

政策研ニュース No.33

OPIR Views and Actions

2011年7月

目次

Points of View

- 日本のがん治療ワクチン研究開発の現状と動向 —大学発バイオベンチャーの躍動—
医薬産業政策研究所 統括研究員 辰巳 邦彦…… 1
- 結核・マラリア治療薬の研究開発戦略 —途上国向け医薬品開発を担うのはどこか—
医薬産業政策研究所 主任研究員 吉田 一郎……14
- 新薬の臨床開発と審査期間 —2010年実績—
医薬産業政策研究所 主任研究員 福島 達也
東京大学大学院薬学系研究科 准教授 小野 俊介……21
- 医薬品添付文書における PGx 情報の利用動向
医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明……30
- クラスター政策のガバナンス
—日本、ドイツ、フランスのバイオ・クラスターのケース—
医薬産業政策研究所 客員研究員 西村 淳一
一橋大学経済学研究科 教授 岡室 博之……36
- 日本の製造業の技術貿易と製薬産業 医薬産業政策研究所 首席研究員 長澤 優……42
- 製薬企業の重要リスクと事業リスクマネジメント
医薬産業政策研究所 主任研究員 江口 武志……52

目で見える製薬産業

- 新薬創出加算による市場への影響 —2009～2010年度の医薬品市場のデータから—
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……59
- 中国発の医薬品特許出願の現状 医薬産業政策研究所 主任研究員 濱島 仁……62

政策研だより

- 主な活動状況（2011年2月～2011年6月）……64
- レポート・論文紹介（2011年2月～）……64

日本のがん治療ワクチン研究開発の現状と動向 —大学発バイオベンチャーの躍動—

医薬産業政策研究所 統括研究員 辰巳邦彦

我々の体に本来備わっている免疫システムを利用して、悪性腫瘍を選択的に駆逐できれば、それは理想的ながん治療法となるであろう。これまでも、腫瘍を免疫的に排除する試みが多くなされてきた。その主なものとしては、①非特異的に免疫を増強する物質の投与、②試験管内で腫瘍傷害性リンパ球を誘導して体内に戻す方法、③抗腫瘍単クローン抗体の利用、④抗腫瘍作用を有するサイトカインの投与、⑤腫瘍の免疫原性を高める方法などがある¹⁾。その中でも、最近、がん治療ワクチンは、有望ながん免疫治療法として期待が高まっており、この分野における日本人研究者および日本の大学発バイオベンチャーの活動が注目されている。

最先端のサイエンスを医薬品に結び付けるには、政府による研究支援の下、アカデミアによる基礎研究が、バイオベンチャー等の実用化研究、製薬企業の医薬品開発へとシームレスに流れる創薬システム(図1)の構築が重要である。がん治療ワクチンは、このような創薬システムが、比較的有効に稼働している領域であり、日本の創薬競争

力の強化を考えるうえからも興味深い対象である。

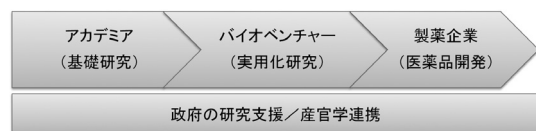
本稿では、エマージングながん免疫治療法として注目されているがん治療ワクチンを取りあげ、この分野における日本の大学における研究と大学発バイオベンチャーの躍動に焦点を当てながら、その研究開発の現状と動向を概観する。

がん免疫監視機構とがん免疫編集

体に生じた腫瘍細胞は、果たして自己の免疫システムによって排除することは可能であろうか。腫瘍は、自己の細胞が変異して生じる。免疫システムの基本原理は、自己と非自己の識別にある。その意味において、自己細胞由来の腫瘍細胞を免疫システムによって排除できるか否かは、正に20世紀初頭から続く腫瘍免疫学最大の論点となっている。確かに、免疫学的監視機構(Immunological surveillance)によって、腫瘍細胞が排除されることは、免疫不全マウスを用いたモデル実験や免疫システムに欠陥を有する患者における高い腫瘍発生頻度、また、腫瘍浸潤リンパ球数と予後の関連性や希ではあるがある種の腫瘍に認められる自然退縮などの科学的証拠によって明示されている。しかしながら、実際の臨床で問題となる腫瘍は、このような免疫学的監視機構を回避してきたがん細胞であり、がん免疫療法に立ちはだかる大きな壁となっている。

がん免疫編集(Cancer immunoediting)²⁾という新

図1 エマージングな創薬分野における創薬システム



1) 中外医学社から出版された医系免疫学 改訂9版「腫瘍と免疫」の章を参考にした。

2) Robert D. Schreiber *et al*, Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion *Science* **331**, 1565-1570 (2011)

しい概念が提唱されている（図2）。この概念は、我々の免疫システムには、これまでの免疫学的監視機構とは異なり、がん細胞の排除のみならずがんの進展を促進する二面性があることを示している。がん免疫編集は、がんの免疫的排除、均衡、逃避の三相からなる。排除相では、がん細胞は自然免疫と獲得免疫によって破壊され、がん細胞は排除される。この免疫的排除を回避した変異細胞亜集団が僅かでも存在すれば次の均衡相に移行する。この相では、獲得免疫システムによって、がん細胞の増殖は抑制され、いわば休眠状態となる。この相で行われるがん免疫の編集は、その後のがんの免疫学的性格を規定する。この相は、宿主の生涯に亘って継続するものと考えられているが、がんの遺伝子不安定性と免疫感受性の高いがん細胞のみを選択淘汰する免疫学的選択圧の結果として、もはや免疫によって排除できないがん細胞亜集団が出現する。免疫抑制状態の逃避相では、このようながん細胞が、増殖、浸潤、転移を繰り返し、臨床問題となる悪性腫瘍疾患を引き起こす。このがん免疫編集の概念は、がん免疫治療におけ

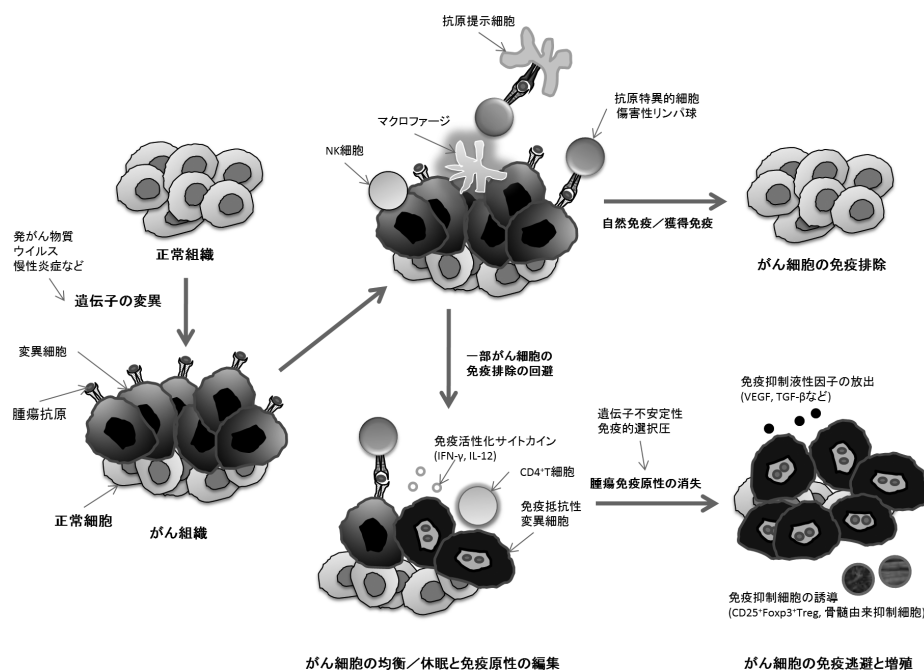
る新しい考え方を提示すると共に、その治療上の諸々課題と限界を我々に突き付けているようにも思える。しかし一方で、例えば免疫抑制状態の解除といった免疫学的処置によって、がん免疫編集が再度編集されることが、幾つかの臨床的知見から明らかにされている³⁾。このことは、がん免疫編集に重要な役割を担うがん関連微小環境やがん特異抗原の発現、腫瘍による免疫抑制機序等に対する理解が統合的に進めば、免疫システムから一旦逃避した悪性腫瘍を再び長期間の休眠状態に戻し、更には免疫的排除に導くことも可能であることを示唆するものであり、がん免疫の治療効果を格段に高めることを期待させる。

上市及び開発中のがん治療ワクチンの概要

日本のがん治療ワクチンの研究開発の現状と動向を概観する前に、現在、世界で上市ないし開発中のがん治療ワクチンの全体像をみてみよう。

Pharmaprojects と「明日の新薬」のデータベースを基に、現行のがん治療ワクチン剤を検索すると、197件の上市及び開発品が抽出された。

図2 がん免疫編集の概念図



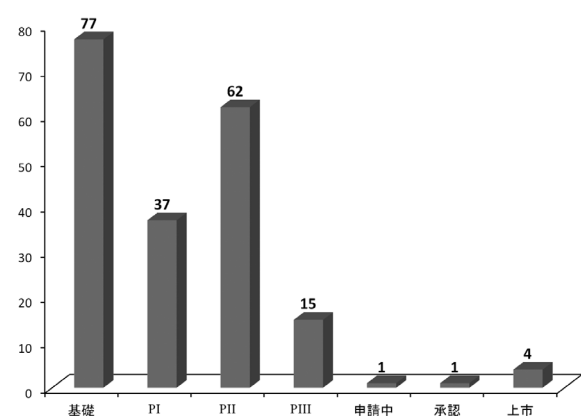
3) Page, David B *et al*, Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 in immunotherapies for melanoma and other cancers *Immunotherapy* 3, 367-379 (2010)

(がん治療ワクチンの開発ステージ)

がん治療ワクチンの開発ステージの全体をみると、多くは基礎を含めた初期開発段階にあることがわかる(図3)。ワクチンの作用クラス(表1)では、ペプチドワクチンの開発品が最も多く、以下、蛋白質ワクチン、DNA ワクチン、樹状細胞ワクチン、細胞そのものを用いたがん細胞ワクチンが続き、これらクラスの研究開発が最も活発であることが窺われる。ワクチンクラスの後期開発の割合をみると、抗イディオタイプ抗体⁴⁾の比率が高く、その対象癌種は少ないものの、非ホジキンリンパ腫、肺がんや卵巣がんに対する臨床試験が進行中である。

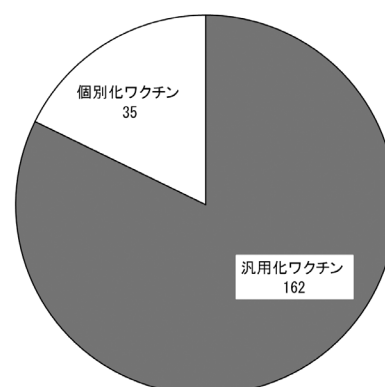
がん治療ワクチンは、使い方により個別化と汎用化の категория に大別される。個別化ワクチンは、患者自身の免疫細胞(主に樹状細胞)やがん細胞を免疫学的に修飾したものや患者個人から抽出されたがん抗原をワクチン化したものである。この個別化ワクチンは、高い効果が期待される半面、当然ながら使用が患者個人に限定され、且つ、高額な費用を要する。汎用化ワクチンは、共通のがん抗原や同種がん細胞をワクチンとして用いる。個別化ワクチンに比べ多くの患者に適応が可

図3 開発ステージ毎のがん治療ワクチン



出所：Pharmaprojectsと「明日の新薬」(2011年2月現在)をもとに作成。

図4 ワクチンのカテゴリー分類



出所：図3と同じ。

表1 ワクチンクラス毎の開発ステージ

クラス	基礎	PI	PII	PIII	申請	承認	上市	総数	開発後期の割合
ペプチド	19	7	11	5		1		43	14%
蛋白質	21	6	10	2				39	5%
DNA	13	12	11	1				37	3%
樹状細胞	6	4	10	1	1		1	23	13%
がん細胞	5	2	10	3			1	21	19%
細菌	9	3	2				2	16	13%
抗イディオタイプ抗体	1	1	1	3				6	50%
ウイルス粒子	3		3					6	0%
糖鎖(ガングリオシドなど)		1	2					3	0%
RNA			2					2	0%
ハプテン		1						1	0%

注1：開発後期の割合は、PIII、申請、承認と上市品の合計を総数で除したパーセント

出所：図3と同じ。

4) 抗体分子には抗原決定基と結合する固有の構造を有している。これを動物に免疫するとその部分に対する抗体を作ることができる。これを抗イディオタイプ抗体という。抗イディオタイプ抗体は、元の抗原決定基と共通の構造を持っているので、抗原のかわりにワクチンとして使用することができる。

表2 上市及び開発後期のがん治療ワクチン

ワクチン名	開発会社 (国籍)	ワクチンの内容	適応癌種	クラス	カテゴリ	開発段階
ImmuCyst	Sanofi-Aventis (フランス)	BCG ワクチン	膀胱がん	細菌	汎用化	カナダ、米国、 ドイツ (いずれ も1990年)、日本 (2003年) 上市
PACIS	GlaxoSmithKline (英国)	細菌細胞	膀胱がん	細菌	汎用化	カナダ (1995年)、 米国 (2000年) 上 市
Provenge	Dendreon (米国)	前立腺性酸性ホスファ ターゼで感作した樹状 細胞	前立腺がん	樹状細胞	個別化	米国 (2010年) 上 市、日本 (PI)
M-Vax	AVAX Technologies (米国)	ジニトロフェニル処理 したがん細胞	脳腫瘍	がん細胞	個別化	豪州 (2000年)、 欧州 (2005年) 上 市、米国 (PIII)
Oncophage	Antigenics (米国)	腫瘍細胞由来の熱ショ ックタンパクと抗原ペ プチドの複合体	腎細胞がん	ペプチド	汎用化	欧州 (承認) 米国 (PIII)
DCVax-Brain	Northwest Biotherapeutics (米国)	脳腫瘍に由来するペプ チドで感作させ樹状細 胞	脳腫瘍	樹状細胞	汎用化	欧州 (申請) 米国 (PIII)
MDX-1379	Bristol-Myers Squibb (米国)	gp100メラノーマペプ チド	メラノーマ	ペプチド	汎用化	欧州 (PIII) 米国 (PIII)
OncoVAX	Intracel (米国)	BCG をアジュバント とする死滅癌細胞	大腸がん	がん細胞	個別化	オランダ (PIII)
PR 1	MD Anderson Cancer Center (米国)	プロテインナーゼ-3 由 来ペプチド	急性骨髄性白血 病	ペプチド	汎用化	米国 (PIII)
OTS-102	オンコセラピー・サイエ ンス (日本)	VEGFR-2 由来ペプチド	膵がん	ペプチド	汎用化	日本 (PIII)
Stimuvax	Oncothyreon (米国)	MUC-1 由来合成ペプ チド	乳がん	ペプチド	汎用化	欧州 (PIII) 米国 (PIII) 日本 (PII)
Telovac	GemVax (ノルウェー)	ヒトテロメラーゼ逆転 写酵素由来ペプチド	膵がん	ペプチド	汎用化	欧州 (PIII) 米国 (PIII)
Lucanix	Orchestra Therapeutics (米国)	TGF- β アンチセンス を導入した同種癌細胞	非小細胞肺がん 脳腫瘍	がん細胞	汎用化	欧州 (PIII) 米国 (PIII)
BiovaxID	Accentia BioPharmaceuticals (米国)	KLH を結合させた抗 イディオタイプ抗体	非ホジキンリン パ腫	抗イディオ タイプ抗体	個別化	米国 (PIII)
CaPVAX	Northwest Biotherapeutics (米国)	前立腺特異的膜抗原で 感作した樹状細胞	前立腺がん	樹状細胞	個別化	米国 (PIII)
algenpantucel-L	NewLink Genetics (米国)	α -galactosyltransferase 遺伝子を導入した放射 線処理同種癌細胞	膵がん	がん細胞	汎用化	米国 (PIII)
TroVax	Oxford BioMedica (英国)	腫瘍関連抗原 5T4 遺 伝子をボックスウイル スベクターを用いて導 入	腎細胞がん	DNA	汎用化	米国 (PIII) 日本 (PIII) 欧州 (PII)
racotumomab	Center of Molecular Immunology (キューバ)	ガングリオシド構造を 有する抗イディオタイ プ抗体	非小細胞肺がん	抗イディオ タイプ抗体	汎用化	キューバ (PIII) 欧州 (PI)
abagovomab	Menarini (イタリア)	CA125に対する抗イデ イオタイプ抗体	卵巣がん	抗イディオ タイプ抗体	汎用化	欧州 (PIII) 米国 (PIII)
astuprotimut-r	GlaxoSmithKline (英国)	MAGE-A3 タンパク抗 原	非小細胞肺がん メラノーマ	蛋白質	汎用化	欧州 (PIII)
PAS	Cancer Advances (米国)	抗 gastrin 抗体の誘導	膵がん 胃がん	蛋白質	汎用化	米国 (PIII)

出所：図3と同じ。

能で比較的安価に製造できるが、治療効果に個体差が大きい。現在開発中のがん治療ワクチン全体では、8割が汎用化ワクチン、2割が個別化ワクチンとなっている（図4）。

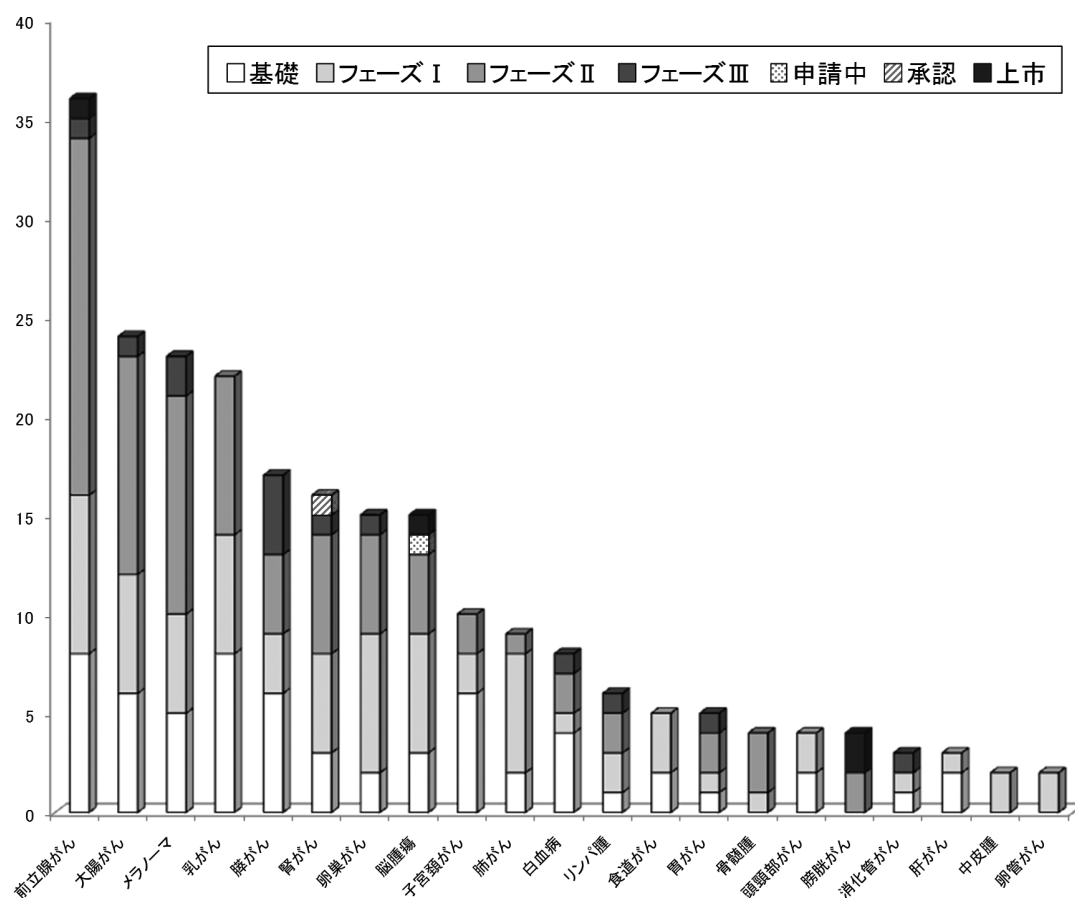
（上市及び開発後期のがん治療ワクチン）

上市品4ワクチンのうち、2製品は、汎用化のBCGワクチンである。これらワクチンは、どちらも、膀胱がんを対象としているが、いわゆる非特異的免疫増強剤に属するものであり最新のがん治療ワクチンとは言い難い。米国で初めて承認された前立腺がん治療ワクチンであるProvengeと脳腫瘍を対象としたM-Vaxは、いずれも患者由来の樹状細胞ないし自家がんを免疫的に処理して体内に戻す個別化ワクチンであり、欧州で承認ないし申請中のOncophageとDCVaxBrainも個別化ワクチンに属する。フェーズⅢ段階のがん治療ワクチンには、汎用化ワクチンが12剤含まれる。その内訳は、ペプチドワクチン（MDX-1379、PR1、

OTS-102、Stimuvax、Telovac）が5件、蛋白質ワクチン（astuprotimut-r、PAS）、放射線照射同種がん細胞ワクチン（Lucanix、algenpantucel-L）、抗イディオタイプ抗体（racotumomab、abagovomab）がそれぞれ2件、DNAワクチン（TroVax）が1件である。個別化ワクチンは、3剤（OncoVAX、BiovaxID、CaPVAX）のみであり、フェーズⅢ段階の開発品では汎用化ワクチンが主流になっている（表2）。（がん治療ワクチンの対象癌種と開発ステージ）

図5は、対象癌種毎の開発品数と開発ステージを示している。現在開発中のがん治療ワクチンの対象癌種は、基礎段階も含めた総数でも、フェーズⅡ以降の開発品に限っても前立腺がんが最も多く、以下、大腸がん、メラノーマ、乳がん、膵がん、腎がんが続く。このような癌種に対する開発品が多い理由の一つとして、これらの癌種に対するがん（関連）抗原が比較的多く同定されていることが考えられる（表3）。

図5 対象癌種毎の開発ステージ



出所：図3と同じ。

表3 対象癌種と標的がん抗原

癌種	主な分子標的（がん抗原）
前立腺がん	前立腺特異的膜抗原、カリクレイン関連ペプチダーゼ、前立腺特異抗原、テロメラーゼ逆転写酵素、黄体形成ホルモン放出ホルモン、白血球分化抗原40
メラノーマ	メラニン-A、ドパクロムトートメララーゼ、テロメラーゼ逆転写酵素、チロシナーゼ、メラノーマ関連抗原
大腸がん	癌胎児性抗原関連細胞接着分子、白血球分化抗原55、ヒト絨毛性ゴナドトロピンβサブユニット、変異 p53 蛋白など
乳がん	赤芽球白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ2（v-erb-b2）、ヒト上皮成長因子受容体2（HER-2/neu）、癌胎児性抗原関連細胞接着分子、ウィルムス腫瘍遺伝子1抗原（WT-1）、エプシアリンなど
膵がん	ガストリン、メソテリン、VEGF リガンドと受容体、ガラクトシルトランスフェラーゼ、変異 Ras 蛋白、テロメラーゼ逆転写酵素
腎がん	WT-1、膜結合型炭酸脱水酵素 IX、トロホブラスト糖蛋白など

出所：図3と同じ。

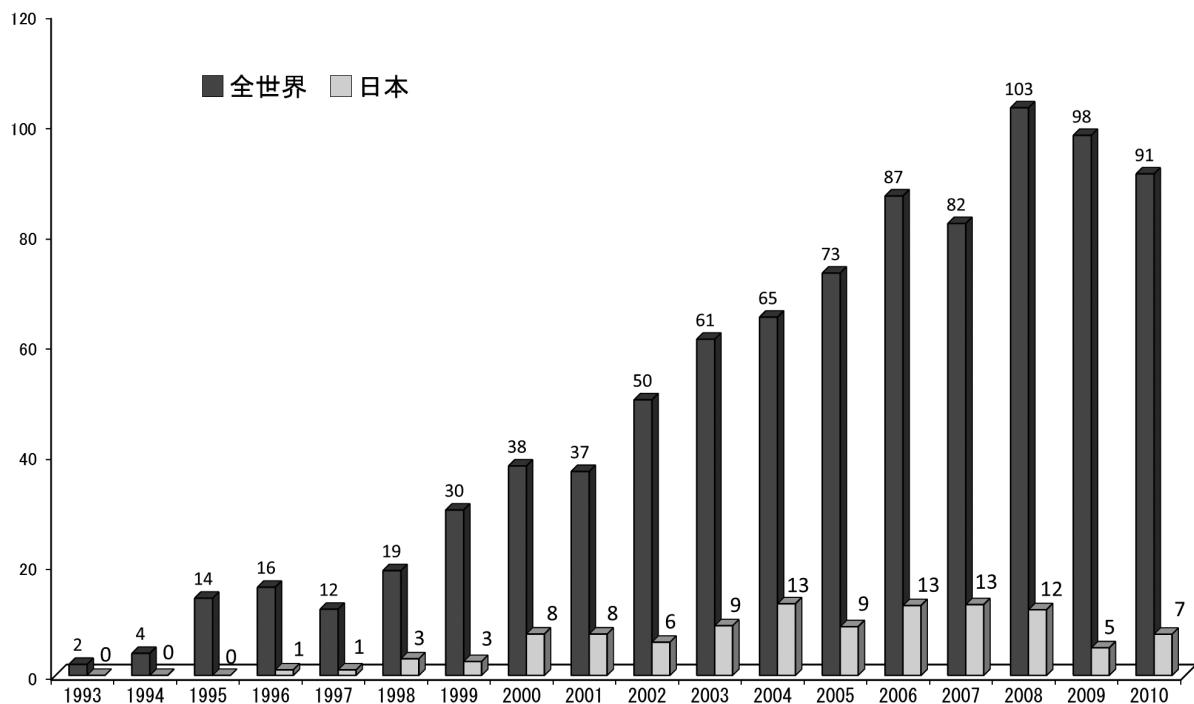
日本のがんワクチン研究

図6と7は、Web of Science®（トムソン・ロイター）のデータベースを基に“cancer vaccine”をキーワードとして抽出された原著論文数の年次推移と国別論文数を示している。

がんワクチン関連論文数は、1990年代から学術雑誌に掲載されて以降、年々増加し、ここ2、3年は年間100程度の推移となっている。日本においても2000年以降、年間10報前後の論文が投稿されている。国別の論文数では、日本は、米国に次ぐ

レベルにあり、日本におけるこの分野の活発な学術研究が見て取れる。論文投稿数の上位研究機関をみても米国の公的研究機関と大学に伍して、上位の久留米大学と大阪大学のほか、日本の大学数校が名を連ねている（表4）。実際、久留米大学の伊東恭悟教授のテーラード型がんペプチドワクチン、大阪大学の杉山治夫教授の WT1 ワクチンや三重大学の珠玖洋教授の CHP がん蛋白質ワクチンなどは、学会においても高い評価を受けており、日本のがんワクチン研究は質的にも世界ト

図6 がんワクチン関連論文数の年次推移

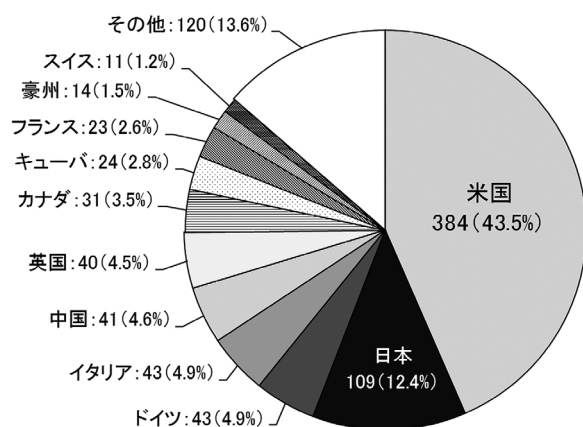


出所：Web of Science®（トムソン・ロイター）をもとに作成（2011年2月現在）。

ップレベルにあるといつてよい。

このような日本におけるがんワクチン研究活動の背景の一つとして日本人研究者による基礎免疫学分野における多くの研究業績を挙げることできる。日本人の基礎免疫学への貢献は、日本の免疫学の父といわれる北里柴三郎の抗血清に関する研究に始まり、石坂夫妻の免疫グロブリン E の発見、ノーベル生理学・医学賞を受賞した利根川進博士による「抗体の多様性に関する遺伝的原理の発見」など枚挙に暇が無く、このような基礎研究が、がんワクチン研究者の実用化研究に及ぼした影響は直接的間接的にも大きいものと考えられる（表 5）。

