛋白製剤29%（その内、抗体医薬品は8%）、合成ペプチドが3%、ワクチンが1%、生物製剤が0.6%、核酸医薬品が0.3%である。

オーファン指定効能の多い薬剤をみると、グリベックが日米欧で16件と多くのオーファン指定効能を受けている。以下、プログラフ9件、サロミド8件、レミケード8件と続く。オーファン指定効能の多い薬剤の全体をみると、やはり、悪性腫

瘍を指定効能とした薬剤が多く含まれている（表3）。

（3極のオーファン指定と上市時期）

図7-1は、開発タイプIにおいて、日米欧のいずれかが最初にオーファン指定した年次別の薬剤数

図7-1 開発タイプIにおいて最初にオーファン指定した国/地域

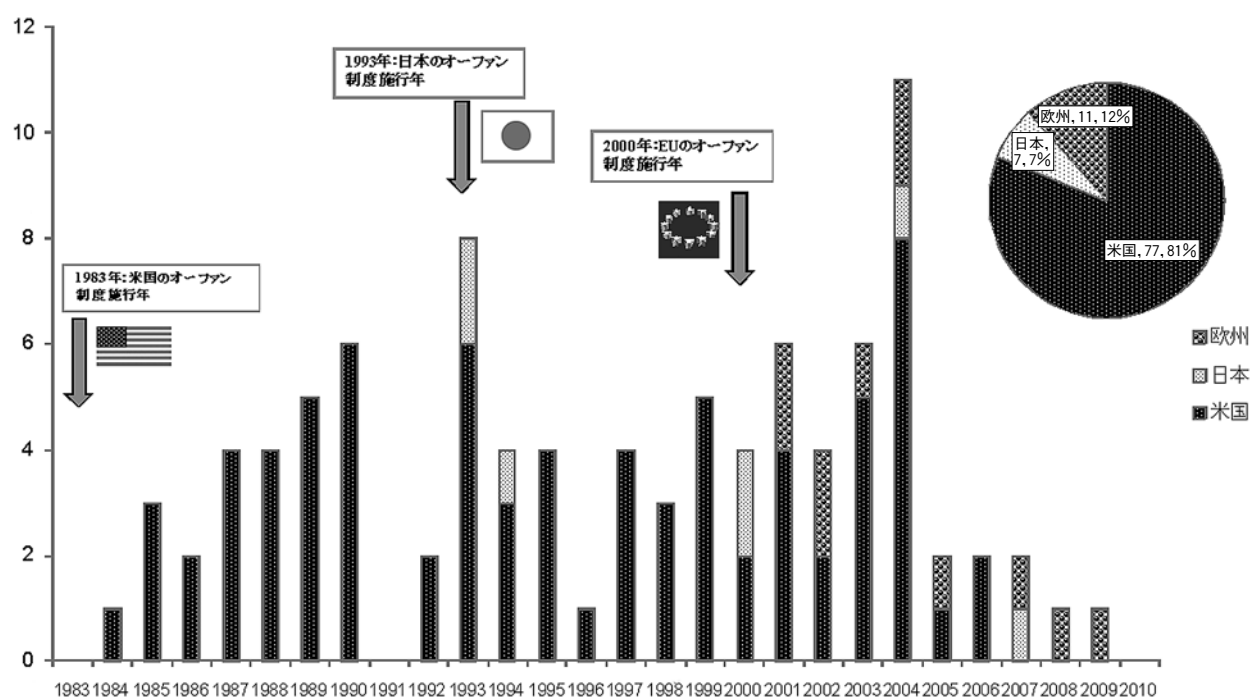
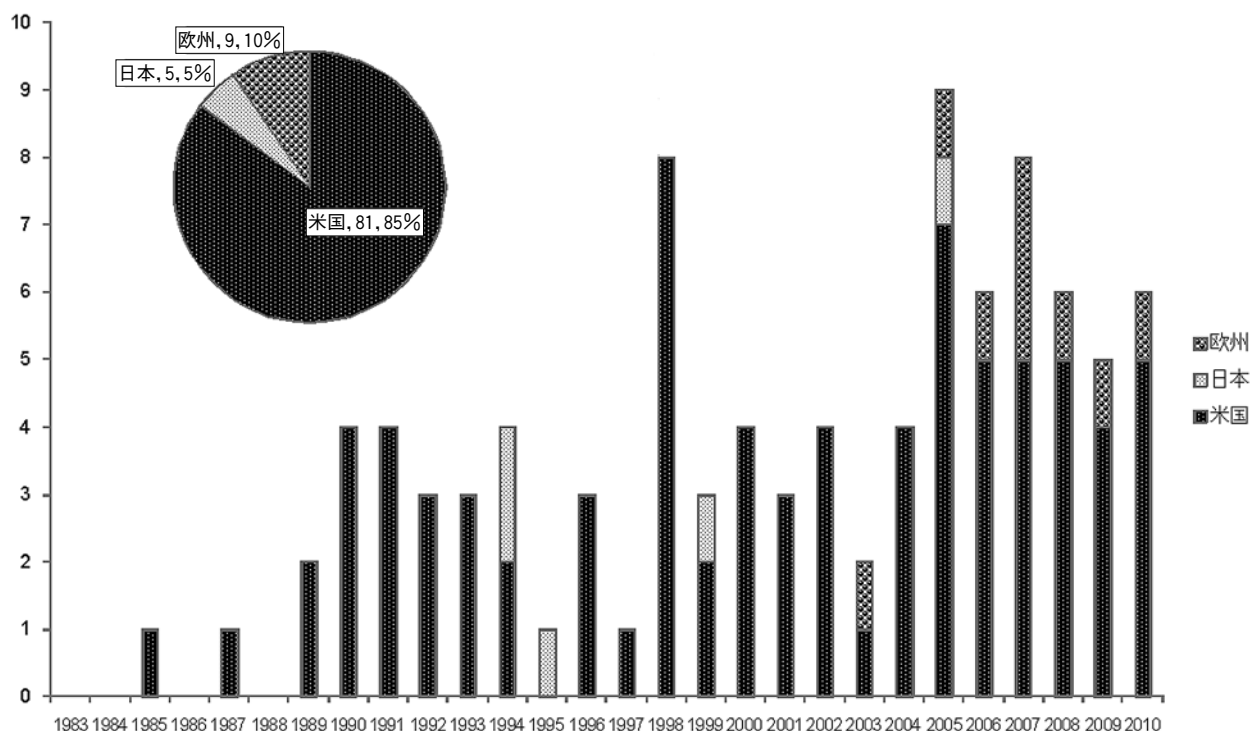


図7-2 開発タイプIにおいて最初に上市した国/地域



の推移を示している。日本、米国及び欧州のオーファン指定数は、それぞれ7、77、11で、米国が他を圧倒している。オーファン制度実施期間を勘案した年平均数で比較しても、日本が約0.4/年、米国が約2.9/年、欧州が1.1/年と米国で最初にオーファン指定される薬剤が多い。

次に、最初に上市された国/地域を日米欧別の薬剤数でみると、オーファン指定と同様の日米欧比率を示し、米国で上市された薬剤が多い。これは、開発タイプⅠの多くの薬剤が、最初にオーファン指定を受けた国/地域で最初に上市されることを物語っている⁴⁾。上市薬剤数は、2005年以降増加傾向にある（図7-2）。

（オーファン指定から上市までの期間）
開発タイプⅠの薬剤が、最初にオーファン指定されてから最初に上市されるまでの期間を示したのが図8である。94%の薬剤は、指定後8年以内に上市されている。上市までの中央値は4年以内であった(図8)。
（開発タイプⅠの代表的製薬企業）

開発タイプⅠにおいてオーファン指定薬剤の多い製薬企業をまとめてみた。オリジネーターでは、Pfizer、Roche や Novartis 等のビッグファーマと癌に特化した Celgene や遺伝性代謝疾患に強みを持つ Genzyme が上位企業に位置している。これら上位オリジネーター35薬剤の特許権所有者を調べると、4割にあたる14剤の特許は、バイオテックや

図8 オーファン指定から上市までの期間

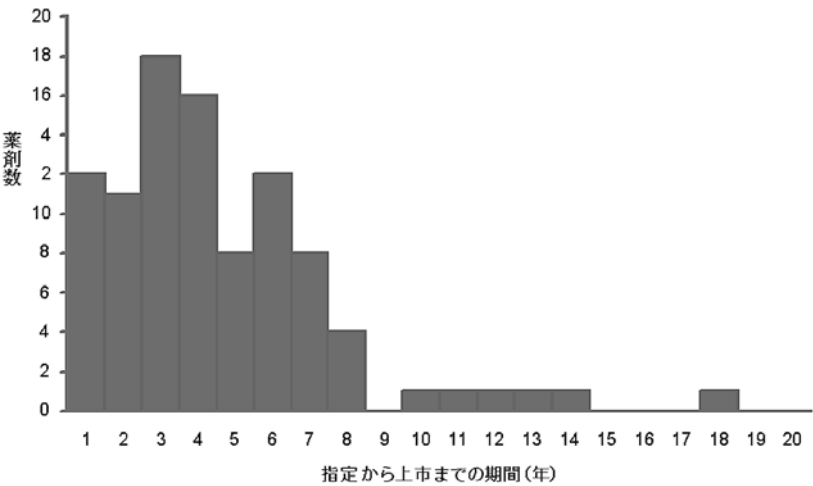


表4 開発タイプⅠの代表的企業

製薬企業	本社 国籍	売上世界 ランク (09)	オーファン 取得薬剤数 (オリジネーター)	製薬企業	本社 国籍	売上世界 ランク (09)	オーファン 取得薬剤数 (ライセンサー)
Pfizer	米国	1	7	協和発酵キリン	日本	54	6
Roche	スイス	7	7	Genesis Pharma	ギリシャ		6
Novartis	スイス	3	6	Pfizer	米国	1	4
Amgen	米国	14	4	Johnson & Johnson	米国	8	4
Celgene	米国	58	4	Roche	スイス	7	3
Genzyme	米国	44	4	GlaxoSmithKline	英国	5	3
sanofi-aventis	フランス	4	3	Ferrer	スペイン		3
				Swedish Orphan	スウェーデン		3

注1：売上世界ランクは、©2010 IMS Health IMS World Review による（転写・複製禁止）。

4）開発タイプⅠの95剤中77剤、約85%の薬剤は、最初にオーファン指定を受けた国/地域で最初に上市されている。

表5 開発タイプⅠの代表的薬剤

ブランド名	薬剤の属性	オリジネーター (本社所在地)	最初のオーファン 指定日(指定国)	指定効能	売上高 (M\$) (2009年)	2009年 ランク
レミケード	分子標的(抗体)	Johnson & Johnson (米国)	1995/11/14(米国)	中等及び重症クローン病	7,143	4
リツキサン	分子標的(抗体)	Biogen Idec (米国)	1994/06/13(米国)	非ホジキン B 細胞リンパ腫	6,959	5
エンブレル	分子標的(抗体)	Amgen (米国)	1998/10/27(米国)	多関節型若年性関節リウマチ	6,216	7
グリベック	分子標的(低分子)	Novartis (スイス)	2000/12/20(日本)	慢性骨髄性白血病	3,944	21
プログラフ	低分子	アステラス(日本)	1993/11/15(日本)	腎移植における拒絶反応の抑制	2,024	62
レプリミド	低分子	Celgene (米国)	2001/10/08(米国)	骨髄腫	1,706	70
アリムタ	低分子	Eli Lilly (米国)	2001/08/28(米国)	悪性胸膜中皮腫	1,706	71
トラクリア	低分子	Roche (スイス)	2000/10/06(米国)	肺動脈性高血圧	1,453	83
ベルケード	低分子	武田(日本)	2003/01/15(米国)	多発性骨髄腫	1,434	85
グラン	蛋白製剤	Amgen (米国)	1990/10/01(米国)	骨髄移植に伴う好中球減少症	1,414	88
スーテント	分子標的(低分子)	Pfizer (米国)	2005/04/19(欧州)	消化管由来の間葉系腫瘍	964	132
エクジェイド	低分子	Novartis (スイス)	2002/03/13(欧州)	鉄過剰症	652	174
サロミッド	低分子	Celgene (米国)	1995/05/01(米国)	免疫不全患者の再発性アフタ性口内炎	437	226
スプリセル	分子標的(低分子)	Bristol-Myers Squibb (米国)	2005/11/18(米国)	慢性骨髄性白血病	421	240
バイダザ	低分子	Celgene (米国)	2001/12/03(米国)	骨髄異形成症候群	387	251

注1：売上高とランクは、Pharma Future No.240、2010年6月号による。

大学などの研究機関由来のものであった。大手製薬企業が、積極的な企業買収等によってオーファン指定薬剤を獲得する姿勢が窺える⁵⁾。また、稀少疾病用医薬品に特化している Genesis Pharma やバイオ医薬品に強みを持つ協和発酵キリンがライセンス活動によって、多くのオーファン指定薬剤を獲得している(表4)。

(開発タイプⅠの代表的薬剤)

開発タイプⅠの15薬剤が、2009年の世界売上上位300位に入っている。これら薬剤の疾患領域をみ

ると、難治性の炎症性疾患やリンパ腫/血液癌が多く認められる。

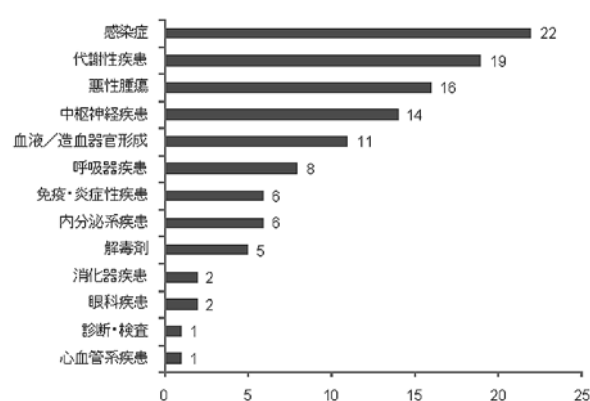
60億ドルを超える大型製品3剤は、いずれも1998年に上市された代表的な抗体医薬品である(レミケード、リツキサンとエンブレル)。その他、2001年(グリベック)と2006年(スーテントとスプリセル)に上市された代表的な低分子の分子標的薬剤もこの開発タイプⅠに属している(表5)。

開発タイプⅡの特徴

(指定疾患領域と効能)

開発タイプⅡの疾患領域では、開発タイプⅠにみられた悪性腫瘍のように突出した疾患領域は無いものの、感染症、代謝性疾患、悪性腫瘍、中枢性疾患が比較的多い(図9)。これら領域で多くオーファン指定を受けた効能として、感染症では、HIVを背景とした感染症(カリニ肺炎：4件、HIV：2件)が挙げられる。代謝性疾患では、ムコ多糖症、ゴーシェ病、ファブリー病、ウィルソン病⁶⁾などの遺伝性代謝疾患が全体の80%以上を占めている。これら遺伝性疾患に対する治療薬(例

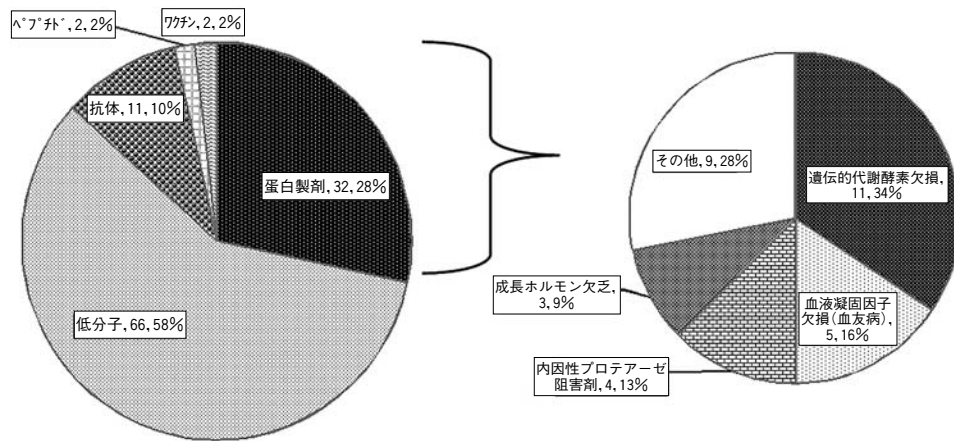
図9 開発タイプⅡの疾患領域



5) 企業別でみると、大半の薬剤がバイオテック由来の企業(例えば、Pfizer や Genzyme) もあれば、多くの薬剤が自社開発品の企業(Novartis や Roche など)もある。

6) ムコ多糖症は、ライソゾーム内の加水分解酵素の先天的欠損あるいは異常により、ライソゾーム内にムコ多糖の一種であるグリコサミノグリカンが蓄積する疾患。ゴーシェ病は、遺伝的要因によりグルコセレブロシダーゼが不足あるいは欠損により、肝臓、脾臓、骨などにグルコセレブロシドが蓄積する疾患。ファブリー病は、細胞内のライソゾーム酵素の一つであるα-ガラクトシダーゼの活性が欠損もしくは低下して生じる糖脂質代謝異常症。ウィルソン病は、銅が体内の各臓器、とくに肝、腎、中枢神経系、角膜を中心に付着する疾患。

図10 開発タイプⅡ薬剤の属性と蛋白製剤の効能



例えば、ファブリー病やゴーシェ病の酵素補充療法などは、疾患特異性が高い半面、効能の拡大が望めない典型的な開発タイプⅡの薬剤群である。悪性腫瘍では、血液癌が30%強を占めるものの、開発タイプⅠに比べ、リンパ腫を含めた固形癌の比率が高くなっている。中枢神経では、てんかん薬が4件、慢性疼痛が3件、多発性硬化症が3件認められる。その他、開発タイプⅡで比較的多くみられる効能としては、血友病（5件）、新生児呼吸窮迫症（3件）、小人症（3件）、再生不良性貧血、重症免疫不全、中枢性思春期早発症が、それ

ぞれ2件認められる。

（開発タイプⅡ薬剤の特性）

開発タイプⅡ薬剤の特徴の一つは、蛋白製剤が、他の開発タイプに比較して多い点である。蛋白製剤の内訳を詳細にみると、遺伝的代謝酵素欠損（11件、アデノシンデアミナーゼ欠損症、ムコ多糖症、ファブリー病、ゴーシェ病、糖原病Ⅱ型、スクラーゼ・イソマルターゼ欠損症）、血友病などの血液凝固因子欠損（5件）、内因性プロテアーゼ欠損（4件）、成長ホルモン欠乏（3件）関連疾患などに多くの蛋白製剤がオーファン指定されている。この

図11-1 開発タイプⅡにおいて最初にオーファン指定した国/地域

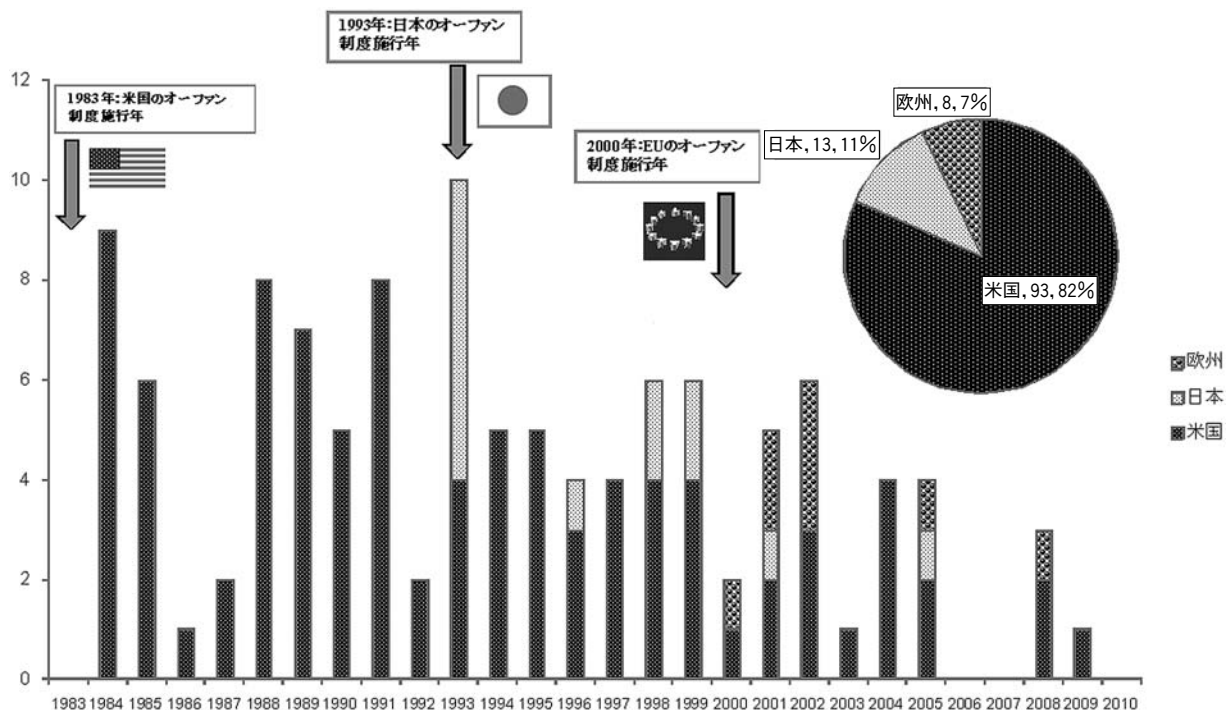
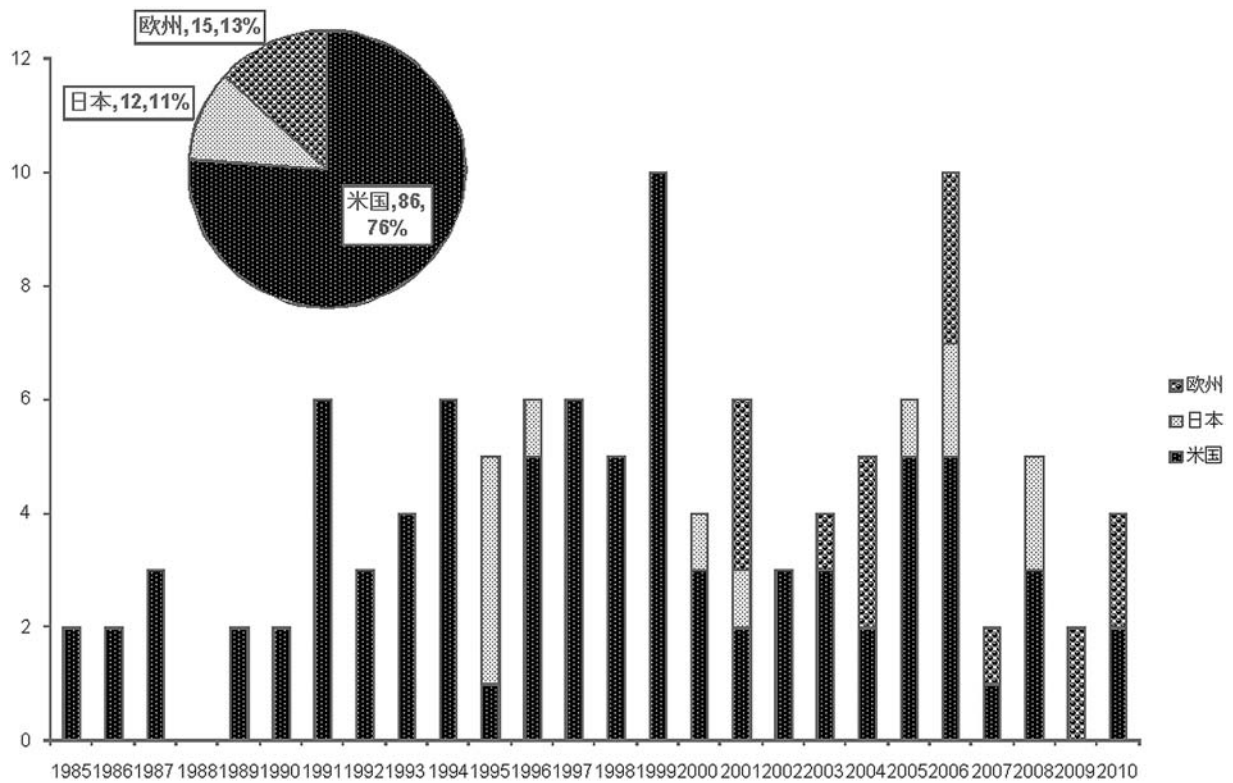