図 7 国別のがんワクチン関連論文数



出所：図 6 と同じ。

表 4 がんワクチン関連論文投稿上位機関

研究機関	国籍	所属	累計論文数
米国国立がん研究所	米国	公的研究機関	43
メモリアル・スローン・ケタリング癌センター	米国	民間研究機関	38
久留米大学	日本	大学	31
ピッツバーグ大学	米国	大学	26
分子免疫学センター	キューバ	公的研究機関	23
大阪大学	日本	大学	19
ジョンズ・ホプキンス大学	米国	大学	16
ロズウェルパーク癌研究所	米国	大学	16
ワシントン大学	米国	大学	16
ペンシルベニア大学	米国	大学	15
テキサス大学	米国	大学	15
ハーバード大学	米国	大学	13
ルートヴィヒ癌研究所	米国	民間研究機関	12
グラクソ・スミスクライン	英国	企業	11
コペンハーゲン大学	オランダ	大学	11
デューク大学	米国	大学	10
パスツール研究所	フランス	民間研究機関	10
カリフォルニア大学ロサンゼルス校	米国	大学	10
ノースカロライナ大学	米国	大学	10
慶応義塾大学	日本	大学	9
アルバータ大学	カナダ	大学	9
エモリー大学	米国	大学	8
京都府立医科大学	日本	大学	8
三重大学	日本	大学	8
軍医学校	中国	大学	8
バイラー医科大学	米国	大学	7
バイオマリン	米国	企業	7
コロンビア大学	米国	大学	7
コーネル大学	米国	大学	7
第 4 軍医学校	中国	大学	7
ジョンズ・ホプキンス医学研究所	米国	大学	7
北京大学	中国	大学	7
東京大学	日本	大学	7
ウェイン州立大学	米国	大学	7
浙江大学	中国	大学	7

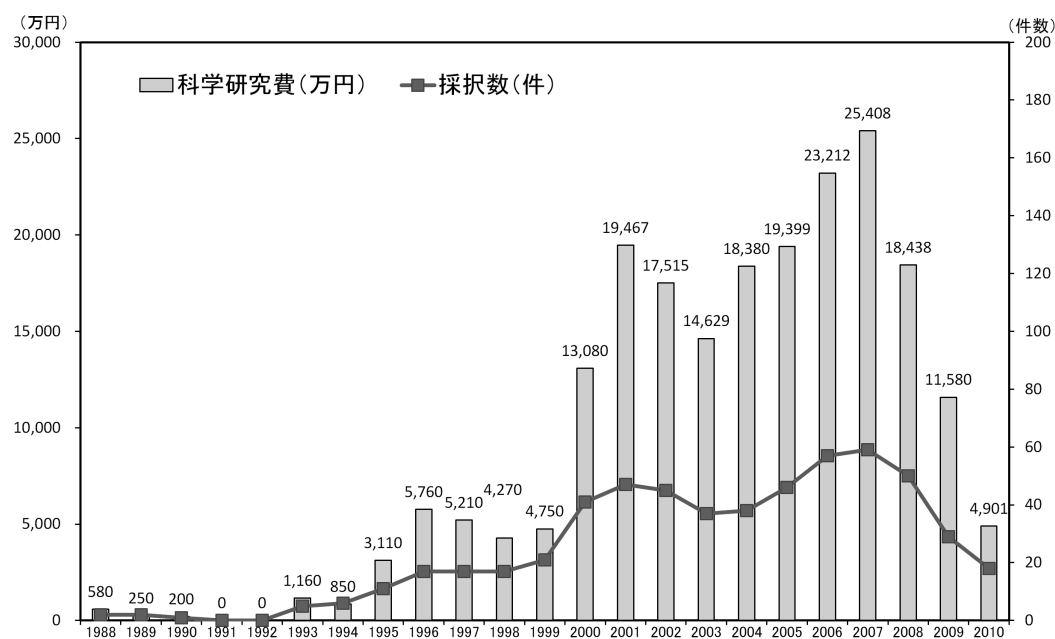
出所：図 6 と同じ。

表 5 日本人の基礎免疫学研究分野における主な業績

免疫学者	研究業績
北里柴三郎	ジフテリア、破傷風に対する抗血清療法
長野泰一	ウイルス干渉因子の発見
山村雄一	結核菌の生化学的研究とがんの免疫療法
石坂公成、照子	免疫グロブリン E の発見
多田富雄	免疫抑制性 T リンパ球概念の提唱
利根川進	抗体の多様性に関する遺伝的原理の発見
谷口維紹	インターフェロン cDNA のクローニング及びインターフェロン系調節因子の同定
高津聖志	IL-5 と IL-5 受容体に関する研究
本庶佑	IL-4 の発見、免疫グロブリンのクラススイッチモデルと AID の同定
岸本忠三、平野俊夫	IL-6 の発見と受容体及び細胞内シグナリングの解明
坂口志文	調節性 T 細胞の分子生物学
谷口克	NKT 細胞に関する研究
岡村春樹	IL-18 の発見とアレルギー反応における役割
審良静雄	Toll-like 受容体に関する研究

出所：International Immunology vol21-22（2009年）に掲載された特集「IMMUNOLOGY IN JAPAN」をもとに作成。

図8 がんワクチン関連科学研究費の年次推移



出所：文部科学省科学研究費補助金データベースをもとに作成

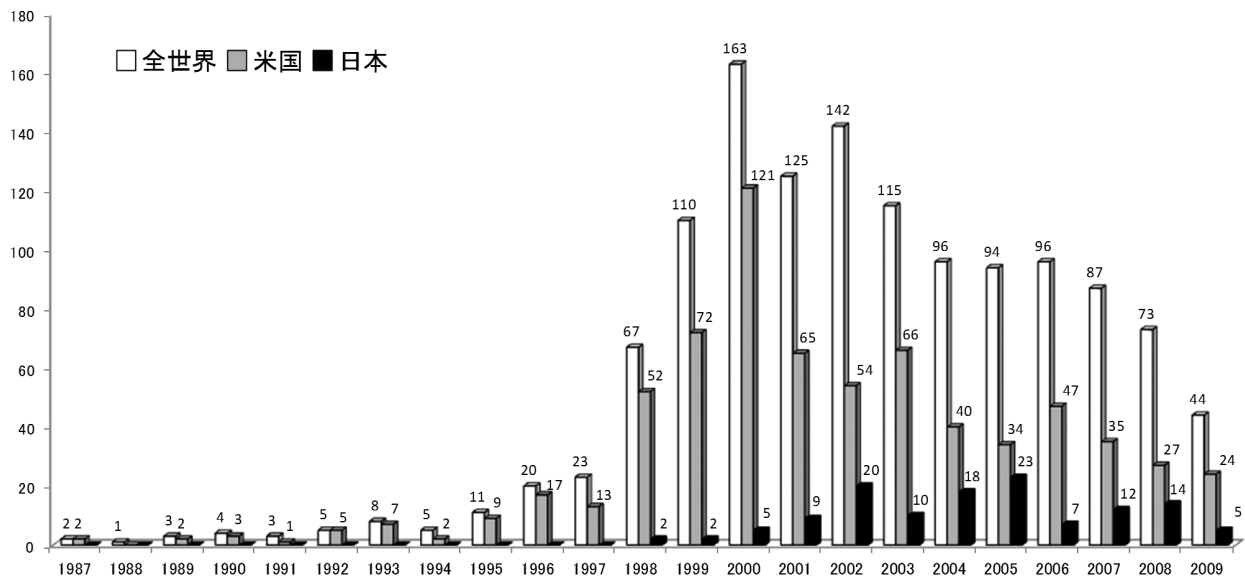
今一つ日本のがんワクチン研究の推進として、政府による研究支援が挙げられる。文部科学省が、がんワクチン関連研究に対して1988年度から2010年度までに支援した科学研究助成金の総額は約21億円、総採択数は566件に上る。助成金と採択数の年次推移をみると、最近の数年間は減少傾向にあるものの、2000年度以降、科学研究費の大幅な増額が認められる(図8)。がんワクチン研究に関する科学研究費の採択数の多い大学では、この分野における積極的な論文投稿が認められ、採択数と論文投稿数に明らかな相関が認められる(表6)。厚生労働省も1995年度から2010年度までに、がんワクチン研究に対して総額約13億5千万円の助成金支援を大学、国の研究機関や国立病院などに実施している。また、平成23年度の「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業」において、がん関係研究分野(領域2)に「日本発のがんワクチン療法による革新的がん治療の開発に関する研究」を採用している。このような政府による特定のがんワクチン研究機関への集中的支援が、大学等におけるこの分野の研究活動を活発化させるとともに、後述する大学の臨床研究の実施や大学発バイオベンチャー設立に大きく貢献したものと考えられる。

表6 科学研究費採択数と関連論文投稿数

研究機関	採択研究課題数	科研費総額(万円)	関連論文数
久留米大学	39	25,321	31
札幌医科大学	21	28,944	4
北海道大学	14	12,067	6
大阪大学	13	8,880	19
和歌山県立医科大学	10	3,622	5
三重大学	10	39,294	8
東京大学	9	6,333	7
慶應義塾大学	8	6,145	9
山梨大学	7	5,332	2
九州大学	6	6,105	6
近畿大学	5	4,911	1
山口大学	5	3,650	1
神戸大学	5	1,129	1
千葉大学	5	1,499	2
東京女子医科大学	5	3,805	2
岡山大学	4	8,235	5
京都府立医科大学	4	1,136	8
慈恵医大	4	2,483	6
長崎大学	4	1,388	2
鳥取大学	4	3,051	0
東北大学	4	1,417	2

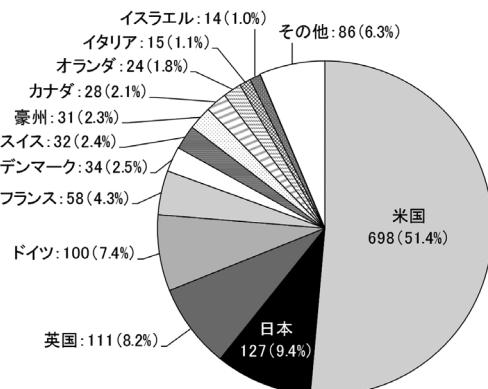
出所：文部科学省科学研究費補助金データベースと Web of Science® (トムソン・ロイター) をもとに作成。

図9 がんワクチン関連国際特許出願の年次推移



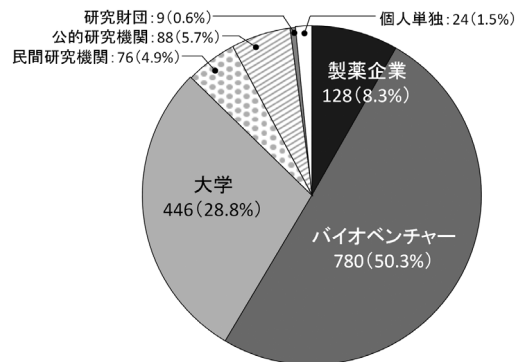
出所：Derwent Innovations IndexSM（トムソン・ロイター）をもとに作成（2011年6月現在）。

図10 国別のがんワクチン関連国際特許出願数



出所：Derwent Innovations IndexSM（トムソン・ロイター）と WIPO の検索システムをもとに作成。

図11 全出願人の所属

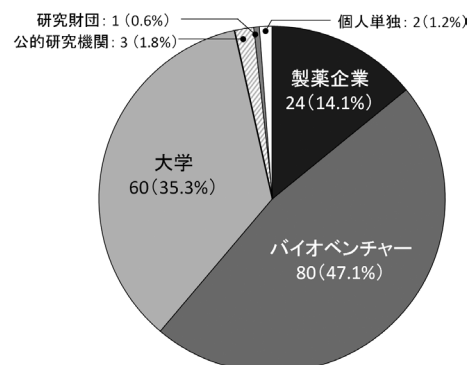


出所：図10と同じ。

日本のがんワクチン関連国際特許の出願状況

がんワクチン関連国際出願特許を Derwent Innovations IndexSM（トムソン・ロイター）を用いて抽出した⁵⁾。図9と10は、がんワクチン関連国際特許出願の年次推移と出願人の国籍割合を示したものである。全世界及び米国からの特許出願数は、1998年から急増し、2000年をピークにその後漸減している。日本の状況も2000年初頭から特許出願の増加が認められ、2005年の23件をピークと

図12 日本からの出願人の所属



出所：図10と同じ。

5) 検索式は、[トピック=cancer vaccine AND (トピック=peptide OR トピック=DNA OR トピック=RNA OR トピック=idiotypic OR トピック="cytotoxic T lymphocyte" OR トピック="dendritic cell")] AND (IPC コード A61K-039*: 抗原または抗体を含有する医薬品製剤)。尚、出願人の所属と国籍は、世界知的所有権機関 (WIPO) の検索システムを用いて特定した。

し、その後は、年10件前後の出願に留まっている。現在は、この分野における主要基本特許出願が一段落したものと思われる。

国別では、米国からの出願数が他国を圧倒している。日本の出願数は、世界第二位で英国、ドイツと比肩するレベルにある。

全出願人の所属をみると、バイオベンチャーと大学からの出願が多いことがわかる(図11)。米国、英国とドイツにおいても、バイオベンチャーからの出願が50%以上の多数を占めている。日本からの出願人の所属でも、大手製薬企業からの出願数が相対的に多い特徴があるものの、大学に加え大学発バイオベンチャーからの出願が多い(図12)。

がんワクチン関連国際特許の上位出願人に米欧の大学、バイオベンチャー、公的及び民間のがん研究機関が多く散見するなか、日本においても東京大学発のバイオベンチャーであるオンコセラピー・サイエンス社(OTS)からの出願数が45件と世界第二位にあり、大学(東京大学、久留米大学)と大学発バイオベンチャー(OTS、グリーンペプタイド社、癌免疫研究所)からの積極的な出願がみられる⁶⁾(表7)。

がん治療ワクチン開発会社の動向

日本の大学発バイオベンチャーの活動状況をみる前に、世界におけるがん治療ワクチン開発会社

表7 がんワクチン関連特許の上位出願人

出願人	出願数	国籍	所属
コリクサ	54	米国	バイオベンチャー
オンコセラピー・サイエンス	45	日本	バイオベンチャー
アジェンシス(現アステラス)	39	米国	バイオベンチャー
ダイアデックス	31	米国	バイオベンチャー
米国国立衛生研究所(NIH)	29	米国	公的研究機関
グラクソ・スミスクライン	29	英国	製薬企業
東京大学	28	日本	大学
スローンケタリング記念癌センター	23	米国	民間研究機関
カルフォルニア大学	20	米国	大学
ルードビッヒ癌研究所	19	米国	民間研究機関
エピミュン	19	米国	バイオベンチャー
ペンシルバニア大学	16	米国	大学
ジュンズ・ホプキンス大学	15	米国	大学
ベイラー医科大学	15	米国	大学
ジェンザイム	14	米国	製薬企業
キュアバック	13	ドイツ	バイオベンチャー
イマティクス	13	ドイツ	バイオベンチャー
フランス国立医学衛生研究所	13	フランス	公的研究機関
久留米大学	12	日本	大学
テキサス大学	11	米国	大学
インファーマティカ	11	英国	バイオベンチャー
癌免疫研究所	11	日本	バイオベンチャー
アレス	10	スイス	バイオベンチャー
ファイブ・プライム・セラピューティックス	9	米国	バイオベンチャー
大日本住友製薬	9	日本	製薬企業
グリーンペプタイド	9	日本	バイオベンチャー

出所：図9と同じ。

6) オンコセラピー・サイエンス社出願のうち28件は東京大学との共同出願であり、グリーンペプタイド社出願のうち4件も久留米大学との共同出願である。また、癌免疫研究所の全ての特許は大阪大学の杉山治夫教授との共願である。

表8 がん治療ワクチンの上位開発会社と日本のバイオベンチャーのパイプライン

開発オリジネーター（国籍）	開発 パイプライン	開発ステージ					
		基礎	P I	P II	P III	申請中	上市
オンコセラピー・サイエンス（日本）	7	4	1	1	1		
GlaxoSmithKline（英国）	6	1		2	1		1
Genex（カナダ）	6	4	1	2			
Cancer Research Technology（英国）	6	3		3			
immatics biotechnologies（ドイツ）	5	2	1	2			
Dendreon（米国）	4	2	1				1
GlobeImmune（米国）	4	2	1	1			
Etubics（米国）	4	3	1				
Advaxis（米国）	4	3		1			
Pique Therapeutics（米国）	4	3		1			
Scancell（英国）	4	3		1			
NewLink Genetics（米国）	4			3	1		
グリーンペプタイド（日本）	1		1				
イミュノフロンティア（日本）	1		1				
テラ（日本）	1		1				
桃太郎源（日本）	1		1				

出所：図3と同じ。

の動きを捉えておこう。表8は、がん治療ワクチンのパイプラインを多く保有する上位開発会社と日本のバイオベンチャーの開発ステージ毎品目数を示している。基礎段階を含むがん治療ワクチンを最も多く開発している会社は、特許出願が多く認められたOTSである。それ以外の上位開発会社は、グラクソ・スミスクライン社（GSK）を除き、全て欧米のバイオベンチャーである。日本においてもOTS以外に早期臨床段階のパイプラインを有するバイオベンチャー数社が認められる。

大手製薬企業のこの分野への参入状況を見ると、GSKは、既に述べた上市品PACISとastuprotimut-r（フェーズⅢ）以外にも、フェーズⅡ段階に乳がんを対象としたHer-2/Neuペプチドワクチンと急性骨髄性白血病を対象としたWT1ワクチンを保有している。GSK以外の大手製薬企業の開発パイプラインとしては、サノフィ社のImmuCyst（上市）、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社のMDX-1379（フェーズⅢ）、独メルク社のSurvivac（フェーズⅠ）とバイエル社の非ホジキ

ンリンパ腫を対象とした抗イディオタイプ抗体（フェーズⅠ）が認められる程度で、GSK以外の大手製薬企業ががん治療ワクチンを積極的に自社開発する動きは今のところ活発化していない。しかしながら、米国メルク社のように、バイオベンチャーから4つのDNAがんワクチン（いずれもフェーズⅠ段階）を導入し、意欲的にアライアンス活動を実施している製薬企業もある⁷⁾。このような動きは、日本でも認められるところであり、後述するようにバイオベンチャーとの共同開発を開始している製薬企業が数社認められており、今後、製薬企業とがん治療ワクチン関連バイオベンチャーとのグローバルな提携が加速されるものと予想される。

日本の大学発バイオベンチャーの躍動

表9は、がん治療ワクチンを開発している日本の代表的なバイオベンチャーのコア技術、研究開発と活動状況をまとめたものである。東京大学発のOTSは、がん組織からがん細胞だけを高純度に

7) 米国メルク社以外にも、独メルク社がOncothyreon社からStimuvax（PⅢ）を、ノバルティス社がPepscan Therapeutic社からPEP-223（PⅡ）を、ロシュ社がTransgene社からTG-4001（PⅡ）をライセンスインしている。

表9 がん治療ワクチンを開発している代表的な日本のバイオベンチャー

大学発バイオベンチャー 設立母体大学 (主要研究者)	コア技術	主な開発パイプライン	主な動き
オンコセラピー・サイエンス 東京大学医科学研究所 (中村祐輔)	癌組織から癌細胞だけを高純度 に単離するレーザーマイクロ ダイセクション技術とゲノ ム包括的遺伝子解析によるがん 治療ワクチンの開発	OTS-102 (膵がん) S-288310 (膀胱がん) OCV-101 (膵がん)	・ 塩野義製薬、大塚製薬、小野薬 品工業との共同開発締結 ・ 新規のがん治療用ペプチドカ クテルワクチン「OTSGC-A 24」の治験を国立シンガポ ール大学病院で実施
グリーンペプタイド 久留米大学医学部 (伊東恭悟)	世界初のテーラーメイド型ペ プチドワクチンの開発	ITK-1 ペプチドカクテル ワクチン (前立腺がん、脳腫瘍)	・ 久留米大学先端癌治療研究セ ンター及び久留米高度先端医 療開発クラスターとの連携
イミュノフロンティア 三重大学医学部 (珠玖 洋)	がん抗原蛋白分子と新規抗原 デリバリーシステムである疎 水化多糖類(CHP)による多価 性がんワクチンの開発	CHP-NY-ESO-1 ワクチン (食道がん)	・ 文部科学省がんトランスレー ショナル・リサーチ事業に参 画

出所：Pharmaprojects と「明日の新薬」及び各社ホームページの情報をもとに作成。

単離するレーザーマイクロダイセクション技術と cDNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析によって、がん細胞と生殖細胞のみに発現するがん精巢抗原候補分子を多く同定し、その中から腫瘍傷害性 T リンパ球を誘導するペプチドをがんペプチドワクチンとして開発している。現在、OTS は、前にも述べたようにがん治療ワクチンパイプラインを最も多く保有するリーディング開発会社であり、塩野義製薬、扶桑薬品、大塚製薬や小野薬品工業等とがん治療ワクチンの共同開発を実施している。グリーンペプタイド社は、久留米大学の伊東恭悟教授のがん治療ワクチン研究をもとに設立されたバイオベンチャーである。ここで開発されているがん治療ワクチンのユニークさは、患者個々の免疫学的特性に合致したペプチドワクチンを用いる点にある。がん細胞を破壊するがん抗原特異的細胞傷害性 T リンパ球は、がん抗原そのものを認識するのではなく、ヒト白血球抗原 (HLA) 上に提示された抗原ペプチドを認識する。この HLA の遺伝子型は非常に多型で個々の患者によって異なる。従って、患者それぞれの HLA に適したがん抗原ペプチドを選択すれば、癌患者

に最適なテーラーメイド医療が可能になる。グリーンペプタイド社では、これまでに HLA クラス拘束性の腫瘍傷害性ペプチドを多く同定しており、前立腺がんと脳腫瘍を対象とした臨床試験を実施している。イミュノフロンティア社は、三重大大学の珠玖洋教授の研究成果をもとにコレステロール疎水化ブルラン (CHP) 付加がん蛋白質ワクチンの事業化を展開している。CHP 複合体は、自己会合的にナノ粒子を形成し、蛋白質抗原を抗原提示細胞に効率的に取り込ませるとともに、クロスプレゼンテーション⁸⁾によってキラー T 細胞とヘルパー T 細胞の両方を活性化させる特性を持っている。イミュノフロンティア社は、この CHP-蛋白質複合体技術を応用した CHP-NY-ESO-1 ワクチン (食道がんを対象) の臨床試験を進めている。これら以外にも大阪大学の杉山治夫教授が開発した WT1 ワクチンも注目されている。WT1 は、白血病や多くの固形癌で高発現しているがん抗原であり、ヒトの末梢血単核球を WT1 タンパクで刺激すると、WT1 特異的細胞傷害性 T 細胞が誘導される。現在、大阪大学では WT1 ワクチンの医師主導臨床試験が進められており、汎用性

8) 原則として、外来の抗原は HLA クラス II 分子によって、内因性の抗原は HLA クラス I 分子によって提示されるが、樹状細胞が取り込んだ外来性抗原が細胞内でプロテアソームによって分解され、HLA クラス I 分子と結合して細胞表面に提示されることをクロスプレゼンテーションという。

の高いがん治療ワクチンとして期待されている。また、最近、大日本住友製薬と中外製薬が共同して杉山教授の研究成果に基づいた新規がん治療ペプチドワクチン WT4869 の骨髄異形成症候群を対象にした国内臨床第 1 / 2 相試験に着手したことが報じられている。

日本のがん治療ワクチン研究開発の課題

ここまで、がん治療ワクチンに関する日本の大学の研究成果が大学発バイオベンチャーの設立とその実用化研究に繋がり、更には製薬企業の医薬品開発へと波及する実態をみてきた。また、そこに躍動する日本の大学及び大学発バイオベンチャーの姿をみることもできた。

しかし、今後の日本におけるがん治療ワクチン開発を考えると課題も少なくない。その一つとして、がん治療ワクチンの臨床評価法の整備が挙げられる。言うまでもなく、がん治療ワクチンは、従来の殺細胞薬剤とは作用機序や有効性を発現するまでの時間（遅発性の効果）などが異なり、これまでの抗がん剤で採用されている固形がんの治療効果判定ガイドライン（RECIST ガイドライン）では適切な効果判定ができない。米国では、2009 年 9 月、食品医薬品局（FDA）が企業向けに「がん治療用ワクチンのための臨床学的考察」に関するガイダンス案を発表し、がん治療ワクチンに対する臨床試験の基本的考え方を提示している。日本においても RECIST ガイドラインに替わる新たながん治療ワクチン判定基準の指針作りが急がれる。また、がん治療ワクチンの場合、動物試験から得られる至適投与量や安全性プロフィールをそのままヒトへ外挿することは難しく、探索的な臨床試験の重要性が必然的に高くなっている。それ故に、初期臨床段階において、がん治療ワクチン

の有効性を的確に予期し得る包括的な腫瘍免疫学的バイオマーカー等の開発が必須となる。更に、外科手術、放射線療法や化学療法との併用療法の確立やがん治療ワクチンの効果を一層高める新規アジュバントやドラッグデリバリーシステムなどの開発も重要である。日本におけるがん治療ワクチン研究開発を更に進展させるには、以上述べたようながん治療ワクチンに関する臨床評価の整備やがん治療ワクチン関連研究の充足に向けた産官学の連携が不可欠であろう。

今後の検討課題

がん治療ワクチンは、現時点で日本発の製品が上市されていないものの、冒頭にも述べたようにエマージングな創薬分野における日本の創薬システムのあり方や政府支援による大学の基礎研究が産業界のイノベーションに及ぼす影響を考える上でも興味深い。

本稿では、創薬システムの流れに沿ってアカデミアの学術論文投稿、国際特許出願、大学発バイオベンチャーの設立や開発パイプライン、更に製薬企業との提携および政府の支援などを明らかにしてきた。しかしながら、日本の創薬システムと創薬競争力の強化を目的とした科学技術政策を『がん治療ワクチン』を事例としてより詳細に検証するには、日本の大学における免疫学の基礎研究が、実用化研究であるがん治療ワクチン研究に対してどのような波及効果をもたらしたのか、その直接的ないし間接的影響度を審らかにする必要がある。また、政府による研究支援や知的クラスター創成事業等と大学の研究成果、知的財産権取得やバイオベンチャーの活動との具体的なリンクを分析する必要がある。これらの点については、今後の検討課題としたい。

結核・マラリア治療薬の研究開発戦略

一途上国向け医薬品開発を担うのはどこかー

医薬産業政策研究所 主任研究員 吉田一郎

国連ミレニアム開発目標報告（2010年）によると、2008年単年の HIV 感染者数は3300万人、AIDS による死亡者数は200万人と見積もられている。同年の結核の発症者数は930万人、死亡者数180万人、マラリアは感染者数 2 億4,300万人、死亡者数86万人と推計されている。毎年、450万～500万人もの人命を奪う HIV/AIDS、結核、マラリアが、世界三大感染症と呼ばれる所以である。

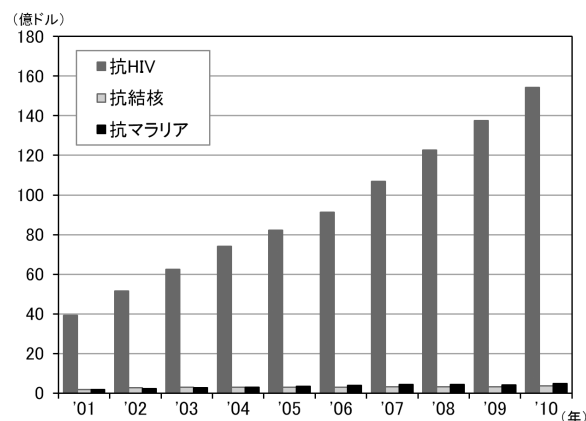
三大感染症のうち結核とマラリアは、途上国に多くの罹患者が偏在し、先進各国の患者は少ない。商業ベースに乗りにくいいため、新薬開発の動機が働かない、いわゆる「neglected diseases（顧みられない疾病）」に位置付けられている。

これら「顧みられない疾病」の新薬研究開発を促進するために、多くの官民連携パートナーシップが設立され、民間基金による援助や、政府の開発助成金制度、税制優遇措置など数々の施策が取られてきた。本稿では、結核とマラリアを対象として、新薬の研究開発状況を調査分析するとともに、これら協力支援組織や支援制度を効果的に戦略に取り込んで研究開発を進める企業の姿を検証していく。

三大感染症治療薬の売上高

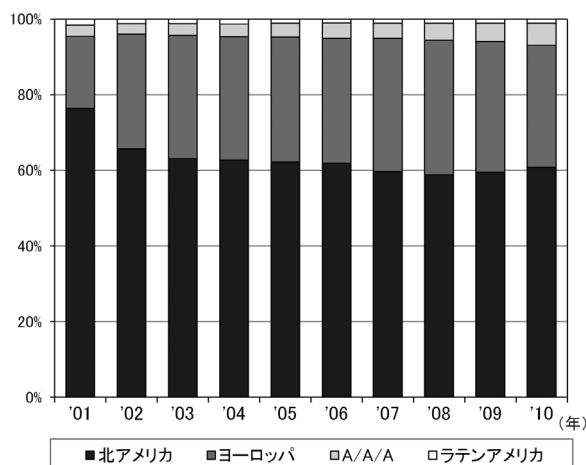
図1は、三大感染症の治療薬それぞれの売上高の経年変化を示している。2010年の抗 HIV 薬の売上高は154億2,600万ドルに上り、2001年比で4倍近くまで増加している。これに対し、抗結核薬、抗マラリア薬の売上高は、それぞれ HIV 抗ウイルス薬のわずか2.3%、3.1%（2010年）に過ぎない。図2は抗 HIV 薬の地域別売上高比率を示してい

図1 三大感染症治療薬の売上高推移



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

図2 抗 HIV 薬の地域別売上高比率



注1：A/A/A はアジア、アフリカ、オセアニアを表す。

出所：図1に同じ。

る。2001年以降2010年に至るまで、売上高の90%以上を先進国が多い北アメリカとヨーロッパに依存していることがわかる。同地域の主要先進国（米国、カナダ、英国、ドイツ、フランス、イタリア）

の HIV 感染者数が約171万人¹⁾ (2009年)と推計されるのに対し、結核の登録患者数は約3.3万人²⁾であり、結核の治療対象者数は圧倒的に少ない。マラリアの感染者数は米国、ヨーロッパ合わせて2500人³⁾程度である。結核やマラリアの治療薬については、先進国地域での売り上げに多くを期待できないことが理解できる。

現在の治療薬の改善点

次に、新薬開発に対するニーズを見てみよう。

この40年間、結核の一次治療に使用される薬剤に変化はない。しかし、現在の治療レジメンが満足のいく水準にある訳ではなく、以下に記すように新薬へのニーズは非常に高いものがある。

- 1) 治療期間の短縮：現在の結核標準療法はDOTS⁴⁾と呼ばれ、直接監視下で、4種類の薬剤を6～8カ月にわたって服用するものである。6カ月以上の長期にわたる服用は患者の負担が大きく、治療途中の脱落は耐性菌の発生につながる。治療期間を大幅に短縮できる薬剤が求め

表1 結核、マラリア治療薬の研究開発を支援する制度と組織

オーファンドラッグ制度		
1983年	米国（希少医薬品法）	国により内容は異なるが、製薬企業に一定期間の排他的販売権付与、政府による開発支援、研究開発に対する税制優遇措置、治験プログラムに対する助成金などを与える制度、「顧みられない疾病」にも適応
1993年	日本	
1999年	欧州（オーファンドラッグ規則）	
優先審査保証（Priority Review Voucher：PRV）		
2008年	米国で施行	結核、マラリアを含む16の指定された「顧みられない疾病」について、新薬の開発に成功したスポンサーに、将来申請する優先審査に当てはまらない新薬に対しても優先審査を保証する権利を与えるという制度
製品開発パートナーシップ（Product Development Partnerships：PDPs） ^{注)}		
〈結核〉		
2001年	Global Alliance for TB Drug Development（TB Alliance） 米国	Bill & Melinda Gates 財団、英国国際開発省、米国際開発庁（USAID）、米国食品医薬品局（FDA）、欧州委員会などがドナー
〈マラリア、熱帯病〉		
2003年	Drugs for Neglected Diseases initiative（DNDi） スイス	5カ国の公的機関と、民間人道支援団体である国境なき医師団（MSF）、常任オブザーバーとして国連熱帯病研究訓練特別計画（TDR）の7機関により設立された非営利の国際団体
2000年	Institute for One World Health（iOWH） 米国	黒熱病、下痢性疫病、シャーガス病、マラリア病や住血吸虫症を対象に治療薬の開発に取り組む非営利組織 Bill & Melinda Gates 財団が主要スポンサー
〈マラリア〉		
1999年	Medicines for Malaria Venture（MMV） スイス	官民の連携を促進し効果的で安価なマラリア薬を発見、開発、提供するために設立された非営利組織、世界最初の PDPs
官民連携パートナーシップ（Public-Private Partnerships：PPPs）		
〈結核〉		
2007年	The Lilly TB Drug Discovery Initiative 米国	開発初期段階のパイプライン充実を目的とした非営利官民パートナーシップ。Eli Lilly、米感染症研究所（IDRI）、米国アレルギー感染症研究所（NIAID）によって結成
国際機関・民間援助機関の連合体		
〈結核〉		
2000年	Stop TB Partnership 新薬開発作業部会 スイス	WHO が事務局。経験を共有し、新薬開発のための共同研究や共同プロジェクト形成を容易にするフォーラムとして機能する。抗結核薬を開発中の企業や TB Alliance をはじめとする援助機関のほとんどがメンバー

注：PDP は医薬品の製品開発（探索研究から製品化まで）を担う官民連携パートナーシップ (PPP) である。

出所：難病対策委員会平成22年報告資料－諸外国における希少疾患対策（厚生労働省ホームページ）、WHO および各団体（組織）のホームページ、優先審査保証は Bio Venture for Global Health ホームページ (www.bvgh.org) を参照。

- 1) 国連合同エイズ計画 (UNAIDS) Report on the Global AIDS Epidemic 2010資料編を参照
- 2) WHO ホームページ、tuberculosis data country profiles を参照
- 3) 米国は米国疾病管理予防センター (CDC) のレポート Malaria Surveillance US 2009、ヨーロッパは WHO Global Malaria Programme、Global Malaria Report 2010を参照
- 4) DOTS : Directly Observed Treatment, Short course ; 短期化学療法による直接監視下治療。標準の処方薬は rifampicin と isoniazid を6カ月、pyrazinamide と ethambutol を最初の2カ月服用するものである。Zhenkun Ma et al. *Lancet* 2010 Published online May 19. DOI : 10.1016/S0140-6736(10)60359-9を参照

られる。

- 2) 多剤耐性結核菌に対する効果：2008年の多剤耐性結核感染患者は44万人⁵⁾に上るとされる。

さらには、超多剤耐性結核菌の出現も報告されている。従来の薬とは異なるメカニズムの治療薬や交差耐性を示さない構造をもつ化合物の創出が期待される。

- 3) 薬物相互作用の回避：免疫力の低下した HIV 感染者が結核と重複感染するケースが非常に多い。HIV 感染者の結核による死者は40万人⁵⁾と推定されている。現在の一次治療薬は抗 HIV 薬と薬物相互作用があるため、併用ができない。薬物相互作用を回避した新薬が望まれている。

これらに加え、途上国を主な対象とするため、安価に製造できる必要がある。1995年以降に上市された薬剤は、rifapentine のみであり、早期にニーズに応える新薬の登場が待たれる状況にある。

抗マラリア薬の場合、特効薬とされたクロロキンに対する耐性熱帯熱マラリアが広がり、その効力が低下した。現在はそれに替わって、植物より抽出される天然物アルテミシニンあるいはその誘導体をベースとした併用療法（配合剤）が主流になりつつある。1999年の Coartem[®] (Novartis) 以降、小児向け製剤を含め 6 種類の配合剤が上市されている。ただし、植物由来の天然物であることから生産量に制限があること、途上国に暮らす人々にとっては（利益のない価格で供給しても）なお価格が高いこと、耐性マラリアが出現したことなどの問題をかかえる。

公的支援制度と支援組織

国際機関、各国政府は強まる新薬開発の要求に応えるため研究開発の促進を目的とするシステムや組織の整備を進め、官民連合の研究開発支援組織も相次いで誕生した。表 1 にその主なものをまとめた。特徴的なのが、「顧みられない疾病」の研究開発を担う官民連携パートナーシップ (Public-Private Partnerships：PPPs) として設立された医薬品製品開発パートナーシップ (Product Develop-

ment Partnerships：PDPs) である。この組織は、それぞれ独自に資金提供団体（民間慈善団体、各国政府機関、国際機関）からの支援を受けている非営利組織で、多数の研究所、臨床研究・試験のできる病院、疾患のエキスパート、現地の状況に詳しい非営利活動団体 (NGOs) と密接な協力関係にある。PDPs は自らが研究開発を行うのではなく、アカデミアの基礎研究と企業の創薬研究の橋渡し、製薬企業や大学と連携した創薬研究や臨床開発、各プロジェクトへの予算の配分、製品製造委託、創薬パイプラインのポートフォリオ構築と管理などを担う。

抗結核薬・抗マラリア薬の研究開発の趨勢と背景

次に、結核、マラリアの研究開発状況に視点を移してみる。図 3、図 4 はそれぞれ1995年～2011年の結核およびマラリアの前臨床研究プロジェク

図 3 結核の研究開発プロジェクト数の推移

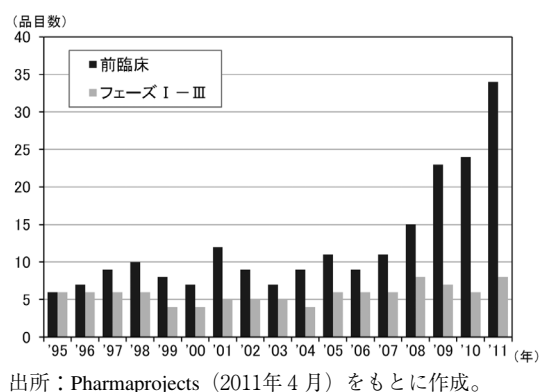
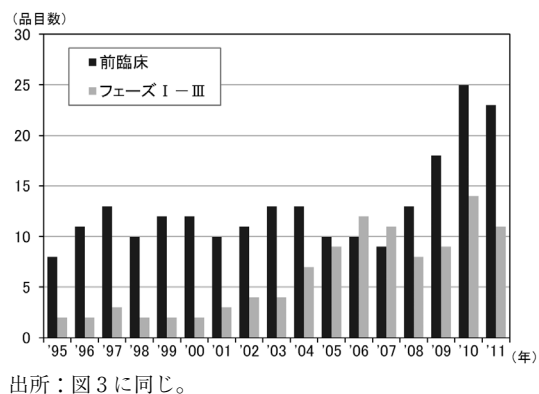


図 4 マラリアの研究開発プロジェクト数の推移



5) WHO レポート Global Tuberculosis Control 2010を参照

とフェーズⅠ～Ⅲのプロジェクト数の推移⁶⁾である。両疾病とも2008年以降の前臨床品目数が大きく伸びていることがわかる。

このような増加の要因として、ひとつには、ビッグファーマと呼ばれる大手多国籍製薬企業を中心としてグローバルヘルスへの貢献意欲が高まったことがあげられる。2000年以降、Glaxo SmithKline、AstraZeneca、Novartis は相次いで結核や熱帯特有疾病の研究を目的とした研究所を設立し、Sanofi は結核、マラリア両分野の基礎研究で PDPs と連携を開始した（表2）。継続的な研究への取り組みが前臨床プロジェクト数の増加に反映されつつあると言えよう。

表2 大手多国籍製薬企業の創薬研究への取り組み

年	企業名	活動内容
2001	Glaxo SmithKline	スペイン Tres Cantos 研究所にマラリア・結核に焦点を当てた研究拠点を設置
2003	AstraZeneca	インドBangaloreに結核研究所を設立
2003	Novartis	結核、マラリアなど熱帯病治療薬開発を専門的に行う Novartis 熱帯研究所（NITD）をシンガポールに設立
2004	Novartis	NITD と TB Alliance とが結核治療薬開発で提携
2005	Glaxo SmithKline	TB Alliance と結核治療薬の新薬探索で提携
2005	Bayer	TB Alliance と提携、臨床試験に moxifloxacin を無償提供
2007	Eli Lilly	The Lilly TB Drug Discovery Initiative を設立
2008	Sanofi	TB Alliance と新薬の発見開発で業務提携
2010	Glaxo SmithKline	スペイン Tres Cantos を拠点にオープンラボ設立 抗マラリア作用のある13500化合物の情報を公開
2011	Sanofi	MMV と新規抗マラリア薬の共同研究開発で合意

出所：各社プレスリリース、CSR レポートより作成。

もうひとつの要因としては、2007年に法案成立し、2008年に施行された米国の優先審査保証（表1参照）があげられる。この制度は、製品化が達成された場合には、後日他の薬剤の米国での承認申請時に優先審査を保証する権利を与え、その権利を売買することもできる制度である。この権利を使えば FDA の審査期間を4～12カ月短縮でき、50～500百万ドルの価値があると試算されている⁷⁾。市場規模の大きい米国における優先審査保証は、多国籍企業にも創薬ベンチャー企業にも研究開発の動機付けとなる制度と思われる。

結核、マラリア治療薬の開発状況

表3は、2011年4月末の時点での結核治療薬の研究開発状況である。一見して、注目されるのは、結核の PDP である TB Alliance の活躍である。

研究開発中の結核とマラリアのプロジェクトについて PDPs との連携比率⁸⁾を表4に示す。臨床前からフェーズⅢまでの全ステージでは、結核で約40%、マラリア約50%で両者ともに半数近くは共同プロジェクトを形成している。両者間で顕著な違いがみられるのは、フェーズⅠ～Ⅲの比率である。マラリアは結核に対し連携比率が2倍ほど高い。この要因の一つとして、マラリアの流行地域が熱帯地域に偏在することから、マラリア流行地域に多くの臨床試験施設⁹⁾をもつ PDPs と提携することが、臨床試験の実施に際し、結核の場合以上に有利に働いていることが考えられる。

次にプロジェクトを遂行する企業を規模で分類した（表5）。両疾病ともに、大手製薬企業¹⁰⁾と創薬ベンチャー企業のプロジェクトが大半を占めている。結核、マラリア治療薬の研究開発を担っているのは、大手とベンチャーに二極分化している

- 6) Pharmaprojects の Trend Analysis（1995年～2011年）を用いた。検索条件は、Any Therapy Description を Tuberculostatics あるいは Malaria、Therapy Status を PhI、PhII、PhIII、Preclinical とした。プロジェクトの内容を確認した後にカウントした。なお、今回の調査ではワクチンは除外した。
- 7) BIO Ventures for Global Health ホームページ <http://www.bvgh.org/What-We-Do/R-D-Incentives/Priority-Review-Vouchers.aspx> を参照
- 8) ここでは開発初期段階のプロジェクトの支援を目的とする PPP である The Lilly TB Drug Discovery Initiative（表1参照）も PDPs に含めた。
- 9) 例えば、マラリア PDPs の一つ Medicines for Malaria Venture は24ヶ国に51の GCP 適合臨床試験施設を構築している。
- 10) ここでの大手製薬企業は2010年度売上高50億米ドル以上の企業と定義する。

表3 結核治療薬の研究開発状況

開発 ステージ	オリジン企業（機関）	国籍	化合物	共同企業（機関）、 ライセンス導出先	交付されたグラント、 優遇措置等
フェーズⅢ	Bayer	独国	moxifloxacin	TB Alliance、米疾病管理予防センター、ロンドン大学等	
フェーズⅡ	Novartis（旧 Chiron）	スイス	PA-824	TB Alliance	オーファン指定（EU、米）
フェーズⅡ	Sequella	米国	SQ-109	NIH との共同研究開発 Maxwell Biotech Venture Fund （ロシアでの開発）	オーファン指定（EU、米） 優先承認審査指定（米） NIAIDよりロシアでの開発に助成金 QTDP（米財務省）
フェーズⅡ	Lupin	インド	LL-3858	Aspen と共同開発	
フェーズⅡ	Tibotec（J & J）	米国	Bedaquiline（TMC-207）	TB Alliance	オーファン指定（EU）
フェーズⅡ	大塚	日本	Delamanid（OPC-67683）		オーファン指定（日、EU、米）
フェーズⅠ	AstraZeneca	英国	AZD-5847		
フェーズⅠ	Pfizer	米国	PNU-100480		オーファン指定（米）
前臨床	Aarden Pharmaceuticals	米国	I-A09		インディアナ経済開発公社、インディアナ大学医療グループ基金から助成金
前臨床	Achillion	米国	ACH-702バックアップ		フェーズⅠ SBIR grant（NIAID）
前臨床	Anacor Pharmaceuticals	米国	leucyl-tRNA 合成酵素阻害剤	TB Alliance	
前臨床	AstraZeneca	英国	キナーゼ阻害剤	Sanofi、ケンブリッジ大学等	
前臨床	AstraZeneca	英国	複数のターゲット	TB Alliance	
前臨床	AVI BioPharma	米国	新規 RNA-based drug	カロリンスカ研究所	
前臨床	第一三共（導出）	日本	SQ-641	Sequella（2004年導入）	フェーズⅠ SBIR grant（NIAID） フェーズⅡ SBIR grant（NIAID） QTDP（米財務省）
前臨床	第一三共（Ranbaxy）	日本	植物抽出成分		インド科学技術省より助成金
前臨床	Glaxo SmithKline	英国			Oswald Cruz 基金（ブラジル）
前臨床	Glaxo SmithKline	英国	DNA gyrase 阻害剤	TB Alliance	
前臨床	Glaxo SmithKline	英国	InhA 阻害剤	TB Alliance	
前臨床	Glaxo SmithKline	英国	リンゴ酸合成酵素阻害剤	TB Alliance、テキサスA & M大学	
前臨床	iThemba	南ア	イソクエン酸リアーゼ阻害剤		
前臨床	iThemba	南ア			
前臨床	Johnson & Johnson	米国	TMC-207バックアップ	TB Alliance	
前臨床	LegoChem Biosciences	韓国	oxazolidinone 誘導体		
前臨床	微生物化学研究所	日本	CPZEN-45	The Lilly TB Drug Discovery Initiative	M J Murdock 慈善基金より助成金
前臨床	米感染症研究所	米国		The Lilly TB Drug Discovery Initiative	Bill & Melinda Gates財団より助成金
前臨床	Medisyn Technologies	米国			
前臨床	MerLion Pharmaceuticals	シンガポール			
前臨床	Mondobiotech	スイス	0249-01、内因性ペプチド	Pharmarare	
前臨床	Nanotherapeutics	米国	gentamicin の新剤形		NIAID/NIH、米国保健福祉省 先端医学研究開発局（BARDA）から助成金 QTDP（米財務省）
前臨床	Novartis	スイス	peptide deformylase 阻害剤		
前臨床	Omni Bio	米国	alpha-1 antitrypsin		
前臨床	Optimer（導出）	米国	solithromycin（OPT-1068）	Cempra（2006年導入）	QTDP（米財務省）
前臨床	Oragenics	米国	MU-1140		フェーズⅠ SBIR grant（NIAID） フェーズⅡ SBIR grant（NIAID）
前臨床	Sequella	米国	SQ-609：dipiperidine 誘導体		フェーズⅠ SBIR grant（NIAID） QTDP（米財務省）
前臨床	Summit	英国	N-アセチル転移酵素阻害剤	The Lilly TB Drug Discovery Initiative	
前臨床	TB Alliance	米国	PA-824バックアップ	Novartis、オークランド大学	
前臨床	TB Alliance	米国	riminophenazines	中国医科学院薬物研究所（北京）	
前臨床	TB Alliance	米国	RNA ポリメラーゼ阻害剤	ラトガーズ、ニューヨーク州立大学	
前臨床	TB Alliance	米国	TBK-613 次世代キノロン	韓国化学研究所、延世大学	
前臨床	TB Alliance	米国	TBK-544	韓国化学研究所、延世大学	

注：NIAID：米国アレルギー感染症研究所、SBIR：中小企業革新研究プログラム、QTDP：Qualifying Therapeutic Discovery Project、この表に記載の SBIR は全て NIAID/NIH からの交付。

出所：図3に同じ。

状況が見て取れる。大手とベンチャーそれぞれの PDPs との連携状況をみたのが表 6 である。

大手企業プロジェクトの多くが、PDPs と連携した研究開発戦略を選んでいるとは対照的に、ベンチャーの PDPs 連携は少ない。

創薬ベンチャー企業の戦略

創薬ベンチャー企業の戦略の一端として注目できるのは、助成金制度、優遇制度の活用、あるいは企業や研究所との共同プロジェクト形成である。結核の場合、PDPs と組んでいないベンチャー

表 4 開発ステージごとの PDPs 連携プロジェクトの占める割合

ステージ	結核		マラリア	
	連携 PJ 数 /PJ 母数	比率	連携 PJ 数 /PJ 母数	比率
前臨床	14/33	42%	10/23	43%
フェーズ I～Ⅲ	3/8	37%	8/11	73%
前臨床～フェーズⅢ	17/41	41%	18/34	53%

出所：図 3 に同じ

表 5 企業規模別のプロジェクト数

	プロジェクト数	
	結核	マラリア
大手製薬企業	15	13
創薬ベンチャー	16	16
非営利機関	7	4
その他企業	3	1
計	41	34

出所：図 3 に同じ

表 6 企業規模別の PDPs 連携プロジェクト比

	連携 PJ 数 /PJ 母数	
	結核	マラリア
大手製薬企業	8/15	11/13
創薬ベンチャー	2/16	5/16

出所：図 3 に同じ

プロジェクト 14 件について、助成金、優遇制度の活用の内訳（表 3）をみると、米国オーファンドラッグ指定 1 件、米国アレルギー感染症研究所による米国中小企業革新研究 (SBIR) グラント 4 件、米国財務省国税局による QTDP¹¹⁾ (Qualifying Therapeutic Discovery Project) プログラム 5 件、優先承認審査指定 1 件、その他の助成金 1 件であった。重複して受けている場合は 1 件として数えると、8 件はこれらの助成金や優遇制度の適応を受けている。別の 2 社は共同研究を行っていることから、14 件中 10 件は優遇制度を活用するか共同研究を行っていた。マラリアの場合も同様に PDPs と組んでいない企業のうち何らかの優遇制度を利用しているのが 4 件、共同研究 1 件あった。制度を効果的に活用して開発を進めるベンチャーの姿が浮かび上がる。

個々の企業の開発状況に着目すると、次の 2 社の創薬ベンチャーに特色のある戦略方針をみることができる。

〈Sequella 社〉

抗結核薬の開発で最も注目されるベンチャー企業。パイプラインにいずれも評価の高い 3 品を保有する。フェーズ II にある SQ-109 は米国および EU のオーファンドラッグ指定、米国の優先承認審査指定を獲得している。前臨床にある SQ-641 (第一三共から獲得)、SQ-609 はともに SBIR、QTDP 両方の助成金を獲得している。2011 年 4 月のプレスリリースによれば、2011 年の抗菌剤の研究開発資金として NIH から 460 万ドルの助成金を獲得している。PDPs とは提携していない。SQ-109 の十二指腸潰瘍や非結核性抗酸菌症への適応も視野に入れている。結核撲滅に対する米国政府の強い意志¹²⁾と政府機関の支援を背景に、結核市場をビジネスチャンスととらえ、抗結核薬の開発を中核に据えて成長を目指す企業である。

- 11) QTDP プログラムとは、2010 年 3 月に米国において成立した、小規模の企業を対象とした革新的な治療法の発見に関する開発費に対して税額控除、もしくは助成金を支給することによって開発を支援する制度。
- 12) 結核の再興が明確となった米国では、1989 年米国結核根絶戦略計画を策定し、予算と人員を大幅に増強して結核の撲滅に取り組んできた。米国結核登録患者数は、1993 年の 25,107 名から 2009 年には、11,545 名に半減している (CDC ホームページ Data & Statistics)。

〈Anacor 社〉

ホウ素を含む有機化合物合成をベースとして感染症、炎症の治療薬の研究開発に取り組むベンチャー企業である。結核、マラリア、トリパノソーマ等の「顧みられない疾病」の研究にも注力している。Sequlla 社とは対照的にいずれのプロジェクトも TB Alliance、Medicines for Malaria Venture、Drugs for Neglected Diseases *initiative* 等の PDPs と提携している。企業の基盤技術を生かし、PDPs を活用しながらビジネスチャンスを広げようとする姿勢がみられる。

創薬ベンチャー企業と大手製薬企業

創薬ベンチャーについて言えば、助成金や優遇制度の後押しが得られ、先進国市場で大きな販売網を必要とせず、途上国向けには公的機関が一定量を買って上げてくれる結核やマラリアをビジネスチャンスととらえても不思議ではない。

一方、大手製薬企業の場合は、PDPs との提携を積極的に進めている状況が明らかになった。結核、マラリア、熱帯病の新薬研究開発を途上国のグローバルヘルスへの貢献事業と位置付ける大手企業にとって、自社で製品上市までの全てをまかなう必要はない。むしろ、PDPs と積極的に連携することにより、効率的に臨床開発を進めることができると同時に、巨額の出費が見込まれる臨床研究の経費を抑えることもできる。

本調査により、マラリアや結核の治療領域をビジネスチャンスと捉え、助成金、優遇制度を活用しながら研究開発を推し進める創薬ベンチャー企業と PDPs との連携を中心に据え、経費の低減化を図りながらグローバルヘルスへの貢献を目的として研究開発を進める大手製薬企業の姿を明らかにすることができた。

この結果から、以下の二点を指摘することができよう。ひとつには、創薬ベンチャーの「顧みら

れない疾患」への取り組みを活性化するには、優遇制度と助成金制度は重要なファクターとなり得ることである。米国の優先審査保証制度が、創薬研究にインパクトのある動機付けとして機能した可能性は高いであろう。画期的な優遇制度が新設されれば、研究開発の促進に大きく寄与すると思われる。また、ベンチャー育成の観点からも重要な施策とも言えるであろう。米国では、手厚い助成金制度¹³⁾のもとに多くのベンチャー企業が育ってきたことも納得できる。

もうひとつは、「顧みられない疾病」の研究開発における PDPs の存在の大きさである。創薬ベンチャーの多くも、後期臨床試験に近づくに従い、PDPs との提携を進めるケースも増えると思われる。また、PDPs の支援がなくては、大手製薬企業の臨床試験の進捗にも大きなマイナス要因となるであろう。

今後の PDPs の活発な活動を支える上で、活動資金の確保は重要な課題である。財源の多くを Bill & Melinda Gates 財団などの民間財団に依存している状況は、安定した歳入の確保の観点から懸念される。また、世界経済が低迷している状況下では、先進国各国政府からの拠出金の増額にも多くを期待できない。

途上国に特有な疾病の革新的な研究開発を促進するためには、包括的で堅固な資金調達システムの構築が望まれる。2011年4月、WHO 内に諮問専門家作業部会(Consultative Expert Working Group: CEWG)が立ち上がり、「途上国の疾病の研究開発促進のための革新的資金調達の枠組み作り」の検討を開始した。企業が「顧みられない疾病」に積極的に取り組むのを促進するには、十分な動機付けとなる画期的な制度とともに、製品化に至るまでの研究開発を支援する資金面のバックアップが欠かせない。2012年の世界保健総会では CEWG による最終報告が予定されているが、その成果に期待したい。

13) 2012年度大統領予算案分析(日本学術振興会ワシントン研究連絡センター)によれば、NIH の2010年度の SBIR と STTR (中小企業技術移転研究) グラントの予算合計は6.51億ドルに上る。2010年3月には、米国財務省国税局による QTDP プログラムも開始されている。

新薬の臨床開発と審査期間

—2010年実績—

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

2010年は厚生労働省に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、未承認薬・適応外薬検討会議）」が設置され、製薬企業へ未承認薬・適応外薬の開発要請が行われるなど、社会的ニーズの高い医薬品のアクセスを改善する具体的な施策が講じられた。また、近年の国際共同治験の推進、2011年度からの「事前評価相談制度」の本格運用、薬事・食品衛生審議会薬事分科会の審議品目の見直しによる承認手続きの迅速化¹⁾などにみられるように、現在、日本と欧米との間に存在するドラッグ・ラグ問題の解消を目指して、治験から申請、審査ならびに承認までの様態が大きく変わろうとしている。

医薬産業政策研究所と東京大学では、これまで新医薬品²⁾の臨床開発および承認審査期間の情報を継続的に収集、分析してきた³⁾が、本稿ではアンケートにて得た2010年1～12月に承認取得した新医薬品の情報を加え、新たな分析を行う。

なお、アンケートは2010年に新医薬品を承認取得した企業の協力を得て2011年1～2月にかけて実施し、回答率は99%（103/104品目²⁾）であった。また、アンケートで回答を得られなかったデータについては公表情報から一部を補完した。

承認品目の内訳

2000～2010年に国内で承認された新医薬品の申請区分、審査区分、申請時期等を表1に示す。

2010年は承認品目が100品目を超え、例年以上に多くの新医薬品が承認された。2010年の承認品目の内訳をみると、前年よりも新有効成分含有医薬品（NME）や新医療用配合剤、新用量医薬品が多く承認され、バイオ後続品も前年に引き続き、1品目承認されている。一方、優先審査に指定されたものは前年同様、14品目と少なく、全体に占める割合は13.5%であった。また、2010年は、前年にはなかったPMDA設立前の申請品目が2品目承認されている。2010年の新たな動向として、2009年度より試行的に開始した事前評価相談を実施した3品目や未承認薬・適応外薬検討会議より開発要請を受けた新医薬品の7品目が承認されている点が特徴として挙げられる。その他、2010年は例外的な措置として特例承認された医薬品が2品目あった⁴⁾。

1) 平成23年3月25日 薬事・食品衛生審議会 薬事分科会遵守事項資料

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、新剤形医薬品、新用量医薬品、バイオ後続品などの申請区分に分けられる。品目は審査報告書ごとにカウントし、併用薬物療法などで複数の品目を同時に審査し、承認されたものはひとつの品目として集計した。

3) 医薬産業政策研究所、「日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績」リサーチペーパー・シリーズNo.50(2010年9月)