図11-2 開発タイプⅡにおいて最初に上市した国/地域

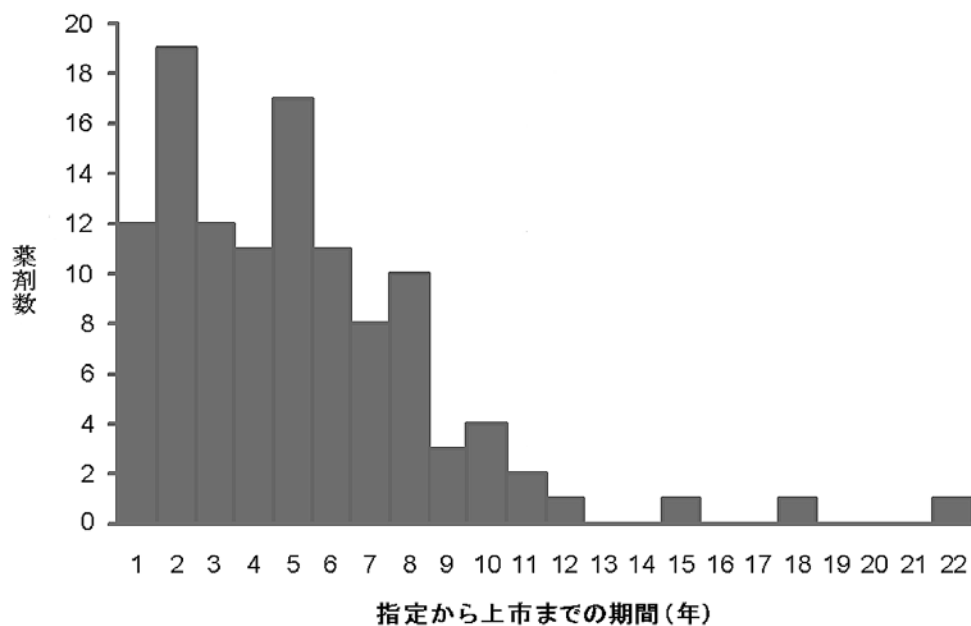


事は、開発タイプⅡに遺伝的欠損疾患が多く含まれ、その欠損蛋白の補充療法として組換え型蛋白製剤が用いられている事を意味している（図10）。（3極のオーファン指定と上市時期）

図11-1に、開発タイプⅡにおいて日米欧それぞれ

れが、最初にオーファン指定した年次別の薬剤数の推移を示した。3極に共通した特徴としてオーファン制度施行後の比較的早い時期にオーファン指定が集中する傾向が認められる。各極の年平均指定数をみると、日本が約0.8/年、米国が約3.4/

図12 オーファン指定から上市までの期間



年、欧州が約0.8/年で開発タイプⅡにおいても米国で最初にオーファン指定された薬剤が多い。最初に上市した国/地域においても、欧州での上市が最初のオーファン指定数に比べ若干多く認められるが、米国で上市された薬剤が圧倒的に多い⁷⁾。上市薬剤数を開発タイプⅠと比較すると、最近はやや低下傾向にある（図11-2）。

（オーファン指定から上市までの期間）

開発タイプⅡの薬剤がオーファン指定後に上市されるまでの期間は、開発タイプⅠに比べわずかに長い。指定から上市までの中央値は5年で、95%の薬剤は10年以内に上市されている（図12）。（開発タイプⅡの代表的製薬企業）

開発タイプⅡ薬剤のオリジネーターもタイプⅠでみられたようにビッグファーマや大手製薬企業が上位に名を連ねている。しかしながら、これら薬剤の特許権所有者を調べると、約65%の薬剤は、元来がバイオテックや大学発のものである⁸⁾。ライセンスをみると、Swedish Orphan、Genesis Pharm、Recordati やノーベルファーマといった稀少疾病に特化した製薬企業が、ライセンスによって多くの薬剤を獲得している。これは、超稀少疾病⁹⁾が多い開発タイプⅡの特性を反映した結果と言える（表6）。

（開発タイプⅡの代表的薬剤）

表7に、2009年の売上がトップ300に入る開発タイプⅡの薬剤をリストした。これら薬剤の疾患領域は、開発タイプⅠのような特定の領域に集中す

表6 開発タイプⅡの代表的企業

製薬企業	本社 国籍	売上世界 ランク (09)	オーファン 取得薬剤数 (オリジネーター)
Pfizer	米国	1	7
GlaxoSmithKline	英国	5	6
Genzyme	米国	44	5
Roche	スイス	7	4
sanofi-aventis	フランス	4	4
CSL	豪州	52	4
Endo Pharmaceuticals	米国	51	4
エーザイ	日本	19	4

製薬企業	本社 国籍	売上世界 ランク (09)	オーファン 取得薬剤数 (ライセンス)
Swedish Orphan	スウェーデン		5
Pfizer	米国	1	4
Genesis Pharma	ギリシャ		4
Orphan Australia	豪州		4
Recordati	イタリア		4
sanofi-aventis	フランス	4	3
Bayer	ドイツ	12	3
Paladin Labs	カナダ		3
ノーベルファーマ	日本		3

注1：売上世界ランクは、©2010 IMS Health IMS World Review による（転写・複製禁止）。

表7 開発タイプⅡの代表的薬剤

ブランド名	薬剤の属性	オリジネーター (本社所在地)	最初のオーファン 指定日 (指定国)	指定効能	売上高 (M\$) (2009年)	2009年 ランク
コバキソン	低分子	Yeda (イスラエル)	1987/11/09 (米国)	多発性硬化症	3,091	34
アボネックス	蛋白製剤	Biogen Idec (米国)	1994/06/13 (米国)	非ホジキン B 細胞リンパ腫	2,329	51
コージネイト	蛋白製剤	Roche (スイス)	1989/09/25 (米国)	血友病 A	1,273	103
サボキソン	低分子	Merck & Co (米国)	1994/07/28 (米国)	麻薬中毒	1,147	113
エブジコム	低分子	GlaxoSmithKline (英国)	1996/04/01 (日本)	HIV	870	141
センシバー	低分子	NPS Pharmaceuticals (米国)	2003/05/12 (米国)	副甲状腺癌患者の高カルシウム血症	793	157
セレザイム	蛋白製剤	Genzyme (米国)	1991/11/05 (米国)	ゴーシェ病	793	158
ベネフィクス	蛋白製剤	Pfizer (米国)	1994/10/03 (米国)	血友病 B	590	186
アロマシン	低分子	Pfizer (米国)	1991/09/19 (米国)	転移性ホルモン依存性乳癌	483	209
パルモザイム	蛋白製剤	Roche (スイス)	1991/01/16 (米国)	嚢胞性線維症	483	210
ファブラザイム	蛋白製剤	Genzyme (米国)	1988/01/19 (米国)	ファブリー病	430	233
マイオザイム	蛋白製剤	Genzyme (米国)	1997/08/19 (米国)	糖原病Ⅱ型	325	280

注1：売上高とランクは、Pharma Future No.240、2010年6月号による。

7) 開発タイプⅠ同様に、開発タイプⅡでも113剤中101剤、約89%の多くの薬剤は、最初にオーファン指定を受けた国/地域で最初に上市されている。

8) 但し、この傾向は、オリジネーターによって偏りがある。例えば、Genzyme、Roche や CSL では自社開発品の割合が高い。

9) 米国では、患者数が2万人以下の稀少疾病を超稀少疾病と呼んでいる。

る傾向は無く、多岐にわたっているが、遺伝性疾患や難治性疾患が多い点が特徴として挙げられる。開発タイプⅡに属する薬剤では、コパキソンやアポネックスを除いて、大型の製品と呼ばれるものは多くないが、超稀少疾病治療薬の中に、ライソゾーム蓄積病治療のさきがけとなったセレザイム、ファブラザイムやマイオザイムのように売上高が比較的大きい製品もある¹⁰⁾。

開発タイプⅢの特徴

(指定疾患領域と効能)

非オーファン疾患で先ず上市された開発タイプⅢの薬剤は、感染症や悪性腫瘍領域に多くのオーファン指定効能を獲得している(図13)。感染症の効能では、HIV感染が22件と最も多く、寄生虫病5件、マラリア3件が続く。悪性腫瘍では、血液癌と乳癌それぞれに4件、腎細胞癌3件の他、卵巣癌と骨肉腫に2件認められる(固形癌全体としては22件)。これら以外の領域で多くみられる効能

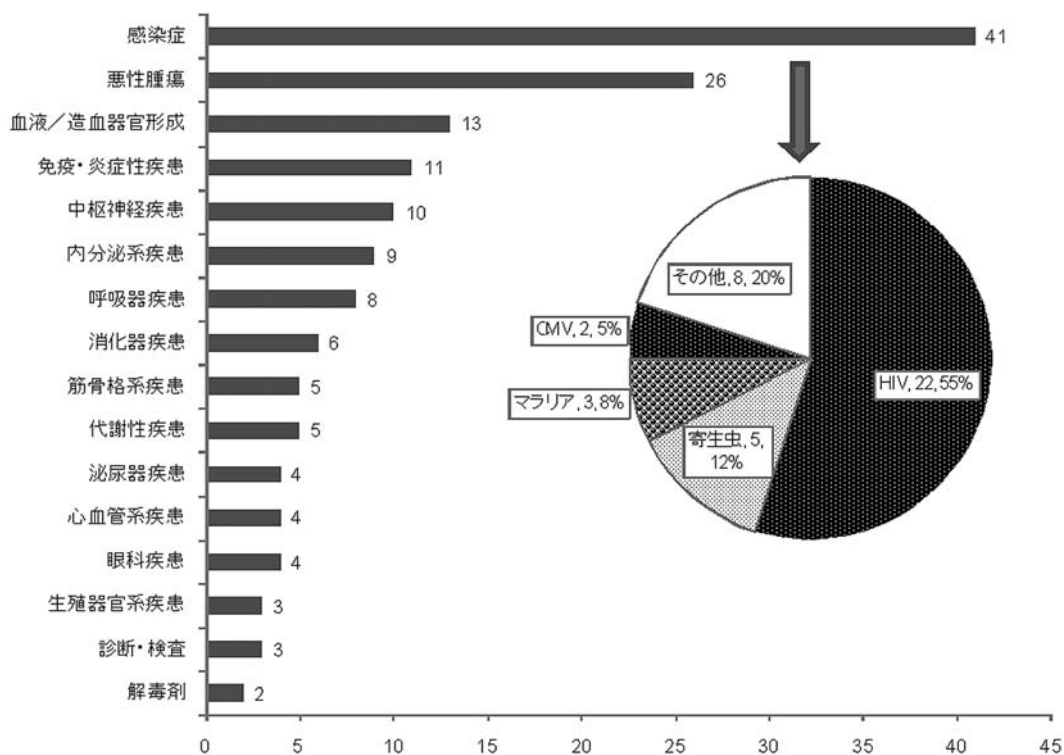
としては、血友病(6件)、成長ホルモン欠乏症関連(5件)、肺動脈性高血圧症(5件)、血栓症(4件)が挙げられる。

(非オーファンからオーファンの流れ)

次に、非オーファン疾患による上市からオーファン指定効能を取得する流れをみてみよう。

HIV感染症22件は、20件がHIV感染で上市され、2件がHIV以外の効能で上市されている。その20件のHIV剤は、全て米国で上市され、その後、日本において全ての薬剤がオーファン指定を受けている。米国では、1990年以降、HIV感染自体はオーファン指定の条件から外れたため、HIVプロテアーゼ阻害剤や逆転写酵素阻害剤などの多くのHIV治療薬は、米国で非オーファンとして上市されている。日本でオーファン指定を受けたHIV薬剤は、2件を除いて全て指定1年以内に日本で承認されている。寄生虫病やマラリアにおいても、オーファンドラッグ制度が無いが、あるいは施行前の国/地域で上市後に米国等でオーファン指定

図13 開発タイプⅢの疾患領域と感染症の効能



10) ゴーシェ病の世界の患者数は約5,000人、ファブリー病と糖原病Ⅱ型(ポンペ病)の罹患率は4万人に1人といわれており、いずれも超稀少疾病である。因みに、2010年7月に公開された映画「小さな命が呼ぶとき」は、2人の非典型的乳児ポンペ病の子供を持つ父親がとった並外れた手段と治療薬マイオザイムが開発されるまでの経緯を描いている。

されるケースがみられる。固形癌22件の場合、その20件は、固形癌として先ず非オーファンで上市された後¹¹⁾、その他の国/地域でオーファン指定

を受けている。しかも、その半数の11件は、他の癌種への効能拡大が図られている。血友病の6件は、主に欧州で同じ効能で上市後に米国を中心に

図14-1 開発タイプⅢにおいて最初に上市された国/地域

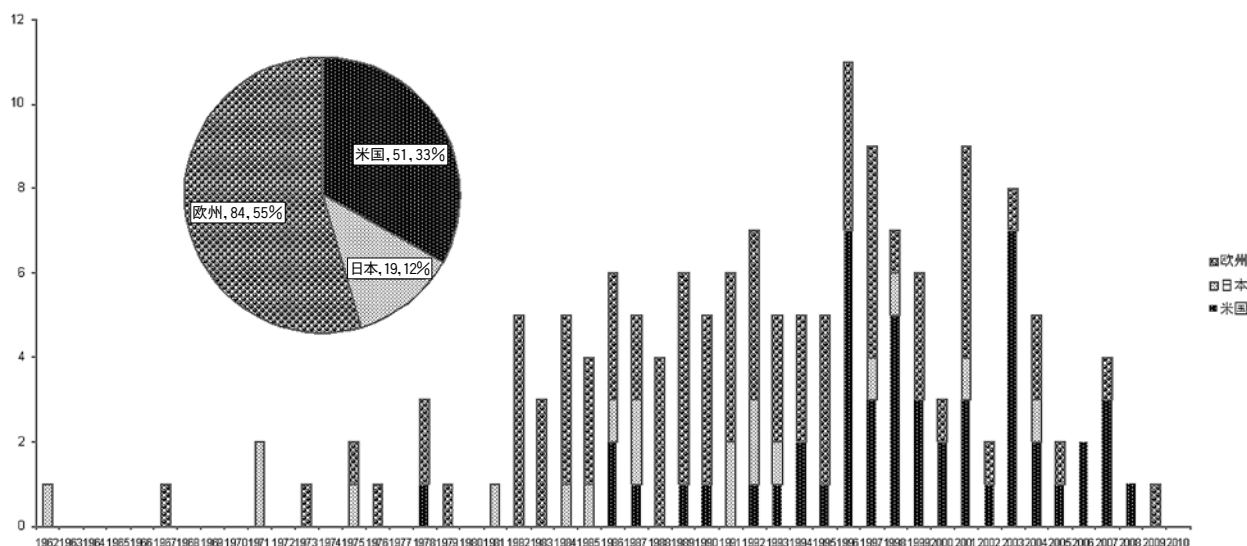
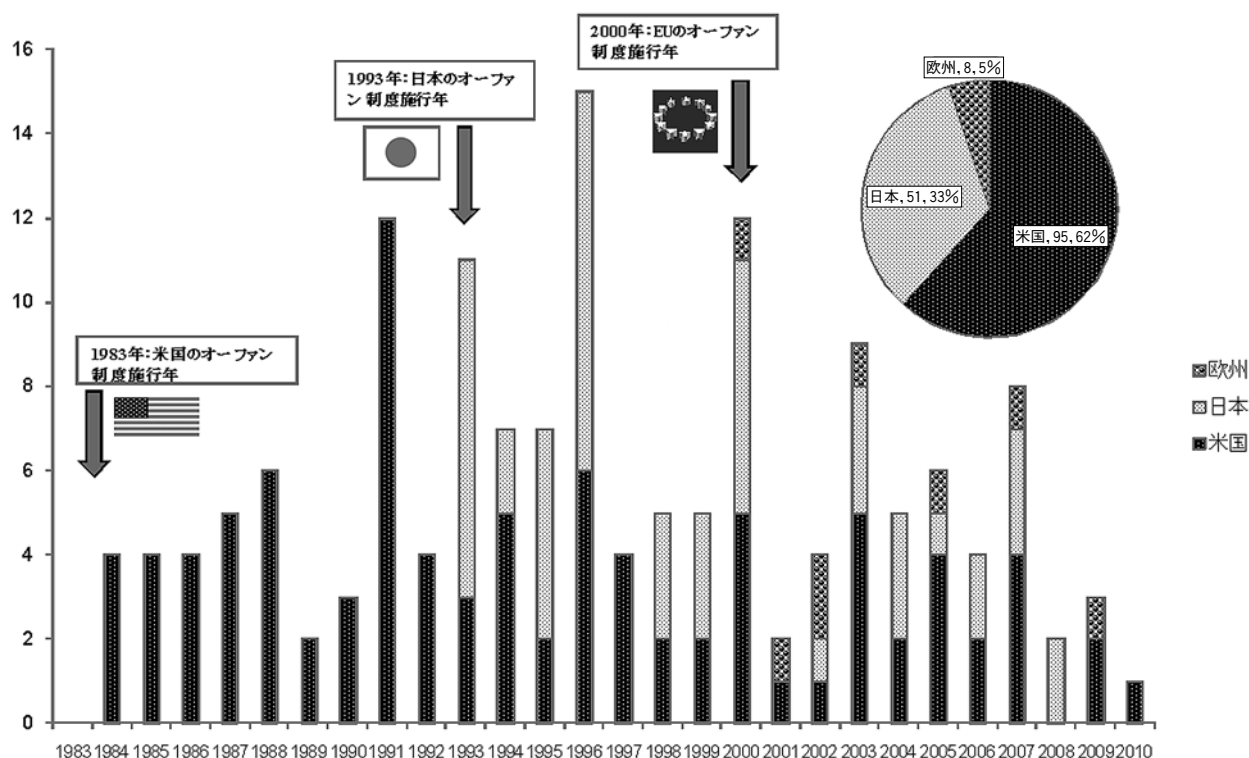


図14-2 開発タイプⅢにおいて最初にオーファン指定した国/地域



11) 最初に固形癌として上市した国/地域は、欧州が13件、米国7件、日本2件と欧州が多く、逆に最初にオーファン指定した国/地域は、米国が16件、日本が5件、欧州1件と米国が多い。

オーファン指定されている。成長ホルモン欠乏症関連5件と血栓症4件も血友病と同じパターンを示すが、その多くに効能拡大が認められる¹²⁾。一方、肺動脈性高血圧症5件については、末梢血管障害（2件）、勃起不全（2件）といった別の効能で上市された後に、オーファン指定を受けている。（開発タイプⅢの薬剤の上市状況）

開発タイプⅢにおいて、最初に非オーファンとして上市された国/地域を時系列にみると、1980年前半から1990年代後半までに欧州で上市された薬剤が多い。これは、欧州では2000年までオーファンドラッグ制度が施行されていなかったために、稀少疾病でも非オーファンで上市されていたことによる。1993年以前に日本で上市された薬剤が、比較的多いのも同様の理由による（図14-1）。

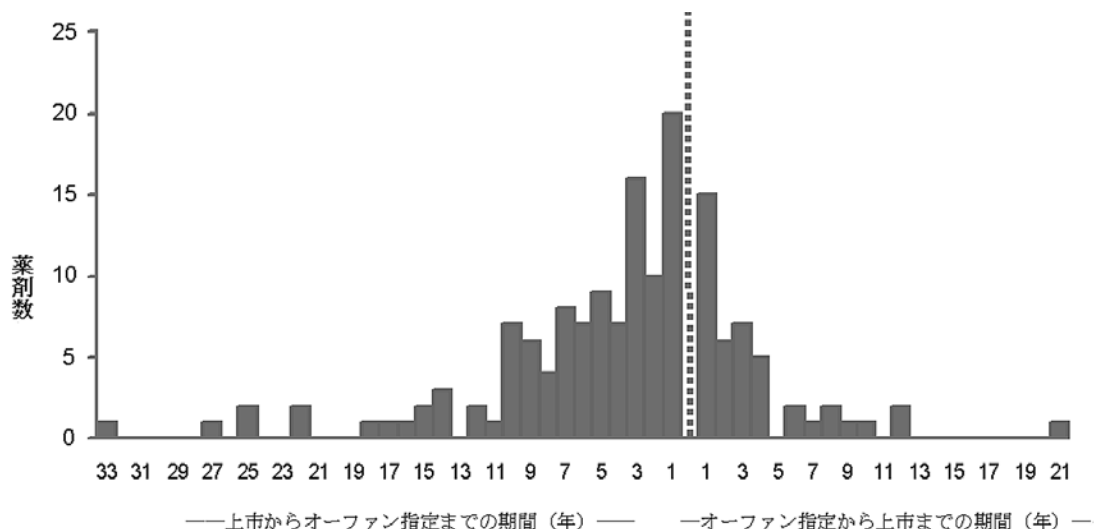
開発タイプⅢにおいて最初にオーファン指定された国/地域をみると、日本において、開発タイプⅠ、Ⅱに比べ、多くのオーファン指定が出されている（図14-2）。これは、上述したように、1995年以降に米国で上市された多くの HIV 薬が、日本においてオーファン指定を受けたことによる¹³⁾。（上市時期とオーファン指定の間隔）

図15は、オーファン指定年を起点として、非オー

ファンで上市されてからオーファン指定を受けるまでの期間とオーファン指定から非オーファンで上市されるまでの期間を横軸にして、該当する薬剤数をプロットしたヒストグラムを示している。これをみると、非オーファンで上市後にオーファン指定を獲得した薬剤は全体の7割強にのぼり、その約6割の薬剤は、非オーファンで上市後5年以内にオーファン指定を受けていることがわかる。一方、オーファン指定後に非オーファンで上市された約3割の薬剤は、オーファン指定後4年以内に約8割の薬剤が非オーファンで上市されている。これらの事から、開発タイプⅢの多くの開発企業は、非オーファンで上市後、戦略的にオーファン効能を取得することによって、新規市場開拓や効能拡大を強力に推進していることが窺える。（開発タイプⅢの代表的製薬企業）

開発タイプⅢの薬剤を開発している代表的企業を表8にまとめた。オリジネーターとライセンサーともビッグファーマと大手製薬企業が多く、薬剤を開発している。オリジネーター上位7社の上市60薬剤についてみると、自社開発品は30薬剤で、残りは、企業買収や大学からの導入によるものである¹⁴⁾。

図15 非オーファン上市時期とオーファン指定の間隔



12) 成長ホルモン欠乏症関連では、外胚葉異形成症、非ウイルス性肝炎、悪液質やブラダー・ウィリー症候群への効能拡大が、血栓症では、電撃性紫斑病や再還流障害などの血栓症効能のセグメント化による効能拡大が図られている。

13) 開発タイプⅢにおいて米国で最初に上市された51件中に HIV 感染症が20件も占めている。

14) Novartis、GlaxoSmithKline と Eli Lilly では自社開発品が多い。

表 8 開発タイプⅢの代表的企業

製薬企業	本国籍	売上世界 ランク (09)	オーファン 取得薬剤数 (オリジネーター)	製薬企業	本国籍	売上世界 ランク (09)	オーファン 取得薬剤数 (ライセンス)
Novartis	スイス	3	12	Pfizer	米国	1	14
Pfizer	米国	1	10	GlaxoSmithKline	英国	5	12
GlaxoSmithKline	英国	5	9	Merck & Co	米国	2	11
Merck KGaA	ドイツ	23	7	sanofi-aventis	フランス	4	10
Roche	スイス	7	7	Abbott	米国	10	7
Eli Lilly	米国	9	5	Bristol-Myers Squibb	米国	16	7
Johnson & Johnson	米国	8	5	第一三共	日本	17	7
sanofi-aventis	フランス	4	5	Roche	スイス	7	6
				Swedish Orphan	スウェーデン		6