4) 国民の健康危機管理上の観点から新型インフルエンザ(H1N1)の予防を効能・効果とするインフルエンザワクチンが2品目承認された。

表1 承認品目の内訳

承認年	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	合計
新有効成分含有医薬品 (NME) (%)	40 (59.7)	22 (56.4)	24 (55.8)	15 (51.7)	16 (57.1)	21 (34.4)	23 (31.9)	35 (42.2)	34 (43.6)	25 (26.6)	33 (31.7)	288 (41.3)
新医療用配合剤	1	0	0	0	2	1	1	3	5	5	8	26
新投与経路医薬品	4	6	3	1	5	3	8	4	4	7	7	52
新効能医薬品	21	9	10	8	5	33	26	28	26	40	34	240
新剤形医薬品	0	2	5	0	0	2	7	4	2	2	3	27
新用量医薬品	1	0	1	5	0	1	4	8	6	12	16	54
バイオ後続品	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
その他の医薬品	0	0	0	0	0	0	3	1	1	2	2	9
通常審査品目	51	25	29	24	18	29	51	56	40	71	82	476
迅速処理品目	0	2	1	1	1	18	5	3	3	10	6	50
優先審査品目 (%)	16 (23.9)	12 (30.8)	13 (30.2)	4 (13.8)	9 (32.1)	14 (23.0)	16 (22.2)	24 (28.9)	35 (44.9)	13 (13.8)	14 (13.5)	170 (24.4)
特例承認品目	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2
PMDA 設立後の申請 (%)	—	—	—	—	4 (14.3)	26 (42.6)	42 (58.3)	70 (84.3)	76 (97.4)	94 (100.0)	102 (98.1)	414 (59.3)
事前評価相談実施品目 (%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0 (0.0)	3 (2.9)	3 —
未承認薬・適応外薬検討会議による 開発要請品目 (%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7 (6.7)	7 —
公知申請品目 (%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	9 (8.7)	9 —
未承認薬・適応外薬検討会議による 開発要請かつ公知申請品目 (%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2 (1.9)	2 —
バイオ医薬品 (%)	8 (11.9)	8 (20.5)	2 (4.7)	3 (10.3)	2 (7.1)	9 (14.8)	10 (13.9)	13 (15.7)	12 (15.4)	24 (25.5)	17 (16.4)	108 (15.5)
合計	67	39	43	29	28	61	72	83	78	94	104	698

注1：2000～2004年は部会審議品目、2005～2010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：希少疾病用医薬品（HIVを除く）、HIV感染症治療薬、希少疾病以外の優先審査品目を「優先審査品目」とした。

国内申請時点の欧米およびアジア地域における開発状況

2003年以降の承認品目のうち、国内申請時点の欧米における開発状況について、データの得られた528品目を「欧米で承認済み」、「欧米で臨床開発中あるいは申請中」、「欧米で臨床開発未実施」の3つに分け、国内および外資系企業別に表2に示す。

承認年によって数字の変動はあるが、国内企業においては、およそ半数の品目で国内の申請時点に「欧米で承認済み」であった。一方、外資系企業では、いずれの承認年においても多くの品目で「欧米で承認済み」であり、国内企業と外資系企業で欧米における開発、申請のタイミングに違いのあることを示している。なお、外資系企業においては2010年に「欧米で臨床開発中あるいは申請中」が13品目みられ、近年、開発段階が欧米に近い品目が国内で増加していることがうかがわれる。

次に2005年以降の承認品目のうち、国内申請時点のアジア地域における開発状況について、データの得られた449品目を上記と同様に国内および外資系企業別に表3に示す。

国内企業および外資系企業ともに国内申請時点における「アジア地域で承認済み」の品目の割合は「欧米で承認済み」より全体的に少ないが、外資系企業ではなお半数以上の品目がアジアで既に承認済みであるのに対し、国内企業ではその割合は低い。これは外資系企業では欧米で承認取得後、日本より他のアジア地域での承認が先行している品目の多いことを示しているものと考えられる。一方、国内企業においては、特に2009、2010年において「アジア地域で臨床開発未実施」の品目の割合が増加しているなど、外資系企業ほどアジア地域での開発を先行していない状況を示すものと思われる。

表2 国内申請時点の欧米における開発状況

承認年	国内企業				外資系企業			
	既承認	臨床開発中 /申請中	臨床開発 未実施	計	既承認	臨床開発中 /申請中	臨床開発 未実施	計
2003	7	2	2	11	14	2	2	18
2004	6	1	5	12	15	0	1	16
2005	12	5	8	25	15	2	2	19
2006	17	3	11	31	35	1	5	41
2007	24	6	6	36	41	1	3	45
2008	22	7	9	38	35	1	4	40
2009	14	1	25	40	47	5	2	54
2010	21	7	22	50	36	13	3	52
合計	123	32	88	243	238	25	22	285

臨床開発期間の推移

2000年以降の承認品目のうち、国内で実施された治験に関するデータが得られた507品目の臨床開発期間⁵⁾の年次推移を図1および表4に示す。

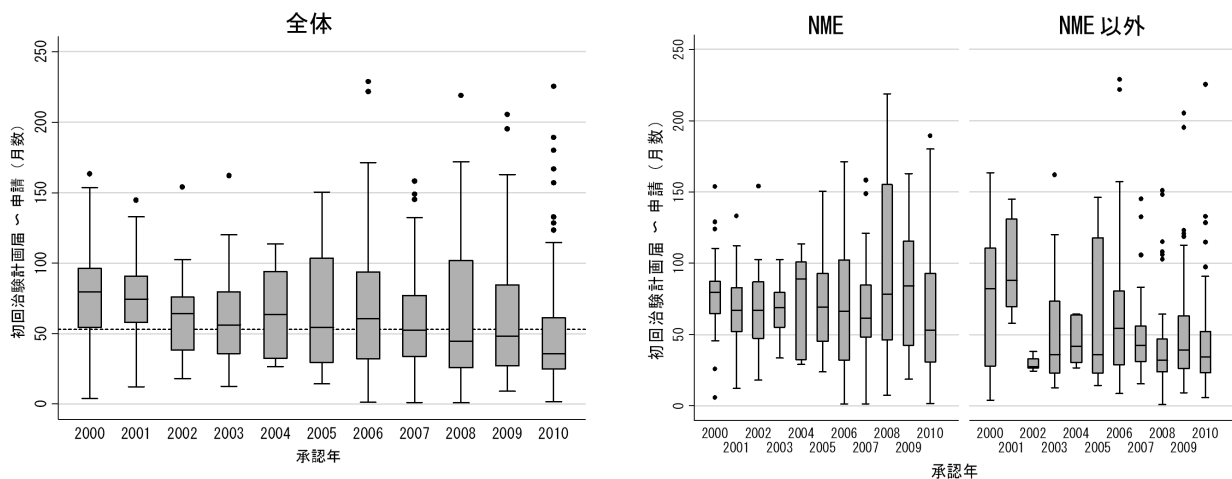
2000～2010年を通じた臨床開発期間（中央値）は、全体で52.9ヵ月（4.4年）、NMEで69.3ヵ月

表3 国内申請時点のアジア地域における開発状況

承認年	国内企業				外資系企業			
	既承認	臨床開発中 /申請中	臨床開発 未実施	計	既承認	臨床開発中 /申請中	臨床開発 未実施	計
2005	10	1	12	23	9	4	6	19
2006	10	2	17	29	27	5	5	37
2007	19	4	10	33	32	4	5	41
2008	15	4	18	37	26	4	8	38
2009	11	0	28	39	39	9	5	53
2010	10	7	32	49	26	10	15	51
合計	75	18	117	210	159	36	44	239

（5.8年）、NME以外で37.7ヵ月（3.1年）であった。一方、2010年の承認品目では、全体で35.9ヵ月（3.0年）、NMEで53.0ヵ月（4.4年）、NME以外で34.1ヵ月（2.8年）であり、外れ値も存在するが、中央値においては特にNMEで短縮がみられる。

図1 臨床開発期間の推移



注1：点線は全体の中央値52.9ヵ月を示す。

表4 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
2010	87	35.9	52.9	43.9	0.8	29	53.0	71.0	52.0	0.7	58	34.1	43.8	36.5	0.8
合計	507	52.9	63.9	43.2	0.7	240	69.3	75.5	41.2	0.5	267	37.7	53.4	42.4	0.8

注1：SD；Standard Deviation（標準偏差）、CV；Coefficient of Variation（変動係数）、CVは標準偏差を平均値で割ったもので相対的なばらつきを表す。

5）それぞれの申請区分を目的に実施した最初の治験計画届提出から申請まで

国際共同治験データの利用と臨床開発期間

2005年以降、承認申請時に評価資料として提出したフェーズⅡおよびⅢの治験に関してデータの得られた412品目の実施地域ならびに国際共同治験における疾患領域の内訳を表5に示す。なお、本項では日本を含む複数の国が参加した治験を国際共同治験とし、アジア地域における治験もその中に含めた。

現時点で国際共同治験データを評価資料として提出したものは15品目に止まるが、そのうちの約半数にあたる7品目が2010年に承認されている。全体に占める国際共同治験データの利用はまだ少ないものの、これは近年、国際共同治験が推進されてきた表れとみることができよう。また、国際共同治験で対象とした疾患領域を日本標準商品分類番号の薬効分類でみると、全体では腫瘍用薬（5品目）や循環器官用薬（4品目）の領域で多く実施されている。

フェーズⅡおよびⅢの国際共同治験のデータを評価資料とした15品目の臨床開発期間（中央値）をNMEとNME以外で分けてみると、NMEの7品目で45.0ヵ月（3.8年）、NME以外の8品目で34.7ヵ月（2.9年）であり、表4のデータと比較するとNMEにおいて国際共同治験のデータを利用

した場合に臨床開発期間の短縮がみられる。ただし、サンプル数に大きな違いがあり、国際共同治験への参加と臨床開発期間の関係をみるには今後のデータの蓄積が必要と思われる。

審査期間の推移

2000年以降の承認品目のうち、2010年の特例承認品目（2品目）を除く696品目の審査期間の年次推移を図2および表6に示す⁶⁾。

2000～2010年を通じた審査期間（中央値）は、全体で19.3ヵ月（1.6年）、通常審査品目で21.4ヵ月（1.8年）、優先審査品目で13.1ヵ月（1.1年）であった。一方、2010年の102品目⁶⁾の審査期間（中央値）は、全体で14.8ヵ月（1.2年）、通常審査品目で15.8ヵ月（1.3年）、優先審査品目で12.0ヵ月（1.0年）であった。年度と暦年の違いはあるが、PMDAが第2期中期計画（対象期間：平成21年4月～平成26年3月）で掲げている2010年度の総審査期間（中央値）の目標値を指標とした場合、通常審査品目では目標を達成（目標16.0ヵ月）、優先審査品目では未達成（目標10.0ヵ月）となるが、近年、承認品目が増加している中、総審査期間は全般的に短縮傾向にあると言える⁷⁾。

次に2010年承認品目の申請区分別の審査期間を

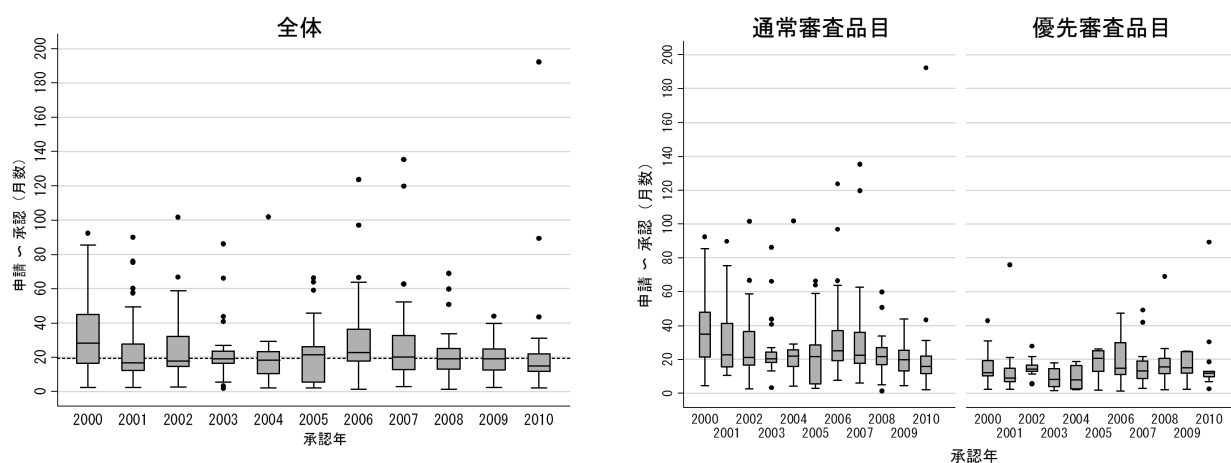
表5 評価資料としたフェーズⅡおよびⅢの治験の実施地域、国際共同治験の疾患領域

承認年		2005	2006	2007	2008	2009	2010	合計
実施地域	国内治験のみ	23	31	37	38	44	52	225
	海外治験のみ	3	3	6	6	4	5	27
	国内治験+海外治験	14	23	29	22	31	26	145
	国際共同治験のみ	0	0	0	1	1	1	3
	国際共同治験+国内治験	0	1	0	0	0	3	4
	国際共同治験+海外治験	0	0	0	0	0	1	1
	国際共同治験+国内治験+海外治験	0	2	1	0	2	2	7
合計		40	60	73	67	82	90	412
疾患領域	感覚器官用薬	0	0	0	0	0	1	1
	循環器官用薬	0	2	0	0	2	0	4
	呼吸器官用薬	0	0	1	0	0	0	1
	ホルモン剤（抗ホルモン剤を含む）	0	0	0	0	1	0	1
	泌尿生殖器官および肛門用薬	0	1	0	0	0	0	1
	腫瘍用薬	0	0	0	1	0	4	5
	化学療法剤	0	0	0	0	0	2	2
合計		0	3	1	1	3	7	15

6) 審査プロセスが通常の品目と異なることから2010年の特例承認品目（2品目）を集計から除外した。特例承認2品目の審査期間はそれぞれ2.5ヵ月、3.2ヵ月であった。

7) PMDAの目標の対象品目は、PMDA設立（2004年4月）以降に申請された品目であるが、ここでは設立前に申請のあった2品目を含む。この2品目（通常、優先審査それぞれ1品目ずつ）を除外した場合の審査期間（中央値）は通常審査品目で15.7ヵ月、優先審査品目で12.0ヵ月となる。

図2 審査期間の推移



注1：点線は全体の中央値19.3ヵ月を示す。

表6 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	19	21.9	24.5	19.8	0.8	9	7.8	8.6	7.2	0.8
2005	61	21.5	20.7	14.4	0.7	47	21.5	21.5	15.7	0.7	14	20.6	17.8	8.7	0.5
2006	72	22.8	29.1	20.1	0.7	56	25.3	31.9	20.9	0.7	16	14.9	19.3	13.5	0.7
2007	83	20.0	25.1	20.7	0.8	59	22.4	29.1	22.4	0.8	24	13.0	15.3	10.8	0.7
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
2010	102	14.8	18.5	20.1	1.1	88	15.8	18.6	20.0	1.1	14	12.0	17.9	21.4	1.2
合計	696	19.3	23.2	17.9	0.8	526	21.4	25.6	18.8	0.7	170	13.1	16.0	12.2	0.8

表7 2010年 申請区分別の審査期間

申請区分	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
新有効成分含有医薬品	24	21.2	20.5	7.9	0.4	7	12.0	12.7	8.6	0.7
新医療用配合剤	8	16.0	17.4	4.7	0.3	0	—	—	—	—
新投与経路医薬品	7	19.7	19.4	5.0	0.3	0	—	—	—	—
新効能医薬品	28	12.3	12.8	5.3	0.4	6	12.5	25.7	31.2	1.2
新剤形医薬品	3	28.2	25.7	4.9	0.2	0	—	—	—	—
新用量医薬品	15	15.9	26.5	46.4	1.8	1	8.3	8.3	—	—
バイオ後続品	1	14.0	14.0	—	—	0	—	—	—	—
その他	2	12.4	12.4	0.4	0.0	0	—	—	—	—
合計	88	15.8	18.6	20.0	1.1	14	12.0	17.9	21.4	1.2

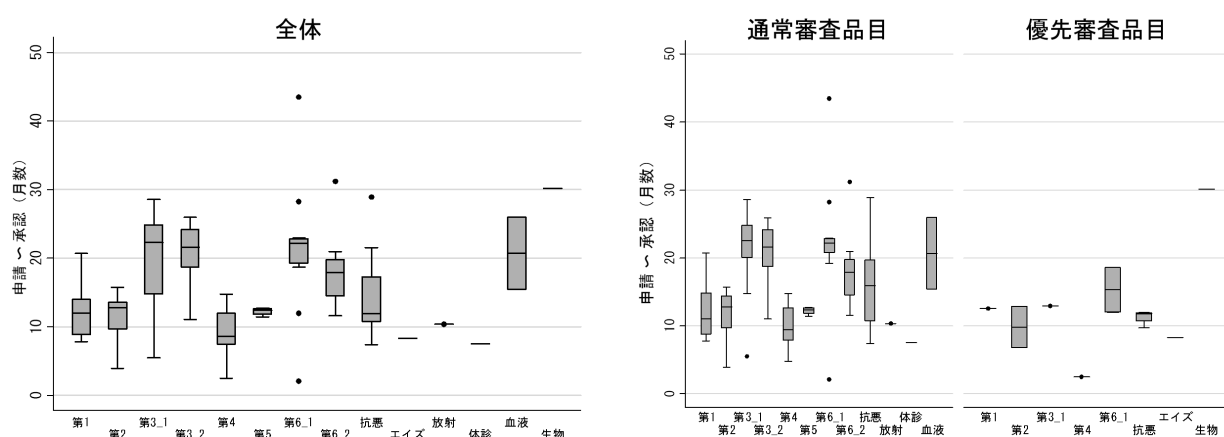
表7に示す。通常審査品目において、NMEで21.2ヵ月（1.8年）、品目数は少ないが新剤形医薬品で28.2ヵ月（2.4年）であり、この2つの申請区分で審査期間の延長がみられている。一方、優先審査品目は品目数が少なく、申請区分毎の比較は難し

いが、通常審査品目ほど特定の申請区分で審査期間の違いはみられていない。

続いて、2010年承認品目の審査分野別の審査期間を図3および表8に示すが、審査分野によって審査期間に大きなばらつきのあることが分かる⁸⁾。

8) 2010年はPMDA設立前に申請のあった2品目（第3分野の1：優先審査品目、第6分野の2：通常審査品目）が承認されているが、本集計の対象からは除外した。

図3 2010年 審査分野別の審査期間



第1：第1分野、第2：第2分野、第3_1：第3分野の1、第3_2：第3分野の2、第4：第4分野、第5：第5分野、第6_1：第6分野の1、第6_2：第6分野の2、抗癌：抗癌分野、エイズ：エイズ医薬品分野、放射：放射性医薬品分野、体診：体内診断薬分野、血液：血液製剤分野、生物：生物製剤分野

表8 2010年 審査分野別の審査期間

審査分野	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
第1分野	13	12.0	12.1	3.7	0.3	12	11.1	12.1	3.9	0.3	1	12.5	12.5	—	—
第2分野	9	12.7	11.4	3.8	0.3	7	12.7	11.8	3.9	0.3	2	9.8	9.8	4.3	0.4
第3分野の1	10	22.3	20.0	7.0	0.3	9	22.6	20.8	6.9	0.3	1	12.9	12.9	—	—
第3分野の2	12	21.6	20.9	4.2	0.2	12	21.6	20.9	4.2	0.2	0	—	—	—	—
第4分野	9	8.6	9.1	4.0	0.4	8	9.4	9.9	3.3	0.3	1	2.5	2.5	—	—
第5分野	4	12.4	12.2	0.6	0.0	4	12.4	12.2	0.6	0.0	0	—	—	—	—
第6分野の1	14	22.1	21.4	8.9	0.4	12	22.2	22.4	9.1	0.4	2	15.3	15.3	4.7	0.3
第6分野の2	10	17.9	18.1	5.4	0.3	10	17.9	18.1	5.4	0.3	0	—	—	—	—
抗癌分野	13	11.9	14.5	6.0	0.4	9	15.9	15.9	6.8	0.4	4	11.8	11.3	1.1	0.1
エイズ医薬品分野	1	8.3	8.3	—	—	0	—	—	—	—	1	8.3	8.3	—	—
放射性医薬品分野	1	10.3	10.3	—	—	1	10.3	10.3	—	—	0	—	—	—	—
体内診断薬分野	1	7.5	7.5	—	—	1	7.5	7.5	—	—	0	—	—	—	—
血液製剤分野	2	20.7	20.7	7.5	0.4	2	20.7	20.7	7.5	0.4	0	—	—	—	—
生物製剤分野	1	30.2	30.2	—	—	0	—	—	—	—	1	30.2	30.2	—	—
合計	100	14.7	16.1	7.1	0.4	87	15.7	16.6	7.1	0.4	13	12.0	12.5	6.5	0.5

ばらつきの要因として審査分野間の審査品目数の違いや対象となる疾患の特性などの影響が考えられるが、2010年全体の審査期間が短縮している中で審査分野間に大きなばらつきがみられる点は、2011年度の審査期間の目標を達成する上でも早急に改善すべき課題と考えられる。

次に2010年承認品目の中から2009年度から試行的に導入された事前評価相談を利用した3品目および公知申請⁹⁾を行った9品目の審査期間について注目する。

まず、事前評価相談を実施した3品目の審査期

間は、通常審査の2品目で7.4ヵ月および10.2ヵ月、優先審査の1品目で2.5ヵ月であり、全体と比べていずれも審査期間の短縮がみられた。2009、2010年度は試行的な実施で対象品目も限定されたが、2011年度より本格運用となる本制度を有効に活用し、今後更なる審査の効率化が期待される。

一方、公知申請した9品目はいずれもNME以外かつ通常審査品目に分類され、そのうちの2品目が未承認薬・適応外薬検討会議より企業へ開発要請がなされた。公知申請を行った品目の審査期間は「開発要請あり」の2品目がいずれも9.6ヵ月、

9) 適応外使用に係る効能または効果等が医学薬学上公知であり、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく、十分な科学的根拠に基づき承認申請すること。

その他の7品目は中央値で10.3ヵ月であった。なお、公知申請の9品目を除いた場合の通常審査品目（79品目）の審査期間（中央値）は17.2ヵ月となり、公知申請品目を含めた場合より1.4ヵ月（15.8→17.2ヵ月）の増加となった。現在、未承認薬・適応外薬検討会議より開発要請を受け、公知申請が妥当と判断されている品目が31品目と公表されており¹⁰⁾、今後も順次、これらの品目が承認されることが予想されるが、公知申請では承認申請前に承認の可否の事前評価が行われる場合もあり、今後、審査期間全体の推移をみる際には公知

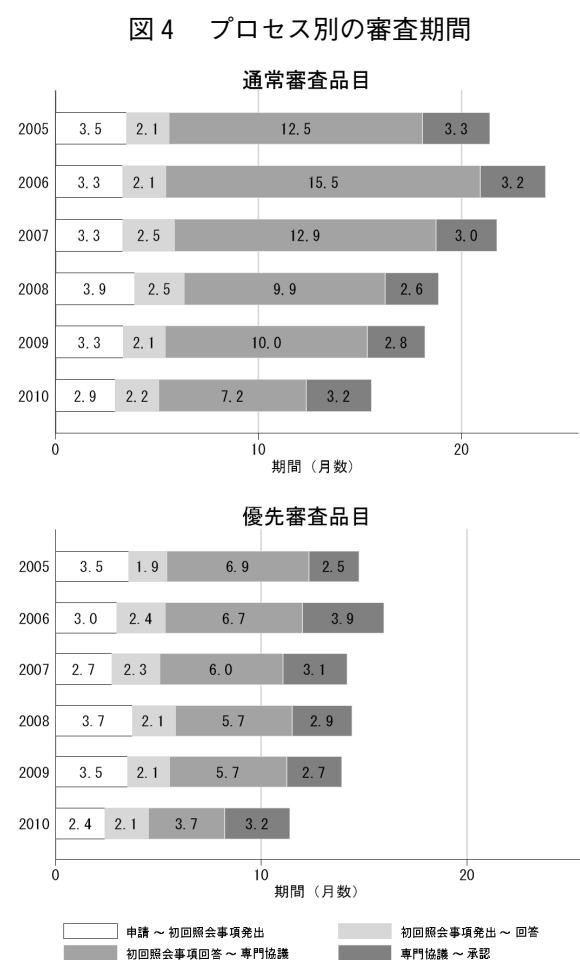
申請による承認品目数の多寡にも留意する必要があるだろう。

図4では2005年以降の承認品目の審査期間を「申請から初回照会事項発出まで¹¹⁾」、「初回照会事項発出から回答提出まで」、「初回照会事項の回答提出から専門協議開催まで」、「専門協議開催から承認まで」の4つのプロセスに分け、それぞれの期間の中央値を示す。2010年においては、前年に比べ、「初回照会事項の回答提出から専門協議開催まで」のプロセスに通常審査品目で2.8ヵ月（10.0→7.2ヵ月）、優先審査品目で2.0ヵ月（5.7→3.7ヵ月）の短縮がみられる¹²⁾。このプロセスでは主にPMDAと申請者の間で追加照会事項のやり取りを行う時期にあたり、相互の協力のもと、審査期間短縮に向けて改善が図られているものと考えられる。

2011年度の審査期間の目標値に対する現在の達成状況

PMDAは2011年度の審査期間の目標値（中央値）を、通常審査品目12.0ヵ月（行政側9.0ヵ月、申請者側3.0ヵ月）、優先審査品目9.0ヵ月（行政側6.0ヵ月、申請者側3.0ヵ月）と定めているが、本項では2010年承認品目のデータを用いて、この目標値に対する現在の達成状況をみる。

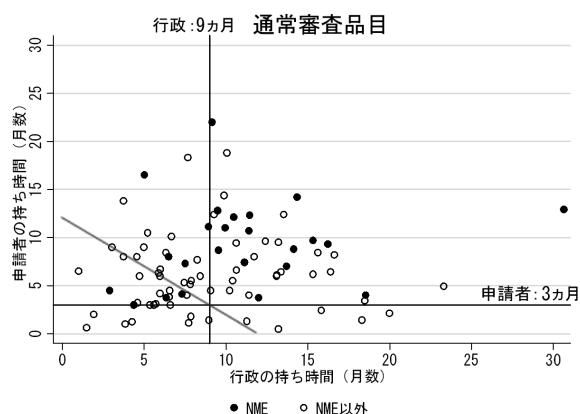
図5では通常審査品目ならびに優先審査品目の審査期間について、縦軸を申請者の持ち時間、横軸を行政の持ち時間とし、NMEとNME以外とに区別してプロットした¹³⁾。また、表9では2011年度の目標値を指標とした場合の2010年の総審査期間、行政および申請者の持ち時間の目標達成状況をそれぞれ示す。なお、総審査期間については2004年4月のPMDA設立以前に申請された2品目および特例承認の2品目を除く100品目を、また、行政および申請者の持ち時間についてはアンケート



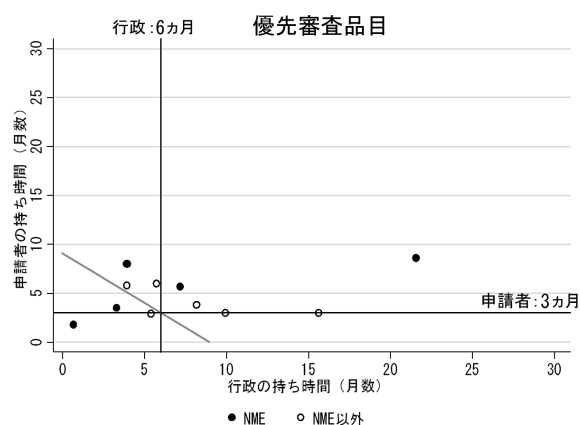
注1：各プロセスの中央値を積み上げており、その合計は図2の中央値とは異なる。

- 10) 第7回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料（平成23年4月18日）資料2「専門作業班（WG）の検討状況の概要等について」より
- 11) 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。
- 12) 2010年の通常審査品目において上記4つのプロセスの期間（中央値）を公知申請の有無別でみると、公知申請なしの場合（79品目）が順に3.0、2.2、7.5および3.4ヵ月、ありの場合（9品目）が2.7、1.7、5.2および1.9ヵ月であり、いずれのプロセスにおいても公知申請ありの方が短期間であった。
- 13) 申請者の持ち時間はアンケートにて回答を得た。また、行政の持ち時間は「総審査期間－申請者の持ち時間」とした。

図5 2010年 行政側および申請者側の審査持ち時間



注1：斜線は総審査期間12ヵ月のラインを示す。



注1：斜線は総審査期間9ヵ月のラインを示す。

表9 2010年 審査期間の目標達成状況
(2011年度の目標値を指標)

		通常審査品目		優先審査品目	
総審査期間		≤12ヵ月	12ヵ月<	≤9ヵ月	9ヵ月<
	NME	4	20	2	5
	(達成率%)	16.7%		28.6%	
	NME 以外	21	42	1	5
	(達成率%)	33.3%		16.7%	
行政側	合計	25	62	3	10
	(達成率%)	28.7%		23.1%	
		≤9ヵ月	9ヵ月<	≤6ヵ月	6ヵ月<
	NME	8	16	4	2
	(達成率%)	33.3%		66.7%	
申請者側	NME 以外	36	27	3	3
	(達成率%)	57.1%		50.0%	
	合計	44	43	7	5
	(達成率%)	50.6%		58.3%	
申請者側		≤3ヵ月	3ヵ月<	≤3ヵ月	3ヵ月<
	NME	1	23	1	5
	(達成率%)	4.2%		16.7%	
	NME 以外	16	47	3	3
	(達成率%)	25.4%		50.0%	
申請者側	合計	17	70	4	8
	(達成率%)	19.5%		33.3%	