注 1：売上世界ランクは、©2010 IMS Health IMS World Review による（転写・複製禁止）。

表 9 開発タイプⅢの代表的薬剤

ブランド名	薬剤の属性	オリジネーター (本社所在地)	最初のオーファン 指定日 (指定国)	指定効能	売上高 (M\$) (2009年)	2009 ランク
アバスタチン	分子標的(抗体)	Roche (スイス)	2003/11/06(米国)	腎細胞癌	5,994	8
ヒューミラ	分子標的(抗体)	AstraZeneca (英国)	2005/03/08(米国)	若年性関節リウマチ	5,560	9
ハーセプチン	分子標的(抗体)	Roche (スイス)	1999/08/25(日本)	HER 2 過剰発現が確認された転移性乳癌	5,073	12
ルセンティス	分子標的(抗体)	Roche (スイス)	2006/03/10(日本)	加齢黄斑変性症	2,386	49
レビフ	蛋白製剤	Merck KGaA (ドイツ)	1992/12/02(米国)	CD 4 + T 細胞が200/mm ³ 以下の症候性 AIDS	2,203	55
アービタックス	分子標的(抗体)	Eli Lilly (米国)	2000/07/03(米国)	EGF 受容体を発現している頭頸部癌	2,073	59
アクトネル	低分子	Warner Chilcott (英国)	2006/06/09(日本)	骨ペーজেット病	2,030	61
バイアグラ*	低分子	Pfizer (米国)	2003/12/12(欧州)	肺動脈性高血圧	1,892	65
セルセプト	低分子	Roche (スイス)	1994/07/01(日本)	腎移植後の難治性拒絶反応	1,518	77
ゾメタ	低分子	Novartis (スイス)	2000/08/18(米国)	悪性腫瘍による高カルシウム血症	1,469	81
レイアタツツ	低分子	Novartis (スイス)	2003/08/01(日本)	HIV	1,401	90
カレトラ	低分子	Abbott (米国)	2000/09/20(日本)	HIV	1,366	91
ジェムザール	低分子	Eli Lilly (米国)	1996/04/01(日本)	脾癌	1,362	92
ノボセブン	蛋白製剤	ZymoGenetics (米国)	1988/06/06(米国)	血友病 A、B、ヴォン・ヴィレブランド病	1,362	93
エビスタ	低分子	Eli Lilly (米国)	2005/07/14(米国)	閉経後の乳癌リスクの軽減	1,316	96
トバマックス	低分子	Johnson & Johnson (米国)	1992/11/25(米国)	レノックス-ガスト-症候群	1,167	109
サンドスタチン	合成ペプチド	Novartis (スイス)	1998/08/24(米国)	先端巨大症	1,155	110
サンディミューン	低分子	Novartis (スイス)	1993/11/15(日本)	重症再生不良性貧血	919	136
ジェノトロピン	合成ペプチド	Pfizer (米国)	1994/09/06(米国)	成人の成長ホルモン分泌低下	887	140
ノルディトロピン	蛋白製剤	Novo Nordisk (デンマーク)	1987/07/10(米国)	GH 分泌が不十分な小児の成長障害	848	145
ガムネックス	蛋白製剤	Talecris Biotherapeutics(米国)	2004/07/27(米国)	慢性炎症性脱髄性多発神経炎	826	150
ラミクタール	低分子	GlaxoSmithKline (英国)	1995/08/23(米国)	レノックス-ガスト-症候群	796	155
アイセントレス	低分子	Merck & Co (米国)	2007/11/26(日本)	HIV	752	161
ゴナールエフ	蛋白製剤	Merck KGaA (ドイツ)	1988/12/21(米国)	性腺機能低下症	697	167
ビリアード	低分子	Gilead Sciences (米国)	2003/12/12(日本)	HIV	668	171
ヒューマトロープ	蛋白製剤	Eli Lilly (米国)	1990/05/08(米国)	ターナー症候群の小人症	449	222

* 肺動脈性高血圧薬としては、ブランド名レバチオとして販売されている。

注 1：売上高とランクは、Pharma Future No. 240、2010年 6 月号による。

(開発タイプⅢの代表的薬剤)

開発タイプⅢの薬剤中に売上高10億ドルを超える薬剤が17もあり、その中に50億ドルを超える大型の抗体医薬品が3剤含まれている。治療領域と

しては、悪性腫瘍、難治性の炎症性疾患や遺伝性疾患など多岐にわたる。HIVとして日本でオーファン指定された薬剤4剤が売上上位300位以内にランクインしている（表9）。

超稀少疾病

日米欧のオーファンドラッグ制度の下、製薬企業は、それぞれの開発・製品戦略に基づき、多くの稀少疾病用医薬品を世に出している。中には、売上額が50億ドルを超える抗体医薬品もあるが、大半の稀少疾病用医薬品の売上額は大きくない¹⁵⁾。

最新の Nature Review 誌によると、米国では、オーファン指定された稀少疾病のオーファンドラッグ数とその疾患罹患者数に逆相関がみられ、患者数が1万人以下の超稀少疾病に最も多くの稀少疾病用医薬品が承認されている¹⁶⁾。この事は、稀少疾病用医薬品開発会社が、稀少疾病の中でも比較的患者数の多い疾患を選んで薬剤開発を実施しているのではなく、実際は、未充足ニーズが高く、超稀少疾病と呼ばれる疾病に対して、製薬企業が果敢に挑戦している姿を彷彿させるが、別の見方をすれば、稀少疾病の大半が超稀少疾病であることの単なる裏返しに過ぎないとも言えなくもない。

超稀少疾病の一例として、鎌状赤血球病という遺伝性疾患について考えてみたい。鎌状赤血球は、正常赤血球に比べ、酸素運搬能は劣るが、マラリア感染に対して抵抗性を示す¹⁷⁾。鎌状赤血球は、重篤な溶血性貧血を引き起こす疾病原因である一方で、マラリアが蔓延している熱帯地帯においては、幼児の悪性マラリアによる死亡率の低下に貢

献してきた。生物は、将来の外部環境変化に備え、時と場合によっては、疾病に繋がる遺伝集団が形成される危険性があるにも拘わらず、敢えて、均一性よりも多様性を戦略として選択してきた¹⁸⁾。鎌状赤血球病のような遺伝性の稀少疾病も、ヒトにおける多様性の営みの一環として理解する必要があり、同時に、今一度、このような観点から超稀少疾病に対して真摯に向き合い、且つ、分かち合う姿勢が重要であろう¹⁹⁾。

今回分析対象とした362薬剤の対象疾患をみると、血液癌や HIV 感染症など、ある特定の疾患に偏る傾向があり、その疾患対象数は、多くの稀少疾病の病因が未だ不明であるとはいえ、全稀少疾病数には遥かに及ばないことも紛れもない事実である。今後、これまで顧みられなかった稀少疾病に対しても、産官学の連携下に継続的な研究開発を実施し、稀少疾患患者にとって福音となる革新的な医薬品を一日も早く届けることが製薬企業の責務と言えよう。

現在、オーファン指定を受けた400以上の多くの化合物が臨床開発初期から申請・承認段階にある。次回、これら開発品を精査し、稀少疾病に対する製薬企業の開発動向を明らかにすると共に、政府やアカデミアの稀少疾病に対する取り組みや課題を採り上げる予定である。

15) 一つの稀少疾病のみを効能とする開発タイプⅡの約90%の薬剤は、売上ランク300位以下である。

16) M. Miles Braun *et al*, Emergence of orphan drugs in the United States : a quantitative assessment of the first 25 years *Nature Reviews/Drug Discovery* **9**, 519-522 (2010)

17) 11番染色体にあるヘモグロビン β 鎖の第6番目のアミノ酸置換(グルタミン酸がバリリンに変わる)による突然変異が原因である。鎌状赤血球は、短時間で溶血するため、マラリア原虫が増殖できないので、マラリア発症に抵抗性を示す。従って、そのヘテロ接合体は、その遺伝子の非保有者に比べ、マラリア感染による幼児死亡率が低く、マラリア蔓延地域では、生存的な優位性を持つ。しかし、ホモ接合体は、重篤な溶血性貧血症状を示し、感染の併発、多発性肺血栓や血管閉塞が原因で成人前に死亡する場合が多い。

18) 主要組織適合抗原に認められる遺伝子多型は、その典型的な事例である。

19) 幸いにも、今回の分析対象薬剤において、鎌状赤血球病を対象とした5件の薬剤がオーファン指定を受け、うち3件が現在臨床開発段階にある。更に、米国では、罹患者数がゼロの疾患、例えば熱帯病やテロ対策用薬剤などの6薬剤がオーファン指定されていること¹⁶⁾は興味深い。

バイオマーカーを利用した臨床試験の動向について

医薬産業政策研究所 主任研究員 林 邦彦

バイオマーカーは、動物またはヒトでの生理学的過程、薬理学的過程、もしくは疾病の過程を反映する測定可能な特性と定義されている¹⁾。広義には身長、体重、血圧、臨床検査値などが含まれ、これまでも医薬品開発に長年使用されてきたが、ヒトゲノムの解読に伴い、疾患の発症等を反映する遺伝子レベルでのバイオマーカーの利用が可能となってきた。バイオマーカーの利用により、医薬品開発の不確実性低下と開発効率の向上、安全性の向上、医薬品のより迅速な患者への提供、より多くの情報に基づいた治療法の決定、更には個別化医療の実現などに役立つことが期待されている。

バイオマーカーは幾つか種類がある。安全性・毒性マーカー(非臨床、臨床試験において薬物の毒性を評価するためのマーカー、非臨床の腎毒性を予測する Kim-1 やイリノテカンの副作用発現に関連する UGT1A1 など)、スクリーニングマーカー(疾患に関連する特定の標的分子、トラスツマブにおける HER2 の測定など)、代理マーカー(真のエンドポイントを代替できるバイオマーカー、HIV 感染における CD4 陽性リンパ球数とウイルス量など)、予後マーカー(真のエンドポイ

ントを予測するためのマーカー、パニツムマブにおける K-ras 変異の測定など)、等が存在する。バイオマーカーを医薬品の開発、あるいは患者の状態に応じた適切な治療の選択に利用するためにはバイオマーカーが臨床的に意味のあるものであることを確認・検証する必要がある。その確認・検証はヒト検体におけるバイオマーカーの発現とそのヒトでの治療効果などのデータとの相関を分析することで行われる。特に代理マーカーや予後マーカーなどの検証には、臨床試験が必要である。

これまでバイオマーカーに関して特許数の増加は報告されていたが²⁾、臨床試験での利用については明らかにされていなかったため、今回検討を行った。

バイオマーカー関連臨床試験の全体像

ClinicalTrials.gov³⁾に登録されている臨床試験について“biomarker”をキーワードとして含むものを検索したところ、2002年から2009年の間に開始された試験として5,758試験がヒットした。これらを「バイオマーカー関連臨床試験」と定義し、その動向について分析を行った^{4),5)}。

1) <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/default.htm> 参照

2) 医薬産業政策研究所、「バイオマーカー関連研究分野の特許出願動向からみた創薬プロセスの効率化に向けた日本の課題」リサーチペーパー・シリーズ No.46 (2009年10月)

3) 米国国立衛生研究所(NIH)等により運営・管理されている臨床試験登録システム。<http://www.clinicaltrials.gov/>参照。

4) 試験開始日が登録されていない場合は試験登録日(first received)を開始日と読み替えた。

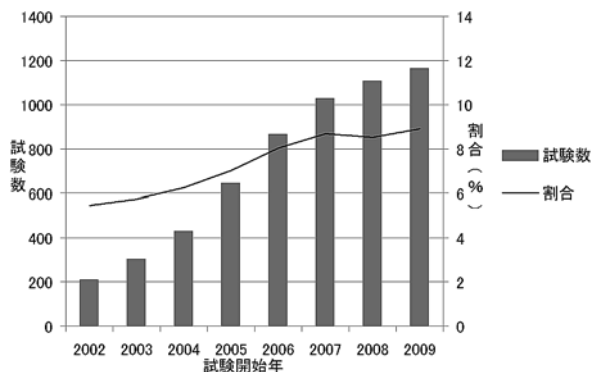
5) 今回の分析は ClinicalTrials.gov に登録されている試験をベースにしているため、登録バイアスが考えられる。一つは実際にはバイオマーカーの測定がおこなわれているが、バイオマーカーとして記載されていないもの、もう一つは他のデータベースに登録しているが ClinicalTrials.gov には登録していないものが考えられる。前者に関しては個別に判断することが不可能なので考慮しなかったが、後者に関しては他の臨床試験登録データベース(JAPIC 及び UMIN)で確認を行ったところ、日本の大学で実施されている試験で ClinicalTrials.gov に登録されていないものがあった。しかし、バイオマーカーの関連する試験数は多くないため(43試験)、分析結果に与える影響は大きくないと考え、今回の解析対象に含めなかった。

まず、バイオマーカー関連臨床試験数の経時的な変化を分析したところ増加傾向にあり、また、同期間の全臨床試験に占めるバイオマーカー関連臨床試験の割合も増加していることが明らかとなった（図1）。次にこれらの試験を登録されている試験のフェーズ別に集計した（図2）⁶⁾。いずれの開始年度においてもフェーズⅡ試験の数が最も多く、調査対象期間の総数で1,654試験であった。次いでフェーズⅠ（763試験）、フェーズⅢ（611試験）、フェーズⅣ（515試験）と続いた。また、これらの試験を同期間の各フェーズ試験全数に対する割合で見たところ、フェーズⅢ、フェーズⅣでは4～6％で一定に推移していたが、フェーズⅠ、フェーズⅡは期間中はほぼ一貫して割合が上昇しており、2007年以降はフェーズⅠ、Ⅱのうち10％以上でバイオマーカーが組み込まれていた。医薬品開発効率化、あるいはバイオマーカーの開発のため、バイオマーカーを組み込んだフェーズⅠ、Ⅱ試験の割合が増加してきているものと推察される。しかし、フェーズⅢ試験の割合はまだそれほど増えていない。これはバイオマーカーを用いてもフェーズⅢを実施できる医薬品の数が増えていない、あるいはバイオマーカー自体の有効性が検証されるバイオマーカーの数が増えていないためと考えられる。

スポンサーの地域別に分類したところ、米国のスポンサーによる試験数が最も多く、次に欧州のスポンサーによる試験が多い（図3）。日本のスポンサーによる試験は総数でも113試験と全体の2.0％しかなく、欧米と比べて極めて少ない状況である。これらを更にフェーズ別に集計した（図4～6）。米国ではフェーズⅡ試験数が多く、また近年はフェーズⅠ試験数の増加も著しい。開発の早期段階から、開発効率化のためのバイオマーカーの利用する取り組みが進んできているためと考えられる。欧州ではフェーズⅡ試験数の増加が認められるものの、その他のフェーズ試験数に顕著な変化は認められない。また、日本の試験数には一定の傾向が認められない。米国におけるバイオマ-

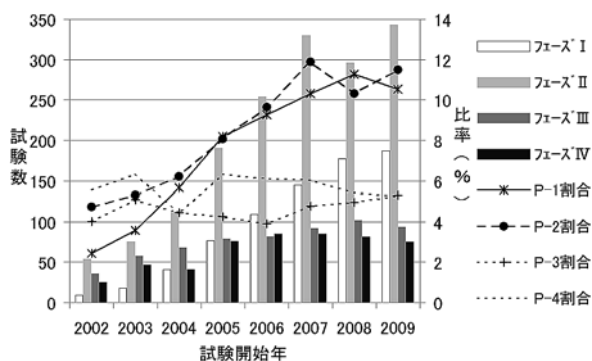
ーカー開発の強化、更にバイオマーカーを開発の早期から利用していこうとする傾向が見て取れる。

図1 バイオマーカー関連臨床試験の推移



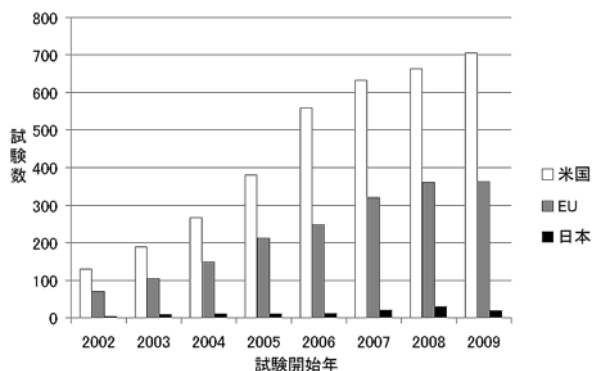
出所：ClinicalTrials.govをもとに作成(2010年6月1日時点)

図2 フェーズ別試験の推移



出所：図1に同じ

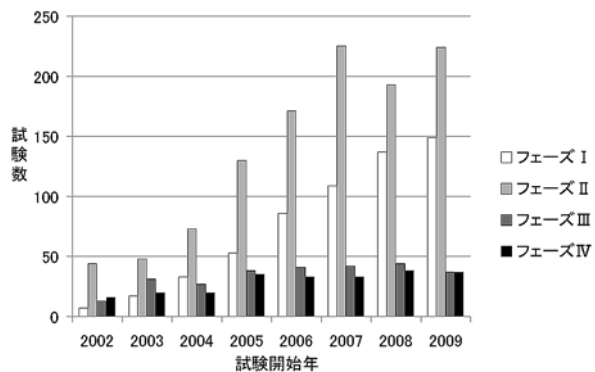
図3 スポンサー国別試験数



出所：図1に同じ

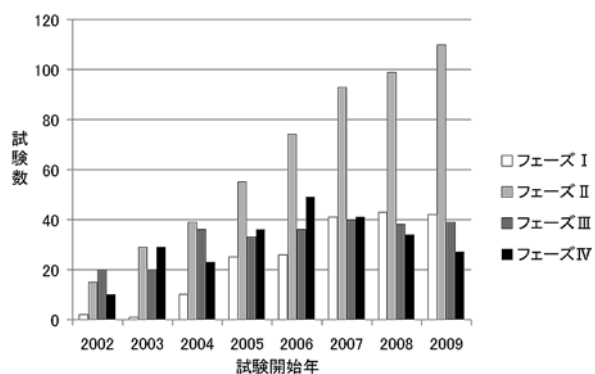
6) フェーズ情報は5,758試験中3,543試験(61.5%)で登録されており、フェーズ0はフェーズⅠに、フェーズⅠ/ⅡはフェーズⅡに、フェーズⅡ/ⅢはフェーズⅢに読み替えて集計した。

図4 米国スポンサーのフェーズ別試験数



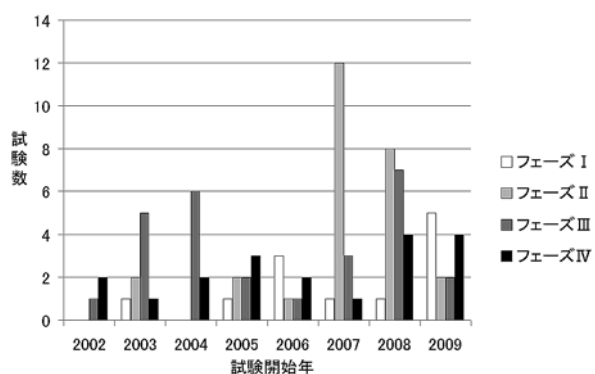
出所：図1に同じ

図5 欧州スポンサーのフェーズ別試験数



出所：図1に同じ

図6 日本スポンサーのフェーズ別試験数

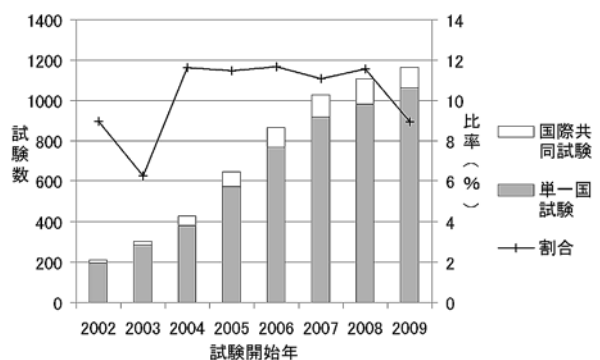


出所：図1に同じ

バイオマーカー関連臨床試験の国際共同試験

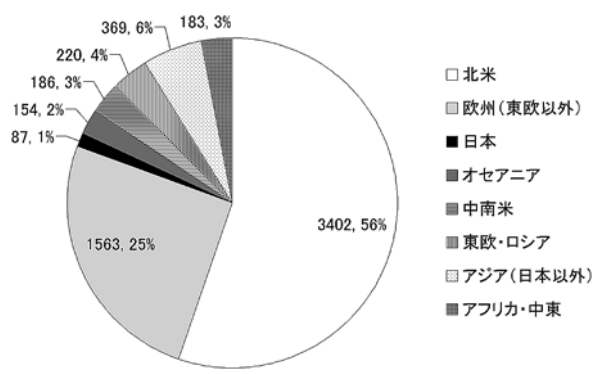
近年は国際共同試験が増加してきていることが報告されているが⁷⁾、バイオマーカー関連臨床試験における国際共同開発の実施状況についても調査した(図7)。2005年に国際共同試験の占める割合は30%近いとの報告があるが⁸⁾、バイオマーカー関連臨床試験における国際共同試験は総数で609試験、11%であった。また、経時的にみても試験数は増加傾向だが、試験全体に占める割合はほとんど変化しておらず、国際共同試験はあまり実施されていないことが明らかとなった。

図7 国際共同試験の推移



出所：図1に同じ

図8 実施国の分布



出所：図1に同じ

7) 医薬産業政策研究所,「増加する国際共同治験と新興国の位置付け－実施国・実施企業の分析－」政策研ニュース No.26 (2008年12月)

8) SW Glickman et. al. Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. N Engl J Med 2009 ; 360 : 816-23.

これはバイオマーカーの開発において、検査方法のバリデーションを行う施設が限られているなど、ロジスティックス上の制約を受けることが背景にあると推察される。また、実施国に関しては欧米が全体の80%を占めており、経時的に見てもこの割合に大きな変化はなく、通常の臨床試験で認められているような欧米以外での試験の増加傾向、すなわち新興国で試験の増加傾向は認められなかった（図8）。

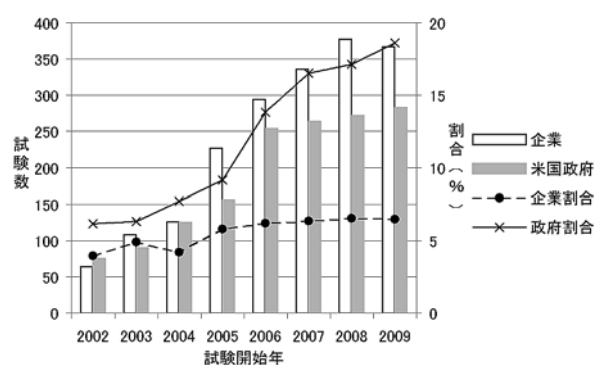
バイオマーカー関連臨床試験のスポンサー

最後にバイオマーカー関連臨床試験のスポンサーを政府・企業別に集計した。データベースの登録情報により、企業（日米欧の企業を含む）、米国政府（NIH等の政府機関）で集計を行った（図9）。企業スポンサーの試験数の方が、米国政府（NIH等の政府機関）スポンサーの試験数に比べて多い。しかし、同時期に実施された企業スポンサー試験全体に占めるバイオマーカー関連臨床試験の割合は5%前後でそれほど増加していないが、米国政府スポンサーの試験全体に占めるバイオマーカー関連臨床試験の割合は増加し続けており、2009年では18.6%の試験にバイオマーカーが組み込まれている。

企業スポンサーの試験を、更に企業の国籍を調査して分類したところ、米国企業の実施する試験が最も多く、欧州企業、大きく離れて日本企業と続いた（図10）。

ECや欧州各国政府がスポンサーとなっている試験の数は明確ではないが、試験総数から米国政府や各国企業がスポンサーとなっている試験数を差し引いた数から推定すると、欧州企業と同程度の試験をスポンサーしていると考えられる。試験数の比較では米国政府がスポンサーとなっている試験数が最も多く、バイオマーカーの開発における米国政府の貢献度の大きさが明らかとなった。

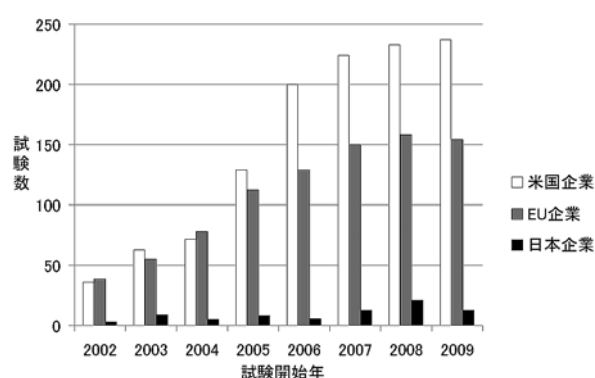
図9 スポンサー主体別の試験数



注1：企業割合、政府割合はそれぞれ企業、政府がスポンサーとなった全試験に対するバイオマーカー関連臨床試験の割合

出所：図1に同じ

図10 スポンサー企業の国籍別試験数



出所：図1に同じ

まとめ

バイオマーカーは医薬品の安全性の向上、より迅速な患者への提供、より多くの情報に基づいた治療法の決定、個別化医療の実現などに役立つことが期待されている。そのためには多くのバイオマーカーの探索と開発、臨床での検証が重要となる。今回の分析で明らかになったように、バイオマーカーを用いた臨床試験は増加しているが、その多くがまだ探索・検討の段階であり、検証が済んで臨床応用できるようになったバイオマーカーはまだ多くない。しかし、開発は着実に進捗しており、将来的には個々の患者の状態に応じた安全かつ有効な治療が受けられる個別化医療の実現に向けて、着実に進歩していると考えられる。ただし、バイオマーカー開発の取り組みは国による差が大きいことが明らかとなった。

バイオマーカー開発において米国が果たす役割は非常に大きいことが改めて明らかとなった。特に米国では政府がバイオマーカーの開発を強力に推し進めているといえる。FDA は2006年に提唱したクリティカルパスリサーチのオポチュニティーリストに基づいてバイオマーカーの開発を進めており、様々な成果が上がっている。また、NIH、FDA、PhRMA 参加企業などが共同出資している The Biomarkers Consortium でも様々な共同研究がおこなわれている⁹⁾。このように政府が積極的に開発を推し進めている理由は、一部のバイオマーカーに関しては個別の医薬品開発ではなく、医薬品開発全体に対して利益があり、そのようなバイオマーカーの開発に関しては国で取り組んだ方が、より安全で有効な医薬品を早期に患者に提供することが可能となるなど、国益にかなうと考えられるからである。このため、バイオマーカーの開発に大きく予算が充てられている。NIH の2009年度のバイオマーカーに関連する予算は約25億ドルであった¹⁰⁾。これは NIH で取りまとめているライフサイエンス関係の2009年度予算約295億ドルの約8%を占める。

欧州においても米国と同様、政府の関与する取り組みが存在する。IMI (Innovative Medicines Initiative : EC と EFPIA による Joint Technology Initiative) が医薬品開発のボトルネックを解消するための技術開発を支援しており、2008年に支援が決定した研究課題15のうち8つがバイオマーカー関連のものであった¹¹⁾。IMI では2008年からの5年間で EC と EFPIA で合わせて20億ユーロを支出し、研究を行う予定となっており、バイオマ

ーカー開発にも相応の投資がされると考えられる。

日本では今年6月に閣議決定された新成長戦略の中でライフイノベーションによる健康大国戦略が示され、そこで革新的新薬・医療機器等の開発・実用化が謳われている。厚生労働省科学研究費では創薬基盤推進研究経費として創薬バイオマーカー探索研究経費などバイオマーカー関連の研究開発を助成しているが、2009年度の厚生労働科学研究費のうち、バイオマーカーに関連する予算は約42億円であった¹²⁾。またこの中には臨床試験に関連したものはほとんどなく、欧米とは非常に大きな違いがある。

また、もう一つの開発の担い手である企業に關しても欧米企業と日本企業では取り組みに大きな差がある。参考までに2009年の研究開発費の総額でみたところ、米国企業は458億ドル、欧州企業は260億ユーロ、日本企業は1兆3,271億円を支出していた¹³⁾。研究開発の投資規模では欧米企業と日本企業の格差は4倍程度であるのに対し、バイオマーカー関連臨床試験数では10倍以上の格差があることから、日本企業のバイオマーカーの開発がそれほど活発でないことが窺える。

このように、日本では企業、政府ともにバイオマーカー開発への取り組みはまだ不十分である。患者個人の体質に合ったより安全で有効な画期的医薬品の迅速な提供のためには、バイオマーカーは不可欠な要素である。バイオマーカーの利用に關しても海外とのラグが生じないようにするためには、海外との共同研究や、バイオマーカーに關する民族差の有無の研究などを積極的に進める必要がある。

9) <http://www.biomarkersconsortium.org/images/stories/docs/adiponectin624pr.pdf> 参照

10) NIH の研究開発データベース (<http://report.nih.gov/index.aspx>) で2009年に実施されたものを“marker or biomarker”でキーワード検索を行い、それらに支出された研究費を集計した。

11) http://www.imi.europa.eu/calls-01_en.html 参照

12) 厚生労働省科学研究成果データベース (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/>) で「マーカー」をキーワードとして検索を行い、研究年度が2009年度のものの研究費を集計した。また、参考までに文部科学省の科学研究費助成金データベース (<http://kaken.nii.ac.jp/>) で「バイオマーカー」をキーワードに検索を行ったところ、2009年度の分配額総計は約2億円であった。

13) 日本企業は日本製薬工業協会所属26社、米国企業は PhRMA 所属企業、欧州企業は EFPIA 所属企業の研究開発費。数値は各団体から発表されているものを用いた。

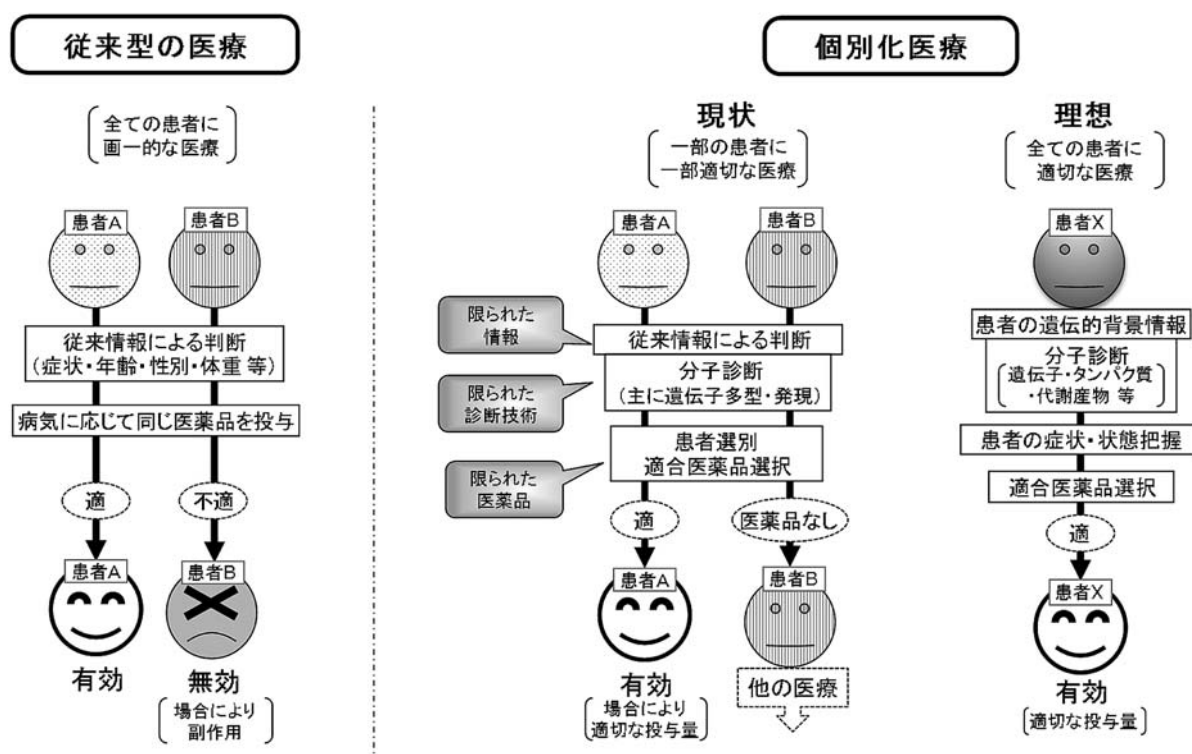
個別化医療の実現に向けた取組み —現状と課題—

医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明

個別化医療は日本では「オーダーメイド医療」または「テーラーメイド医療」、欧米では「Personalized Medicine」と呼ばれることが一般的である。個別化医療とは、患者の遺伝的背景・生理的状态・疾患の状態などを考慮して患者個々に最適な治療法を設定する医療と定義される。その目的はある患者個人における治療効果の最大化と副作用の最小化である。図1に「従来型の医療」と「個別化医療（現状・理想）」の違いを簡単に示した。「従来型の医療」は、従来の患者情報（病状、年齢、性別、体重、腎機能等）に基づき病名が決まるとそれに応じた画一的な治療が行われる。しかし疾

患の状態は個々人で千差万別であり、同じ病気であっても同じ治療法を適用することが必ずしも正しくないことは古くから知られていた。そのような治療効果の個人差は実際に治療を行いその効果を観察しなければ分からないものであり、事前に個々人に最適な治療計画を設定することは難しかった。「個別化医療」は、患者の遺伝情報・生理的状态・疾患の状態などを考慮して患者個々に治療法を設定する。これが実現できれば、「適切な患者」に「適切な薬」を「適切な時」に「適切な量」だけ提供するという、現代医療が目指すべき理想像につながるものと考えられる。近年、生命科学分

図1 「従来型の医療」と「個別化医療」



野における研究の著しい進展により個別化医療が一部実現されつつあるが、それらはゲノム情報に基づく極めて限定的なものといえる。現在の個別化医療は、限られたゲノム情報と従来の患者情報からの判断により、予め用意された医療を提供する「限定的個別化医療」というレベルであり、しかもその選択肢は多いとは言えない。質の高い個別化医療を実現するためには「病気の発症・進展のメカニズムの詳細な解明」と「患者個人の体質・身体状態の分子（遺伝子・タンパク質・代謝産物等）レベルでの把握」が必要となる。

本稿では、個別化医療の意義とその臨床応用例を検証し、より質の高い個別化医療へと進化させるための課題を考察する。

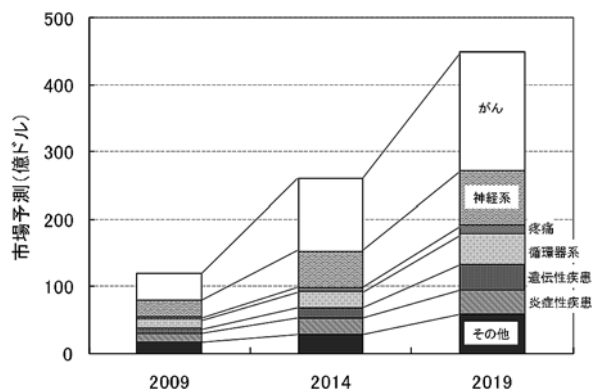
表1 個別化医療がもたらすベネフィット

患者
・効果的・特異的医療の入手 ・副作用リスクの減少 ・無効薬による試行錯誤的治療の回避 ・治療費の抑制 ・個人化された予防医療の推進による QOL 向上
医師
・試行錯誤的アプローチによる医薬品選択の回避 ・疾患の病理学的メカニズムに基づく治療法の決定 ・詳細な診断情報に基づく個人別治療 ・治療による合併症の減少 ・医療提供者としての満足度の充実
製薬産業
・医薬品開発コスト・期間の減少 ・特定領域における市場独占チャンスの増大 ・新薬開発の促進 ・医薬－診断検査の組み合わせによる収益の拡大 ・販売・開発中止薬の復活・救済 ・薬剤開発効率化による競争力強化
国
・医療費の削減 ・早期回復・予防医療推進による労働生産性の向上 ・医療産業の育成・雇用創出

個別化医療がもたらすベネフィット

個別化医療の実現は、患者、医師、製薬産業および国に様々なベネフィットをもたらすと考えられる。表1には想定される個別化医療のベネフィットを示した。まずこの分野の進展は、薬剤の有効性・安全性向上や予防医療の推進による患者QOLの向上、効率的医療による医療費の削減といった医療上並びに医療経済学上のベネフィットが期待できる。また、効率的な薬剤開発による製薬産業の活性化・競争力強化、病気からの早期回復・予防医療の推進による労働生産性の向上、医療産業の育成・成長に伴う新たな雇用創出など、産業面や政策面でも様々なベネフィットが期待できる。個別化医療を適用した医薬品は未だ多いとはいえないが、今後10年間で急速に増加すると予想されている。Jain PharmaBiotech の報告書¹⁾によれば、2009年における個別化医療に関連した世界市場総計は120億ドルと推定されており、2019年には450億ドルの市場に成長すると予測されている（図2）。

図2 個別化医療：疾患分野別市場予測



出所：Jain PharmaBiotech Report をもとに作成。

個別化医療の実例

医薬品に対する個別化医療の適用には、様々なベネフィットが期待されるが、現在のところその数は限られたものである。その実例を以下に紹介する。

ハーセプチン（一般名：トラスツズマブ）は乳癌の増殖を刺激する癌遺伝子（HER2²⁾遺伝子）の産

1) Jain, K. K. “Personalized Medicine —Scientific and Commercial Aspects—” Jain PharmaBiotech (April, 2010)

2) HER2 (human epidermal growth factor receptor type 2)：ヒト上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）遺伝子と類似の構造を有する癌遺伝子として同定された受容体型チロシンキナーゼ。

物である HER 2 タンパク質を標的とした抗体医薬である。ヒト乳癌症例の15～25%で HER 2 遺伝子の増幅と HER 2 タンパク質の過剰発現が認められる。HER 2 遺伝子増幅/タンパク質過剰発現のある乳癌患者は予後不良であり、抗癌剤に対する感受性や各種治療法に対する抵抗性を示すとの報告もあり、予後因子・効果予測因子の両面から臨床的に重要視されている。このため乳癌に関する各種ガイドラインにおいて、ハーセプチンの使用にあたり HER 2 検査の実施が推奨されている³⁾。

グリベック（一般名：イマチニブ）はフィラデルフィア染色体⁴⁾から形成される Bcr-Abl 融合タンパク質⁵⁾をターゲットとした分子標的治療薬で、主な対象疾患は慢性骨髄性白血病（CML）⁶⁾である。Bcr-Abl 融合タンパク質は細胞増殖を促進する性質を持ち、それが白血球化の大きな要因となっている。そのため、CML 患者で bcr-abl 遺伝子の存在を確認することにより、グリベックの有効性を予測することが可能となっており、この薬剤によって CML 症例の90%で寛解導入がもたらさ

れる。

ワルファリンは、ビタミン K のリサイクルを妨げることによって血液の凝固を抑える働きがあり、血栓塞栓症の治療・予防薬として世界的にも古くから使用されている経口抗凝固薬である。主に心房細動などにより血栓がしやすい状態の患者に対し、血栓性疾患(脳梗塞・肺塞栓など)予防のために処方される。その最適投与量には大きな個人差があり（最大で20倍）、投与量不足は血栓予防効果の不足を招き、投与量過剰は出血傾向という時に重篤な副作用につながる。このワルファリンの投与量を規定する遺伝的因子として VKORC 1⁷⁾と CYP 2C9⁸⁾が特定されており、これらの遺伝子多型情報を利用した個別化医療の有用性が大規模な国際共同研究によって示されている⁹⁾。

これらの医薬品における個別化医療の適用は、有効・無効患者選別や投与量予測などの医療上のベネフィットのみでなく、高額医薬品の不必要な使用回避や副作用の治療費削減など医療経済学的なベネフィットもあると言われている（表2）。

表2 個別化医療適用薬剤のベネフィット

薬剤	適応症	バイオマーカー	医療上のベネフィット	医療経済学的ベネフィット (医療費削減額/患者/年)
ハーセプチン	乳癌	HER 2 /neu 遺伝子増幅 HER 2 タンパク質過剰発現	有効・無効患者の選別	\$ 40,000
グリベック	慢性骨髄性白血病	Bcr-Abl 融合タンパク質 (フィラデルフィア染色体産物)	有効・無効患者の選別	\$ 80,000
ワルファリン	血栓塞栓症	VKORC 1 遺伝子多型 CYP 2C9 遺伝子多型	迅速な初期投与量予測	\$ 2,000

注1：各薬剤の医療費削減額は「Davis, C.J., et al., “The microeconomics of personalized medicine : today’s challenge and tomorrow’s promise” Nat. Rev. Drug Discov., 8, 279-286 (2009)」より引用した。

3) HER 2 検査ガイド第三版 ―ハーセプチンの適正な症例選択のために― 中外製薬株式会社。

4) フィラデルフィア染色体：9番染色体と22番染色体が相互転座した結果生じる異常染色体で、慢性骨髄性白血病（CML）の多くの症例で見られる。1960年代にフィラデルフィアの2人の研究者により発見されたためこの名称が付された。

5) Bcr-Abl (breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1) 融合タンパク質：フィラデルフィア染色体上に存在する bcr-abl 遺伝子から生成される異常タンパク質。恒常的に活性化されたチロシンキナーゼであり、細胞増殖シグナルの異常亢進による過剰な細胞増殖を引き起こす。

6) 慢性骨髄性白血病（CML、Chronic Myelogenous Leukemia）：骨髄における造血幹細胞の無秩序な分裂によって特徴づけられる慢性白血病の一形態。染色体転座による遺伝子の後天的異常と明白に関連すると捉えられた最初の病気。

7) VKORC 1 (vitamin K epoxide reductase complex subunit 1)：ビタミン K エポキシド還元酵素。ビタミン K のリサイクルに関与する酵素。

8) CYP 2C9 (cytochrome P450 2C9)：チトクローム P450 2C9。ワルファリンの代謝に関与する酵素。

9) International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, “Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data”. N.Engl.J. Med., 360, 753-764 (2009)。

以上のように、医薬品の使用における個別化医療の適用は、様々な面でベネフィットが期待でき、国際的にもその利用促進が図られている。医薬品の添付文書には、医薬品の適正使用に必要な情報が記載されている。米国では FDA¹⁰⁾ が承認した医薬品のうち約10%の添付文書に個別化医療に利用可能なファーマコゲノミクス¹¹⁾ 関連情報が記載されており、それらのうち有用な情報は FDA ホームページ上で公表されている。2010年9月現在で公表されている情報件数は32件であり、それらはその重要度から「必須（4件）」、「推奨（10件）」、「参考（18件）」に分類される¹²⁾。そのうち「必須」に分類される情報を抜粋して表3に示した。このように個別化医療の取り組みが最も進んでいる米国でさえも、実際の医療に利用できる情報は未だ限られたものである。なお、表3には FDA 情報に対応する日本添付文書上の記載事項も参考として示した。わが国では、近年承認された医療用医薬品のうち約15%の添付文書にファーマコゲノミクス

関連情報が記載されている¹³⁾。

個別化医療実現に向けた課題

2003年にヒトゲノム全塩基配列の決定が宣言され、生命科学の飛躍的進歩と医療・医薬品分野への応用が期待されたが、現状は当初期待されたものとは程遠い状況といえる。その背景には、生命の設計図であるゲノムの「全塩基配列決定」と「全遺伝子機能の解明」が同義であるかのような誤解もあったが、本質的にはゲノム研究進展の困難さがその大きな要因といえる。ゲノム研究を通じて開発された基盤技術や蓄積された知識・ノウハウは生命科学研究に革命的な変革をもたらした。しかしながら、それらは質の高い個別化医療を実現するためには不十分であり、ゲノム研究への更なる投資が必要と考えられる。現在、ゲノム研究における基盤機器は次世代 DNA シーケンサーにシフトしつつある。次世代 DNA シーケンサーは、従来の DNA シーケンサーと比較して数万倍～数十

表3 医薬品添付文書のファーマコゲノミクス情報

バイオマーカー	薬剤一般名 (製品名)	米国 添付文書記載事項	日本 添付文書記載事項
CCR5 ケモカイン受容体	マラビロック (セルセントリ)	"Your doctor will do a blood test to see if you have been infected with CCR5-tropic HIV-1 before prescribing SELZENTRY for you."	効能又は効果：CCR5 指向性 HIV-1 感染症 「本剤による治療にあたっては、指向性検査を実施すること。」
EGFR 発現	セツキシマブ (アービタックス)	"Patients enrolled in the clinical studies were required to have immuno-histochemical evidence of positive EGFR expression using the DakoCytomation EGFR pharmDx™ test kit."	効能又は効果：EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
HER2/neu 過剰発現	トラスツズマブ (ハーセプチン)	"Detection of HER2 protein overexpression is necessary for selection of patients appropriate for HERCEPTIN therapy." "HERCEPTIN should be used in patients whose tumors have been evaluated with an assay validated to predict HER2 protein overexpression."	効能又は効果：HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌。HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法。 「効能又は効果に関連する使用上の注意：HER2 過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。」
フィラデルフィア染色体	ダサチニブ (スプリセル)	"Dasatinib is indicated for the treatment of adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) with resistance or intolerance to prior therapy."	効能又は効果：再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

10) FDA (Food and Drug Administration)：米国食品医薬品局。食品・医薬品・医療機器などの審査・許認可を行う米国の行政機関。

11) ファーマコゲノミクス：ゲノム薬理学もしくは薬理ゲノム学とも呼ばれる。ゲノム情報と薬理作用を結びつけ、主に創薬プロセスへの利用を目指した研究領域。

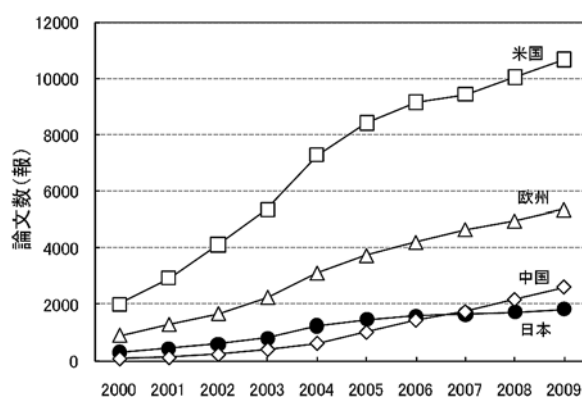
12) FDA ホームページ (<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>) の記載事項より「必須 (Required)」、「推奨 (Recommended)」、「参考 (Information Only)」の分類を判断した。

13) 石黒昭博、宇山佳明「医薬品投与におけるゲノム薬理学の活用に関する医薬品審査当局の最近の動向」ファルマシア vol. 46、437-441 (2010)。

万倍の処理能力があり、多様な用途に対応できるなど、生命科学に与えるインパクトは計り知れないものがある。しかしながら、次世代 DNA シーケンサーには工学・化学分野における限界に近いテクノロジーが投入されているため、その扱いは非常にデリケートであり、安定稼動には経験に基づいて蓄積された技術とノウハウが必要となる。また、関連技術の開発スピードが速く、新機種の発表や既存機種の更新が頻繁（概ね半年毎）に行われている。加えて、産出される膨大なデータを解析するための体制整備（設備・人材等）も必要であり、これらの核となる「拠点」の重要性が指摘されている¹⁴⁾。

個別化医療の実現においてゲノム研究のさらなる推進は必要不可欠であるが、極めて複雑な生命現象をゲノム情報のみをベースとした遺伝的背景だけで規定することには限界があり、図1で示した「個別化医療（理想）」の実現には、生体内の全分子情報を基に生命現象をシステムとして理解する必要性が指摘されている。現状の科学的概念や技術力でこれを達成することは極めて困難であるため、基盤となる基礎研究分野への長期的視野に立った積極的・戦略的投資が重要となる。その中心となる研究分野はゲノム研究を含むオミックス研究¹⁵⁾とそれらを統合するシステム生物学¹⁶⁾であろう。個別化医療に関する基礎研究アクティビティを地域別に推測するため、関連基礎研究分野における学術論文数¹⁷⁾を日米欧中で比較した（図3）。米国では生命科学分野に圧倒的な研究予算が投入され、個別化医療関連基礎研究において質・量ともに高い研究水準が維持されており、関連する学術論文数も他を圧倒している。欧州は米国に次ぐ研究水準を保っており、その傾向は関連学術論文数にも現れている。現在のところ日本の研究

図3 関連基礎研究分野の学術論文数



出所：PubMed をもとに作成。

水準は米国・欧州に次いで高いものの、欧米の研究アクティビティが上昇傾向にあるにもかかわらず日本は横ばいであり、彼我の差はますます開きつつある。さらに、生命科学分野への重点投資策を打ち出している中国によって急迫を受けており、関連学術論文数を見ても2007年の時点で既に逆転を許すなど、わが国における基礎研究水準の国際競争力低下が強く懸念される。個別化医療の基盤となる基礎研究の推進に加えて、基礎研究で得られた成果をいち早く実用化につなげるための体制整備も重要となってくる。米国ではこれらの課題に対応するため、バラク・オバマ大統領のリーダーシップの下、国家レベルでゲノム研究の推進と個別化医療の促進に向けた取り組みが進められている。オバマ大統領は2006年の上院議員時代に「Genomic and Personalized Medicine Act of 2006」という法案を米国議会に提出しており、大統領就任以前より個別化医療の重要性を認識していたと思われる。2009年8月には、ヒト・ゲノムプロジェクトの責任者であったフランシス・コリンズ氏を NIH¹⁸⁾ 所長に任用した。その後コリンズ氏は、FDA 長官のマーガレット・ハンバーグ氏と