で申請者の持ち時間データについて1品目得られなかったことから、99品目を集計対象とした。

総審査期間では、通常および優先審査品目ともに全体の達成率は20%台であった。また、行政および申請者で区別してみると、行政側は通常および優先審査品目いずれも50%以上の達成率であったが、申請者側は通常審査品目で19.5%、優先審査品目で33.3%といずれも50%を下回った。2011年度の総審査期間の目標値と2010年承認品目の審査期間にはまだ大きな乖離があり、2011年度の目標達成に向けては更に審査期間の短縮が必要な状況と言えるが、前述の通り、審査の過程において、PMDA と申請者の間で追加照会事項のやり取りを行う「初回照会事項の回答提出から専門協議開催まで」に最も多くの時間を要しており、照会事項の発出方法、回答方法などを含め、行政側、申請者側双方においてより改善が求められる。

まとめ

2010年の承認品目のデータから、臨床開発においては国際共同治験の実施数ならびに開発段階が欧米に近い品目が国内で増加しつつあることが示唆されたが、いずれも品目数は僅かで今後の動向が注目される。また、新医薬品の総審査期間については、近年、着実に短縮してきていると言える。しかし、その内訳をみると、NME で審査期間に延長がみられるように申請区分による違いがあること、また、審査分野毎にも大きなばらつきがあることなどの課題が明らかとなった。

2011年度の審査期間の目標達成に関しては、全体として通常および優先審査品目ともにまだ3ヵ月ほどの短縮が必要な状況となっている。2011年度から薬事分科会・部会手続きの見直しが行われ、慎重な審議が必要な一部の新医薬品を除き、従来分科会審議であった新規性の高いNME 品目の多くが薬事分科会に対して承認後の事後報告扱いに変更されたことから、1ヵ月ほどの期間短縮が見込まれている。また、公知申請品目の増加など、未承認薬・適応外薬検討会議のスキームも相まって、2011年においても審査期間の短縮が予想される。しかし、今後、継続的な目標達成に向け

ては上記課題の解決が必須と考えられ、審査プロセスにおける実行可能な標準的タイムラインを設定し、行政および申請者双方にとって目標とすべき照準を明確に定め、そのタイムラインに沿って審査を進めていくことがより求められる。また、行政側においては、照会事項発出の回数や期限など、発出方法がある程度規定するなど、審査手続の一層の明確化、透明化を図ることはもちろん、

審査が滞った場合のフレキシブルな対応、迅速な意思決定や申請者側と決定的な見解の相違がある場合の解決プロセスも必要と考えられる。

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

医薬品添付文書における PGx 情報の利用動向

医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明

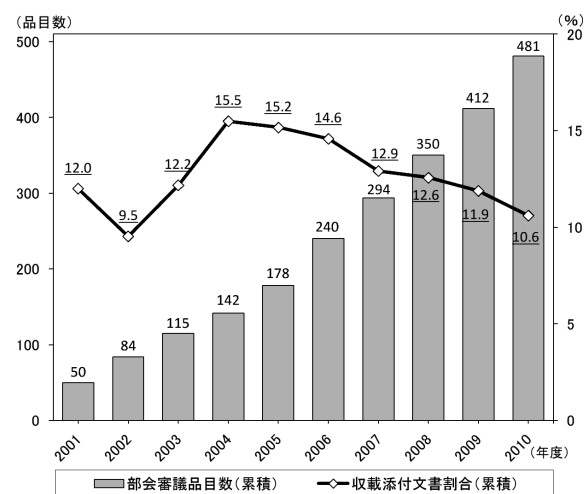
医薬品の有効性および副作用発現(薬物応答性)に個人差があることは古くから知られており、これを規定する要因の一つに遺伝的多型性がある。即ち、投与された医薬品の吸収・分布・代謝・排泄の過程や作用部位における薬物反応の個人差に、ゲノム上に存在する遺伝子多型が深く関与する場合がある。薬物応答性と遺伝子多型の因果関係を明らかにする研究分野はファーマコゲノミクス(PGx)と呼ばれている。PGxは、個々の患者に対する医薬品の効果を最大限に高め、副作用を最小限におさえる、いわゆる「個別化医療」の実現を牽引している。

本稿では、医薬品の添付文書に着目し、その記載内容からわが国における PGx 情報の利用動向を把握し、現状の課題を考察する。

日本の添付文書における PGx 情報

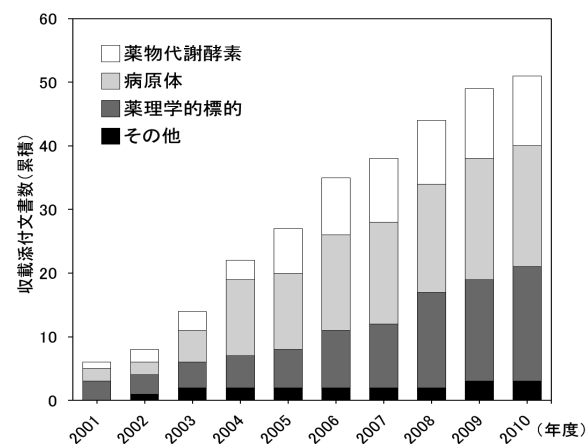
医薬品の添付文書は薬事法に基づき製薬企業が作成する資料で、医薬品を適正に使用するために必要な情報が記載されている。石黒ら¹⁾は、わが国における PGx 情報の利用動向を把握するため、添付文書における PGx 情報の収載状況(2002年度～2007年度)を調査している。本稿では、この先行研究を参考に、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会で部会審議品目として審議され、2001年度から2010年度に承認された医薬品の添付文書について同様の調査を行った。調査方法は、PGx 関連用語²⁾

図1 承認品目数と PGx が収載された添付文書の割合



出所：各医薬品の日本添付文書をもとに作成。

図2 添付文書に収載された PGx 情報の分類

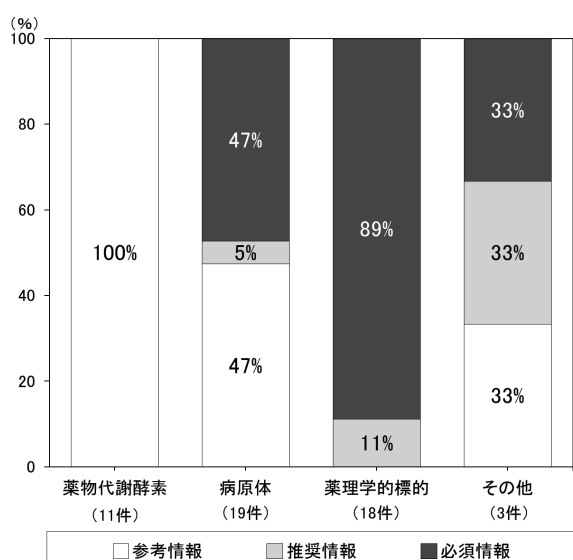


出所：図1に同じ。

1) 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)。

2) PGx 関連情報検索キーワード：遺伝、変異、多型、欠損、発現、陽性、染色体、先天性、指向性、ジェノタイプ、Extensive Metabolizer、Poor Metabolizer。

図3 添付文書に収載された PGx 情報の重要度



出所：図1に同じ。

を用いて当該添付文書を検索後、記載内容を確認した。図1は承認品目数の累積推移と、その中で PGx 情報が収載された添付文書の割合（累積）を示したものである。ここ10年間の累積推移を見ると、概ね10%～15%の添付文書に PGx 情報が収載されている。2010年度までに添付文書に収載された PGx 情報を分類すると、「薬物代謝酵素」（CYP 2D6、CYP 2C19など³⁾）22%、「病原体」（HCV、HIV など⁴⁾）37%、「薬理学的標的」（EGFR、HER 2 など⁵⁾）35%、「その他」（G6PD、HGPRT など⁶⁾）6%であった（図2）。各分類別の状況を見ると、「薬理学的標的」における増加が大きく、ここ5年で2倍（9件→18件）に増えていることが分かる。これは、医薬品の有効性・安全性予測における PGx 情報の有用性が高い、分子標的薬の増加を反映しているものと思われる。図3には、収載情報の分類ごとにその重要度を示した。「薬理学的標的」の9割および「病原体」の約半数の PGx 情報が、医薬品の使用に際して PGx 情報の利用（バイオマーカーの事前検査）が要求される「必須情報」

である。一方、「薬物代謝酵素」では、収載された PGx 情報の全てが「参考情報」として記載されている。薬物代謝酵素の遺伝子多型に関しては、医薬品の体内動態に影響を及ぼす因子として多数の研究が行われてきた。しかし、医薬品の体内動態には複数の薬物代謝酵素・薬物輸送体等が関与しており、それ以外にも多くの因子（体重、性別、年齢、薬物併用、投薬期間、臓器障害など）が影響を及ぼす。そのため、体内動態予測における単一の薬物代謝酵素 PGx 情報の有用性は必ずしも高いとは言えない。また、実際に臨床で PGx 情報を利用する際に必要となる PGx 検査の費用と臨床上的効果（費用対効果）による評価も必要となるなど、一般的に薬物代謝酵素の PGx 情報と医薬品使用の組合せは、臨床有効度が低いとされている。現状では、これら PGx 情報の全てが「参考情報」とされているが、これは薬物代謝酵素 PGx 情報の現状における臨床上の位置づけを反映しているものと考えられる。

日米添付文書における PGx 情報の比較

次に、本分野における対応が最も進んでいる米国とわが国の状況を比較してみたい。米国では、添付文書に記載された PGx 情報を「Table of Pharmacogenomic Biomarker in Drug Labels」として FDA のホームページ上で公表している。2011年4月7日現在、本リストに収載されている医薬品は74件で、そのうち20件は日本で未承認あるいは発売中止となった医薬品である。日本で市販されている54件のうち31件については、日米で類似の PGx 情報が添付文書に記載されていたが、残る23件は日本の添付文書に PGx 情報の記載がなかった。表1に、添付文書における PGx 情報が米国収載済かつ日本未収載の医薬品23件を示した。日本の添付文書に収載されていない PGx 情報の約8割は「薬物代謝酵素」に分類された。薬物代謝酵

3) CYP 2D6、CYP 2C9：いずれもチトクローム P450の分子種で、代表的な薬物代謝酵素。

4) HCV：C型肝炎ウイルス、HIV：ヒト免疫不全（エイズ）ウイルス。

5) EGFR：上皮細胞増殖因子受容体、HER 2：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。

6) G6PD：グルコース 6 リン酸脱水素酵素、HGPRT：ヒポキサンチン-グアニン ホスホリボシル トランスフェラーゼ。

表1 添付文書（日本）に未収載の PGx 関連情報

医薬品名（一般名）	疾患領域	PGx 関連情報 (バイオマーカー)	製薬会社		国内製品名
			米国	日本	
アリビプラゾール	精神疾患	CYP 2 D 6	大塚製薬	大塚製薬	エビリファイ
ブスルファン	がん	フィラデルフィア染色体 ◎	グラクソ・スミスクライン	大原薬品工業	マブリン 他 (全2製品)
カルベジロール	循環器疾患	CYP 2 D 6	グラクソ・スミスクライン	第一三共	アーチスト
セビメリン	皮膚疾患	CYP 2 D 6	第一三共	第一三共	エボザック 他 (全2製品)
クロザピン	精神疾患	CYP 2 D 6	ノバルティス	ノバルティス	クロザリル
コデイン	鎮痛	CYP 2 D 6	ロクサーヌ ・ラボラトリーズ	塩野義製薬 他	コデイン 他 (全83製品)
ジアゼパム	精神疾患	CYP 2 C19	ヴァレアント	武田薬品工業 他	セルシン 他 (全15製品)
ドロスピレノン & エチニルエストラジオール	生殖系疾患	CYP 2 C19	バイエル薬品	バイエル薬品	ヤーズ
ゲフィチニブ	がん	EGFR ◎	アストラゼネカ	アストラゼネカ	イレッサ
イマチニブ	がん	PDGFR 遺伝子再構成 ◎	ノバルティス	ノバルティス	グリベック
イマチニブ	がん	FIP 1 L 1 -PDGFRα 融合遺伝子 ◎	ノバルティス	ノバルティス	グリベック
メルカプトプリン	がん	TPMT	テバ	大原薬品工業	ロイケリン
メトプロロール	循環器疾患	CYP 2 D 6	アストラゼネカ	アストラゼネカ 他	セロケン 他 (全11製品)
ネルフィナビル	抗ウイルス	CYP 2 C19	アグロン	日本たばこ	ビラセプト
ニロチニブ	がん	UGT 1 A 1	ノバルティス	ノバルティス	タシグナ
プロパフェノン	循環器疾患	CYP 2 D 6	グラクソ・スミスクライン	アステラス 他	プロノン 他 (全2製品)
プロプラノロール	循環器疾患	CYP 2 D 6	グラクソ・スミスクライン	アストラネカ 他	インダルル 他 (全9製品)
キニジン	抗不整脈	CYP 2 D 6	イーライ・リリー	マイラン	キニジン
リスベリドン	精神疾患	CYP 2 D 6	オルソ・マクニール ・ヤンセン	ヤンセンファーマ 他	リスバダール 他 (全33製品)
テルビナフィン	抗真菌	CYP 2 D 6	ノバルティス	ノバルティス 他	ラミシール 他 (全59製品)
チモロール	眼疾患	CYP 2 D 6	ファルコン・ファーマ	MSD 他	チモプトール 他 (全18製品)
チオトロピウム	肺疾患	CYP 2 D 6	ベーリンガー ・インゲルハイム	日本ベーリンガー インゲルハイム	スピリーバ
ワルファリン	血液疾患	VKORC 1 ◎	ブリストル・マイヤーズ ・スクイブ	エーザイ 他	ワーファリン 他 (全9製品)

注：◎は薬理学的標的に分類される PGx 情報

出所：FDA 公表資料「Table of Pharmacogenomic Biomarker in Drug Labels」及び各医薬品の日本添付文書をもとに作成。

素の PGx 情報については、前述のとおり臨床上の有用性が高いとは言えない。そのため、特に複数の後発品が存在するような比較的古い医薬品では、添付文書に PGx 情報を収載する必要性が低いものと考えられる。しかし、TPMT⁷⁾は薬物代謝酵素の中で少し異なる位置づけにある。TPMT 活性が低下した人では、抗癌剤メルカプトプリン（製品名：ロイケリン）による治療において骨髄毒性

のリスクが高くなる。そのため FDA は、メルカプトプリン使用に際し遺伝子型または酵素活性による TPMT 検査を推奨しており、米国の添付文書には PGx 情報が記載されている。しかし、日本の添付文書には PGx 情報の記載がない。TPMT の酵素活性低下をきたす遺伝子多型の頻度は、欧米人で 10% 前後であるのに対し日本人では数%程度しか存在しないとされている。また、TPMT 検査として

7) TPMT (thiopurine S-methyltransferase)：チオプリン S-メチル転移酵素。抗癌剤や免疫抑制剤の代謝に関与し、その解毒分解系に重要な酵素と考えられている。

遺伝子型以外に、酵素活性や代謝産物の測定による検査が利用可能である。そのため、日本では頻度の低い遺伝子型による検査を導入する必要性が低く、それが日本の添付文書に TPMT の PGx 情報が記載されていない一因と考えられる。

一方、臨床上的有用性が高い PGx 情報として分類される「薬理学的標的」も、日本未記載のものが5件（医薬品として4件）存在した。それらの詳細について、以下に記載する。

ブスルファンは、アルキル化剤に分類される抗癌剤で、その経口製剤（製品名：マブリン）は慢性骨髄性白血病の治療薬として1950年代から広く臨床使用されている。本薬剤は白血球数のコントロールには有効だが、疾患の完治は困難とされており、間質性肺炎・肺線維症などの重篤副作用や、長期使用による2次発癌の発生などの副作用が報告されている。米国添付文書にはフィラデルフィア染色体⁸⁾が陰性の患者ではブスルファンの効果が減弱すると記載されており、有効性の低い患者における副作用発生リスクの低減が図られているが、日本添付文書にはこれに類する情報の記載はない。慢性骨髄性白血病治療薬に関しては、現在ではフィラデルフィア染色体を標的とする優れた分子標的薬が登場している。そのため本薬剤の処方機会は少なくなっており、臨床上的重要性低下が添付文書への PGx 情報収載に影響を及ぼしていると考えられる。

ゲフィチニブ（製品名：イレッサ）は、肺癌治療薬として、2002年7月に世界に先駆けて日本で認可された医薬品である。米国では2003年5月に認可されたが、その後の大規模臨床試験⁹⁾で生存

期間の延長が認められず、FDA は2005年にゲフィチニブの新規使用を原則禁止とした。しかし、その後の臨床試験¹⁰⁾で EGFR 遺伝子に変異を持つ肺癌患者における有効性が示された。これを反映して、FDA のリストにはゲフィチニブの PGx 情報として「EGFR」が記載されている。しかし、2011年4月現在で入手できる米国添付文書（2005年6月17日改訂版）には、PGx 情報の記載は確認できなかった。日本においては、2010年10月に日本肺癌学会が EGFR 遺伝子の変異を利用した肺癌治療ガイドライン¹¹⁾を発表しているが、現在のところ日本の添付文書に PGx 情報の記載はない。

イマチニブ（製品名：グリベック）は慢性骨髄性白血病治療薬として、日本では2001年に発売され、その後2003年に KIT（CD117）¹²⁾陽性消化管間質腫瘍、2007年にフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の効能追加を取得している。これらに関する PGx 情報は日米双方の添付文書に収載されている。表1に示した日本未収載のイマチニブ PGx 情報（PDGFR 遺伝子再構成¹³⁾、FIP 1 L1 - PDGFR α 融合遺伝子¹⁴⁾）は、現状で日本未承認の効能に関するものである。なお、FIP 1 L1 - PDGFR α 融合遺伝子に関する効能については、厚生労働省から未承認・適応外薬としての開発要請を受け、2011年5月に好酸球増多症候群/慢性好酸球性白血病の治療薬として公知申請が行われた。承認後には、関連する PGx 情報が日本添付文書に収載されるものと思われる。

ワルファリンはビタミン K の再利用を妨げることによって血液の凝固を抑える働きがあり、心房細動や心臓弁置換手術後などに血栓症予防目的

8) 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、慢性骨髄性白血病の多くの症例でみられる。

9) ISEL (IRESSA® Survival Evaluation in Lung Cancer) Study。

10) IPASS (IRESSA Pan-Asia Study)。

11) 日本肺癌学会「EBMの手法による肺癌治療ガイドライン（2010年版）」。

12) KIT (CD117)：チロシンキナーゼの一種。造血幹細胞、消化管の間葉細胞、及びメラニン細胞などの成長や増殖などの役割を担っており、この異常は消化管間質腫瘍の主な原因と考えられている。

13) PDGFR 遺伝子再構成：PDGFR（血小板由来成長因子受容体）は受容体型チロシンキナーゼの一種で、その遺伝子再構成によるチロシンキナーゼ活性の異常が骨髄異形成/骨髄増殖性疾患の原因の一つと考えられている。

14) FIP 1 L1 - PDGFR α 融合遺伝子：FIP 1 L1 (factor interacting with poly (A) polymelase 1) と PDGFR α の遺伝子の一部が融合した異常遺伝子で、その産物であるタンパク質は恒常的なチロシンキナーゼ活性を有し発癌原因の一つになると考えられている。

で使用されている抗凝固薬である。しかし個人別の必要量が大きく異なることから、服用開始後に至適投与量を見つけるため、頻回に凝固時間を測定して投与量の増減をはかる必要がある。このワルファリン維持用量を規定している遺伝的な要因として、ワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）と標的分子（VKORC1¹⁵⁾）の遺伝子多型が特定されている。CYP2C9の遺伝子多型*2および*3は、通常型の*1と比較してその活性が低下する。したがって*2または*3の遺伝子型を持つ人は、ワルファリン代謝速度の低下が予想されるため、少ない投与量から投薬を開始する必要がある。また、VKORC1に遺伝子変異（1,639番塩基のG→A置換）を持つ人では、ワルファリンに対する感受性が高くなり、必要投与量は通常型（G/G）>ヘテロ型変異（A/G）>ホモ型変異（A/A）の順に少なくなる傾向にある。これら2種類の遺伝子多型情報を用いて、ワルファリン初期投与量予測に関する大規模な国際共同研究¹⁶⁾が行われ、臨床上的有用性が示されている。米国においては、2007年にワルファリン投与量の影響因子としてPGx情報が

添付文書に記載され、次いで2010年には初期投与量を決める際に参考となる遺伝子型別の予想投与量域が記載された（表2）。一方、日本においてはCYP2C9の遺伝子多型に関する限定的な情報が一部の添付文書（製品名：ワーファリン）に記載されているのみであり、VKORC1や遺伝子型別予想投与量域に関するPGx情報は、今のところ記載されていない。ワルファリンは、患者個々に適切な投与量を決めるまで、平均しては30～60日かかるとされている。その期間中、過量投与は脳や消化管からの出血という時に重篤な副作用につながり、投与量の不足は血栓予防効果の不足による血管閉塞性疾患（脳梗塞など）の発症を招くリスクを抱える。出血は医療行為（投薬）によって発生し、脳梗塞などは病気の進行に伴うと受け止められがちであることから、医師は前者を回避するために量を少なめ（不十分な量＝十分な治療効果が得られない）に投与する傾向にあるとされている。これらを改善するために、添付文書への記載を通じたPGx情報の臨床利用促進が望まれる。

表2 ワルファリンの米国添付文書に記載されたPGx情報
(CYP2C9とVKORC1遺伝子型に基づくワルファリンの予測投与量域)

VKORC1 遺伝子型	CYP2C9 遺伝子型					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
G/G	5 - 7 mg	5 - 7 mg	3 - 4 mg	3 - 4 mg	3 - 4 mg	0.5 - 2 mg
A/G	5 - 7 mg	3 - 4 mg	3 - 4 mg	3 - 4 mg	0.5 - 2 mg	0.5 - 2 mg
A/A	3 - 4 mg	3 - 4 mg	0.5 - 2 mg	0.5 - 2 mg	0.5 - 2 mg	0.5 - 2 mg

注1：*1は一般的に見られる通常型、*2は430番塩基のC→T置換型、*3は1,075番塩基のA→C置換型を示す。

*1/*1などの表記は、ヒトが両親から1つずつ受け継いで持つ2つのアレル（対立遺伝子）の組合せを表す。

*1/*1、*2/*2、*3/*3は同じ遺伝型を2つ持ち（ホモ型）、*1/*2、*1/*3、*2/*3は異なる遺伝子型を1つずつ持つ（ヘテロ型）。

注2：VKORC1の遺伝子多型は1,639番塩基のG→A置換。G/Gなどの表記の意味は注1に準ずる。

出所：米国のワルファリン（製品名：COUMADIN[®]）添付文書。

15) VKORC1：ビタミンKエポキシド還元酵素複合体、ビタミンKの再利用に関与する酵素複合体の一部。

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

今後の展望と課題

医薬品を使用する上で最も大きな課題の一つは、重篤で予測不可能な副作用の発現である。例えば、スティーブンス・ジョンソン症候群(別名：皮膚粘膜眼症候群)は、医薬品の重篤な副作用の一つで、高熱とともに高度の発赤・びらん・出血などの粘膜病変が口唇、口腔、眼結膜、外陰部に現れ、さらに全身の皮膚に紅斑・水疱・びらんが認められる重篤な全身性疾患である。本疾患の発生頻度は人口100万人当たり年間1～6人と報告されており、その多くは医薬品が原因で発症すると考えられている¹⁷⁾。本疾患の発症が確認されている医薬品は多種多様で、日本では1,900件以上の添付文書(全体の約16%)に「重大な副作用」として記載されている。しかしその発症機構は不明であり、これまでは予測不可能な副作用として対処するしかなかった。このような重篤副作用を起こす原因を科学的に明らかにして、その発生を避ける方策を検討する必要に迫られている。ゲノム研究が急速に進展し、世界的な研究基盤の整備に伴って、重篤副作用の原因究明に向けた国際的な取り組みが行われている¹⁸⁾。

これまでの医療プロセスでは、患者個々の情報(生理学的状態・既往歴・家族歴等)と医師が持つ知識や経験に基づいた判断により治療方針が決定されてきた。添付文書には、医薬品を適正に使用する上で必要な情報が記載されているが、それらは主に集団において収集された情報であり、従来の医療プロセスにおける当該情報の有用性は限られたものであった。しかし PGx 情報は、より個別化した集団での情報を提供することになり、PGx

に関するエビデンスを正しく理解した上で治療方針を決定すれば、より客観的で再現性の良い医療を提供できる可能性がある。そのためには、臨床的に意義のある適切な PGx 情報の提供が必要となる。有用かつ適切な PGx 情報を、迅速に医療現場へ提供するためには、医薬品の開発初期から人種・民族ごとに予測性の高いバイオマーカーを探索し、臨床におけるエビデンスの蓄積を視野に入れた対応が重要となる。そのために必須となるのが、ゲノム研究に利用可能な臨床サンプルの収集である。しかし、ゲノム研究から得られる情報は被験者のみならず血縁者の遺伝情報とも関連する可能性があるため、慎重に取り扱う必要がある。医薬品開発の主体である製薬企業にとって、臨床サンプルの収集は、ゲノム研究に基づく PGx 開発研究における最大の障害となっている。わが国におけるゲノム研究のガイドラインとしては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(三省指針)」が存在するが、臨床試験における PGx 利用の取り扱いなど不明確な部分があり、現在指針見直しに向けた議論が行われている。また、日本製薬工業協会は、2008年に「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクス実施に際し考慮すべき事項(暫定版)」を公表し、臨床試験における PGx 開発研究の支援と促進を図った。しかし本資料は未だに暫定版のままであり(2011年5月現在)、PGx 開発研究の推進に向けた環境整備が大きな課題となっている。これらの課題を早急に解決し、日本における PGx 利用の適切な進展が望まれる。

17) 重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーブンス・ジョンソン症候群、厚生労働省(2006)。

18) 重篤有害事象国際コンソーシアム(The International Serious Adverse Event Consortium)：薬剤性の重篤な有害事象の予測に有用な DNA 変異の特定と検証のために、製薬企業13社と大学等の研究機関によって2007年に設立された。設立時の参加製薬企業は、アボット、アムジェン、第一三共、グラクソ・スミスクライン、ジョンソン&ジョンソン、米国メルク、ノバルティス、ファイザー、ロシュ、サノフィ・アベンティス、武田薬品工業、ウェルカム・トラスト、ワイス。

クラスター政策のガバナンス ー日本、ドイツ、フランスのバイオ・クラスターのケースー

医薬産業政策研究所 客員研究員 西村淳一
一橋大学経済学研究科 教授 岡室博之

欧米クラスターのこれまでの事例調査から、企業、大学、サポートなどの連携コーディネーションを行うコア組織の存在がクラスターの重要な成功要因として指摘されてきた¹⁾。日本のクラスター政策においても、このことを意識して、各クラスターのコーディネータの役割を果たすコア組織が設置されてきた。

本稿では、日本（神戸医療産業都市）、ドイツ（ミュンヘンの BioM Biotech Cluster、ハイデルベルクの BioRegion Rhine-Neckar）、フランス（ストラスブールの Alsace BioValley Cluster）におけるクラスター政策と当該地域のコア組織によるガバナンスについての調査結果を述べる。とくに本稿では、公的助成をめぐるクラスター間の競争（クラスター競争）の程度、競争的助成制度へのコア組織による申請準備、研究開発プロジェクトのマネジメントについて、各バイオ・クラスターの状況を整理しつつ、比較分析を行う。本調査は、各地域のコア組織へのヒアリング（2010年12月神戸市役所、2011年2月 BioM Biotech Cluster Development GmbH（以下、BioM）、BioRN Cluster Management GmbH（以下、BioRN）、および Alsace BioValley）に基づく。

対象とするクラスター政策

本調査で対象とするクラスター政策の概要を表1にまとめる。日本では第2期科学技術基本計画の重要政策に地域レベルでの産学官連携とイノ

ベーションの促進が述べられて以降、2001年に「産業クラスター計画」（経済産業省）、2002年に「知的クラスター創成事業」（文部科学省）が始動した。神戸医療産業都市は関西広域バイオクラスタープロジェクトの一つとして両政策から支援を受けている。本稿では主に知的クラスター創成事業との関わりに焦点をあて調査している。

ドイツでは、連邦教育研究省（BMBF）が1996年から競争的なクラスター政策である BioRegion を始め、その後さまざまな地域イノベーション政策が実施されてきた（e.g. BioProfile、BioFuture、InnoRegion）。本稿では、2008年より開始され、現在進行中であるクラスター政策 “Spitzencluster-Wettbewerb”（Cutting-edge cluster competition）に焦点をあてる。BioRN はこのクラスター競争の第一期（2008年～2012年）、BioM は第二期（2010年～2014年）における選定地域である。

フランスでは、1998年に政府の地域開発調整機関（DIAC）によって実施された Local Productive Systems（LPS）がクラスター政策の始まりとされる。2005年にはより規模と予算が大きい “Pole de Competitivite” が開始され、LPS の一部地域はそれに引き継がれた。Alsace BioValley は Pole de Competitivite のクラスター競争における選定地域である。