14) 林崎良英、八尾 徹、五條堀孝「次世代シーケンサーは生命科学に新たな“革命”をもたらす」科学、vol. 79、231-244 (2009)。

15) オミックス研究：生体分子全体（遺伝子・タンパク質・代謝産物等）を網羅的に調べる研究領域。

16) システム生物学：生体分子の相互作用と生命現象との関係から、その動作原理をシステムとして理解しようとする研究領域。

17) 「pharmacogenomics OR epigenetics OR transcriptome OR proteomics OR metabonomics OR bioinformatics OR systems biology」をキーワードとして検索し、出版年別、筆頭著者の所属機関国籍別に集計した。なお、欧州の論文数はイギリス、フランス、ドイツ、スイスの論文数を合算した。

18) NIH (National Institutes of Health)：米国国立衛生研究所、米国における生命科学分野の研究を司る世界最大級の研究機関。

共同して個別化医療実現のためのロードマップを公表した¹⁹⁾。FDA は個別化医療促進のため NIH と協力して基礎研究の成果を迅速に臨床応用へつなげるためのシステム整備を進めている。そのために重要なトランスレーショナル・サイエンス²⁰⁾とレギュラトリー・サイエンス²¹⁾の分野で「FDA-NIH 合同リーダーシップ協議会」を設置し、科学的成果をいち早く画期的医療に結びつけるために、基礎研究から新薬承認に至る各ステップをつなぎ合わせるための、より統合されたシステムの構築を目指している。このように米国では生命科学研究を統括する NIH と医療行政機関である FDA が密接に連携して、個別化医療実現のための体制作りを強力に推し進めている。また、次世代 DNA シーケンサー等の基盤技術に対しては、利用拠点となるセンターを複数設立し技術的・人的ハードルが高い最先端技術の利用体制を整備している。

一方わが国では、「ゲノム研究は過去の研究分野」との認識が一部にあり、ゲノム研究に戦略的な予算配分がされているとは言い難い。また、生命科学分野における研究予算の絶対額不足と相まって、ゲノム研究におけるインフラ整備（次世代 DNA シーケンサー導入、バイオインフォーマティクス養成等）に後れを取っているのが実情である。ゲノムシーケンス・解析拠点の整備については、2009年度よりスタートした文部科学省「革新的細胞解析研究プログラム」により進められているが、

遅きに失した感は拭えず予算的にも十分とは言えない（2010年度予算案：8.9億円）。これらの課題を克服し、この分野におけるわが国の国際競争力を維持・向上させるためには、生命科学研究の戦略的推進を促す体制を整備すると共に、研究者が高いモチベーションを持って研究に専念できる研究環境の整備が重要と考えられる。近年、科学技術政策における司令塔機能の強化が叫ばれているが、進歩の速い先端研究の状況変化に柔軟に対応するため、研究者の視点を十分に考慮した体制整備を期待したい。なお、そのためには研究者サイドの意識改革も必要であり、基礎研究に対する社会的理解を得るための役割（説明責任、高い倫理観の醸成 等）を果たす必要がある。したがって、これらの面から研究者を育成・教育・サポートする体制整備も必要であろう。

以上、個別化医療実現に向けた課題として、主に科学的側面からみた課題を考察した。質の高い個別化医療を実現するためには、これ以外にも、関連インフラ整備（バイオバンク、医療データベース等）、研究成果の臨床応用促進（産学連携推進、バイオベンチャー企業育成、臨床研究システム整備、審査・承認体制の強化充実）、倫理問題・社会的コンセンサスの形成など、政策面で克服すべき課題が山積している。個別化医療の重要性と意義を認識し、これらの課題に対応するための社会体制整備が望まれる。

19) Hamburg, M. A., Collins, F. S. “The Path to Personalized Medicine” N. Engl. J. Med., 363, 301-304 (2010)。

20) トランスレーショナル・サイエンス（橋渡し科学）：基礎研究成果の実用化を促進するためのアプローチで、基礎研究と臨床の間をつなぐ開発研究の総称。

21) レギュラトリー・サイエンス（規制科学、評価科学）：既存の枠組みでは評価できない最先端科学の成果を、安全性を科学的に担保しつつ実用化していくためのアプローチ；製品のより効率的な開発および安全性・有効性・品質のより効果的な評価のために新規ツール、基準、手続きなどの開発・使用を促進する。

国内医薬品市場における後発医薬品の浸透 —薬効領域別からみた比較分析—

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

国内医薬品市場において、2012年度の後発医薬品（以下、後発品）の数量シェア30%を目標とし、国による後発品の浸透促進策が進められている。後発品の使用促進によって、特許が切れた先発医薬品（以下、先発品）から薬価が安い後発品に切り替えを促す事で、薬剤費の削減効果が見込める。国は処方箋の様式を変更することで後発品への切り替えを容易にする方法を取り、さらに調剤薬局では後発品を調剤することで後発医薬品調剤体制加算を取れるというインセンティブを与えてきた。しかし、2009年度の後発品の数量シェアは20.2%¹⁾となっており、後発品促進策が進められているにもかかわらず、海外に比べて後発品が浸透していない状況となっている²⁾。

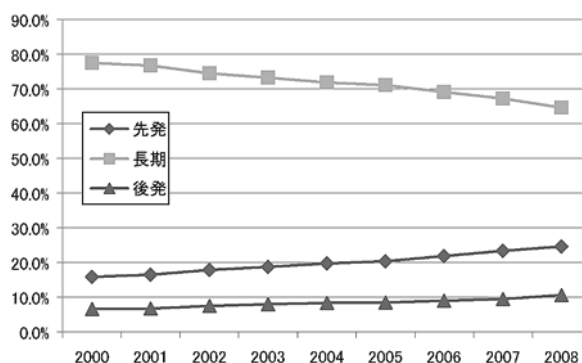
本稿では、競争促進効果として後発品参入による医薬品価格への影響と、後発品の浸透に影響を与える要因を分析する。さらに、要因の特性について薬効領域別・後発品浸透度合別に比較検証を行う。

医薬品市場における後発品の浸透状況

図1は2000～2008年度までの先発品、長期収載品³⁾、後発品の数量シェアの推移を示したものである⁴⁾。数量シェアでは、長期収載品の数量シェアは緩やかに落ちてきているものの、まだ高い水

準となっている。後発品の数量シェアは、本稿の分析データでは2008年度で10.7%となっている。厚労省の調査データとは定義が異なるが、後発品の浸透はいずれにしても低い水準にあることが指摘できる。

図1 数量シェアの推移



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

後発品参入と価格競争

後発品の参入が価格競争にどのような影響を与えているか実証的に分析していく。医薬品は二年に一度、市場実勢価格を考慮して薬価の下落が実施されることから、2000、2002、2004、2006、2008年度における5年分の品目別の薬価下落率を取り上げて分析した。薬価下落率を説明する要因とし

1) 平成21年9月薬価調査データ（平成22年6月23日開催 中央社会保険医療協議会 薬価専門部会資料）

2) 2008年度の海外の後発品数量シェアは、米国68.6%、ドイツ63.7%、英国60.9%、フランス39.8%（日本ジェネリック協会）

3) 長期収載品とは後発品が存在する医薬品とし、先発品とは後発品がまだ存在しない医薬品として本稿では定義する。

4) 医薬品では剤形別の売上錠数の単位が異なるため、剤形別の売上金額シェアから錠数の加重平均値を計算しブランドごとの数量を計算してシェアを求めた。

て、幾つかの競争指標を作成した。まず同じ成分（一般名）における長期収載品、後発品の競合数である。後発品参入の影響は特に同成分の長期収載品と他の後発品の薬価下落率に影響を与えると予想される。

次に、薬効領域 ATC 2 における先発品、長期収載品、後発品の競合数も考慮する。同成分の競合品目以外にも、同じ薬効領域の品目であれば、競合品目として考えられる。その他にも、薬価下落率への影響をコントロールするため、品目の上市後の経過年数、一期前の薬価、年度ダミーを用いた。分析では固定効果パネル分析を行う。そのため品目ごとの個別効果は除去されている。以下が推計式である。

$$\begin{aligned} \text{薬価下落率}_{it} = & \sum_k^3 \beta_k (\text{同成分の競合品目}_{it-1}) \\ & + \sum_l^3 \beta_l (\text{ATC 2 レベルの競合品目}_{it-1}) \\ & + \text{上市后経過年数}_{it} + \text{薬価}_{it-1} \\ & + \alpha_i + \alpha_t + \varepsilon_{it} \end{aligned}$$

i : 品目（ブランド・レベル）、 t : 年度、 α_i : 個別効果、 α_t : 年度ダミー、 ε_{it} : 誤差項

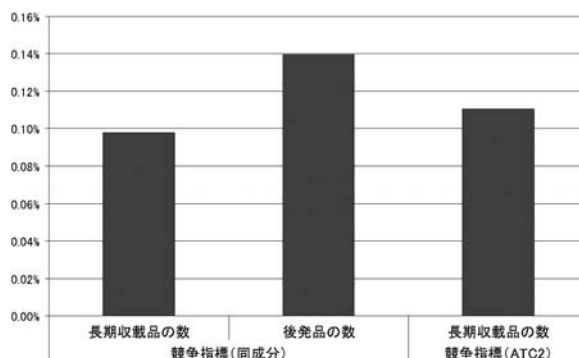
分析では長期収載品の薬価下落率と後発品の薬価下落率にサンプルを分割した推計を行った。説明変数である同成分の競合品目は長期収載品、後発品の 2 区分、ATC 2 レベルの競合品目は先発品、長期収載品、後発品の 3 つの区分で競合品目を数えている。

表 1 と図 2 は、長期収載品の薬価下落率を対象に、競争指標の影響度を示したものである。長期収載品の薬価下落率にそれぞれの競争指標がどの程度影響を与えるか限界効果で示したものである。ただし、図 2 では統計的に有意となったもののみ図示した。

表 1 推計結果

長期収載品薬価下落率	係数	標準誤差	有意水準
競争指標（同成分）			
長期収載品の数	0.0009	0.0004	5 %
後発品の数	0.0014	0.0002	1 %
競争指標（ATC 2）			
先発品の数	0.0001	0.0001	
長期収載品の数	0.0011	0.0002	1 %
後発品の数	-0.0000	0.0000	
上市年齢	-0.0044	0.0002	1 %
1 期前の薬価	0.0005	0.0001	1 %
定数項	0.0973	0.0075	1 %
年度ダミー	yes		
サンプル数	6,931		
グループ数	1,331		

図 2 競争指標による長期収載品の薬価下落率



出所：図 1 に同じ。

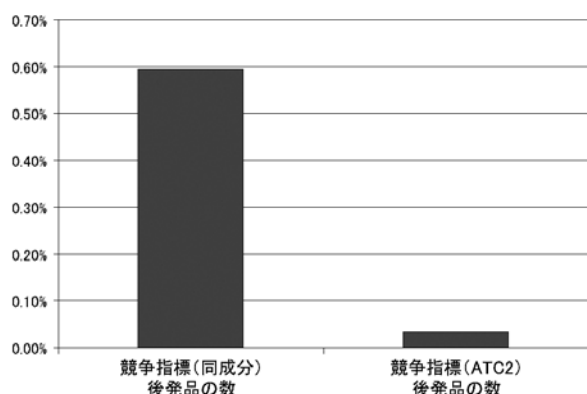
最も影響を与えるのは同成分の後発品の数であり、同成分の後発品が 1 品目参入することで、同成分の長期収載品は平均して 0.14% の薬価下落率となる。また、同成分と ATC 2 の長期収載品の数も長期収載品の薬価下落率に影響を与えていることが確認された。

表 2 と図 3 では、後発品の薬価下落率を対象に同様の分析を行った。

表2 推計結果

後発品薬価下落率	係数	標準誤差	有意水準
競争指標（同成分）			
長期収載品の数	-0.0074	0.0066	
後発品の数	0.0059	0.0003	1 %
競争指標（ATC 2）			
先発品の数	-0.0001	0.0003	
長期収載品の数	-0.0002	0.0005	
後発品の数	0.0003	0.0000	1 %
上市年齢	-0.0053	0.0005	1 %
1 期前の薬価	0.0019	0.0004	1 %
定数項	0.0935	0.0185	1 %
年度ダミー		yes	
サンプル数	30,590		
グループ数	6,299		

図3 競争指標による後発品の薬価下落率



出所：図1に同じ。

図3から明らかなように、後発品の薬価下落率に最も影響を与えるのは同成分の後発品の数であり、同成分の後発品が1品目参入すると、同成分の後発品の薬価下落率は平均して0.59%である。

今回の分析から、後発品の参入によって、長期収載品の薬価下落は促進される。また、後発品の参入は他の後発品の薬価下落を一層推し進める。推計結果から、後発品参入による競争促進効果は大きいと考えられる。

薬効領域別の後発品の浸透度の違い

次に、市場全体だけではなく、薬効領域別の分析をする。薬効領域別により競争状況は異なっており、後発品の数量シェアも異なると考えられる。例えば消化剤（A09）の領域では長期収載品が多く、後発品もすでに多数参入している領域であり、抗腫瘍剤（L01）の領域は最近発売された先発品が多く、まだ後発品の参入が少ない領域もある。このように各薬効領域で先発品・長期収載品・後発品の競争状況が異なっており、後発品の浸透についても従来のように市場全体だけではなく、各薬効領域でその浸透状況をみていく事で新たな特徴がわかる可能性もある。

表3は、ATC 2 薬効領域別に後発品の浸透度が高い上位25の薬効領域を示した。この表では、2008年度の薬効領域別の先発品・長期収載品・後発品の数量シェアを計算し、後発品の数量シェアを降順で並べている。咽喉用製剤、皮膚軟化剤及び保護剤、鎮痛剤の3薬効領域は後発品の数量シェアが60%以上と高い水準になっている。それ以降の薬効領域については市場合計の10.7%と比較すると、数量シェアでは13～37%程度の水準で後発品が浸透している状況である。

後発品浸透の特性

長期収載品と後発品の特性の違いに注目して、主に企業側の要因と薬価制度に関わる要因について議論する。

第一に、企業側の要因では、長期収載品と後発品の剤形カバレッジの差と安定供給の差が考えられる。

表3 後発品数量シェア上位25薬効領域

ATC 2	数量シェア		
	先発品	長期収載品	後発品
R02 咽喉用製剤	8.9%	4.5%	86.6%
D02 皮膚軟化剤及び保護剤	0.6%	17.7%	81.7%
N02 鎮痛剤	22.6%	16.9%	60.5%
B01 抗血栓症薬	5.8%	56.8%	37.4%
M04 痛風治療剤	2.6%	60.5%	36.9%
S01 眼科用剤	25.7%	39.8%	34.5%
A06 緩下剤	5.5%	62.2%	32.3%
D08 消毒殺菌剤	3.1%	67.6%	29.3%
N04 パーキンソン病治療剤	31.7%	42.5%	25.8%
C05 静脈瘤治療剤・痔疾治療剤	7.4%	68.1%	24.5%
B02 その他の血液凝固系用剤	0.2%	75.6%	24.2%
G02 その他の婦人科用剤	13.1%	62.8%	24.1%
A02 制酸剤、鼓腸及び潰瘍治療剤	35.5%	41.6%	22.9%
J02 全身性抗真菌剤	2.2%	76.4%	21.4%
G01 婦人科用抗感染剤	0.1%	82.1%	17.8%
A09 消化剤；消化酵素製剤を含む	20.6%	62.5%	16.9%
N01 麻酔剤	20.1%	63.0%	16.9%
R01 鼻用製剤	62.4%	20.9%	16.7%
T01 診断用造影剤	1.7%	82.0%	16.3%
A16 その他の消化器官用剤及び代謝性医薬品	81.2%	2.5%	16.3%
A10 糖尿病治療剤	41.3%	44.0%	14.7%
S03 眼科、耳科用製剤配合剤	11.4%	74.1%	14.5%
N03 抗てんかん剤	28.6%	57.3%	14.1%
R05 咳嗽及び感冒治療剤	27.5%	59.1%	13.4%
C01 心臓用治療剤	2.3%	84.4%	13.3%
市場合計	24.6%	64.7%	10.7%

出所：図1に同じ。

剤形カバレッジの差

医薬品には様々な剤形（用量含む）があるが、後発品は必ずしも長期収載品の全ての剤形をカバーしているとは限らない。後発品メーカーにとっては、売れ筋となる剤形を中心に承認を取得して販売しているかもしれない。しかし、消費者にとっては、利用しやすい剤形や利用しにくい剤形があり、多くの剤形を用意しておくことで後発品のシェアに影響を与えるかもしれない。そこで、後発品の浸透が進んでいる領域は、浸透していない薬効領域と比較して、後発品の剤形の種類が長期収載品と同様に平均的に充実していると予想される。

安定供給の差

医薬品は生命に関わる製品であり、継続して市場に安定的に供給していく必要がある。しかし、後発品の安定供給については、従来から問題点が指摘されてきた。後発品の安定供給がなされていない領域では信頼性の問題も発生し、後発品のシェアにも影響すると思われる。そのため、後発品の浸透が進んでいない薬効領域では、後発品の途中退出が多いと予想される。

第二に、薬価制度に関わる要因では、長期収載品と後発品の薬価の差と薬価差益の差が考えられる。

薬価の差

医薬品の価格は規制されているため、自由な価格競争は不可能だが、前節で示したように、競争の促進によって薬価下落率は大きくなる。消費者にとって、品質が同じであれば医薬品の価格の低い方が好まれる事になる。

したがって競争が促進され、後発品の価格が長期収載品の価格と比較して、より低い水準になっていると後発品への切り替えが加速されているかもしれない。後発品の浸透が進んでいる薬効領域では、この薬価の差の程度が大きいと予想される。

薬価差益の差

医薬品価格規制の特性として、医療機関への納入価と薬価の間には薬価差益が存在する。実際に、薬価差益⁵⁾がインセンティブとして医師の医薬品選択に影響していることは多く指摘されてきた。そのため、後発品の薬価差益が長期収載品の薬価差益と比較して、より高い水準にあると後発品が選択されやすいかもしれない。よって、後発品の浸透が進んでいる薬効領域では、この薬価差益の差の程度が大きいと予想される。

以上の仮説に基づいて、まず後発品の数量シェアに剤形カバレッジの差、薬価の差、薬価差益の差が影響するかどうかを検証した。

後発品の浸透要因

ここでは、成分と年度のパネル・データによる後発品浸透要因の分析を行う。分析モデルは下記である。

$$\begin{aligned} \text{後発品数量シェア}_{jt} = & \beta_1(\text{剤形カバレッジの差}_{jt}) \\ & + \beta_2(\text{薬価の差}_{jt}) \\ & + \beta_3(\text{薬価差益の差}_{jt}) \\ & + \beta_4(\text{長期収載品の競合数}_{jt}) \\ & + \alpha_j + \alpha_t + \varepsilon_{jt} \end{aligned}$$

j ：成分、 t ：年度、 α_j ：個別効果、 α_t ：年度ダミー、 ε_{jt} ：誤差項

被説明変数は、成分レベルの後発品数量シェアである。説明変数で主に関心があるのが、長期収載品と後発品の剤形カバレッジの差、薬価の差、薬価差益の差である。本稿では、これらのデータを成分・年度のレベルで以下のように作成した。

剤形カバレッジの差 $_{jt}$ ＝

$$\frac{\text{後発品剤形数}_{jt}}{\text{長期収載品剤形数}_{jt}}$$

$$\text{薬価の差}_{jt} = \frac{\text{後発品薬価}_{jt}}{\text{長期収載品薬価}_{jt}}$$

$$\text{薬価差益の差}_{jt} = \frac{\text{後発品薬価差益}_{jt}}{\text{長期収載品薬価差益}_{jt}}$$

定義式からも、まず成分・年度ごとに後発品と長期収載品の剤形数、薬価、薬価差益の平均値を計算し、成分・年度ごとに両者の相対的な大きさ（比）を計算した。本稿ではこの数値を長期収載品と後発品の特性の差を表す指標として用いる。これらの計算式によって、医薬品の効能が同じ成分の中で、長期収載品と後発品の剤形カバレッジの差、薬価の差、薬価差益の差をみることができると考える。

コントロール要因として、当該成分における長期収載品の競合数を導入した。また成分特有の要因は個別効果によって除去される。最後に年度ダミーをいれることでトレンドも考慮した。

表 4 推計結果

後発品数量シェア	係数	標準誤差	有意水準
剤形カバレッジの差	0.0300	0.0072	1 %
薬価の差	-0.0051	0.0011	1 %
薬価差益の差	-0.0001	0.0001	
長期収載品の競合数	0.0019	0.0023	
年度ダミー	yes		
サンプル数	5,144		

5) 薬価差益のデータを直接得ることは不可能である。しかし、薬価改定のルールから薬価差益の程度について推計することは可能である。具体的には、薬価 $_t$ ＝納入価 $_{t-1}$ ＋R 幅 $_t$ ×薬価 $_{t-1}$ （ t は年度）の計算式から納入価を推計し、薬価と納入価の差額を薬価差益として推計した。

表4の推計結果から、剤形カバレッジの差と薬価の差が有意に後発品数量シェアに影響を与えていることがわかる。剤形カバレッジの差の係数は正であり、これは長期収載品と比較して、対応する後発品の剤形カバレッジが増加することで後発品のシェアが増加することを意味する。一方で、薬価の差は負であり、これは長期収載品の薬価と比較して、対応する後発品の薬価が下落すれば、後発品のシェアが増加することを意味する。これらの変数は当初の予想通り、後発品の浸透に影響を与えていることがわかった。しかし、薬価差益の差に関しては後発品の浸透に有意な影響を与えていることは確認できなかった。薬価差益は度重なる薬価制度の変更により、その程度が減少しており、医薬品の選択誘因として影響力が低下してきているのかもしれない。また、長期収載品と後発品の薬価差益の程度は平均的にみればほぼ等しく（薬価差益の差＝1）、両者にあまり違いがないため、シェアに影響しないのかもしれない。

以上の結果を踏まえて、以下では後発品浸透度グループ別に剤形カバレッジの差、安定供給の差、薬価の差、薬価差益の差について比較分析を行う。

後発品浸透領域の特性

表3から、後発品の数量シェアが薬効領域によって大きく異なっていることがわかった。

ATC2レベルの薬効領域を後発品の浸透度に応じて表5のように4つに分類した⁶⁾。ここでは、1996～2008年度における後発品の数量シェア成長率と2008年度の数量シェアの二つの軸を用いて、それぞれ平均値以上と平均値未満で分類した。グループ1は成長率、シェアともに最も後発品の浸透が進んでいる領域である。グループ2は絶対的なシェアは未だ低い、成長率は高い浸透領域である。グループ3の成長率は低い、シェアは既に高い浸透領域である。グループ4は成長率、シェアともに平均値未満であり、後発品の浸透が最も低い領域である。

表5 後発品浸透のグループ

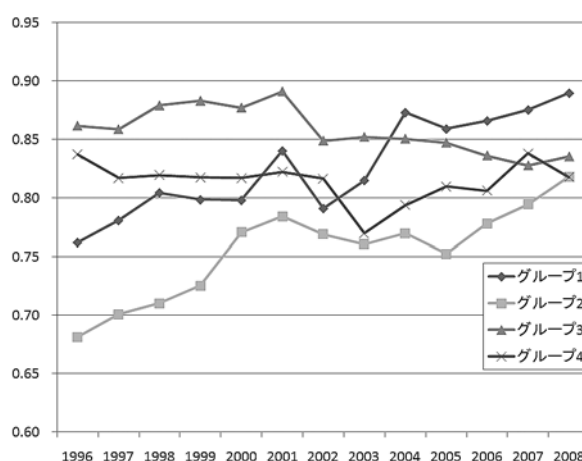
後発品数量シェア成長率	2008年度後発品数量シェア	
	平均値(10.7%)以上	平均値(10.7%)未満
平均値(3.9%)以上	グループ1(15)	グループ2(14)
平均値(3.9%)未満	グループ3(20)	グループ4(29)

() は該当薬効領域数

グループ別分析：剤形カバレッジの差

図4は、グループ別に剤形カバレッジの差の平均値を1996～2008年度で示したものである。全般的に数値が1を下回っているため、後発品はやはり長期収載品のすべての剤形をカバーしていないことがわかる。特徴的な傾向として、後発品数量シェアの成長率が高いグループ1とグループ2では1996年度以降急速に剤形カバレッジの差が縮小している。すなわちこれらのグループにおいて、後発品の剤形カバレッジが増してきていることを示す。特に、グループ1では2008年度において、最も剤形カバレッジが高いグループとなっている。一方で、グループ3とグループ4では剤形カバレッジの差は停滞または減少傾向にある。