地域の概要

各バイオ・クラスターの概要について簡潔に述

1) NISTEP（2003）「地域イノベーションの成功要因及び促進政策に関する調査研究」文部科学省科学技術政策研究所 第3調査研究グループ

表1 日本、ドイツ、フランスのクラスター政策の概要

クラスター政策	知的クラスター 創成事業	産業クラスター計画	Spitzencluster- Wettbewerb	Pole de Competitivite
国	日本	日本	ドイツ	フランス
期間	2002-2006(第一期) 2007-2009(第二期)	2001-2005(第一期) 2006-2010(第二期) 2011-2020(第三期)	2008-2012(第一期) 2010-2014(第二期)	2006-2008(第一期) 2009-2011(第二期)
予算	685億円 (2002-2009)	1,960億円 (2001-2007)	4 億ユーロ (2008-2014)	30億ユーロ (2006-2011)
政策主導機関	文部科学省	経済産業省	連邦教育研究省 (BMBF)	経済財政産業省(MEFI) 地域開発調整機関(DIACI)
資金源	文部科学省	経済産業省	連邦教育研究省 (BMBF)	経済財政産業省、 産業技術革新庁(AII)、 中小企業庁(OSEO)、 国立研究庁(ANR)、 省間特別基金(FUI) など
選定地域数(第一期)	12	19	5	67
申請地域数(第一期)	30	—	38	105

べておく。神戸医療産業都市の構想は1998年に設立された神戸医療産業都市構想懇談会に基づく。当時の座長であった井村裕夫氏は総合科学技術会議の議員であり、神戸医療産業都市計画に多大な影響を与えた。井村氏はコア組織のひとつである先端医療振興財団の理事長でもある。現在、神戸医療産業都市には約200企業が集積しており、13の公的研究機関と5大学（サテライト・キャンパス含む）が立地している。

BioMの本拠地はミュンヘン近郊のマルティンスリートに位置する。当該地域では1970年代からライフサイエンスに関する研究機関（e.g. マックス・プランク研究所）が立地しており、1980年代以降研究所からのスピン・アウトが増加し、クラスターが形成されていった。BioMはクラスター地域のコーディネーションを行うコア組織として2006年に設立された。現在では約350企業（120のバイオ・ベンチャー）が集積し、ミュンヘン大学、ミュンヘン工科大学と大学病院、3つのマックス・プランク研究所等が立地している。

BioRN クラスターはバーデン・ヴュルテンベルク州、ラインラント・プファルツ州、ヘッセン州にまたがる。ただし、BioRN から半径30km 以内

に立地している企業のみをクラスター企業と定義している。この地域は伝統的にドイツの化学産業の中心地であり、ハイデルベルク大学をコアとするライフサイエンス研究の中心地でもあった。BioRN は Spitzencluster-Wettbewerb 競争への準備と運営を行うコア組織として2008年に設立された。現在では約200企業（77のバイオ・ベンチャー）が集積し、ハイデルベルク大学と大学病院、マンハイム応用科学大学、ドイツがん研究センター、欧州分子生物學研究所などが立地している。

Alsace BioValley クラスターはフランスのアルザス地方にあり、ドイツ（フライブルク付近）、フランス（ストラスブール付近）、スイス（バーゼル付近）の3カ国にまたがる BioValley の一部である。BioValley の契機は1996年に EU 委員会から INTERREG II プロジェクトの支援を受けて、3地域のネットワーキングが構築されたことである。Alsace BioValley はその3カ国 BioValley の中核機関として1998年に設立された。現在ではこのクラスターに約390企業（130は製薬関連、260は医療機器関連）が集積し、ストラスブール大学や約20の公的研究機関が立地している。

クラスター競争

表2は、クラスター政策のガバナンスについてまとめている。まずクラスター競争の特性についてみていこう。クラスター競争のプロセスと競争の程度はクラスター政策の違いによって国ごとに異なっていることがわかる。

日本のクラスター政策ではトップ・ダウン型の地域選定が行われている。産業クラスター計画第一期では経済産業省が地域ポテンシャルを考慮して19地域を選定した。一方、知的クラスター創成事業はトップ・ダウン型ではあっても、限定的ではあるがクラスター競争の要素を含む。まず文部科学省が30地域をさまざまな評価軸から予め選定し、これらの地域にクラスター戦略の構想を練るように要請する。そして、そのプロポーザルを審査し、最終的に第一期では12地域を選定した。

ドイツの Spitzencluster-Wettbewerb では、ボトム・アップ型で厳しいクラスター競争による地域選定が行われている。各地域のコア組織がクラスター計画のプロポーザルをまとめ、政府による審査の結果、第一期と第二期それぞれ5地域（バイオ・クラスターは每期1地域のみ）が選定されて

いる。第一期では計38地域から、第二期では23地域から申請が行われており、そのうち選ばれるのは少数である。

フランスの Pole de Competitivite においても、ボトム・アップ型の競争プロセスが採択されている。第一期において、105地域のコア組織から申請が行われ、67地域が審査の結果採択された。ただし、Pole de Competitivite では厳密には地域の選定が行われるのではなく、コア組織が申請した研究開発プロジェクトのうち幾つかが採択される形式をとっている。よって、日本やドイツのように申請した全ての研究開発プロジェクトを包括したクラスター地域が選定されるわけではない。このため、他のクラスターとの共同研究プロジェクトも採択されたプロジェクトには含まれるため、この意味においてクラスター競争の程度はドイツと比較して弱いと言える。

クラスター競争への申請準備

クラスター競争の申請書作成においても各コア組織の方法は異なっている。神戸医療産業都市においては、神戸市役所の医療産業都市構想推進室

表2 クラスター政策のガバナンス

クラスター政策	知的クラスター創成事業	Spitzencluster-Wettbewerb	Spitzencluster-Wettbewerb	Pole de Competitivite
クラスター名	神戸医療産業都市	BioM Biotech Cluster	BioRegion Rhein-Neckar	Alsace BioValley Cluster
地域	神戸市（日本）	ミュンヘン（ドイツ）	ハイデルベルク（ドイツ）	ストラスブール（フランス）
コア組織	神戸市役所、 先端医療振興財団	BioM Biotech Cluster Development GmbH	BioRN Cluster Management GmbH	Alsace BioValley
クラスター競争	トップ・ダウン型 （競争の程度：限定的）	ボトム・アップ型 （競争の程度：強い）	ボトム・アップ型 （競争の程度：強い）	ボトム・アップ型 （競争の程度：限定的）
クラスター競争への 申請準備	コア組織による研究開発プロジェクトの計画書作成とプロジェクト選定	コア組織はプロジェクトの選定と全体計画書の作成	コア組織はプロジェクトの選定と全体計画書の作成	コア組織とクラスターメンバーによる研究開発プロジェクトの作成とコア組織によるプロジェクト選定
研究開発プロジェクトの公募有無	無（一部再生医療のみ有）	有	有	無
コンソーシアムメンバーの選定	条件なし	条件なし	条件なし	条件あり
研究開発補助金の配分	条件なし	マッチング・ファンド方式	マッチング・ファンド方式	マッチング・ファンド方式
プロジェクトモニタリング	定期的モニタリングと報告会	定期的モニタリングと報告会	定期的モニタリングと報告会 予算執行の管理と成果物のモニタリング	定期的モニタリングと報告会
評価	コア組織による自己評価と政府の評価（公開）	コア組織による自己評価と政府の評価（非公開）	コア組織による自己評価と政府の評価（非公開）	米国の外部評価機関による評価と政府の評価

と先端医療振興財団のクラスター推進センターが共同で研究開発プロジェクト計画やクラスター戦略を立案した。立案された研究開発プロジェクトは、先端医療振興財団の本部長や研究統括を中心とし、神戸市役所も含めた事業の中心メンバーで協議を行い選別された。なお、一部の再生医療分野を除いて、企業や大学からのプロポーザルの公募は行われていない。公募対象の研究課題については、外部からの専門家を含めた評価委員会を開催し選定した。最終的に16の研究開発プロジェクトが知的クラスター創成事業によって採択された。

一方、BioM と BioRN は研究開発プロジェクトの計画書作成には関与していない。どちらもコア組織が各クラスター内の企業と大学から計画書を募集し、コア組織の評価委員会がそれぞれ審査し、研究開発プロジェクトの選定を行った。そして、選ばれた計画書に基づいてコア組織がクラスター戦略の全体像を取り纏め政府に申請した。最終的に BioM では32、BioRN では36の研究開発プロジェクトが政府の審査の結果、採択されている。

Alsace BioValley は日本とドイツの中間と言えるかもしれない。コア組織は研究開発プロジェクトの計画書作成の初期段階から企業や大学と相談していた。立案された計画書は Alsace BioValley の理事会によって審査され選定される。選定・申請された研究開発プロジェクトは最終的に政府によって審査され、Pole de Competitivite の補助の対象となる研究開発プロジェクトが選ばれた。

以上からわかるように、どの地域においても、クラスター戦略に含まれる研究開発プロジェクトはコア組織と政府による二重の審査を経て決定される。しかし、ドイツではコア組織が研究開発計画書作成に関与していないという点からより厳しい審査過程を経ているものと予想される。

研究開発プロジェクトのマネジメント

以下では、コア組織による研究開発プロジェクトのマネジメントについて、コンソーシアムメンバーの選定、研究開発補助金の配分、プロジェクトモニタリング、評価の4点について主に述べて

いく。

コンソーシアムメンバーの選定

コンソーシアムのメンバー条件については Alsace BioValley を除き、特別な条件はとくにない（コンソーシアムのメンバーは各クラスターの協力企業であることはどの地域でも前提条件である）。Alsace BioValley では、コンソーシアムのメンバーに民間企業2社以上と大学・公的研究機関1ヵ所以上を含むことを条件としている。すなわち、企業1社と大学・研究機関の連携は対象にならない。これは、企業が2社以上含まれる場合、1社がプロジェクトの成果の事業化を断念しても、他の企業が事業化を行うように配慮したものである。また、Pole de Competitivite の研究開発支援に限らず、クラスター企業が政府の研究開発補助金を受ける際には Alsace BioValley の承認を得る必要がある。これは研究開発プロジェクトの無駄な重複投資を抑制するように意図されたものである。

研究開発補助金の配分

知的クラスター創成事業では補助金の配分方法にルールはない。そのため、神戸市役所と先端医療振興財団が各研究開発プロジェクトのニーズに応じて補助金を配分する。一方で Spitzencluster-Wettbewerb では、マッチング・ファンド方式を採用しているので、BioM と BioRN での各研究開発プロジェクトの全予算に対する補助率は50%となる。さらに、BioM では研究開発プロジェクトに後から加わったメンバーには補助金を配分しないことを明確に規定している。また、BioRN では補助金を受け取るのは企業だけであって、パートナーとなる大学は企業の研究委託先としてのみ研究資金を獲得することができる。Pole de Competitivite では補助率は60%まで（企業は50%まで、大学は最大で100%）と規定されている。以上から、ドイツとフランスではクラスター企業に研究開発補助金を利用する際に相応のコミットメントを要求していることになるだろう。

プロジェクトモニタリング

いずれのコア組織も研究開発プロジェクトの進捗を定期的に監視し、また成果について研究会や報告会を開催していることがわかった。とくに BioRN は進捗度のモニタリングだけではなく、予算執行の管理やプロジェクト終了後の事業化状況についてもルールを定め、モニタリングを厳格に行っていることがわかった。たとえば BioRN は、予算執行の管理のためのマネジメント・ツールを独自に開発し、活用している。補助金受給企業は、定期的にこのツールを利用して、研究開発費の使用状況を入力しなければならない。さもないと補助金を受けることができなくなる。このようにコア組織が予算執行のモニタリングまで行うのはドイツでもおそらく珍しいケースである。さらに BioRN では、技術的に成功した研究開発プロジェクトについては、将来ライセンスや製品化によって正のキャッシュ・フローをだすことを企業に義務づけている。

評価

Alsace BioValley を除き、各コア組織は研究開発プロジェクトやクラスターの成果について自己評価を行っている。知的クラスター創成事業では中間評価と最終評価において、コア組織が自己評価を行うことを義務付けている。神戸医療産業都市においても、先端医療振興財団が研究開発プロジェクトについて自己評価を行い、場合によってはプロジェクトの中止や予算の再配分を行っている。自己評価や政府の評価報告書は公開されている。Spitzencluster-Wettbewerb では義務とされていないが、BioM や BioRN も研究開発プロジェクトの自己評価を定期的に行っている。コア組織は自己評価に基づき、成功見込みのないプロジェクトの中止や予算の再配分を行うことができる。しかし、政府による評価は公開されず、コア組織にのみ内容が通達されるため情報の透明性は低い。Pole de

Competitivite では、政府は米国の評価機関にプロジェクトの評価を委託している。コア組織は自己評価を行わないが、プロジェクトの成果や今後の戦略、技術ロードマップなどの資料を提出し、外部評価機関の分析に基づいて政府は最終判断を下す。

おわりに

本稿では、神戸医療産業都市、BioM（ミュンヘン）、BioRN（ハイデルベルク）、Alsace BioValley（ストラスブール）におけるクラスター政策とコア組織によるガバナンスについて相違点を中心に述べてきた。調査から明らかにされたように、クラスター競争のプロセスや競争の程度、コア組織によるクラスター競争への申請準備、研究開発プロジェクトのマネジメントは、各バイオ・クラスターで大きく異なっていた²⁾。とくに、クラスター競争の程度や研究開発プロジェクトの計画書作成において、日本ではトップ・ダウン型の限定的な競争原理が働く一方で、ドイツではボトム・アップ型の非常に強い競争原理が働いている点が印象的である。このようなボトム・アップ型のアプローチはオープン・イノベーションの促進という考え方にも沿っていると考えられる。以下この点について理論的背景を踏まえつつ述べていこう。

イノベーション活動は知識生産活動における分業として特徴づけられる。なぜならイノベーションの達成は一機関で賄えるものでなく、その源泉となるアイデアはさまざまな主体に遍在している。各地域の企業、大学、公的研究機関、コーディネーション機関などが問題解決への多様なアイデアを所有しており、それぞれの組織が有機的に結び付くことでオープン・イノベーションが達成される。

イノベーション・プロセスは技術分野や地域によって多様な特性をもっており、政策による支援

2) 本稿では述べていないが、コア組織のガバナンスには幾つかの共通点もある。たとえばコア組織によるクラスターメンバーへの支援策では、どの地域でもハード支援（研究開発補助、インキュベーション整備など）とソフト支援（パートナーマッチング、研究会やイベントの開催、ウェブ整備、相談）を行っている。また、近年の国際化を反映し、クラスター間連携を重視している点もコア組織に共通している。

アプローチも多様であるべきである。ボトム・アップ型では、多様な組織からさまざまな問題解決方法のプロポーザルが行われる。各組織間でそのアイデアを共有し、吟味していく経験を通して、それぞれが学習することができる。アイデアの源泉が多様な組織に基づいているため、オープン・イノベーションを促進するきっかけになるだろう。

このアプローチにはさまざまなメリットもある。第一に、このタイプのアイデアは競争のすえ選ばれたものであり、また選考過程において、さまざまな組織から助言を受けることで、特定の問題解決に対してカスタム化されたものである。そのため選ばれたアイデアの潜在的価値は高い可能性がある。第二に、プロポーザルの審査側からみても利点がある。ボトム・アップ型では問題解決に向けた多様な代替案が提案されるため、選考過程においてより見込みのあるアイデアを見過ごす可能性（不完全情報の問題）を減らすことができる。また、プロポーザルの内容から各地域のニーズを窺い知ることができるため、今後の政策設計に向けた知見を得られる。第三に、プロポーザルの提出によって、各地域のコア組織が政策を自発

的に主導していくことができる。これは、その地域のコミュニティに埋め込まれたコア組織がプロジェクト全体の設計（たとえば知識生産活動の分業、各組織間のネットワーキング）を行うことで、より地域の特性を考慮したクラスター戦略をたてることが可能となる³⁾。

オープン・イノベーションとクラスター政策は密接に関係している。ドイツのクラスター政策では、ボトム・アップ型のアプローチによって上記で述べてきたさまざまなメリットを享受しているものと思われる。

日本では地域イノベーションクラスタープログラム⁴⁾が2010年より開始している。コア組織によるガバナンスとクラスターの成功の関係については今後更なる深堀調査が必要であるが、今回の比較調査を踏まえ、各地域の定量的データを収集しつつ、地域の特性やコア組織のガバナンスがクラスター成果にどのように影響するかをみていくことは有意義だろう。さらに、今回の調査地域以外のクラスターにおけるコア組織のヒアリングを行うことで、さまざまなクラスターのガバナンスに関する比較分析を一層すすめることも課題の一つである。

3) 一方でボトム・アップ型にはいくつかのデメリットも指摘される。たとえば、申請（または公募開始）から採否の決定までに長期間を要するため、いわゆる先行者の利益を逸失してしまう可能性がある。また、このようなアプローチでは地域の均一な発展は見込まれにくい（picking the winnerの問題）。さらに、プロポーザルを審査する側にも公正で相応の目利きを要求される。さまざまな提案がなされるため行政側も柔軟な対応が必要とされるだろう。

4) このプログラムは「知的クラスター創成事業」、「都市エリア産学官連携促進事業」及び「産学官連携戦略展開事業」をイノベーションシステム整備事業として一本化したものである。

日本の製造業の技術貿易と製薬産業

医薬産業政策研究所 首席研究員 長澤 優

本稿では、日本の製造業の技術貿易の動向とそのなかでの製薬産業の位置づけを概観する。

技術貿易とは、特許・実用新案の使用の許諾、権利の譲渡や技術上のノウハウの提供等の国際的取引のことであり、その統計はわが国の技術水準や研究開発活動の水準を示す指標のひとつとなっている。それは、特許、実用新案やノウハウ等の技術は企業や研究機関の研究開発活動の成果であり、結果として国、民間企業等の国際競争力を高める効果を有していることによる¹⁾。

少子・高齢化が進む日本において今後の成長戦略の要はイノベーションである。優れた人材と資金を世界中から集めてイノベーションを創出する環境を整備し、イノベーションの実現を通じて世界の成長を日本に取り込むことが日本の再生と成長のシナリオとなる。技術はイノベーションを生み出す源泉であり、日本が優れた技術を自前で創り出し、外国に対して優位を保持していることは

今後の日本にとって大きな意味を持つ。技術貿易はこうした観点からも重要な指標である²⁾。

尚、本稿では、技術貿易の対象となる、特許・実用新案や営業秘密、経営・生産・販売等における技法・技能などのノウハウ、生産工程や取引網等を総称して「技術」と呼ぶ。

日本の製造業の技術貿易の推移

表1に日本の製造業の技術貿易の推移を示す。2002年度から2007年度にかけて技術輸出に伴う対価受取額（以下、対価受取額）は年平均11.9%増加した。この間、技術輸入に伴う対価支払額（以下、対価支払額）は年平均5.0%増にとどまった。金融危機後の世界不況の2年間で技術貿易も若干縮小したが、2009年度の対価受取額は2002年度から43.9%（年平均5.3%）増の1兆9,600億円となり、技術貿易収支の黒字額は63.0%（年平均7.2%）増加して1兆4,500億円となった。

表1 日本の製造業の技術貿易の推移

（単位：億円）

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
対価受取額	13,671	14,904	17,422	19,918	23,220	24,010	21,567	19,676
対価支払額	4,733	4,864	4,969	5,973	6,377	6,048	5,751	5,108
技術貿易収支	8,938	10,039	12,453	13,945	16,843	17,962	15,816	14,568

出所：総務省 科学技術研究調査

1) 文部科学省・科学技術政策研究所

2) 日本には、技術貿易に関して利用可能な統計が3つある。総務省の科学技術研究調査、日本銀行・財務省の国際収支統計、経済産業省の企業活動基本調査である。これらの統計は、調査対象や技術貿易の範囲が様々で、その性格を異にしており、金額も一致しない。本稿では、製造業の業種別データが利用可能であることに加え、対象となる技術の範囲がより広く、対象企業の網羅性がより高いという判断から、総務省の科学技術研究調査を使用した。

貿易に関連する他の指標と比較してみると、日本の製造業の技術貿易の対価受取額は、対外直接投資収益における外国子会社からの配当金収入に匹敵するかこれを上回る金額にまで拡大してきている（表2）。日本全体の経常収支との比較でも、日本の製造業の技術貿易収支は、2002年度に経常収支の6.7%であったものが最近では10%前後を占めるまでに至っており、着実に存在感を増している。世界不況期に財貨の取引である貿易収支が大きく落ち込む中でも安定して外貨獲得に貢献している（表3）。

親子会社間技術貿易と第三者間技術貿易

技術貿易は、親子会社間の技術貿易（日本国内の親会社とその海外子会社との間の技術貿易と海外の親会社とその日本子会社との間の技術貿易）と第三者間の技術貿易に分けられる³⁾。国家という視点でみればどちらも対外的な経済取引であるが、企業という視点でみれば両者には大きな違いがある。親子会社間の技術貿易は、同一企業グルー

プ内の内部取引であり、その多くが親会社から海外子会社への技術の移転に伴う対価の移動である。これに対して、第三者間の技術貿易は、親子関係にない海外企業などと日本企業との間で行われる技術自体の取引に伴う対価の授受である。

表4は日本の製造業の技術貿易の推移を親子会社間の技術貿易と第三者間の技術貿易に区分して示したものである。全体としては、技術貿易収支の黒字額の90%以上を親子会社間の技術貿易が占めていることがわかる。親子会社間の技術貿易は圧倒的な受取超過であり、対価受取額の著しい伸長を受けて技術貿易収支の黒字額の伸びも大きい。これに対して、第三者間の技術貿易は受取と支払がほぼ拮抗しており、金額の伸びもそれほど大きいものではない。

はじめに、親子会社間の技術貿易の動向をみよう。

親子会社間では、多くの場合、海外子会社は製造あるいは販売する製品やプラントなどの技術において全面的に親会社に依存している。このよう

表2 日本の製造業の対外直接投資収益（出資所得受取）（推計）

（単位：億円）

	2005	2006	2007	2008	2009
対外投資収益（出資所得受取）	21,924	23,757	30,075	24,290	17,980

注：各年度の対外投資収益（出資所得受取）に当該年末の製造業の対外直接投資残高に占めるシェアを乗じて製造業の対外直接投資収益（出資所得受取）を推計した。

出所：日本銀行・財務省 国際収支統計

表3 日本の経常収支

（単位：億円）

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
経常収支	133,872	172,972	182,096	191,233	211,538	245,444	123,363	157,817
貿易収支	113,739	130,115	131,571	95,633	104,839	116,861	11,591	65,998
サービス収支	△50,131	△34,062	△35,947	△21,560	△22,979	△25,960	△20,469	△18,185
所得収支	80,206	85,120	96,441	126,094	142,484	167,544	145,531	120,759
経常移転収支	△9,941	△8,201	△9,969	△8,934	△12,806	△13,002	△13,290	△10,755

出所：日本銀行・財務省 国際収支統計

3) 親会社とは、当該会社の議決権の50%を超える分を所有する会社をいう。

子会社とは、当該会社が50%を超える議決権を所有する会社をいう。当該会社とその子会社を合わせて50%を超える議決権を所有する会社を含む。50%以下であっても当該会社が経営を実質的に支配している会社を含む。（科学技術研究調査の定義）

表4 日本の製造業の技術貿易の推移（親子会社間と第三者間）

（単位：億円）

		2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
親子会社間	対価受取額	9,611	11,114	12,936	15,115	17,410	17,919	15,449	14,030
	対価支払額	635	598	574	583	743	804	715	579
	技術貿易収支	8,976	10,516	12,362	14,533	16,667	17,115	14,734	13,451
第三者間	対価受取額	4,060	3,790	4,486	4,803	5,810	6,091	6,118	5,646
	対価支払額	4,098	4,267	4,395	5,390	5,633	5,244	5,035	4,528
	技術貿易収支	△38	△477	92	△587	177	847	1,083	1,117
技術貿易	技術貿易収支	8,938	10,039	12,453	13,945	16,843	17,962	15,816	14,568

出所：総務省 科学技術研究調査

な親会社から海外子会社への技術の移転に対して適切な対価を子会社に課すことは、幾つかの理由で非常に重要である。

ひとつには、このような技術の対価は子会社に対する出資比率に左右されないことがあげられる。合併会社では、通常、最終的に利益は各親会社の出資比率に応じて案分され、資本への対価として各社に配当される。日本企業が海外に設立する合併会社において技術面で日本の親会社が全面的に貢献している場合には、技術に対する対価をライセンス料などの形で徴収することにより、配当として各社に分配される前に確保しておくことが重要である⁴⁾。

次に、技術の対価は子会社の利益に左右されない強みを持っていることがあげられる。技術に対する対価は、当然のことながら技術自体の陳腐化や不況の影響を受ける。しかし、経済環境をはじめ様々な外的、内的な要因の影響を受けて著しく変動する子会社の利益に左右されないため、利益処分である配当と比べて比較的安定した収入が見込める。また、海外子会社から日本の親会社への送金に対する源泉税率をライセンス料と配当との

間で比較すると、概ね同率かもしくは配当に対する税率の方が高く、とりわけ米国のように日本との間で法人税率差が小さい場合には、配当に対する実効税率が高くなる。

このような視点で日本の製造業の親子会社間の技術貿易をみてみよう（表4）。

対価受取額は2002年度以降年率15%を超える高い伸びを示し、2007年度をピークに減少に転じている。2009年度は2002年度から46.0%増加し、1兆4,000億円となった。日本企業の海外生産の拡大や海外子会社運営の練熟化に伴って日本の親会社から海外子会社への技術移転が拡大していることに加えて、成長著しい海外市場での生産・販売自体が増加したことにより、技術への対価の受取額も拡大していると考えられる⁵⁾。

一方、親子会社間の技術貿易の対価支払額は、対価受取額に比較して金額規模は極めて僅少であり、経年的にもほとんど横ばいで推移している。日本の親会社から海外の子会社に技術の対価を支払うケースはそもそも大きくはないと考えられるが、海外企業の日本子会社から海外の親会社への技術の対価の支払も少ないといえる。

4) 日本の製造業は、高度経済成長期以降、対外直接投資を伴う海外事業展開を拡大した。海外進出の比較的初期において、不慣れな市場で現地に特有のニーズや規制に的確に対応して収益の最大化と事業リスクの最小化を図る観点から、また、現地法人の出資比率に対して規制を課している国が多かった事情もあり、海外に子会社を設立するに当たって海外企業との合併という形を取ることが多かった。

5) 日本の製造業の対外直接投資は、2000年代前半に1兆円台であったものが、2005年2.8兆円、2006年4兆円、2007年4.6兆円、2008年4.6兆円、2009年3兆円と近年急拡大している（日本銀行・財務省 国際収支統計）。

表5 米国製造業における特許等使用料の親子会社間取引

(単位：百万ドル)

	2002	2003	2004	2005
Royalties and license fees receipts	13,488	14,437	17,234	20,162
U. S. parents from their foreign affiliates	11,590	12,630	15,429	18,050
U. S. affiliates from their foreign parent group	1,898	1,807	1,805	2,112
Royalties and license fees payments	7,450	7,254	8,114	9,658
U. S. parents to their foreign affiliates	1,191	775	702	756
U. S. affiliates to their foreign parent group	6,259	6,479	7,412	8,902
Balance	6,038	7,183	9,120	10,504

注：米国の民間部門におけるクロスボーダー取引の中での金額

出所：米国商務省 International Economic Accounts. “Royalties and License Fees Net of Withholding Taxes”

このような日本の製造業の親子会社間の技術貿易の動向は、米国とは対照的である。表5は、米国製造業の親子会社間の技術貿易の推移である⁶⁾。米国製造業の技術貿易の日本との比較のうえでの特徴は、対価の受取の金額規模も大きい、支払の金額規模も大きいことである。2005年時点で比べると、米国製造業の対価受取額は日本の1.5倍程度であるが、対価支払額は日本の20倍近い。この結果、米国製造業の技術貿易収支の黒字額は日本の製造業より小さくなっているが、対価受取額と対価支払額を合わせた取引総額でみると、米国製造業の技術貿易は日本の製造業のほぼ2倍の規模である^{7) 8)}。

日米のデータで着目すべきは、技術貿易収支の黒字額の大きさではなく、対価受取額と対価支払額の規模とそのバランスであろう。親子会社間の技術貿易の大きさが自国企業の海外進出の度合いを反映しているという面に照らせば、米国では自国企業の海外進出が進んでいるのと同様に海外企業の米国内への進出も進んでいるといえる。逆に、

日本では、自国企業の海外進出は米国と比べてもそんな色ないレベルで進展しているが、海外から日本への企業の進出はほとんどない状態でとどまっているとみることができる。日本の製造業の親子会社間の技術貿易の動向は、表面的には日本の技術貿易の大幅黒字化を示している。しかしながら、実態としては、海外企業の日本進出の度合いが低く、経年的にも進んでいないという面を示している可能性もある。更に、日本企業の海外進出の裏で生産拠点などの海外シフトが進んでいるとすれば、同時に日本国内での製造業の空洞化が進みつつあることをも示しているのかもしれない。

次に、第三者間の技術貿易をみよう（表4）。

第三者間の技術貿易の対価受取額は親子会社間の対価受取額の30%～40%であり、金額規模は小さい。逆に対価支払額が親子会社間の6倍～7倍と大きい、対価受取額と対価支払額がほぼ拮抗しており、技術貿易収支は赤字かもしれないが、黒字にとどまっている。

このことは、日本の製造業の技術が海外（の第

6) 米国商務省では、海外関連会社（foreign affiliate）を「親会社（parent）が10%以上の議決権のある持ち分を有している会社」と定義しており、本稿ではこの関連会社と親会社との関係をもって親子会社と称する。科学技術研究調査の親子会社の定義と異なることに注意を要する。

7) 米国商務省の産業別の親子会社間の取引データが2005年までしか利用できないため最新の動向は不明であるが、データを利用できる民間部門全体の技術貿易の構成や傾向が2005年までの間と2006年以降とで大きく変わらないため、製造業についても2005年までの傾向は2006年以降も変わっていないと考える。尚、米国の民間部門全体の技術貿易に占める製造業の割合は45%程度である。

8) 2005年の平均為替レートは概ね1ドル＝110円

三者）で活用されている程度と日本の企業が海外の技術を活用している程度が金額面でみればほぼ拮抗していることを示している。第三者間の技術貿易をみる限りでは、日本の製造業の技術が海外に比較して優位にあるとは言えそうにない。

以上みてきた通り、日本の製造業の技術貿易収支の黒字拡大は、自社で創出した高度な技術を海外に広く供与することによる収入増というよりも、日本企業の海外への進出に伴い海外子会社に移転された技術の対価の親会社の受け取りが増加した結果に他ならない。加えて、海外企業の日本

への進出が進んでいないことが黒字拡大に拍車をかけている。

最終的に製品が市場で取引された結果実現される価値は、バリュー・チェーン上の様々な要素によって構成されており、その中での技術のウェイトは必ずしも高いとは限らない。このため、親子会社間の技術貿易において海外子会社から受け取る技術の対価の大きさは純粹にその技術の優位性を示すものではない。一方、第三者間の技術貿易における対価受取額の大きさは技術の優位性をより直接的に示すものといえる。

表 6 日本の製造業の業種別技術貿易（2009年度）

（単位：億円）

	技術貿易			親子会社間			第三者間		
	対価 受取額	対価 支払額	技術貿易 収支	対価 受取額	対価 支払額	技術貿易 収支	対価 受取額	対価 支払額	技術貿易 収支
製造業	19,676	5,108	14,568	14,030	579	13,451	5,646	4,528	1,117
食料品製造業	158	83	74	116	4	112	42	79	△37
繊維工業	70	12	59	47	9	38	23	3	20
パルプ・紙・紙加工品製造業	9	2	7	8	0	8	1	1	△1
印刷・同関連業	11	7	4	8	4	4	3	3	△0
医薬品製造業	2,612	449	2,163	1,234	5	1,229	1,378	444	934
化学工業	580	308	272	290	197	93	291	111	179
石油製品・石炭製品製造業	10	13	△3	7	1	6	3	12	△9
プラスチック製品製造業	139	10	128	119	1	118	20	9	11
ゴム製品製造業	394	25	368	341	5	337	52	20	32
窯業・土石製品製造業	883	121	762	804	114	690	79	7	72
鉄鋼業	68	11	58	17	0	17	51	10	41
非鉄金属製造業	93	23	70	62	2	61	31	22	9
金属製品製造業	17	3	14	12	0	12	5	3	2
はん用機械器具製造業	454	155	300	424	8	416	30	147	△116
生産用機械器具製造業	328	104	224	239	64	175	90	40	50
業務用機械器具製造業	381	165	216	225	13	212	156	152	4
電子部品・デバイス・電子回路製造業	406	180	226	173	20	153	233	160	73
電気機械器具製造業	857	355	502	558	45	513	299	310	△12
情報通信機械器具製造業	2,324	2,507	△183	1,077	50	1,027	1,247	2,457	△1,210
輸送用機械器具製造業	9,721	349	9,372	8,135	25	8,110	1,585	324	1,261
その他の製造業	161	224	△64	134	12	122	27	212	△186

出所：総務省 科学技術研究調査（平成22年）

今後日本がイノベーションによる成長を目指すのであれば、自社製品やサービスの世界市場でのシェアを拡大させることに加えて、よりいっそうの研究開発への注力を通じて、製品やサービスを支える技術自体の優位性を高め、広く子会社以外との技術取引による対価の受け取りを増加させることが課題である。

業種別の技術貿易収支

ここからは、日本の製造業の技術貿易の動向を業種別にみる。

表6に2009年度の日本の製造業の業種別の技術貿易を親子会社間と第三者間の内訳に分けて示している。

技術貿易全体の収支をみると、科学技術研究調査で用いる産業区分の「その他製造業」を除く全20業種のうち18業種が黒字である。業種別には、輸送用機械器具製造業の黒字9,372億円が突出しており、次いで医薬品製造業の2,163億円が大きく、1,000億円を超えるこの2業種で技術貿易収支の黒字額全体の8割を占める。日本の製造業の技術貿易はこの2業種を中心に概ね輸出超過の状態

にある。

業種別の技術貿易も親子会社間と第三者間に分けてみる必要がある。

まず、親子会社間の技術貿易である。全20業種で対価受取額が対価支払額を上回り、技術貿易収支が黒字になっている。特に、輸送用機械器具製造業、医薬品製造業、情報通信機械器具製造業の3業種では、対価受取額が1,000億円を超える一方で対価支払額は50億円以下にとどまる。子会社による海外市場への進出度合いが日本の製造業の中でも高いが、逆に海外企業の日本国内への進出度合いは他の業種と同等かむしろ低いことを示している。日本の製造業全体の親子会社間の技術貿易に見られる特色はこの3業種がかたちづくっているといえる。

主要な9業種について対価の受取・支払の相手方の所在地別に分けた(表7)。対価受取額では、9業種中の6業種でアジアが最大の相手先であり、日本の製造業の多くの業種でアジアの海外子会社を中心に生産・販売が展開されている。医薬品製造業、業務用機械器具製造業、輸送用機械器具製造業では北米が最大の相手先となっている。

表7 日本の製造業 主要業種の地域別技術貿易(親子会社間)

(単位:億円)

	対価受取額			対価支払額			技術貿易収支		
	北米	欧州	アジア	北米	欧州	アジア	北米	欧州	アジア
製造業	5,912	1,520	5,631	435	122	22	5,477	1,399	5,608
医薬品製造業	1,111	97	23	0	0	0	1,111	97	23
化学工業	34	20	230	146	51	0	△112	△31	230
はん用機械器具製造業	19	175	224	6	2	1	14	173	224
生産用機械器具製造業	25	71	138	52	12	0	△27	60	138
業務用機械器具製造業	99	82	44	13	0	0	86	82	44
電子部品・デバイス・電子回路製造業	19	3	151	14	0	6	5	3	144
電気機械器具製造業	156	53	337	35	0	9	121	53	328
情報通信機械器具製造業	110	102	859	26	20	4	84	82	855
輸送用機械器具製造業	4,103	742	2,427	13	11	1	4,090	731	2,426

注:アジアは西アジアを除く。その他は、西アジア、南米、アフリカ、オセアニアの合計である。

医薬品製造業の親子会社間取引の対価支払額データには地域別の記載がない。合計金額が5億円と小さいことから、便宜的に各地域の数字はゼロとした。

出所:総務省 科学技術研究調査(平成22年)

表8 日本の製薬企業の海外展開（2009年度）

（単位：億円・カ所）

	北米	欧州	アジア他
所在地別売上高	14,280	5,778	2,592
販売拠点数	12	64	58
研究所数	18	4	2
開発拠点数	29	15	13
工場数	7	9	42

注：対象は製薬協加盟の日本企業

所在地別売上高は上場26社、拠点数は34社

出所：所在地別売上高 有価証券報告書

その他 製薬協活動概況調査

輸送用機械器具製造業では、日米自動車摩擦以降の米国現地生産の拡大の結果として北米からの対価受取額が大きくなっていると考えられるが、アジアからの対価受取額も決して小さくはない。医薬品製造業の地域別の傾向は他に類を見ないものとなっている。対価受取額の相手先が北米に極端

に偏っており、欧州・アジアからの対価受取額は全体の10%に満たない。北米に集中する対価受取額は、日本の製薬企業の海外事業が北米を中心に展開されていることを示している。海外子会社の売上高全体の64.0%を北米地域が占めることに加えて、北米では高付加価値新製品の構成比が高く、販売価格も他の地域に比較して高いことなどが北米への集中に繋がっていると推定される（表8）⁹⁾。

親子会社間での対価支払額の相手先としては、各業種で北米が最大の相手先であるが金額的には僅少で、欧州、アジアは無いに等しい（表7）。

次に、第三者間の技術貿易である（表6）。全20業種中の7業種の技術貿易収支が赤字である。技術貿易収支が黒字である業種でも、輸送用機械器具製造業の1,261億円、医薬品製造業の934億円を除けば黒字額は小さい。この2業種で製造業全体の黒字額の合計の81.7%を占めており、日本の製造業の第三者間の技術貿易収支の黒字はこの2業

表9 日本の製造業 主要業種の地域別技術貿易（第三者間）

（単位：億円）

	対価受取額			対価支払額			技術貿易収支		
	北米	欧州	アジア	北米	欧州	アジア	北米	欧州	アジア
製造業	1,765	1,226	2,581	3,402	1,070	36	△1,637	156	2,545
医薬品製造業	577	784	14	274	168	3	303	616	11
化学工業	43	77	162	83	28	0	△40	50	162
はん用機械器具製造業	2	1	26	104	40	0	△103	△39	26
生産用機械器具製造業	21	42	26	22	17	0	△1	25	26
業務用機械器具製造業	15	4	137	119	29	5	△104	△25	132
電子部品・デバイス・電子回路製造業	26	6	201	107	43	10	△81	△37	191
電気機械器具製造業	203	22	67	224	80	3	△22	△57	64
情報通信機械器具製造業	682	154	408	2,071	363	15	△1,389	△209	393
輸送用機械器具製造業	157	67	1,327	107	216	0	51	△149	1,326

注：アジアは西アジアを除く。その他は、西アジア、南米、アフリカ、オセアニアの合計である。

医薬品製造業の親子会社間取引の対価支払額データには地域別の記載がない。合計金額が小さいことから、便宜的に各地域の数字はゼロとした。

出所：総務省 科学技術研究調査（平成22年）

9) 日本の製薬企業はアジアに多くの工場を有するが、製品の出荷先は主にアジアであり、アジアでの売上高が小さいことから生産高も小さい。アジアをグローバルな生産拠点としている他業種と異なる点である。

種に大きく依存している。第三者間の技術貿易をみる限りでは、特定の業種を除いて日本の製造業の技術の海外に対する優位性が高いとはいえない。

第三者間の技術貿易についても地域別に分けてみる（表9）。対価受取額の主要な相手先は業種によって異なる。9業種のうち5業種でアジアが最大の相手先であり、2業種で北米が最大、2業種で欧州が最大である。一方、対価支払額では、輸送用機械器具製造業を除いて北米が最大の相手先である。技術貿易収支をみると、概ね、北米・欧州との間では収支は赤字で、アジアとの間で収支が黒字になっている。第三者間の技術貿易をみる限りでは、日本の製造業の技術は、北米・欧州との間では比較的劣位であり、アジアとの間では比較的優位であると考えられる。9業種の中で唯一医薬品製造業だけが、北米・欧州との間で大きな技術貿易の黒字を獲得している。

技術の違いと技術貿易

業種別の技術貿易のあり様の違いは技術自体の性格の違いに起因すると考えられる。日本を代表する製造業である輸送機械（輸送用機械器具製造業）、電機通信機器（電子部品・デバイス・電子回路製造業、電気機械器具製造業、情報通信機械器具製造業）との比較で医薬品製造業の特徴をみてみたい。

一般に組み立て型製造業に属するとされる輸送機械・電機通信機器では、一つの製品は膨大な数の機能の異なる部品によって構成される。用いられる要素技術も多様で多数である。特許という点でみても、1製品当たり数百から数千の特許が存在すると言われている。このため、一部のいわゆる「キー・テクノロジー」を除いて一つ一つの要素技術の持つ影響力は小さなものとなる。

電機通信機器では、各部品に自己完結的な機能があり、ひとつひとつの部品に独立性の高い機能が与えられていることから、組み合わせた部品の合計がそのまま製品の性能になる¹⁰⁾。個々の要素技術の高度化とモジュール化が進展したことにより、部品自体には標準化、コモディティ化が進み、その組み合わせの産物である製品自体のコモディティ化も急速に進んできた。日本の大手電機メーカーは米国における特許登録件数上位10社のうち半数近くを占めてきたが¹¹⁾、米国特許登録件数の優位性が電機通信機器のグループ外への技術輸出の拡大や技術貿易収支の黒字化に必ずしも繋がっていないことにはこのような背景があると考えられる。なかでも、情報通信機械器具製造業ではキー・テクノロジーを有するソフトウェアの多くを海外に握られていると思われ、このことが2,500億円の対価支払額、1,200億円の技術貿易収支赤字に繋がっていると考えられる¹²⁾。

同じ組み立て型製造業でも、輸送機械では、機能と部品の関係が1対1ではなく多対多の関係にある。このため、要素技術の高度化、モジュール化が進展する中でも、最終製品の完成度、性能を高めるためには高度なすり合わせの技術、ノウハウが不可欠である。このようなすり合わせの技術やノウハウは標準化が難しく、このことが製品の極端なコモディティ化への歯止めとなると同時に技術貿易の受け取り超過にも寄与していると考えられる。

一方、医薬品製造業では、発見・開発した化合物自体の機能や化学構造、分子構造の新規性が極めて重要である。製品の基本特許は原則としてひとつの物質特許であり、稀少性が高い。この特許を取得できれば高度に差別化された製品による独占的利益を得られる場合が多く、この特許を導出する場合には高額なライセンス料が期待できる。

10) 藤本隆弘のものづくりにおける「組み合わせ型」と「すり合わせ型」の定義による（藤本隆弘他『ビジネス・アーキテクチャ』（2001年 有斐閣））。ここではこの定義に基づいて電機通信機器を組み合わせ型、輸出機械をすり合わせ型とした。

11) 最近では、2005年4社、2006年4社、2007年3社、2008年4社、2009年3社、2010年3社である。米国IFI Patent Intelligenceのプレス・リリースによる（出所：米国特許商標庁）。

12) 日本銀行・財務省の国際収支統計によれば、特許等使用料収支を取引の種類別にみると、ソフトウェア使用料が大半を占める著作権使用料は恒常的に赤字で、2009年度の赤字額は5,093億円にのぼる。

表10 日本の医薬品製造業の技術貿易の推移

(単位：億円)

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
対価受取額	1,422	1,359	1,828	1,934	2,383	2,830	2,879	2,612
親子会社間	405	439	745	835	1,026	1,155	1,451	1,234
第三者間	1,017	920	1,083	1,099	1,356	1,674	1,428	1,378
対価支払額	417	365	335	445	353	369	587	449
親子会社間	23	38	30	22	17	41	23	5
第三者間	393	327	305	423	336	328	564	444
技術貿易収支	1,005	995	1,493	1,489	2,030	2,461	2,292	2,163
親子会社間	382	401	715	813	1,009	1,114	1,428	1,229
第三者間	623	593	778	676	1,021	1,346	864	934

出所：総務省 科学技術研究調査

世界でも革新的な新薬を継続的に創出できる国が10カ国も無い中で日本は世界で第三位の新薬創出国であることから分かるように、日本の医薬品製造業の創薬技術は世界に通用するレベルにあり、そのことが海外との間の技術貿易の黒字超過に貢献しているといえる。

医薬品製造業の技術貿易の実態

最後に、日本の医薬品製造業の技術貿易の実態を、研究開発型製薬企業である日本製薬工業協会（製薬協）の加盟会社の財務データもあわせてみていく。

表10は総務省の科学技術研究調査による日本の医薬品製造業の技術貿易の推移である。今までと表の構成を変えていることに注意していただきたい。親子会社間と第三者間、受取と支払に見られる特徴は既に述べてきた通りであり、ここでは経年変化をみる。対価受取額は親子会社間、第三者間ともに著しく伸長してきたが、ここ1、2年は減少している。対価支払額は2002年度以降横ばいといってよい。このため、技術貿易収支は対価受取額と同じ傾向で推移している。日本の製造業全

体の最近2年の技術輸出の減少は世界不況の影響を大きく受けていると考えられるが、医薬品の世界市場はこの2年間も伸長を続けている。世界の医薬品市場が引き続き伸長する中で日本の医薬品製造業の技術輸出が減少に転じている要因としては、ライセンス料を稼げる自社創生品目の海外での特許切れや売り上げ減少の影響が大きいと考えられる。日本の大手製薬企業の業績を支えてきたブロックバスターの相次ぐ特許切れ（いわゆる2010年問題）を考慮すれば、技術輸出の減少傾向は今後も継続する可能性がある¹³⁾。

表11は、製薬協に加盟し医薬品を主業とする売上高1,000億円以上の東証一部上場日本企業14社のなかで、2008年度と2009年度の連結決算で工業所有権等に関連する収益を開示している企業8社の合計額と金額の大きい2社の金額である。連結子会社からの受取額は相殺消去されるため、第三者間の技術貿易の対価受取額に相当する¹⁴⁾。合計額のうち塩野義製薬と武田薬品工業の2社で85%以上を占めている。知的財産権収益を非開示としている企業があるため厳密には分からないものの、日本の製薬企業の海外展開自体が一部の企業

13) 製薬協に加盟し医薬品を主業とする売上高1,000億円以上の東証一部上場日本企業14社の海外売上高は、2008年度から2009年度に816億円増加したが、そのうちの1,660億円は海外企業の買収、子会社化の寄与分である。

14) 国内の第三者からの受取額を含んでいる点に注意を要するが、有価証券報告書の経営上の重要な契約等の開示内容から見ても、国内からの受取額は多くは無いと推定される。

表11 日本の製薬企業の知的財産権収益

(単位：億円)

	2008	2009
工業所有権等関連収益	1,064	1,199
塩野義製薬	368	570
武田薬品工業	557	454

注：製薬協加盟の医薬品を主業とする売上高1,000億円以上の東証一部上場日本企業14社のうち、工業所有権等に関連する収益を開示している8社の合計と金額の大きい2社である。

出所：各社決算発表資料

に限定されていることから、技術貿易の集中度も高いものと考えられる。

この2社の工業所有権等収益の中身は好対照で、武田薬品工業の同収益は海外で自社販売を行ったうえで同時に海外企業に幅広く自社技術を貸与している結果であるが、塩野義製薬の同収益は Crestol 1 品目の開発・製造・販売権を全世界を対象にアストラゼネカ社に導出した結果である。武田薬品工業の外部への主要なライセンス品の自社での全世界売上高は9,470億円で¹⁵⁾、同社の連結売上高の64.6%を占めており、自社販売から工業所有権収益を遥かに上回る利益を生み出している。Crestol の場合も同様で、アストラゼネカ社の同剤の2009年全世界売上高は4,502百万ドルであり、導出先である同社に大きな利益をもたらしていると考えられる。世界に通用する革新的な技術を世界に先駆けて創生すれば大きな利益を生むことは間違いないが、そのような技術が有する価値はやはり自社の製品として自社の事業の中で生かされてこそ最大限に実現されるのであり、技術自体の世界に通用する優位性を高めることは勿論のこと、同時にその技術の有する価値をグローバルに実現する体制も重要である。

先に見てきた通り、技術貿易収支への貢献度に

において、医薬品製造業は、日本の製造業の中で輸送用機械器具製造業に次いで第二位の位置にあり、製造業全体の14.8%を占める2,163億円の貿易収支黒字を海外との技術貿易から得ている。とりわけ、海外の第三者との技術の直接取引における貿易収支の黒字額は全業種の黒字額の合計金額の34.8%を占めており、医薬品製造業の貢献度はひとときわ高い。地域別にみても、大半の業種で北米、欧州との第三者間の技術貿易が輸入超過であるところ、医薬品製造業は北米、欧州に対しても大きく輸出超過となっている。

医薬品製造業では発見・開発した化合物自体の新規性が極めて重要であり、その特許は稀少性が高く価値が極めて大きいものとなるという産業の特性に加えて、世界でも革新的な医薬品を継続して創出することができる国が十指に満たないなかで、日本の医薬品製造業の創薬技術が北米、欧州も含めた世界に通用するレベルにあることがその要因である。

このように日本の製造業の中でもひとときわ高い存在感を示す一方で、課題も見えてきている。ひとつは、世界の医薬品市場が伸び続ける中で技術輸出が減少に転じていることである。これまで日本の製薬企業の業績を牽引してきた自社創出品の海外での特許切れが大きく影響している。また、日本の医薬品製造業の技術貿易が未だ一部の企業、一部の品目に集中していることや親子会社間の技術貿易の北米への依存度が極めて高いことも課題である。

日本の製薬産業が将来にわたって日本の技術貿易をリードし、日本の経済・技術に貢献するためには、更なる研究開発の強化を通じて世界に通用する創薬のイノベーションを実現していくとともに、イノベーションの価値をグローバルに最大化しうる体制の整備が求められる。

15) リュープロレリン、ランソプラゾール、カンデサルタン、ピオグリタゾンの合計額（2009年度決算資料による）。

製薬企業の重要リスクと事業リスクマネジメント

医薬産業政策研究所 主任研究員 江口武志

近年、企業を取巻く環境変化のスピードは加速する傾向にある。国内製薬企業においても、ワクチン、ジェネリック医薬品等の事業多角化や新興市場への本格的な進出等、事業の領域・地域を拡大する動きがみられる。また、海外ベンチャー企業の買収や国内企業同士の合併等のアライアンス案件が増加する等、企業が直面するリスクは増加かつ多様化している。

本年3月、東日本大震災の発生により、東北及び北関東地方に製造・物流拠点を有する一部の製薬企業において、医薬品の供給に支障を来す事態が生じたことは記憶に新しい。また、昨年はGMPやプロモーションコード等の重大な法令・ルール違反、新薬の副作用を巡る製造物責任訴訟といったリスク事象が顕在化している。こうした様々なリスク事象の顕在化によって、最悪のケースでは、社会的信頼を著しく毀損し、経営に重大な影響を及ぼすことから、製薬企業における事業リスクマネジメント¹⁾の重要性は一層高まっているといえよう。

本稿では、製薬企業の重要リスク及び事業リスクマネジメントの取組み状況を明らかにしていく。事業リスクは、上場企業については有価証券報告書等で公開されており、記載件数の多いリスクをみれば、ある程度その特徴をみることができ²⁾。しかし、記載された各リスクの相対的な重

要度までは分からない。また、リスク対策の状況やリスクマネジメント体制については、一部の企業で公開されているものの、十分な情報量とはいえない。そこで、公開情報では十分に把握することが難しい「リスクの重要度」、「リスクの対策状況」、「リスクマネジメントの体制・運営状況」について、製薬企業への調査を実施した。

調査の概要

日本製薬工業協会加盟の東証一部上場26社を対象に、リスクマネジメント担当者へのアンケート調査を実施した。調査期間は、2010年12月～2011年1月であり、26社中24社³⁾ (92.3%) から回答を得た。主な調査項目を表1に示す。

表1 主な調査項目

- | | |
|-----|---------------------------|
| 1 | リスクの重要度 |
| (1) | 各事業リスクの発生頻度の評価 |
| (2) | 各事業リスクの影響度の評価 |
| 2 | リスク対策状況 |
| (1) | 優先して対策すべき事業リスク |
| (2) | 優先して対策すべき事業リスクの対策実施状況 |
| (3) | 優先して対策すべき事業リスクのリスク戦略 |
| 3 | リスクマネジメント体制及び運営 |
| (1) | リスクマネジメントの対象 |
| (2) | リスクマネジメント責任者の設置状況 |
| (3) | リスクマネジメント統括・推進組織の設置状況 |
| (4) | リスクマネジメントに関する社内方針、規定 |
| (5) | リスクマネジメントのPDCAサイクルの仕組み |
| (6) | リスクマネジメントに関する社員の教育・訓練実施状況 |

1) 事業リスクマネジメントとは、リスクを全社的視点で合理的かつ最適な方法で管理してリターンを最大化することで、企業価値を高める活動（先進企業から学ぶ事業リスクマネジメント 実践テキスト、2005年3月経済産業省）

2) 医薬産業政策研究所「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－」政策研ニュース No. 30 (2010年4月)

3) あすか製薬、アステラス製薬、エーザイ、小野薬品工業、科研製薬、キッセイ薬品、キョーリン製薬、協和発酵キリン、参天製薬、生化学工業、塩野義製薬、第一三共、大正製薬、大日本住友製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬、テルモ、鳥居薬品、日本ケミファ、日本新薬、扶桑薬品、持田製薬、わかもと製薬

重要なリスク

調査では、各社の事業リスクを集計する都合上、事前に2009年の有価証券報告書において、「事業等のリスク」の項に記載されたリスクを表5のリスク分類に基づいて分類・集計している。

回答企業は、当該分類・集計結果に基づき、自社の事業リスク毎に重要度の評価を行う。重要度の評価は、発生頻度（3段階：高、中、低）及び影響度（4段階：極大、大、中、小）の2つの尺度について、予め設定した定量的・定性的基準⁴⁾に従って実施する。評価結果は、12通りの組合せとなる。

本稿では、企業による評価結果を踏まえて、各事業リスクの重要度を図1の重要度レベルを用いて判定する。企業による評価結果（A～L）を相対的に重要度が高いレベルⅠ（A～D）から順に、レベルⅡ（E～H）、レベルⅢ（I～L）の3つに分け、リスク毎に各レベルへの該当数を集計する。結果、合計件数が最も多いレベルを当該リスクの重要度レベルとする。

表2は、記載件数上位の15リスクについて、記載件数、記載企業数及び重要度レベルの判定結果を示している。重要度が最も高いレベルⅠは、「市販後の副作用・安全性問題の発生」、「医療費・薬剤費抑制策」、「生産機能の中断・遅延・停止に係わるもの」の3リスクであり、記載件数・企業数ともに上位のリスクが重要リスクとして判定されている。一方、重要度の低いレベルⅢは、「薬事規制（GxP）の変更」、「他社の知的財産を侵害する」の2リスクであり、その他はレベルⅡとなっている。

図1 重要度レベル

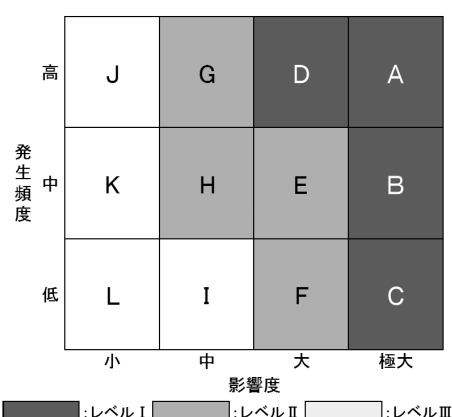


表2 事業リスクの記載件数・企業数、重要度レベル

	事業リスク	件数	企業数	重要度レベル
1	訴訟等の法的手続きに係るもの	28	22	Ⅱ
2	市販後の副作用・安全性問題の発生	27	21	Ⅰ
3	医療費・薬剤費抑制策	26	23	Ⅰ
4	生産機能の中断・遅延・停止に係るもの	22	18	Ⅰ
5	研究開発の失敗（有効性・安全性に係るもの）	21	21	Ⅱ
6	薬事規制（GxP）の変更	20	16	Ⅲ
7	製造物責任問題の発生	17	16	Ⅱ
7	他社の知的財産を侵害する	17	16	Ⅲ
7	現地法令・制度・商習慣に係るもの	17	14	Ⅱ
7	M & A、製品・技術ライセンス等のアライアンスに係るもの	17	10	Ⅱ
11	為替変動	16	15	Ⅱ
12	他社品との競合	15	15	Ⅱ
13	自然災害対応の不備	14	14	Ⅱ
13	特許満了に伴う後発品の参入	14	14	Ⅱ
13	商品・原材料調達遅延・停止、品質問題等に係るもの	14	12	Ⅱ