図4 後発品浸透グループ別の剤形カバレッジ



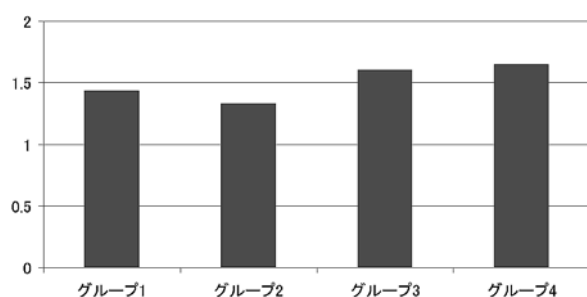
出所：図1に同じ。

6) 後発品が参入していないATC2薬効領域は90のうち12ある。本稿では、これらの領域では後発品のデータがとれないため、分析から除外する。

グループ別分析：安定供給の差

IMS Japan、JPM のデータより、後発品の途中退出状況について調査した。今回のデータから、厳密に後発品の途中退出について調査することは不可能なので、後発品の売上推移のデータから途中退出の状況について調べた。その結果1996～2008年度において、グループ1では385品目、グループ2では293品目、グループ3では592品目、グループ4では463品目の後発品退出が確認された。この事から後発品数量シェアの成長率が低いグループ3と4で後発品の途中退出が多いことがわかる。ただし、これらのグループに含まれる薬効領域数も異なるため、図5のように、1年における1薬効領域当たりの退出数平均値を調べた。その結果、若干グループ3と4でその数値は高いが、明確な違いはみられなかった。

図5 後発品の退出数平均値



出所：図1に同じ。

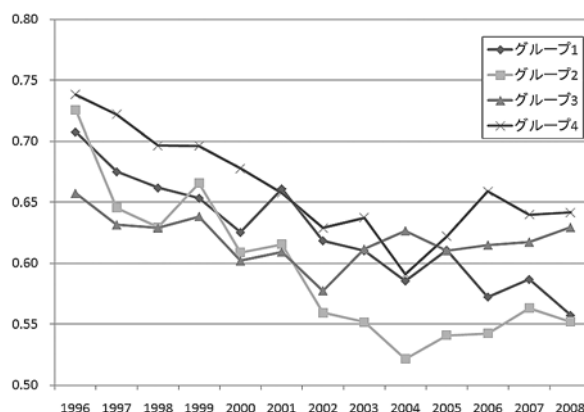
ブランド・レベルで長期収載品は1,361品目のうち188品目（14%）が退出し、後発品は6,309品目のうち1,733品目（27%）が退出していた。退出する割合でみると、後発品は長期収載品の約2倍となっており比較的多く退出する傾向にある。

グループ別分析：薬価の差

図6はグループ別に薬価の差の平均値について年度別に示したものである。全体的なトレンドとして、どのグループにおいても薬価の差は下落している。これは後発品の薬価下落幅が長期収載品の薬価下落幅よりも平均的に大きいことを示している。特に、グループ1とグループ2において下

落が著しい。これは後発品の数量シェアの成長率が高いグループでは、後発品の薬価下落が長期収載品と比べて著しいことを意味する。

図6 後発品浸透グループ別の薬価の差

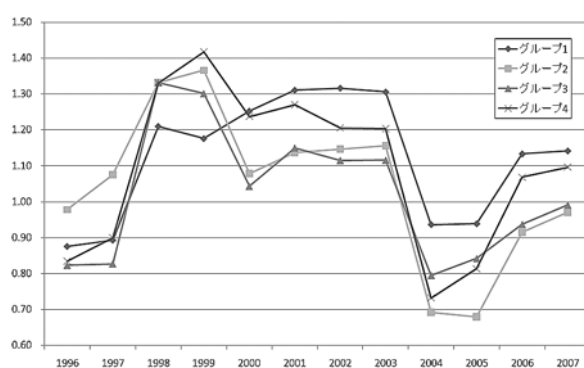


出所：図1に同じ。

グループ別分析：薬価差益の差

最後に図7はグループ別に薬価差益の差の平均値について年度別に示したものである。全体的なトレンドの変化はどのグループでも似ており、あまりグループ間に差がないと考えられる。薬価差益の差は推計式でも確認したように、後発品の数量シェアに影響を与えていなかった。そのためグループ間でもあまり大きな差がみられないのかもしれない。

図7 後発品浸透グループ別の薬価差益の差



出所：図1に同じ。

国内医薬品市場における後発品の浸透への課題

今回の分析では、第一に、国内医薬品市場を対象に後発品の浸透度について調査した。IMS Japan, JPM のデータ（1996～2008年度）から、後発品の数量シェアは10.7%であり、厚生労働省の公表結果と共に、国内医薬品市場での浸透度が低い事が分かった。

第二に、後発品の参入のメリットとして、後発品の参入と価格競争の関係について分析を行った。後発品の参入によって、価格規制と競争促進による薬価下落が生じ、消費者の薬剤費負担の軽減や医療費削減へとつながる。今回の推計結果からも、後発品の参入は薬価の下落率を高めることが統計的にも確認された。

第三に、後発品の浸透度は、薬効領域によって状況が異なることもわかった。後発品数量シェアが高い上位25の薬効領域 ATC 2 であっても、数量シェアが60%以上のもの、13～37%のものなど後発品の浸透度合いについて違いがあった。

最後に、後発品の浸透度によって薬効領域を4つのグループに分類し、それぞれのグループにおける以下の4つの特性について検証した。①後発品と長期収載品の剤形カバレッジの差、②後発品の安定供給、③後発品と長期収載品の薬価の差、④後発品と長期収載品の薬価差益の差、である。今回の分析から、後発品が浸透しているグループと浸透していないグループの特性として、①と③に特に大きな違いがあることがわかった。

これらの分析からいくつかのインプリケーションが考えられる。まず、後発品の参入によって価格競争は激化するが、価格競争は後発品の間で特に激しくなることが予想された。後発品の参入によって、長期収載品の価格下落は進むが、その限界効果は後発品の価格下落の約4分の1程度である。次に、長期収載品は剤形カバレッジや安定供給の点で後発品より優れており、これらの付加価値が

長期収載品の価値を高めているのかもしれない。後発品の浸透を進めるためには、長期収載品と比較して、対応する剤形カバレッジを拡充する事と安定供給を確保する事も必要となってくるだろう。

後発品と長期収載品の薬価の差も後発品の数量シェアに影響していた。後発品の浸透度が高いグループでは、長期収載品の薬価と比較して後発品の薬価下落が著しい。価格要因もやはり後発品の浸透にとって重要な要素であり、今後更なる後発品の浸透促進に向けて薬価制度の改訂を含めた検討も必要かもしれない。

最後に、今回の分析結果について、いくつかの注意点が考えられる。第一に、後発品参入による薬価改定率への影響は、後発品参入による先発品に対する追加引き下げや、市場拡大再算定などによる引き下げが厳密に分けられていない。国による価格規制と競争による薬価改定率に与える影響は分けて分析する必要があるが、今回の分析ではデータの制約のために行っていない。

第二に、先発品と長期収載品の定義である。今回の分析では、長期収載品を後発品が出ている先発品と前提をおいたため、発売後15年という条件を反映出来ていない。また後発品が出た後に先発品が剤形追加などで新たにその剤形が先発品となるなどのケースについても反映出来ていない。

第三に、各薬効領域での競争については、ATC 2 レベルで競争が起きていると前提を置いているが、現実には異なるATC 2 での競争も考えられる。例えば血圧降下剤の場合には、ARB などのレニン・アンジオテンシン系作用薬(C09)だけではなく、カルシウム拮抗剤(C08)も含んだ競争が起きており、そのような ATC 2 間の影響については今回の分析では含まれていない。したがって、ATC 2 レベルの競争指標は医薬品間の競争を正確に反映できていないかもしれない。以上の注意点が今後の研究課題として挙げられる。

国内製薬企業の実効税率と海外展開

医薬産業政策研究所 首席研究員 長澤 優

前回の政策研ニュース（No. 30）では、国内外の大手製薬企業の2008年の実効税率の比較から以下の分析結果を得た。

- ・ 海外の主要製薬企業（以下、海外企業）の実効税率は日本の主要製薬企業（以下、日本企業）に比較して約15ポイント低い。
- ・ 海外企業の実効税率が日本企業に比較して著しく低い要因には、海外企業の国籍によって特色がみられ、①低い法定税率（英国、スイス、フランスに本社を置く企業）、②工業所有権収益に対する軽減税率の適用（フランスに本社を置く企業）、③企業による軽減課税国・地域の活用（米国に本社を置く企業）が主な要因であった。
- ・ 日本企業では海外企業に比較して実効税率は高いものの、試験研究費税額控除の実効税率引き下げ効果が大きいことに特徴があった。

また、実効税率差の経営に及ぼすインパクトの試算を通じて、海外企業各社は日本企業との間の実効税率差により単年のキャッシュベースで日本企業の年間の研究開発費に匹敵する余裕資金を生み出していることを示した。

今号では、実効税率差の日本企業への影響をみるとともに、日本企業の海外展開について実効税率という視点から若干の考察を行う。

実効税率差とその要因—2009年実績—

最初に、前回の分析結果を最新の2009年実績により検証する（表1及び表2）。

海外企業の実効税率は日本企業の実効税率に比較して12.7ポイント低い。2008年に比較して両者の差は縮小しているものの、依然として海外企業と日本企業の間には実効税率に大きな乖離がある¹⁾。

表1 国内外大手製薬企業の業績比較（2009年）

（単位：百万ドル）

	売上高	税引前利益	法人税等	純利益	実効税率
海外企業10社平均（加重平均）	39,212	10,375	2,185	8,936	21.1%
日本企業4社平均（加重平均）	11,280	2,081	704	1,350	33.8%

注1：海外企業10社 2009年世界医薬品売上高上位10社 Pfizer, Novartis, sanofi-aventis, Roche, Glaxo SmithKline (GSK), AstraZeneca, Merck & Co., Johnson & Johnson (J & J), Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb (BMS)

日本企業4社 2009年度日本医薬品売上高上位4社 武田薬品工業、アステラス製薬、第一三共、エーザイ

注2：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。

出所：アニュアルレポート、有価証券報告書

1) 2008年度と2009年度の日本企業4社の業績には、インプロセス研究開発費や事業譲渡益、連結子会社の清算、過年度税金計算の修正などの実効税率に影響を及ぼす特殊要因が含まれており、これらの影響を除くと4社の実効税率は両年ともおよそ35%程度となる。

表2 国内外大手製薬企業の実効税率（2009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
J & J (米国)	35.0	22.1	△12.9	△5.1 Puerto Rico and Ireland operations △0.6 Research and orphan drug tax credits △6.7 International subsidiaries excluding Ireland
Pfizer (米国)	35.0	20.3	△14.7	△9.3 Earnings Taxed at other than U. S. statutory rate △1.3 U. S. research tax credit and manufacturing deduction
GSK (英国)	28.0	28.2	0.2	△1.9 R & D credits
Roche (スイス)	22.1	16.8	△5.3	
Novartis (スイス)	15.8	14.8	△1.0	△1.4 Effect of tax credits and allowances
sanofi-aventis (フランス)	34.4	22.5	△11.9	△9.0 Impact of reduced-rate income tax on royalties in France
AstraZeneca (英国)	28.0	30.2	2.2	△1.2 Differences in effective overseas tax rates
Merck & Co. (米国)	35.0	14.8	△20.2	△7.8 Foreign earnings
BMS (米国)	35.0	21.1	△13.9	△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	19.2	△15.8	△13.8 International operations, including Puerto Rico △1.5 General business credits
武田 (日本)	40.9	27.8	△13.1	△6.0 試験研究費等の税額控除 △2.5 連結子会社との法定実効税率差異
アステラス (日本)	41.0	33.5	△7.5	△7.0 研究費税額控除 △6.3 海外子会社税率差異
第一三共 (日本)	40.5	51.4	10.9	△4.6 海外税率差異
エーザイ (日本)	41.0	45.0	4.0	△12.9 試験研究費の法人税特別控除 △0.4 連結子会社との税率差異等

注1：米国企業は法定税率として連邦税の税率を記載している（州税を加えた法定税率は約39％）。スイス企業は法定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2：Rocheは引き下げ・引き上げ要因をネットで記載している“Non-taxable income/non-deductible expenses”。

出所：アニュアルレポート、有価証券報告書

また、海外企業と日本企業との実効税率差の要因は前回政策研ニュースでの分析と同じ企業国籍別の特徴がみられる。

日本企業における試験研究費税額控除の税率引き下げ効果は4社平均でマイナス6.1ポイントであり、2008年と同様に実効税率低減に対して最も貢献している。試験研究費税額控除の効果を除けば、実効税率は39.9％と日本の法定税率に近い水

準となる²⁾。

実効税率差のインパクト

日本企業と海外企業との間の実効税率差のインパクトを幾つかの試算を用いて日本企業の側から概観する。

日本企業4社の実効税率が海外企業10社の平均と同じになったと仮定した場合の2009年の法人税

2) 第一三共は2009年度に単体の試験研究費税額控除が不適用であり、連結の差異要因としても記載は無い。

負担の低減額は178～295億円（平均では247億円）で、4社を合計すると単年度で986億円の余裕資金が生まれることになる。

経済産業省が平成19年9月に国内企業を対象に実施したアンケート調査の結果によると、法人実効税率が引き下げられた場合、その結果得られるキャッシュフローの活用先として「投資にまわす」と回答した企業が最も多く、1,513社中の74%の企業が「投資にまわす」と回答している³⁾。主要な産業の中でも売上高研究開発費比率が群を抜いて高く、アンメットニーズ領域における革新的な新薬の創出に向けて研究開発力の強化が一層重要になっている製薬産業においても、実効税率の引き下げに伴って生じる余裕資金は研究開発投資の貴重な原資となる。

2009年度の日本企業4社の研究開発費の合計額は前年から580億円増の8,440億円であることから⁴⁾、実効税率の低下によって生じる余裕資金(986億円)を研究開発投資の源泉としてみた場合、前年からの増加額の1.7倍、研究開発費総額の12%に相当する研究開発費の積み増しが可能になる。

近年、日本企業においてもM&A、製品・技術導入などの戦略的投資が急増しており、2005年以降の株式取得価額、契約一時金等の額は日本企業4社で総額248億ドルに及ぶ⁵⁾。その中身を1件当たりの金額規模で大別すると、1)40億ドル以上の案件(大型買収4件)、2)2～3億ドル程度の案件(中堅ベンチャーの買収、複数品目の製品導入など6件)、3)75百万ドル以下の案件(小規模ベンチャーの買収、単品の製品・技術導入など20件)に分かれる。実効税率の低下によって生みだされる余裕資金の1社当たりの額(247億円)は、中堅ベンチャーの買収額に匹敵する金額である。

以上は単年度の余裕資金のインパクトである。

政策的な税率引き下げやタックスプランニングによる減税効果は一過性のものではない。年間1,000億円近い効果額であれば、単純に言えば5年で5,000億円、10年で1兆円と累積効果は膨大なものとなる。

最後に資金の調達サイドからみてみよう。実効税率の低下によって生じる余裕資金986億円は、日本企業4社の純利益合計額の約20%に相当する。これは、税効果を考慮すれば、税引前利益で1,670億円、売上高では2,240億円に相当する。つまり、実効税率の低下と等しい効果を得るためには、1,500億円を超える経費削減あるいは2,000億円を超える売上増加が必要となる。

日本における政策的税率引き下げの効果

日本企業の実効税率を海外企業と同水準にまで低下させるといっても取り得る方策は限定される。海外企業の実効税率引き下げ要因にみられる通り、法定税率の引き下げや知的財産権収益への軽減税率の適用などの日本政府の政策、あるいは海外との税率差異の日本企業の積極的な活用が現実にとり得る方策であろう。ここでは、日本政府が政策的に実効税率を引き下げると仮定した場合の効果の試算を行う。この試算には日本企業4社の国内の連結損益のデータ(日本国内での利益、法人税負担額等)が必要であるが、開示データからそれを入手することはできない。このため、4社の単体の決算データを代用する。単体データには国内の連結子会社の業績が反映されないため厳密な計算はできないが、医薬外の事業を営む子会社や、本体から分離した製造子会社等の分身会社の利益影響は小さく、代用によって評価・判断を大きく誤ることはないと考え⁶⁾。

日本の法人所得課税の法定税率が10ポイント引

3) 経済産業省「公的負担と企業行動に関するアンケート調査(調査結果中間報告)」平成19年9月28日

法人税が引き下げられた場合の長期的な対応 主な回答と回答企業の比率(重複回答)

：投資にまわす(74.0%)、債務の返済に充てる(39.2%)、社員等の給与や雇用に反映させる(35.8%)、

株主へ還元する(28.2%)、預金等として内部に留保する(22.4%)、製品・サービス価格を引き下げる(17.1%)

4) インプロセス研究開発費を除いている。

5) 2005年以降2010年8月までに公表されたM&A、製品導入、技術導入等の案件のうち金額が開示されているものを集計した。

本文記載の他に、約10億ドル(1件)、1億ドル超(2件)がある。

6) 単体の営業利益と連結の所在地別セグメントの日本の営業利益にも大きな差はない。

き下げられたと仮定する。日本企業4社の単体の税引前利益の合計額が5,418億円であるので、日本の法定税率が10%引き下げられれば4社合計で542億円の余裕資金が得られる。

日本における革新的な新薬の創出を加速させる目的で試行的に導入された政策である「新薬創出・適用外薬解消等促進加算」との比較を試みる。542億円の減税効果即ち純利益を売上高によって確保するには、1,280億円の売上高の増加額が必要となる。この額は新薬創出・適用外薬解消等促進加算によってもたらされると推計される業界全体の売上増加額の4～6年分に相当する⁷⁾。直接比較できるものではないものの、税率引き下げの効果の大きさがわかる。

日本企業4社の連結決算と単体決算の数値を用いた試算によれば、日本における10ポイントの法定税率の引き下げには、連結ベースでの実効税率を7.0ポイント引き下げる効果がある。同様に、日本における法定税率の15ポイントの引き下げは、連結ベースでの実効税率を10.5ポイント低下させる。日本企業の実効税率は海外企業よりも12.7ポイント高いことから、日本の法定税率が15%下がったとしても海外企業との実効税率差は解消しない。日本の法人税率がこのまま高止まりを続けるのであれば、日本企業は海外企業との実効税率差を縮小させるために自ら税率の引き下げを進めていかざるを得ない。即ち、米国の製薬企業にみられるように日本企業においても軽課税国を中心とする海外との税率差異を積極的に活用することが必要となる。

海外との税率差異の活用

ここでいう軽課税国はOECDが規定するタックス・ヘイブンとは異なり、誘致する企業活動が

当該国・地域において実態として行われる⁸⁾。製薬企業にとっての軽課税国・地域であるスイス、シンガポール、アイルランド、プエルトリコは、各国・地域が高付加価値産業の研究開発や製造機能の集積地としての発展という国家・地域戦略を描き、産業立地を進める総合政策の一環として税制を活用している。このため、軽課税国の活用に伴って、税収の流出にとどまらず、企業の機能自体の海外への移転が生ずることになる。

軽課税国で低税率を享受するには、パテントを当該国の現地法人に持たせることによって無形資産の貢献利益を帰属させる。一般的には、軽課税国に製造拠点をはじめ開発や本社の機能を設置し、新規化合物のパテントを開発移行段階で研究機能を有する本国から当該国の現地法人にライセンスアウトして、開発費用と製造費用を負担させる一方、世界各国への売上高を帰属させる。このように、多くの場合軽課税国の活用において製造機能の海外への移転が生じる。

先述のアンケート調査によれば、生産拠点を海外に移転する計画がある国内企業342社の海外移転の理由として、回答割合の多い順に1) 労働コスト(84.7%)、2) 海外市場の将来性(65.1%)、3) 取引先の海外移転(47.6%)、4) 労働コスト以外のコスト(インフラ、物流、原材料調達等)(42.8%)、5) 税負担(35.8%)となっており、税負担は全体の中位にある³⁾。

しかし、国内の主要産業の中でも利益率が高く、労務費、原材料費、物流費の比率が小さい製薬企業では、他産業に比べて相対的に生産や供給にかかわる外部流出費用よりも法人税負担の方が大きい。また、市場ニーズへの迅速、的確な対応と輸送コスト最小化の観点から一般的には巨大市場への近接性や消費地生産が重視されるが、微量で高

7) 医薬産業政策研究所、「新薬創出加算とイノベーション」政策研ニュース No.30 (2010年4月)

8) OECD(経済協力開発機構)では下記の1に該当し、かつ、2～4のいずれか一つでも該当する非加盟国・地域を「タックス・ヘイブン」と認定している。

1. 金融・サービス等の活動から生じる所得に対して無税としている又は名目的にしか課税していないこと。
2. 他国と実質的な情報交換を行っていないこと。
3. 税制や税務執行につき透明性が欠如していること。
4. 誘致される金融・サービス等の活動について、自国・地域において実質的な活動がなされることを要求していないこと。

付加価値であるため輸送コストが小さく、薬効成分やその投与量に市場毎の差がほとんどない医薬品においては、治験薬・商用品のレギュレーションとの関係で包装工程を一定の経済圏毎に保有すればよく、原薬・製剤はむしろ拠点を集中して生産する方が合理的である。

このような点から、製薬産業では製造拠点の立地選定にあたって税負担は技術・人材（人員数ではない）、インフラに劣らない重要な要件であり、製造機能の海外移転の動機としても税負担の順位は高いものになると思われる。

研究機能が海外に移転する懸念もある。勿論、低税率は研究拠点の立地選定の最重要の要件ではなく、税負担の回避のみを目的として研究機能に移転することはない。しかし、先にも述べたように、スイス、シンガポール、アイルランド、プエルトリコは、高付加価値産業の研究開発や製造機能の集積地としての発展という戦略のもとに産業立地政策を実施している。そのなかで、研究開発環境の整備・強化を強力に進めている⁹⁾。これらの国・地域に加えて、韓国、中国等の近隣諸国も高付加価値産業の集積地としての発展を強力に推進しており、既にロシュ社、GSK 社、ノバルティス社、アストラゼネカ社など、欧米の大手製薬企業は中国に研究拠点の設置を進めている。アジアに立地する日本にとってはこれらの国々もライバルとして大きな脅威となろう。

海外展開の果実の国内への還流

人口減少による国内市場の停滞、新興国を中心とする海外市場の急速な拡大と市場の多様化、持続的な円高化の傾向、相対的に安価で質も高い大量の労働力の存在などの構造的な変化を考慮すれば、今後、直接投資を伴う海外現地化は不可欠である。しかしながら、海外で得た果実を国内に還

流させ、国内でのイノベーション創出に投資しなければ国内の製薬産業は衰退への道をたどる。国内の研究開発拠点やマザー工場で創薬技術や生産技術を磨いてイノベーションを創出し、海外で現地ニーズに合致した開発、包装、販売を行い、得られた果実を国内に還流させるというサイクルが海外展開の加速に伴って一層重要になる。

表3は、製薬協加盟の医薬品事業を主体とする上場企業のうち売上高1,000億円以上の14社について、売上高5,000億円以上の4社と5,000億未満の10社に分けて、連結売上高と日本セグメントでの売上高、連結/単体の法人税等合計、実効税率、法定税率と実効税率との差の要因(一部)を示したものである。ここでも、単体の法人税等合計は、日本国内での法人税負担の代用指標として用いている。

売上高、法人税等合計をみる限りでは、海外での税負担は海外展開の進展の度合いにおおよそ比例している。売上高5,000億円未満の10社では売上高、税負担ともに9割が国内であるのに対して、5,000億円以上の4社では海外が半分を占める。実効税率をみても4社と10社の間で著しい差は生じていない。海外展開が実効税率に及ぼす影響は海外子会社税率差異に表れるが、この数値が4社ではマイナス3.5ポイントであり、10社ではマイナス1.0ポイントと、両者の差は2.5ポイントにとどまる。この理由は、日本の製薬企業では、法定税率が日本とほぼ同水準にある米国が海外展開の主体となっており、大手企業であっても海外との税率差異の活用がまだ大きく進んではいないことにあると推測される。しかし、このまま日本の法人税率が高止まりを続ければ、海外に進出する日本企業は海外との税率差の積極活用に取り組み、法人税収の海外への移転が進んで、海外展開の果実は国内に還流することなく海外に留まることになる¹⁰⁾。

9) 例えばアイルランドでは“Strategy for Science, Technology & Innovation 2006-2013”として、「持続可能なワールドクラスの研究開発システム（人材、インフラ）の構築」「政府の研究開発への投資額は2007年からの7年間で38億ユーロ」「PhD 取得者の倍増」「大学院、研究機関への投資—将来の技術革新・知識企業創造」「研究者のキャリアパス形成—研究者の産官学間の移動性の確保」「技術移転と IP の商業化への積極的な投資」「企業による年間研究開発投資額を2013年に25億ユーロへ」「コンピテンシーセンターや産業界主導のネットワークの構築」などを掲げて、国を挙げて研究開発の強化を進めている。

表3 国内製薬企業の海外展開

		売上高5,000億円以上（4社）	売上高5,000億円未満（10社）
連結売上高	（合計）	41,961億円	26,684億円
日本セグメント売上高	（合計）	22,030億円	23,235億円
連結 法人税等合計	（合計）	2,617億円	1,712億円
単体 法人税等合計	（合計）	1,299億円	1,550億円
連結 実効税率	（加重平均）	33.8%	37.7%
試験研究費税額控除	（加重平均）	△6.1%pt	△5.3%pt
海外子会社税率差異	（加重平均）	△3.5%pt	△1.0%pt
同 税額換算	（合計）	△269億円	△47億円

注1：対象は、製薬協加盟の医薬品事業を主体とする上場企業のうち売上高1,000億円以上の14社。

注2：日本セグメント売上高は、所在地別セグメントの日本セグメントでの外部顧客に対する売上高。

注3：試験研究費税額控除・海外子会社税率差異は、法定税率と実効税率の差異要因。

海外子会社税率差異は、単体と海外連結子会社との間の法定実効税率の差異に起因するもの。

注4：“%pt”は、パーセント・ポイント。

出所：有価証券報告書

拡大する研究開発投資余力の格差

日本の製薬産業は、欧米の巨大な製薬企業との熾烈な競争に直面している。海外に進出する日本企業は欧米製薬企業に正面から戦いを挑み、国内においても欧米製薬企業の存在感が益々増している。日本の製薬企業に安住できる地はなく、研究開発を通じて革新的な新薬を創出し続ける以外に競争に勝ち残る道は無い。

しかし、現実には日本企業と海外企業との間で研究開発投資余力に大きな差が生じている。売上高に対する研究開発投資余力を比較すると、日本企業4社が33.2%であるのに対して、海外企業10社は39.0%で、日本企業の研究開発投資余力は海外企業に比べて5.8ポイント低い¹⁰⁾。また、投資余力に対する研究開発費支出の度合いは、海外企業では40.8%と半分に満たないのに対して日本企業では62.2%と余裕が乏しくなっている。ここでも、実効税率の引き下げ効果は大きく、日本企業の実効税率が海外企業と同水準になれば日本企業と海

外企業との間の研究開発投資余力の格差は5.8ポイントから3.5ポイントに縮小し、日本企業の競争力の維持につながる。

少子化・高齢化の進展、資源消費型から省資源型経済への転換、新興国の台頭などの変化の中で、広大な国土や資源を持たない日本では、国内でイノベーションを創出し、その成果によりグローバルに貢献を果たし、貢献の果実を日本に還流させて更なるイノベーションにつなげるというビジネスモデルが成長の牽引力となる。競争力のある製薬産業は、革新的な医薬品の供給により世界の人々の健康に貢献するとともに、高度な研究開発活動を通じて科学技術の発展に寄与し、知識集約型、高付加価値型産業として経済成長への貢献をもたらす。このため、日本においても製薬産業は今後の成長を牽引するリーディング産業のひとつとしての役割を期待されている。

国内の製薬産業が期待される役割を果たすため

10) 本稿では研究開発投資減税、知的財産収益への軽減税率も含めた実効税率差に伴う税収の海外移転をテーマとしたが、外国子会社からの配当金の益金不算入や当該配当金に係る海外源泉税の減免も日本への資金の還流にとって重要である。

11) ここでは、固定的な外部流出である法人税負担も考慮して投資余力の比較を行うために、売上高に対する研究開発投資余力の程度を表す指標として「(営業利益－法人税＋研究開発費)/売上高」を用いた。「研究開発費/(営業利益－法人税＋研究開発費)」は、研究開発投資余力に対する研究開発費支出の度合いを示す。

には、産業自身が先端技術への絶えざる投資を行い、研究開発の生産性を向上させ、革新的な新薬の創出力を高めることが不可欠であることは言うまでも無い。しかし、同時にイノベーションと創薬を促進する環境整備を通じて日本という国が世界中から人材と資本が集まって創薬を競い合う場

となることが重要である。日本の税制には、このような環境整備の政策として、国内企業の海外での貢献の果実を還流させるとともに世界中から資本を呼び込み、日本国内での研究開発投資を促進する役割を果たすことが望まれる。

中国大都市における患者意識と製薬企業のイメージ

医薬産業政策研究所 主任研究員 井上 彰
 医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木彰夫

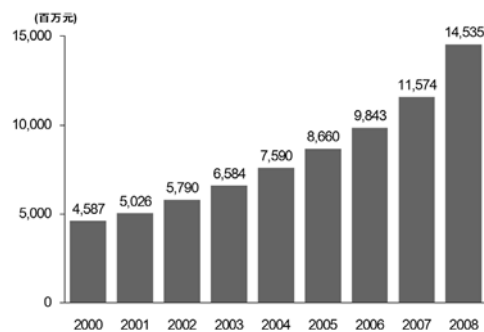
中国は、2010年第2四半期における実質 GDP が日本を抜き世界第二位となり、世界の経済成長の主役として大きな話題を提供している。

中国国内における社会・経済体制の変化や状況から、政府によって、医療サービスの範囲拡大や医療保険制度の拡充など様々な医療制度改革が進められ、国民医療費も増加している（図1）。

現状では、都市部と農村部との経済的な地域格差に加え（図2）、施設、人材、技術等の医療資源が大都市に集中していることにより、患者が大都市、大病院に集まり「受診困難」¹⁾な状況にあるといった課題も指摘されているが、2009年からは大規模な財政投入により、国民皆保険に向けた体制の構築や基礎医療サービスの均等化等を目指した医療衛生改革がスタートしている。

表1に、中国全体と大都市である北京、上海ならびに比較として日本における医療基礎データを示す。両都市は中国平均に比べ、人口1,000人当たりの病床数や医師数等が2～4倍と高い水準にある。これらのデータをみる限りでは、日本と比べ

図1 国民医療費の推移



出所：中国衛生統計提要（2010）をもとに作成

表1 中国および北京・上海の医療基礎データ

	2008年人口 (万人)	都市人口 比率 (%)	医療 施設数	病床数	人口 1000人 当たりの 病床数	病床 使用率 (%)	入院患者の 平均在院 日数	医師数	看護師数	人口 1000人 当たりの 医師数	人口 1000人 当たりの 看護師数
中国	132,802	45.7	916,571	4,415,838	3.31	84.8	10.5	2,329,206	1,854,818	1.75	1.39
北京市	1,695	84.9	9,734	90,100	7.22	84.6	14.5	62,853	61,709	5.04	4.94
上海市	1,888	88.6	4,460	99,704	7.11	100.2	14.0	53,024	52,271	3.78	3.73
日本	12,770	66.5	175,656	1,756,115	12.6	81.7	(全病床) 33.8 (一般病床) 18.8	271,897	1,252,224	2.13	9.8

出所：中国衛生統計提要、The World Bank. World Development Indicators、総務省人口推計（平成20年）、厚生労働省 医療施設調査・病院調査（平成20年）、保険・衛生行政業務調査（平成20年）、医師・歯科医師・薬剤師調査（平成20年）をもとに作成

人口：2008年10月1日時点推計人口（総務省統計局）

都市人口比率：The World Bank. World Development Indicators

施設数：2008年12月31日時点の医療施設従事者数（厚労省 医師・歯科医師・薬剤師調査）

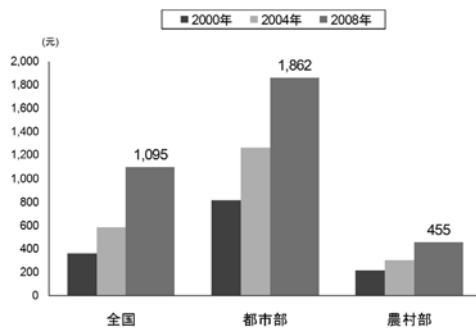
病床利用率・平均在院日数：厚労省 医療施設（静態・動態）調査・病院報告、平均在院日数は全病院種別平均と一般病床平均を表示

医師数：2008年10月1日時点（厚労省 医療施設（静態・動態）調査・病院報告）

看護師数：2008年12月31日時点の就業看護師数（准看護師含む）（厚労省 保健・衛生行政業務報告）

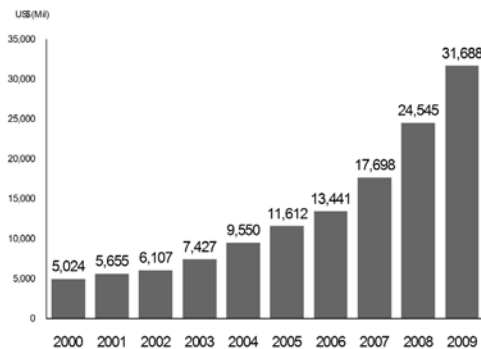
1) 中国では、医療費・受診費用の高騰や医療機関への受診困難が顕在化していることを指して、「看病貴、看病難」と言われている。

図2 1人当たりの年間医療費



出所：図1に同じ

図3 中国医薬品市場の推移



出所：©2010 IMS Health, IMS World Reviewをもとに作成（転写・複製禁止）。

でも高い水準にあると言える。図3からは、中国の医薬品市場は著しい成長が見られる。また、今後も高い成長率を維持することが期待されるなど、世界の製薬企業にとって魅力の高い市場となっている。

このように、経済成長が著しく、医療制度体制の整備が進む中国において、医療の主役である患者は医療や医薬品、製薬企業にどのような意識を持っているのだろうか。今回、中国国内でも先進国並みに医療資源・環境の整備が進んでいる大都市の北京市と上海市に注目し、その患者意識についてアンケート調査を実施した。

調査の概要

2010年7月中旬に北京市・上海市に在住する医療消費者²⁾を対象に、インターネットによる「患者満足度と製薬企業のイメージに関する意識調査」

を実施した。回答者の年代層は、20代、30代、40代、50代、60代以上の5階層とし、各年代層100名、計500名から回答を得た³⁾。

医療、医薬品への満足度と製薬企業のイメージ

まず、総合的な質問項目として設定した、「医療全般への満足度」、「医薬品への総合満足度」、「製薬企業（産業）へのイメージ」について回答者の全体および年代別の集計結果を示す。アンケートの評点は、「医療全般への満足度」、「処方された医薬品への総合満足度」については、「1. 非常に満足」から「10. 非常に不満」、「製薬企業（産業）へのイメージは良い」については「1. 非常にそう思う」から「10. 全くそう思わない」とする10段階で質問している。ここでは、1から4までを「満足」あるいは「イメージが良い」、5と6を「どちらでもない」、7から10を「不満」あるいは「イメージが良くない」とする3段階で集計している。

図4の「医療全般への満足度」をみると、全体の満足度が65.8%と高くなっている。年代別をみると、20代、30代といった一般的に医療の必要度の低い若手世代と50代、60代以上といった年齢層の高い世代で満足度が高かった。

図5の「処方された医薬品への総合満足度」、図6の「製薬企業（産業）へのイメージは良い」の結果は類似しており、いずれも年齢層が高くなるにつれて、「満足」あるいは「イメージは良い」の比率が高くなる傾向が見られた。アンケート項目にある「罹患した疾患」をみると、高血圧、糖尿病、高脂血症などのいわゆる生活習慣病と回答した回答者の比率は年代別に、20代8%、30代10%、40代39%、50代59%、60代以上70%となっており、年齢層が高くなるにつれ生活習慣病への罹患率が高まっている。生活習慣病で受診している患者は、日頃から医薬品に接する機会が多く、この点が「処方された医薬品への満足度」、「製薬企業（産業）へのイメージは良い」の高さに繋がったのかもしれない。

2) 調査会社のパネル登録者のうち、医療従事者以外で過去5年以内に医療機関での受診経験のある人。

3) 質問表は日本語で作成し、これを中国語に翻訳して使用した。なお、対象の回答者数、質問票は、2006年発行の医薬産業政策所リサーチペーパーシリーズ No. 34と比較可能とするため同様の内容としている。回答者500名の所得は不明であるが、リサーチ会社に登録している北京市・上海市在住のモニター約10万人の申告所得は、両市の平均的な所得水準である。

図4 医療全般への満足度

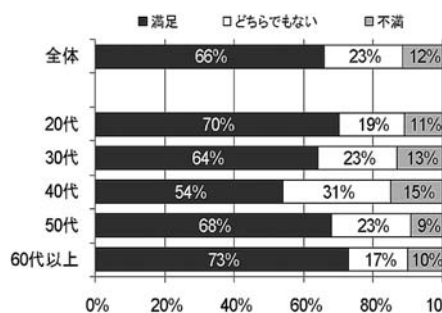


図5 処方された医薬品への総合満足度

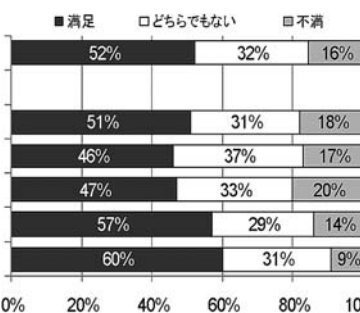
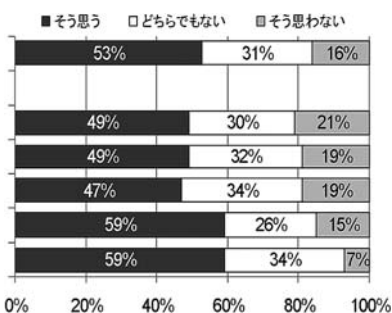


図6 製薬企業（産業）へのイメージは良い



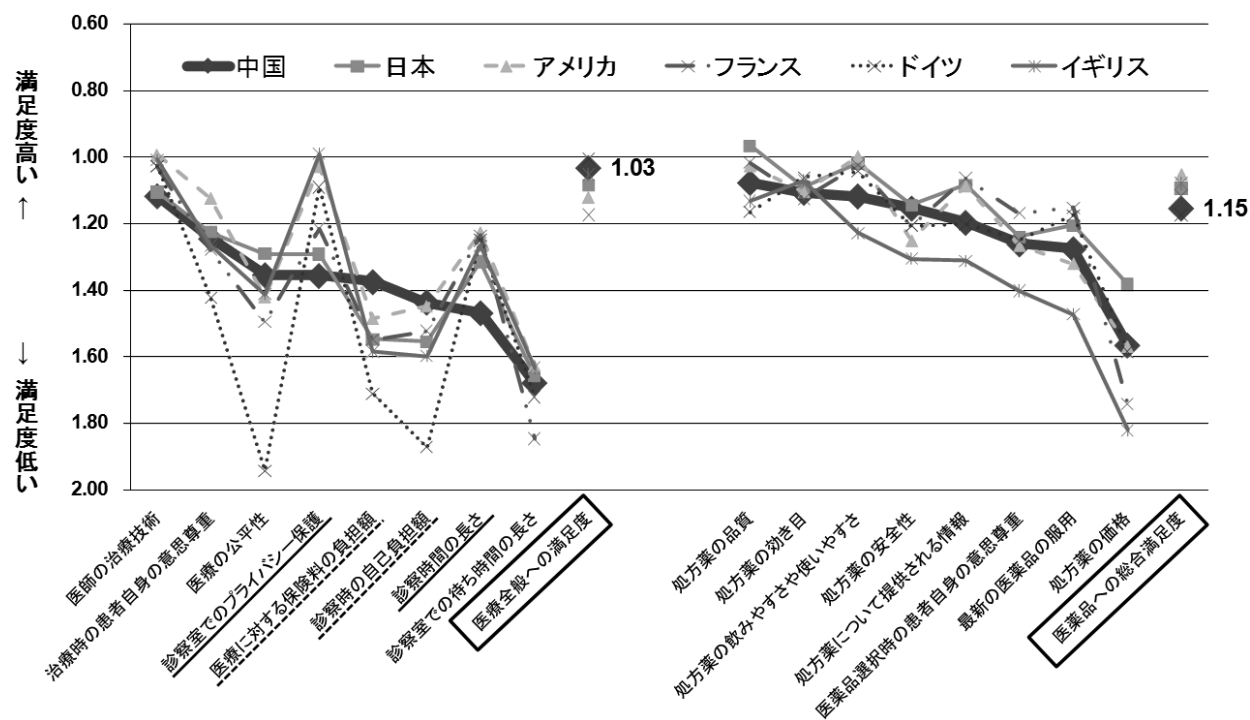
医療および医薬品に対する満足度

次に医療および医薬品に対する満足度について、中国の結果と2006年に実施された日本、米国、イギリス、ドイツ、フランスの比較をみてみよう。国際比較を行う上で、国民性や生活水準の違いなどから単純な比較ができないため、各国の社会的な満足水準を反映する「生活全般に対する満足度」の評点で医療および医薬品に対する満足度の各評点を除すことで補正し、生活全般の満足度に対する相対的な医療及び医薬品満足度を比較した。

図7がその結果である。「医療全般への満足度」、「医薬品への総合満足度」をみると、中国と日欧米各国は大きな差はみられなかった。項目ごとにみ

ると医療満足度については、医師の診療、医療を受ける環境、経済的負担、医療全般について質問している。中国の特徴としては、「診察室でのプライバシー保護」、「診察時間の長さ」の2項目で日欧米と比べて満足度が低いことが挙げられる。中国の医療機関は一般的に、待合場所と診察室はカーテンの仕切りのみで、医師の診察中でも検査などで他の患者の出入りがあるとされており、プライバシーの確保とは程遠い状況にある。また、診察時間についても、都市の大病院には周辺地域からも患者が集中し、一人の医師が多くの患者を診察する実態があり、結果として患者一人あたりの診察時間は短いことが予想できる。満足度の低

図7 医療および医薬品への満足度比較（生活全般に対する満足度で補正）



い2項目はこういった医療環境が反映したものと考えられる。「医療に対する保険料の負担額」、「診察時の自己負担額」は、中国も満足度としては低いものの他国と比べると相対的に高い位置にある。

医薬品満足度に関して、医薬品の性能、医薬品情報の提供、患者の経済負担、患者の意思尊重、医薬品への総合満足度を質問しているが、中国に特徴的な項目は見られず、日欧米とほぼ同様な結果となっている。

製薬企業（産業）へのイメージ

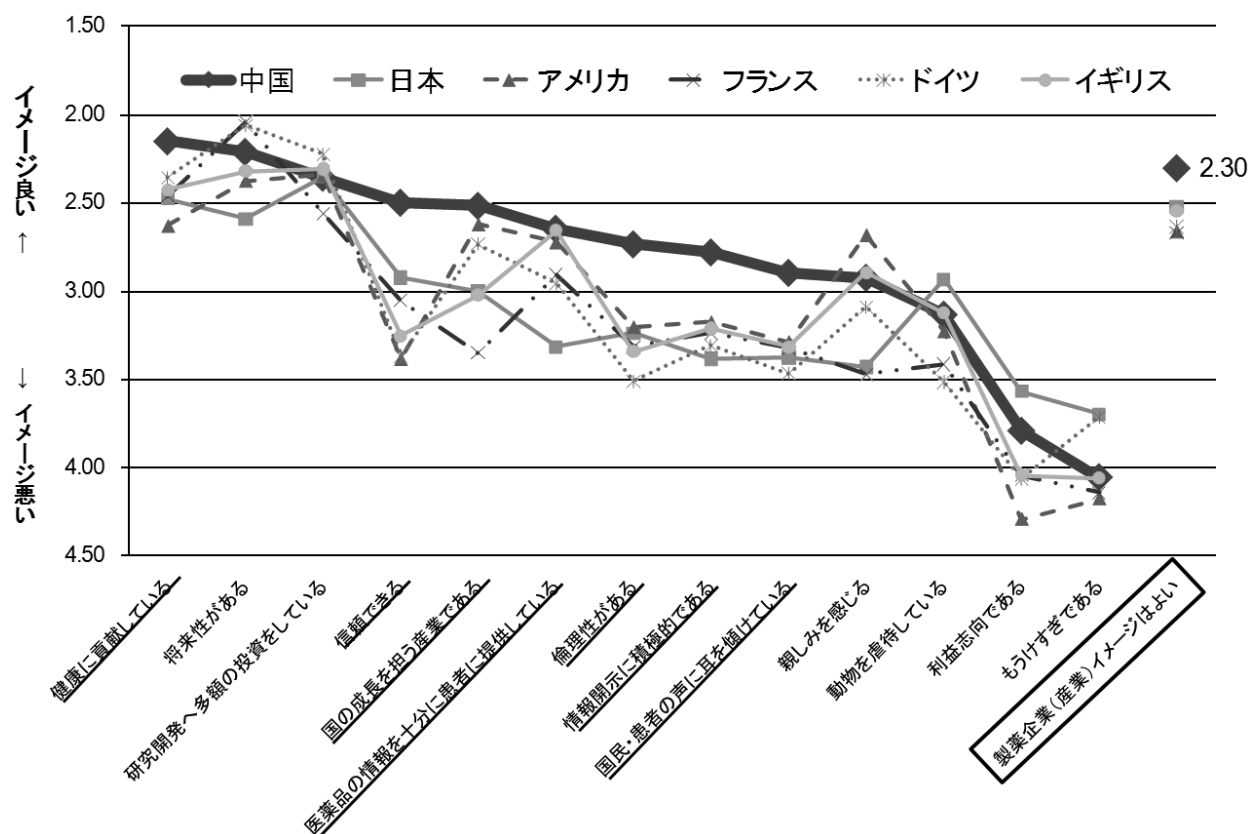
図8は、製薬企業（産業）へのイメージに対する各国比較を示している。イメージは、満足度と違い、国民性や生活水準が与える影響が少なくと思われるため、「生活全般への満足度」での補正は行っていない。中国は、単純比較だが日欧米と比べて製薬企業（産業）へのイメージは半数の項目で良い結果を得ている。特に「信頼できる」、「倫理性がある」、「情報開示に積極的である」、「国民・

患者の声に耳を傾けている」などについて製薬企業（産業）は、中国の医療消費者から良いイメージを持たれている。

中国の患者意識

今回、中国の患者意識を知るために、中国を対象としたアンケート調査に加え、中国の大学、研究機関、中国に進出している複数の医薬品関連の企業に今回のアンケート調査結果についてインタビューを実施している。今回の結果に対して研究機関・製薬企業の従事者が持った共通の感想は、北京市・上海市といった大都市を対象とした調査としても医療および医薬品への満足度が予想外に高いということだった。この理由として、「中国国民は、高い経済成長が今後も継続すると考えており、自分達は将来、もっと豊かになるという気持ちが高い満足度に表れたのではないか」という意見も聞かれた。

図8 製薬企業（産業）へのイメージ比較



注）「動物を虐待している」、「利益志向である」、「もうけすぎである」は、そう思う人が多いほど下になるよう上下を逆に表示している。

中国では、2010年に入り多くの省と市で20%程度最低賃金が引き上げられるなど、中国の所得レベルの底上げが見られている。国際比較研究によれば1人当たり医療費と1人当たり所得との間には正の相関がみられる⁴⁾ことから、中国の医療消費の拡大は今後も継続し、結果として医療消費者の医療に対する意識は今後ますます高まることが予想できる。

本稿は、藤澤弘美子氏（明治大学）との共同研究の第一段階として単純集計をもとに結果を概観している。満足度やイメージへの影響が大きい要因の特定や、要因間の因果関係の解明についても今後さらに分析を進め、最終的な研究報告書はリサーチペーパーとして公表する予定である。

4) 「医療経済学の基礎理論と論点」(西村周三、田中滋、遠藤久夫 編著、勁草書房、2006年) 第7章「総医療費水準の国際比較と決定因子をめぐる論点実証研究」(権丈善一) より

患者と医師のプリンシパル・エージェンシー問題

医薬産業政策研究所 客員研究員 西村淳一

一般的には財・サービスの売り手と買い手の間に情報の非対称性がある。情報の非対称性とは、市場における各取引主体が保有する情報の分布に偏りがあり、主体間において情報の格差があることを意味する。

医薬品の処方においても、情報の格差は存在し、しかもその程度は通常の財よりも大きいと考えられる。患者が医薬品に関する専門的な知識を持ち合わせているケースは稀であり、通常医師が患者の病状を診断し、適切な医薬品を処方することになる。この時、患者をプリンシパル（principal：依頼人）、医師をエージェント（agent：代理人）と定義し、医師が患者の効用を歪める行動から生じる問題をプリンシパル・エージェンシー問題という。

もしも、医師が患者の真の代理人として、患者の効用を最大化するように行動すれば、このような問題は起こらない。しかし、もしも医師が自分の利益を優先して、患者の効用を歪めるように行動する場合、さまざまな問題が生じる。第一に、患者の消費者余剰¹⁾の減少である。患者にとって、適切な医薬品の処方ではなく、医師の利益になるような医薬品、例えば薬価差益が大きい医薬品が選択される場合、患者の効用最大化は達成されない。第二に、患者の効用にも関連するが、医師の利益になるように、医薬品が過剰に患者へ投与される場合、薬剤費は過大になり財政圧迫要因となる。

本稿では、日本特有の薬価制度から生じる薬価

差益に注目し、プリンシパル・エージェンシー問題の検証を実証的に行う。Iizuka（2007）²⁾のように、1991～1997年の高血圧剤市場に関する詳細なマイクロ・データを用いて、薬価差益が医師の医薬品選択に影響し、医薬品の過剰投与の程度は大きいと分析した先行研究もある。しかし、1997年以前とそれ以降では、薬価制度の変遷や医薬分業の進展など医師と患者を取り巻く環境変化は著しい。これらの制度変更はプリンシパル・エージェンシー問題を緩和する方向へと作用している。このような状況の中で、90年代後半以降のデータを用いて、いまだ医師によるエージェンシー問題が深刻かどうかを検証することは重要な分析課題と思われる。

プリンシパル・エージェンシー問題

エージェンシー理論では、異なる利害関係を持つ経済主体同士の関係に着目する。ある目的を達成するために権限を移譲する人をプリンシパル（依頼人）と呼び、権限が移譲され代行する人をエージェント（代理人）と呼ぶ。プリンシパルが自分の目的のために、エージェントに権限を移譲して特定の仕事を代行させる契約関係（エージェンシー関係）をプリンシパル・エージェント関係という。エージェントがプリンシパルの不備につけこんで、自分の利益を追求する行動をとることを機会主義的行動という。例えば、この機会主義

1) 消費者余剰とは、市場全体の消費の利益の合計である。ある医薬品を消費することで得られる効用から、その医薬品を消費するのにかったコストを引いたものを利益とする。

2) Iizuka, T. 2007. Experts' agency problems : Evidence from the prescription drug market in Japan. RAND Journal of Economics, 38, 844-862.

的行動による非効率性から生じるエージェンシー・コストとして、モニタリング・コスト（監視費用）、ボンディング・コスト（保証費用）、残余ロスなどが挙げられる³⁾。

患者と医師では、プリンシパルである患者が自分の病状を改善するため医師の診断を受け、その目的のため、エージェントである医師に権限を移譲し、医薬品の処方を行う。しかし、患者と医師の医薬品に対する選好が異なり、医師が自分の利益を追求するような行動をする場合、非効率的な資源配分が生じてしまうかもしれない。例えば、医薬品の特性に違いがなく、価格が安いのであれば、患者は効用最大化のため先発品の代わりに後発品を利用することを好むかもしれない。しかし、医師にとって先発品の方が自分の利益になる場合（例えば薬価差益による収入が大きいなど）、医師と患者の情報非対称性から、後発品ではなく先発品を選択するかもしれない。

Iizuka（2007）によれば、90年代前半の高血圧剤市場において、医師は医薬品の選択の際、薬価差益を考慮して医薬品を処方していることを実証的に示した。Iizuka の推計によると、医師の医薬品選択モデルから、もしも薬価差益がない場合を仮定し、医薬品のシェアを計算した場合、一日当たり患者に投与される医薬品は10.6%減少し、高血圧剤への費用は15%減少するという結果を得ている。これは過去の先行研究と同様に、医師誘発需要が患者の医薬品に対する真の需要を歪めている可能性を示している。

エージェンシー理論とは、前述のようなさまざまな非効率な資源配分やコストの発生を抑制するため、現状の制度を理解し、事前にさまざまな政策を展開していくことを基本的な目的としている。実際に、医薬品を取り巻く制度においても、薬価差益による非効率な医薬品処方を制限していくためにさまざまな制度変更が行われてきた。ここでは、薬価制度の変遷と医薬分業の進展を具

体的に取り上げ、これらの制度変更や環境の変化において、依然患者と医師のプリンシパル・エージェンシー問題が深刻であるかどうかについて実証的に検証していく。

薬価制度の変遷と医薬分業の進展

まずは薬価制度の変遷について述べていく。日本における医薬品価格は公定価格であり、薬価は二年に一度改定が実施される。改訂の基本となるルールは下記である。

$$\text{薬価}_t = \text{納入価}_{t-1} + R_t \times \text{薬価}_{t-1}$$

t : 年度

ここで、 R はリーズナブルゾーン方式における R 幅である。通常、医薬品の価格競争が激しく、納入価の引き下げが著しい場合、薬価差益（薬価－納入価）は大きくなる。一方で、 R 幅の変化に依っても薬価差益の程度が変化していくことになる。表1は1992年以降の薬価改定における実施年と R 幅の推移である。また、薬価改定における特記事項も載せた。

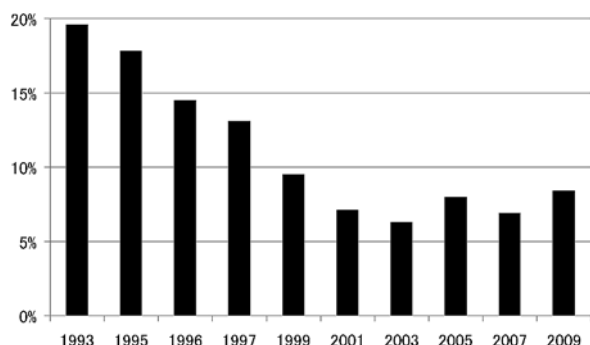
表1 薬価制度の変遷

年	R 幅	特記事項
1992	15%	
1994	13%	市場拡大再算定
1996	11%	市場拡大再算定
1997	10% 8% (長期収載品)	市場拡大再算定
1998	5% 2% (長期収載品)	市場拡大再算定
2000	2%	市場拡大再算定 特例追加引き下げ2%
2002	2%	市場拡大再算定 特例追加引き下げ4～6%
2004	2%	市場拡大再算定 特例追加引き下げ4～6%
2006	2%	市場拡大再算定 特例追加引き下げ2%
2008	2%	市場拡大再算定 特例追加引き下げ4～6%
2010	2%	市場拡大再算定 特例追加引き下げ2.2%

3) 新古典派経済学では、人間の行動仮説である効用最大化行動と完全合理性の仮定があるが、エージェンシー理論ではこれらの仮定をゆるめ、利害不一致の仮定（すべての人間は効用最大化するが、その利害は必ずしも相互に同じではない）と、情報の非対称性の仮定（すべての人間は情報収集、情報処理、そして情報伝達能力に限界があり、相互に同じ情報を持つとは限らない）が導入されている。そのため機会主義的行動から生じるコストが発生する。

表1から明らかなようにR幅は1992年以降一貫して下落していき、2000年からは2%で推移している。R幅の下落は薬価差益の縮小に直接結び付く。そのため、薬価制度におけるR幅の下落は、患者と医師のプリンシパル・エージェンシー問題を緩和する役割を果たしてきたと予想される。他にも特記事項にあるように、2000年から後発品が初めて上市された先発品に関して、従来の薬価引き下げに2%の追加引き下げが実施されてきた。薬価自体の下落は、薬価差益の絶対額の減少にも影響すると思われる。これらの薬価制度の変遷を反映した薬価改定率（推定値）の平均値推移は図1である。

図1 薬価改定率の変遷



出所：中央社会保険医療協議会 薬価専門部会（第64回）議事資料（2010）より作成。

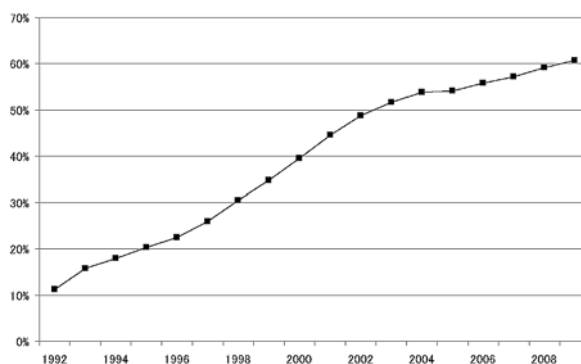
図1より、1993年～2000年頃まで薬価改定率は一貫して下落してきた。しかし、2000年以降はR幅の変更もないこともあって、大きな違いはみられない。この傾向は薬価差益による医師（又は医療機関）のマーク・アップ（利益率）の程度が減少していることを示していくものであろう。

次に、医薬分業の進展について述べていく。医薬分業とは、医師の診察を受けたあと、処方せんが交付され、保険調剤薬局で薬剤師が調剤し、処方箋と引換えに薬が渡されるシステムである。従来、日本では医師が診察と同時に薬の処方を行ってきた。しかし、薬価差益を利用した医薬品の過剰投与の問題が指摘されるにつれて、医師による処方と保険調剤薬局による薬の調剤を分けるよう

に制度変更が行われてきた。図2は医薬分業率の推移を示したものである。

図2からも明らかなように医薬分業率は1992年の11.3%から2009年には60.7%まで上昇している。医薬分業は患者と医師にとってもさまざまなメリット・デメリットをもたらすが、本稿で注目する薬価差益は医薬分業によってなくなる。そのため、薬価差益から生じるプリンシパル・エージェンシー問題は薬価制度の変遷と同様に緩和されていく。

図2 医薬分業率の推移



出所：社団法人 日本薬剤師会より作成。

以上のように、政府は患者と医師のプリンシパル・エージェンシー問題を緩和し、医師が患者の真の代理人として行動するようさまざまな政策変更を施行してきた。特に、90年代後半以降、薬価制度のR幅変更による薬価差益の縮小は大きいものと予想される。先行研究では90年代前半における薬価差益のデータを利用して分析していたが、90年代後半以降のデータを利用し、あらためて医師の医薬品選択に影響を与える要因を分析する意義は大きい。特に本稿では、薬価差益のデータを前述した式で推計し、薬価差益が医師の医薬品選択に与える影響を分析し、プリンシパル・エージェンシー問題の有無について検証を行う。

データ

本稿では、Iizuka（2007）と同じ分析のフレームワークを採用するため、特定の市場に絞ってマイクロ・データを利用して分析する⁴⁾。本稿では、

4) マクロ・データの分析では医薬品の特性など詳細なデータを考慮して分析することは難しい。医薬品の特性を考慮しないで分析すれば推定に誤差が生じてしまう恐れがある。一方、特定の市場にフォーカスしてマイクロ・データを用いて分析することは、これらの誤差を緩和することは可能である。

1996～2008年の潰瘍治療剤を対象にデータを収集した。潰瘍治療剤の市場規模は大きく(2008年度：約4000億円)、先発品や後発品など競合品目が複数存在しており、日本の医薬品市場における1つのモデルケースである。

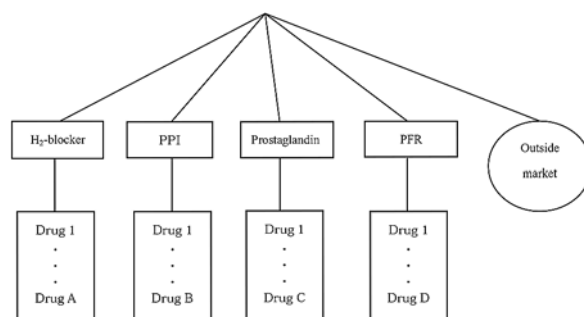
データ・ソースは主に4つからなる。第一に、医薬品の売上や基本属性のデータをIMS Japan、JPMより入手した。第二に、明日の新薬のデータを用いて、医薬品の改良発明の頻度や剤形追加などの状況をチェックした。第三に、医薬品添付文書から医薬品の禁忌数や適応症の数、一日当たり服用量など医薬品の特性に関わるデータを入手した。第四に、医学文献データベース(PubMed)より医薬品の成分レベルでの医学文献の数についても収集した。これらのデータを用いて、下記の分析モデルを計量経済学的手法を利用して推計作業を行う。

分析モデル

本稿では、医師の医薬品選択に関して、薬価差益が影響するかどうか検証する。Iizuka(2007)に沿って、医師は患者の効用に影響するであろう医薬品の特性を考慮して、さまざまな医薬品の中から選択するdiscrete choice modelを考える。具体的には図3のように選択が行われると仮定する。

図3では、まず潰瘍治療剤の市場をATC4レベルの区分けを参考に、H2ブロッカー、PPI、プロスタグランジン、防御因子増強剤の4つに分類する。医師は患者の病状について診察し、4つのグループから医薬品の特性などを考慮して、医薬品を選択する二段階の推計モデル(nested-logit model)を考える。また、潰瘍治療剤における潜在的な患者をoutside marketとして定義する⁵⁾。

図3 医師の選択モデル



この時、患者の効用を導入した医師の効用関数は下記である。

$$\max_{j \in 0, J} V_{ijt} \\ = \beta_0 + \sum_k x_{jkt} \beta_k - \alpha p_{jt}^R + \gamma M_{jt} + \xi_{jt} + \varepsilon_{ijt}$$

i : 患者、 j : 医薬品、 t : 時点

上式は、医師が患者 i に医薬品 j を t 時点で処方することを記述している。ここで医薬品 j は剤形レベルではなくブランドレベルのデータを基本単位としている。 V は効用、 x は医薬品の特性、 p^R は薬価、 M は薬価差益、 ξ はデータで観測できない医薬品の特性、 ε は誤差項である。この時の医薬品 j から得られる平均効用 δ は下記で表せる。

$$\delta_j = \beta_0 + \sum_k x_{jk} \beta_k - \alpha p_j^R + \gamma M_j + \xi_j$$

この二段階のnested-logit modelはBerry(1994)⁶⁾を参考に医薬品の売上錠数シェアのデータを用いて以下の式で表せる。

$$\ln s_j - \ln s_0 \\ = \beta_0 + \sum_k x_{jk} \beta_k - \alpha p_j^R + \gamma M_j + \sigma \ln s_{j/g} + \xi_j - \delta_0$$

t : 年度の添え字は省略

ここで、 s_j は医薬品 j の潰瘍治療剤市場全体に占めるシェア、 s_0 はoutside marketのシェア、 $s_{j/g}$ は医薬品 j が帰属するグループ g の中でのシェアである。また、 δ_0 はoutside marketから得られる平均効用であるが、これは従来の研究と同様に0とする。

5) 本稿におけるoutside marketとは、潜在的な潰瘍治療剤の市場規模である。すなわち、潰瘍治療剤を現在では利用していないが、今後利用する可能性がある場合、outside marketに含まれる。本稿では、「患者数の動向と将来予測データソフト」(WITS)から、実際の潰瘍治療剤における投薬率を用いてoutside marketの規模を推計した。ただし、先行研究でも述べられているように、outside marketの規模の変化はnested-logit modelの推計結果に影響しない。

6) Berry, S. 1994. Estimating discrete-choice models of product differentiation. RAND Journal of Economics, 25, 242-262.

その他の変数は効用関数に導入した変数と同じ定義である。

分析に用いた変数の定義と基本統計量は表2にまとめられる。

表2 変数の定義と基本統計量

変数	定義	サンプル数	平均値	標準偏差
被説明変数				
$\ln(s_i)$	Log(売上純数シェア)	2,961	-9.767	3.073
$\ln(s_{oi})$	Log(outside market share)	2,961	-1.051	0.053
製品特性				
薬価(100円)	加重平均された実質薬価	2,961	0.351	0.630
薬価差益(100円)	薬価差益	1,981	0.061	0.106
上市年齢	上市後経過年数	2,955	11.637	8.830
剤形数	剤形数	2,961	1.767	1.119
禁忌数	禁忌数の平均値	2,942	0.938	1.038
適応症数	適応症数の平均値	2,752	5.161	2.178
適応拡大の頻度	適応拡大の累積件数	2,961	0.020	0.205
一日当たり服用量	一日当たり服用量の平均値	2,757	2.495	0.742
医学論文件数	医学論文件数	2,961	70.359	83.086
先発品ダミー	先発品ダミー	2,961	0.200	0.400
経過措置移行ダミー	経過措置移行品目ダミー	2,961	0.057	0.233
その他				
$\ln(s_{i/g})$	Log of(gグループにおけるシェア)	2,961	-8.415	3.269
一般成分ダミー	一般成分ダミー			
年度ダミー	年度ダミー			

出所：©2010 IMS JapanKK, IMS JPM (転写・複製禁止)、“明日の新薬”、医薬品添付文書情報、PubMed などをもとに作成。

分析ではブランドレベルで推計を行うため、薬価などの医薬品に関する特性については剤形別売上金額シェアから加重平均として計算した数値や単純平均をとって変数を作成した。

医薬品の特性と医師の選択

前述のデータと分析方法を用いて推計した結果は表3に示す。

推計結果はほとんどの製品特性の変数が強く統計的に有意で確認され概ね良好である。第一に、薬価は負で有意である。製品特性を考慮した時、薬価の高い製品はシェアが低くなる。次に、薬価差益は係数が負であり、また統計的にも有意ではない⁷⁾。すなわち、薬価差益が医師の医薬品選択に正に影響するということは今回の分析では確認されなかった。この結果は Iizuka (2007) の90年代前半のデータを用いた分析結果と大きく異なっており興味深い。

その他の製品特性も統計的に有意となっている。まず、上市年齢が高くなると、宣伝による認

知度の向上を受けてシェアは上昇していく。しかし、上市年齢の2乗項が負のため、ある一定の期間を過ぎるとシェアは逆に減少していく逆U字型の関係がみられる。次に、剤形数、適応症数、適応拡大の累積頻度、医学文献件数、先発品ダミーは有意に正である。これらの結果から、医薬品の剤形バリエーション増加、適応症・適応拡大などの改良型イノベーション、当該品目に関する医学文献の増加、先発品であることが医師の医薬品選択に影響していることを示す。一方で、禁忌数と一日当たり服用量は負で有意である。副作用などの禁忌数の増加、一日当たりの服用量が多い品目はシェアが低くなる傾向にある。

表3 推計結果

	係数	標準誤差
製品特性		
薬価(100円)	-0.292	0.142
薬価差益(100円)	-0.712	0.988
上市年齢	0.011	0.005
(上市年齢) ²	-0.001	0.001
剤形数	0.085	0.014
禁忌数	-0.489	0.052
適応症数	0.068	0.016
適応拡大の頻度	0.295	0.082
一日当たり服用量	-0.205	0.044
医学論文件数	0.001	0.000
先発品ダミー	0.544	0.082
経過措置移行ダミー	-0.745	0.091
その他		
$\ln(s_{i/g})$	0.834	0.015
一般成分ダミー	yes	
年度ダミー	yes	
定数項	-2.575	0.278
サンプル数	1,653	
R-squared	0.988	

注1：不均一分散に対して頑健な標準誤差である。

注2：薬価、薬価差益、 $\ln(s_{i/g})$ は内生変数である。操作変数として先行研究を参考に、①同グループ内における競合品目の数とそれらの品質の各合計値(剤形数、禁忌数、適応症数、一日当たり服用量、医学論文件数)と、②同グループ内における同企業から販売されている品目の数とそれらの品質の各合計値(剤形数、禁忌数、適応症数、一日当たり服用量、医学論文件数)である。それぞれ同時期と1期ラグ付きの変数を利用している。

出所：表2と同じ。

7) 薬価と薬価差益のデータには相関があるが、片方を除いて推計しても薬価差益は依然有意ではない。また、先発品と後発品にサンプルを分割して推計した場合でも、薬価差益は有意ではない。

結語

本稿では、患者と医師のプリンシパル・エージェンシー問題について検証を行った。90年代前半のデータを用いて分析した先行研究では、薬価差益が医師の機会主義的行動を導き、非効率な医薬品選択が行われている可能性を指摘してきた。これらは患者の効用最大化を歪める、また過大な薬剤費による非効率な資源配分の要因となっていたかもしれない。しかし、90年代後半以降の薬価制度の変更や医薬分業の進展はいずれも薬価差益の縮小に寄与してきたと思われる（図1参照）。

このような状況の中、本稿では1996～2008年のデータを用いて、医師の医薬品選択モデルを考慮して、薬価差益が医薬品選択に影響するかどうかを分析した。その結果、薬価差益は医師の医薬品選択に影響しないことが統計的に確認された。このことは、90年代後半以降、患者と医師のプリンシパル・エージェンシー問題は薬価差益の視点からみると、あまり深刻なものではないことを示している。その点においては、薬価差益の縮小を促す制度変更は、エージェンシー問題の緩和に寄与してきたと言えるかもしれない。

また、興味深いことに医師の医薬品選択において薬価が影響していた。すなわち、医師は患者が支払うであろう薬価を考慮して、医薬品を選択し

ている可能性を示す。医師は患者の代理人であり、患者は医師の評判や実績などを考慮して医師の選択を行うことはある程度可能である。特に日本では医療に対するフリーアクセスが制度上確保されている。そのため、医師の機会主義的行動は長期的にみれば、医師にとって不利益になるかもしれない。また、医師は利他的に行動している可能性も示唆している。これは先行研究の結果と同様であった。

本稿の分析における留意点について最後に述べておく。第一に、本稿ではデータの制約から90年代後半以降の分析が主である。本来制度変更による影響をみるには、90年代前半（例えばR幅が10%以上の時期）のデータと併せて見るべきである。しかし、今回はデータの入手可能性の制約からそれは行っていない。第二に、本稿では患者の属性や医師の属性に関するデータは利用できない。患者の属性（重症度など）によってどのような医薬品が選択されるか影響を受けるだろう。また、医師が開業医か大病院に勤めている医師かで薬価差益に対するインセンティブは異なると予想される。本稿はあくまで潰瘍治療剤市場におけるトレンドを示したものである。より詳細な患者別のデータを利用し、さまざまな疾患領域で分析していくことが今後の課題である。

主な活動状況（2010年4月～2010年9月）

5月 21日	講演	「製薬協加盟企業上場14社 平成22年3月期決算の概要」 医薬産業政策研究所 江口武志主任研究員 (メディアフォーラム (東京) にて)
6月 15日	学会発表	「Clinical Development and Review Times of New Drugs in Japan : 2010 Update」 医薬産業政策研究所 石橋太郎前主任研究員 第46回 Drug Information Association 年次会議 (6月13日～17日)
7月 28日	意見交換会	「DPC について」 東京大学大学院医学系研究科 臨床疫学・経済学 福田敬准教授
9月 7日	意見交換会	「DPC データベースにおける分析/研究の実態」 国立がん研究センター がん対策情報センターシステム開発室 石川ベンジャミン光一室長
30日	リサーチペーパー・シリーズ No. 50発行	「日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績－2000～2009年承認品目－」 医薬産業政策研究所 石橋太郎前主任研究員 東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座 小野俊介准教授

レポート・論文紹介（2010年4月～）

バイオ医薬品を取り巻く環境

（PHARM TECH JAPAN Vol.26 No. 4 2010）

医薬産業政策研究所 前主任研究員 八木 崇
2010年4月

Clinical Development and Review Times for New Drugs in Japan : Associated Factors

（Clinical Pharmacology & Therapeutics (2010) ; advance online publication 25 August 2010.）

医薬産業政策研究所 前主任研究員 石橋 太郎
医薬産業政策研究所 前主任研究員 安田 邦章
東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座 助教 草間真紀子
東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座 教授 杉山 雄一
東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座 准教授 小野 俊介
2010年8月

日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績－2000～2009年承認品目－

（リサーチペーパー・シリーズ No.50）

医薬産業政策研究所 前主任研究員 石橋 太郎
東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座 准教授 小野 俊介
2010年9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
〈2010年6月1日より〉			
① 福島達也（主任研究員）			てきました。医薬産業政策研究所という会社を離れた環境での活動は私にとって初めての経験ですが、自らの見識を広める貴重な機会であり、また、製薬業界のために活動を行える貴重な機会であると思っています。そのような環境に身を置いて、少しでもこの業界発展のための提言が出来ればと考えております。
② 東北大学理学部生物学科卒業			
③ ファイザー株式会社			
④ これまで主として臨床開発業務に携わってきました。以前は臨床開発モニターとして自らモニタリング業務を行っていましたが、最近			
は治験環境の変化とともに CRO、SMO 関連業務や社外での治験環境改善活動にも携わっ			

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10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