注1：1社が同じリスクについて複数記載している場合、全て件数としてカウントしている。

4) 発生頻度：何年に1回程度の発生といった定量的な評価項目及び今後社内外で経験・見聞する可能性についての定性的評価項目

影響度：財務的影響についての定量的な評価項目及び主力製品の供給への影響、ステークホルダーの反響、死傷者の発生等の人的影響等についての定性的評価項目

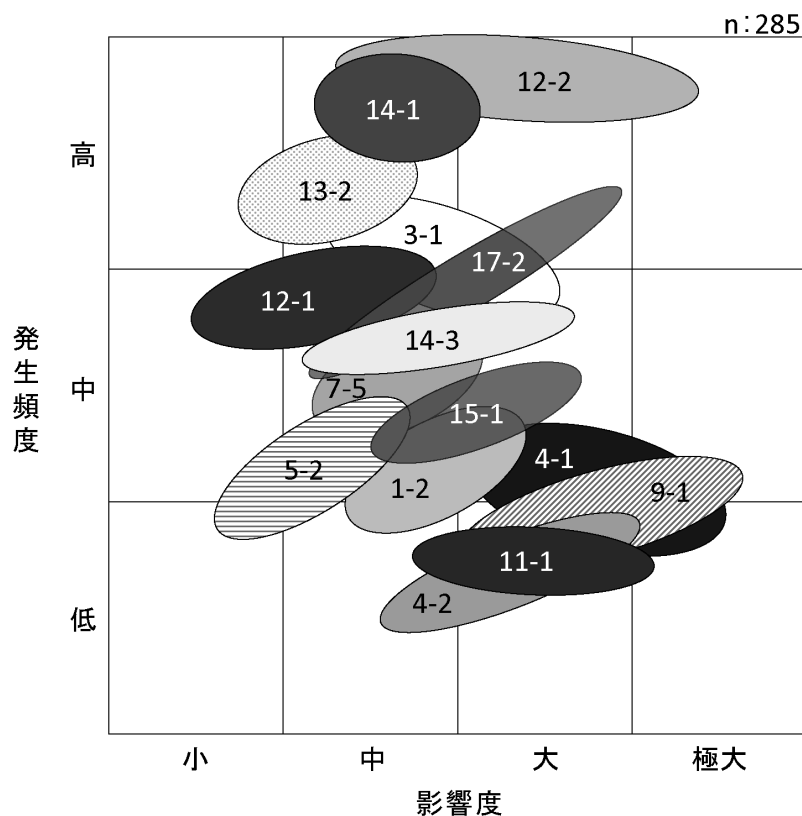
図2は、表2の記載件数上位リスクの評価結果をリスクマップに示したものである。リスクマップは、各事業リスクの相対的な重要度を俯瞰するのに優れたツールである。縦軸が発生頻度、横軸が影響度を表しており、図の上方に位置するほど発生頻度が高く、右方に位置するほど影響度が大きい。また、円の大きさはリスクの記載件数、扁平度合いは評価のバラツキを表している。

発生頻度の高いリスク⁵⁾は、「医療費・薬剤費抑制策（12-2）」、「他社品との競合（14-1）」、「為替変動（13-2）」であり、既に顕在化している、ある

いは顕在化しつつあるリスク及び外部環境要因に係わるリスクが多くみられる。

一方、影響度の大きいリスク⁶⁾は、「市販後の副作用・安全性問題の発生（4-1）」、「生産機能の中断・遅延・停止に係わるもの（9-1）」、「自然災害対応の不備（11-1）」、「製造物責任問題の発生（4-2）」であり、医薬品の安全性や安定供給に係わるリスク及び安定供給を阻害する要因となるリスクといった製薬企業の社会的責任に係わるリスクが多いという特徴がみられる。

図2 事業リスクマップ



- 1-2. M & A、製品・技術ライセンス等のアライアンスに係るもの
- 3-1. 研究開発の失敗（有効性・安全性に係るもの）
- 4-1. 市販後の副作用・安全性問題の発生
- 4-2. 製造物責任問題の発生
- 5-2. 他社の知的財産を侵害する
- 7-5. 訴訟等の法的手続きに係るもの
- 9-1. 生産機能の中断・遅延・停止に係るもの

- 11-1. 自然災害対応の不備
- 12-1. 薬事規制（GxP）の変更
- 12-2. 医療費・薬剤費抑制策
- 13-2. 為替変動
- 14-1. 他社品との競合
- 14-3. 特許満了に伴う後発品の参入
- 15-1. 商品・原材料調達の遅延・停止、品質問題等に係るもの
- 17-2. 現地法令・制度・商習慣に係るもの

5) 企業による評価の結果、発生頻度3段階で発生頻度高と評価された件数が最も多いリスク

6) 企業による評価の結果、影響度4段階で影響度極大と評価された件数が最も多いリスク

リスクの対策状況

表3は、優先して対策すべきリスクとして回答した企業数の多い事業リスクについて、企業数、社会的責任に係わるリスクの該当、対策状況及びリスク戦略の集計結果を示している。重要度の高い3リスクは、全てが上位にランクしている。また、9リスク中6つとその多くが製薬企業の社会的責任に係わるリスクであり、そのうち「研究開発の失敗（有効性・安全性）」を除く5リスクは、重要リスクもしくは影響度が大きいリスクとなっている。

対策実施状況をみると、一企業としての対策が困難と考えられる「医療費・薬剤費抑制策」こそ対策未実施の割合が36.4%と比較的高いものの、これを含む全てのリスクにおいて、概ね既に対策を実施している。また、企業は、既に対策を実施しているリスクについて、約30%～85%と幅はあるものの、今後も更なる対策を実施すべきと考えていることが分かる。

リスク戦略には、移転、回避、低減、保有があ

る⁷⁾（本稿では低減について、さらに発生頻度の低減、影響度の低減に分類している）。ほとんどのリスクは、低減の割合が高く、その中でも「自然災害対応の不備」、「医療費・薬剤費抑制策」、「他社品との競合」については、発生頻度の低減に比べて影響度の低減の割合が極めて高い。これらは、外部環境要因によるリスクであり、そもそも発生頻度を低減すること自体が困難といえよう。この他、特徴的なリスクとしては、例えば「研究開発の失敗（有効性・安全性）」は、低減に次いで保有の割合が高い。医療用医薬品の研究開発は不確実性が高く、未知の副作用への対策実施は事実上困難であることに加え、その他の安全性や有効性の問題によって開発中止となるケースが多いためであろう。また、「製造物責任問題の発生」、「市販後の副作用・安全性問題の発生」及び「自然災害対応の不備」は、他のリスクと比べて移転の割合が高い。企業がこれらのリスクに対して、保険による対応を図っていることが見てとれる。

表3 優先して対策すべき事業リスクの対策実施状況、リスク戦略

	事業リスク	企業数	社会的責任	対策状況			リスク戦略				
				未実施	既実施		移転	回避	低減		保有
					今後実施せず	今後更に実施			発生頻度	影響度	
1	市販後の副作用・安全性問題の発生	13	○	0	69.2	30.8	23.1	3.8	38.5	23.1	11.5
2	研究開発の失敗（有効性・安全性）	12	○	8.3	50.0	41.7	4.5	4.5	31.8	31.8	27.3
3	医療費・薬剤費抑制策	11		36.4	18.2	45.5	0	0	7.1	57.1	35.7
4	生産機能の中断・遅延・停止に係るもの	7	○	0	42.9	57.1	11.1	0	33.3	38.9	16.7
4	自然災害対応の不備	7	○	14.3	14.3	71.4	21.4	0	7.1	42.9	28.6
4	他社品との競合	7		0	14.3	85.7	0	0	11.1	66.7	22.2
7	品質問題、欠陥の発生	6	○	0	33.3	66.7	8.3	16.7	41.7	33.3	0
8	製造物責任問題の発生	5	○	0	60.0	40.0	44.4	0	22.2	11.1	22.2
8	特定の製品への依存	5		0	20.0	80.0	16.7	0	0.0	66.7	16.7

：重要度が高いリスク

注1：各企業が自社の事業リスクの中から最大5リスクを選択し、合計109件の回答を得ている。

注2：社会的責任に係わるリスクは、新薬の創出、医薬品の安全性確保、高品質な医薬品の安定的供給等に係わるリスク及びこれらを阻害する要因となるリスクと定義した。

注3：対策実施状況は、リスクの件数に対する比率を示している。

注4：リスク戦略は、ひとつのリスクについて複数の戦略を回答している場合、全てカウントした上で合計数に対する割合を示している。

- 7) 先進企業から学ぶ事業リスクマネジメント 実践テキスト（2005年3月経済産業省）におけるリスク戦略の定義（抜粋）
- 移転：特定のリスクに関する損失の負担を他者と分担すること。リスク移転は保険や契約によって行われる場合が多い。
- 回避：リスクのある状況に巻き込まれないようにする意思決定又はリスクのある状況から撤退する行動。つまり、リスクを伴う業務をすべて中止するということ。
- 低減：特定のリスクに関する確からしさもしくは発生確率、好ましくない結果又はその両者を低減する行為。すなわち、リスクの発生頻度を低減させる「リスクの予防・防止」、影響度を低減する「リスクの軽減」の観点からリスクをコントロールするものである。
- 保有：特定のリスクに関する損失の負担の享受。ここで注意したいのは、リスクを享受することもリスク戦略となることである。つまり、リスクの発生頻度が低く、影響度が小さなリスクについては、何があんでもリスク対策を講じる必要はないということである。

事業リスクマネジメントの体制・運営

表4-1は、リスクマネジメント体制に関する主な設問と回答状況である。リスクマネジメント担当責任者（Chief Risk Officer 等）は、専任及び兼任を合わせると21社（87.5%）で設置され、全ての企業で役員クラスの人材が配置されている。リスクマネジメント統括・推進組織（部署・室等）は、専任・兼任組織を合わせると17社（70.9%）の企業で設置されている。トーマツ企業リスク研究所が実施した2010年度の調査⁸⁾では、リスク管理部署設置企業の割合は6割弱⁹⁾であると考えられる。これには、設置割合の低い非上場企業及び非製造業が含まれており、単純には比較できないものの、本調査の対象企業の設置割合が上回っている。また、事業継続計画（BCP：Business Continu-

ity Plan）を策定している企業は15社（62.5%）である。このうち7社については、調査票回収後のヒアリングでパンデミック（7社）、大地震（6社）について策定済みであることを確認している。

表4-2は、リスクマネジメント運営に関する主な設問と回答状況である。①～③の設問では、リスクマネジメントのPDCAサイクルの有無を確認している。各設問における件数及び率に大きな傾向の差がみられないことから、24社のうち6割超の企業では、全社レベルでのリスクマネジメントのPDCAサイクルを回す仕組みが整備されている。前出のトーマツ企業リスク研究所の調査によれば、全社レベルでのリスク評価を実施（設問①に該当）している企業の割合は6割程度¹⁰⁾と考えられ、本調査の対象企業の実施割合がやや上回っている。

表4-1 24社のリスクマネジメント体制

① リスクマネジメント担当責任者の設置状況

		件数	率 (%)
1	専任役員を設置	3	12.5
2	他の役職と兼任で設置	18	75.0
3	設置していない	3	12.5

② 全社のリスクマネジメントを統括・推進する組織の設置状況（複数回答可）

		件数	率 (%)
1	専任組織	7	29.2
2	兼任組織	10	41.7
3	リスクマネジメント委員会	20	83.3
4	統括・推進組織なし	1	4.2
5	その他	0	0

③ リスクマネジメントに関する社内方針、規程等の有無（複数回答可）

		件数	率 (%)
1	リスクマネジメント方針	7	29.2
2	リスクマネジメント・ガイドライン	6	25.0
3	社内規程	23	95.8
4	事業継続計画	15	62.5
5	マニュアル・手順書類	14	58.3
6	なし	0	0

表4-2 24社のリスクマネジメント運営状況

① リスクの定期的な洗出し、評価する仕組みの有無（複数回答可）

		件数	率（％）
1	全社で定期的に実施	16	66.7
2	部門で定期的に実施	15	62.5
3	定期的に実施していない	4	16.7
4	未実施	0	0
※	1.2両方	9	37.5

② リスクマネジメントの目標設定、リスク対策決定の仕組みの有無

		件数	率（％）
1	全社目標を設定	15	62.5
2	部門目標を設定	14	58.3
3	目標設定なし	1	4.2
※	1・2両方	6	25.0

③ リスクの対策状況やリスクマネジメント目標の達成状況を評価する仕組みの有無

		件数	率（％）
1	全社評価を実施	15	62.5
2	部門評価を実施	11	45.8
3	評価なし	4	16.7
※	1・2両方	6	25.0

8) トーマツ企業リスク研究所「企業リスクマネジメント アンケート調査 集計結果」（2011年1月）

9) リスク管理部署およびコンプライアンス統括部署の設置割合が84%、そのうちの67%がリスク管理部署ありと回答している。

10) リスク評価の実施割合が89%、そのうち67%が全社評価実施と回答している。

本稿では、製薬企業への調査を通じて、業界全体の重要リスクを特定するとともに、各事業リスクの相対的な重要度をリスクマップの手法を用いて可視化した。ひとつの業界として、リスク評価の結果が公表された前例はなく、その点において大変意義があるものと考えている。

また、製薬企業は、特に社会的責任に係わるリスクについて、対策の優先度が高いと認識している。これらのリスクの多くは、既に対策が実施さ

れているものの、さらなる対策を実施すべきと考えられていることが明らかとなった。

今後も製薬企業は、社会的責任を継続的に果たしていくことが求められている。リスクの顕在化を未然に防止し、やむを得ず顕在化した際にもその影響を最小限に止めるために、リスクマネジメントのPDCAサイクルを確実に運用しながら、実効性のある対策を推進していく努力が求められる。

表5 事業リスク分類

大分類 番号	リスク大分類	リスク小分類	大分類 番号	リスク大分類	小分類 番号	リスク小分類
1	経営戦略リスク	1-1 事業・地域セグメントの変更、その他新規事業に係るもの	10	財務リスク	10-1	資金調達の失敗
		1-2 M & A、製品・技術ライセンス等のアライアンスに係るもの			10-2	退職給付債務、年金資産に係るもの
		1-3 経営戦略・経営計画に係るもの			10-3	貸倒れの発生
		1-4 構造改革に係るもの			10-4	保険契約の不備
		1-5 重要な意思決定に係るもの			11-1	自然災害対応の不備
2	経営体制リスク	2-1 内部統制に係るもの	11	災害リスク	11-2	大地震の発生
		2-2 経営資源等の配置、経営体制に係るもの			11-3	新型インフルエンザ等の感染性疾患の流行
		2-3 グループ会社管理に係るもの			12-1	薬事規制 (GxP) の変更
3	研究開発リスク	3-1 研究開発の失敗 (有効性・安全性に係るもの)	12	規制リスク	12-2	医療費・薬剤費抑制策
		3-2 研究開発の結果が商業的に成功しない			12-3	その他法規制の変更
		3-3 研究開発の遅延 (提携、その他)			13-1	金利変動
		3-4 研究開発の技術革新に係るもの			13-2	為替変動
		4-1 市販後の副作用・安全性問題の発生			13-3	有価証券、不動産の価格変動
4	製品・サービスリスク	4-2 製造物責任問題の発生	13	マーケットリスク	13-4	原材料、燃料価格の変動
		4-3 品質問題、欠陥の発生			14-1	他社品との競合
		4-4 製品情報提供に係るもの			14-2	特定の製品への依存
		5-1 知的財産の侵害を受ける			14-3	特許満了に伴う後発品の参入
5	知的財産リスク	5-2 他社の知的財産を侵害する	14	競合リスク	14-4	スイッチ OTC の出現
		5-3 特許の不成立、審判無効			15-1	商品・原材料調達の遅延・停止、品質問題等に係るもの
		5-4 商号の侵害			15-2	特定仕入先への依存
		6-1 情報の隠蔽・遮断・漏洩・喪失			15-3	特定販売先への依存
6	情報リスク	6-2 情報システムの不備・障害	15	取引先リスク	15-4	医療機関、調剤薬局、保険者等による価格引下げ圧力
		6-3 IT セキュリティに係るもの			15-5	委託・契約業務の中断・遅延・停止
		7-1 契約の不備・不履行			15-6	取引慣行に係るもの
7	コンプライアンスリスク	7-2 法令・制度違反 (取引上の法令除く)	16	環境リスク	16-1	環境に関連する法令・規制の変更、規制強化
		7-3 従業員の不正行為			16-2	環境汚染問題の顕在化
		7-4 取引上の法令・制度違反			17-1	政治・経済情勢の変化
		7-5 訴訟等の法的手続きに係るもの			17-2	現地法令・制度・商習慣に係るもの
8	人事リスク	8-1 人材の採用・確保・育成、流出に係るもの	17	カントリーリスク	17-3	人種・宗教・文化等に係るもの
		8-2 士気・モラルの低下			17-4	現地の雇用・労務に係るもの
		8-3 組合対応の不備			17-5	戦争・テロ
		8-4 ハラスメント、労働災害、労務問題			18-1	税務・会計管理の不備
9	オペレーションリスク	9-1 生産機能の中断・遅延・停止に係るもの	18	会計基準リスク	18-2	固定資産、のれん等の減損
		9-2 物流・在庫管理機能等供給機能の中断・遅延・停止に係るもの				
		9-3 研究開発機能の中断・遅延・停止に係るもの				
		9-4 社外とのコミュニケーション失敗等による信用低下				
		9-5 火災・爆発等の事故				

新薬創出加算による市場への影響 —2009～2010年度の医薬品市場のデータから—

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

2010年度の薬価改定から「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」（以下、新薬創出加算）が試行的に導入された。この制度では、後発品が存在していない新薬であれば、一定の条件の下では、薬価に対して加算がつくため、対象となった新薬によっては、薬価改定前と同じ価格が維持される¹⁾。薬価制度は、製薬企業のイノベーション・インセンティブに大きな影響を与えるものである。今回、試行的に導入された新薬創出加算によって、薬価改定による売上減少が緩和されるため、製薬企業の新薬に対する研究開発投資が確保され、さらなる新薬の創出につながると期待されている。また、その結果、医療消費者にとっても新薬へのアクセス向上につながると考えられる²⁾。

今回の分析では、短期間ではあるが、新薬創出加算の試行的導入により加算の対象となった医薬品について、医薬品市場の売上に対してどのような影響を与えたのかを、薬価改定前後の2009～2010年度のIMS データを用いて調べた。新薬創出加算が与える影響については、今までの分析では予測値などを用いて示されてきたが、この分析では、直近データの実績値に基づいた分析となっている。

具体的には、対象となった医薬品の売上、数量、販促企業、薬効領域などのデータを調査し、実際に新薬創出加算が売上にどれくらいの影響を与えているのかを分析する。

売上でみた新薬創出加算の影響

今回の分析対象380成分³⁾について、2010年度に実際に観測された売上金額と、その売上金額から新薬創出加算の加算⁴⁾を除去した売上金額を計算し、その差額を新薬創出加算の増加分としている。本来、医薬品の価格が変化すれば、需要量も変化すると予想される。したがって、今回の分析では、薬価が1%下落すると売上数量が0.789%増加するという分析²⁾を参考に、新薬創出加算が適用されなかった時の売上数量を計算し、新薬創出加算の対象となった医薬品について2010年度の売上に對する差異の分析を行う。

表1 新薬創出加算による売上影響

	2010年度 売上	加算除去 売上	加算による 増加分	成分数
新薬創出加算	2,108,850	2,084,435	24,415	380

(売上単位：百万円)

出所：©2011 IMS Japan. JPM をもとに作成（転写・複製禁止）

表1 から、新薬創出加算が試行的に導入されたことによる売上増加分は、約244億円となっている。一年間の試算データではあるが、加算によって、新たな新薬の研究開発への投資を早めるという狙いに沿うものになっていると考えられる。

- 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、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加重平均値を超えていない、この両方を満たしていることが必要となる。
- 2) 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)
- 3) IMS で確認された成分のなかで、1成分に対して複数の販促会社が存在するものがあり、その分もカウントしている。
- 4) 新薬創出加算による加算率は加重平均値として約4.9%となっており、この加算分を除去している。「厚労省 平成22年度診療報酬改定について 薬価基準改定の概要 (平成22年3月5日)」

表2 薬効領域別（ATC1）の売上影響

薬効領域	売上			成分数		
	対象成分	加算除去	差異	内資	外資	計
L 抗腫瘍剤及び免疫調節剤	545,539	539,223	6,316	19	35	54
N 神経系用剤	455,656	450,381	5,275	42	28	70
J 一般的全身性抗感染剤	272,393	269,239	3,154	19	39	58
A 消化器官用剤及び代謝性医薬品	182,398	180,286	2,112	20	16	36
B 血液及び体液用剤	121,987	120,575	1,412	8	7	15
R 呼吸器官用剤	117,855	116,491	1,364	8	11	19
S 感覚器官用剤	114,312	112,988	1,323	17	11	28
M 骨格筋用剤	79,861	78,937	925	7	6	13
G 泌尿、生殖器官用剤及び性ホルモン	67,016	66,240	776	10	6	16
C 循環器官用剤	46,485	45,947	538	14	7	21
D 皮膚科用剤	31,927	31,557	370	11	1	12
H 全身性ホルモン剤：性ホルモン剤を除く	30,803	30,447	357	4	5	9
V その他	27,618	27,299	320	4	3	7
T 診断薬	8,487	8,389	98	10	3	13
K 輸液剤	6,013	5,943	70	6	1	7
P 寄生虫用剤	499	493	6	2	0	2

(売上単位：百万円)

注：それぞれの成分に対しての実際に加算率が計算出来ないため、加重平均値として4.9%⁴⁾を適用して試算している。

出所：表1に同じ

薬効領域別でみた新薬創出加算の影響

薬効領域別に、新薬創出加算の対象となった成分数、2010年度に加算対象成分の売上金額を表2と表3に示した。さらに、新薬創出加算の加算分を取り除いた売上金額を計算し、販促企業が扱う成分数を内資/外資に分けている。

表2は薬効領域を大分類（ATC1）、表3は中分類（ATC2）で分類している。

表2から、新薬創出加算の影響を最も受けているのは「抗腫瘍剤及び免疫調節剤」となっており、加算による売上増加分は約63億円である。その次には、「神経系用剤」、「一般的全身性抗感染剤」となっており、これら3つの薬効領域での売上増加分は約147億円と全売上増加分の約60%を占めている。さらに、それぞれの薬効領域における内

資・外資企業別の成分数を見てみると、上位3つの薬効領域のうち、「抗腫瘍剤及び免疫調節剤」と「一般的全身性抗感染剤」の2つの薬効領域では、外資の成分数が約65%を占めていることが分かる。

次に表3では、薬効領域をより細かく分類したものである。新薬創出加算の影響を最も受けたのは、「抗腫瘍剤」であり、売上増加分は約42億円である。その次には、「その他の中枢神経系用剤」、「向精神薬」、「全身性抗ウイルス剤」と続くが、それぞれの売上増加分は、抗腫瘍剤の約半分の金額となっている。また内資・外資企業別の成分数では、抗腫瘍剤、全身性抗ウイルス剤の二つの薬効領域で外資の成分数がそれぞれ64%、81%とかなり高い割合で占めていることが分かる。

表3 薬効領域別（ATC2）の売上影響（上位15領域）

薬効領域	売上			成分数		
	対象成分	加算除去	差異	内資	外資	計
L01 抗腫瘍剤	361,555	357,369	4,186	13	23	36
N07 その他の中枢神経系用剤	179,656	177,576	2,080	5	4	9
N05 向精神薬	158,731	156,894	1,838	4	4	8
J05 全身性抗ウイルス剤	142,317	140,669	1,648	7	30	37
L04 免疫抑制剤	138,341	136,739	1,602	5	6	11
A10 糖尿病治療剤	135,343	133,776	1,567	5	6	11
S01 眼科用剤	112,177	110,878	1,299	15	11	26
B01 抗血栓症薬	94,203	93,112	1,091	7	5	12
R03 喘息及びCOPD治療剤	88,240	87,218	1,022	2	8	10
J01 全身性抗菌剤	66,713	65,941	772	10	5	15
G04 泌尿器官用剤	50,632	50,046	586	3	2	5
M01 炎症剤及び抗リウマチ剤	48,834	48,268	565	1	3	4
N02 鎮痛剤	48,178	47,620	558	18	7	25
L02 抗悪性腫瘍用ホルモン療法剤	37,121	36,691	430		4	4
J02 全身性抗真菌剤	32,385	32,010	375	2	2	4

(売上単位：百万円)

注・出所：表2に同じ。

内資/外資企業でみた新薬創出加算の影響

表4は、内資・外資企業別に新薬創出加算の影響を示したものである。

表4 内資/外資企業別の売上影響

	売上	加算除去 売上	加算による 増加分	比率
内資企業	793,934	784,742	9,192	37.6%
外資企業	1,314,916	1,299,693	15,224	62.4%

(売上単位：百万円)

注・出所：表2と同じ。

今回の新薬創出加算の影響は、内資企業では約92億円、外資企業では約152億円となっており、新薬創出加算の全売上増加分に占める割合はそれぞれ38%、62%となっている。

薬効領域別にみると、新薬創出加算による売上の増加が上位になっている領域では、外資の成分数が多く占めていたことが、その背景である。

長期収載品の追加引下げの影響

新薬創出加算の試行的導入によって、対象となった新薬は加算を受けたが、一方で長期収載品は

通常の薬価改定とともに、追加で2.2%ほど引き下げられることになった。この追加引下げは、「後発医薬品使用促進が計画通りに進んでいない」などの理由⁵⁾で、2010年度の薬価改定のみの特例追加引下げである。

表5は、この追加引下げによる長期収載品の売上への影響額を計算したものである。

表5 追加（2.2%）引下げによる売上影響

	売上	引下げ除去 売上	引下げによる 減少分	成分数
追加引下げ (2.2%)	2,624,336	2,660,842	36,507	559

(売上単位：百万円)

出所：表1に同じ。

表では、新薬創出加算の影響と同じように、追加引き下げの対象となった長期収載品についても価格が変化すれば需要量も変化すると考え、推計を行った。薬価が1%下落すると売上数量が0.415%増加するという推計結果⁶⁾を反映して試算した影響額は約365億円の売上減少となっている。

5) 「平成22年度薬価制度改革の骨子」 第159回中央社会保険医療協議会総会資料（2010年1月）

6) 長期収載品の売上錠数を被説明変数とし、それに対する説明変数として、長期収載品の薬価、品目年齢、上市年度、ATC薬効領域、年度、販促企業、剤形を設定し、最小二乗法によって価格弾性値の推計を行った。（サンプル数10,461）

中国発の医薬品特許出願の現状

医薬産業政策研究所 主任研究員 濱島 仁

中国は近年急速な発展を続けている。科学技術の進歩も著しく、研究者数および研究費、研究成果である論文および特許出願の増加が報告されている¹⁾。本稿では中国発の医薬品関連特許出願の最近の推移と、国際特許出願の現状を概観する。

中国発の医薬品関連特許出願²⁾の推移

医薬品製剤に分類される特許出願の数は、すでに優先権主張年が2005年の時点において日本の約5,580件に対し、中国は11,600件と2倍以上になっている。2007年には日本が4,580件に減少したのに対して中国は12,600件に増加し、その差はますます開きつつある（表1）。

表1 中国および日本の医薬品特許出願

	2005	2006	2007
医薬品製剤			
中国	11,564	12,238	12,570
日本	5,575	4,956	4,581
低分子医薬品 ³⁾			
中国	387	631	679
日本	786	641	723
バイオ医薬品 ³⁾			
中国	535	509	545
日本	468	434	421
生薬関連 ³⁾			
中国	6,543	6,341	7,055
日本	619	556	487

注：優先権主張年別

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

医薬品カテゴリー別に推計³⁾してみると、低分子医薬品に関しては2005年の時点において日本の出願数が大きく上回っていたものの、2007年には

日中両国がほぼ拮抗している。タンパク、抗体等のバイオ医薬品に関しては中国の出願数が日本を上回る状況が続いている。生薬関連の出願数は中国が圧倒しており、中国の医薬品製剤特許の中で最大の比重を占めていることもわかる。

しかし中国の国際特許出願（PCT出願）をみると、医薬品製剤全体では増加しているものの、中国の医薬品特許出願全体に占める割合は2007年でも12,570件中300件（2.4%）に過ぎず、出願数は日本の約4分の1にとどまっている。ただし医薬品カテゴリー別にみれば、低分子医薬品では16%で推移し、バイオ医薬品も2007年には10%台に達している（表2）。

表2 中国および日本の医薬品国際特許出願

	2005	2006	2007
医薬品製剤			
中国	225(2.0%)	258(2.1%)	300(2.4%)
日本	1,691(30%)	1,490(30%)	1,379(30%)
低分子医薬品 ³⁾			
中国	60(16%)	99(16%)	111(16%)
日本	534(68%)	427(67%)	413(57%)
バイオ医薬品 ³⁾			
中国	36(6.7%)	41(8.1%)	59(11%)
日本	294(63%)	247(57%)	230(55%)
生薬関連 ³⁾			
中国	43(0.6%)	34(0.5%)	33(0.5%)
日本	122(20%)	131(24%)	121(25%)

注：括弧内の%は表1の各出願数に対する国際特許出願の割合を示す。出所：表1に同じ。

各国への国内移行手続き

PCT出願をその後実際に権利化するためには、

1) 科学技術振興機構—SciencePortal China (<http://www.spc.jst.go.jp/>)2) 優先権主張年が2005年以降の出願について Derwent Innovations IndexSM（トムソン・ロイター）を用い、国際特許分類（IPCコード）がA61K（医薬用、歯科用又は化粧品用製剤）を含み、中国で公開公報が発行された出願を検索した。この中には外国からの出願も含まれるため、a) 優先権出願が中国である中国国内への出願と、b) 中国から国際特許条約（PCT）に基づいて出願された国際出願の2種類を中国発の特許出願とみなした。比較のため日本の特許出願についても同様に検索した。

各国における国内移行手続きが必要である⁴⁾。すべての PCT 出願が国内移行される必要はなく、国内移行の対象国の範囲についても、市場性等に応じて個々に決定されるべきものである。ここでは市場の大きい先進国である日本、米国、欧州のうち、少なくとも 1 カ国（地域）に国内移行された PCT 出願の件数を集計した（表 3）。

表 3 PCT 出願の国内移行数とその割合

		2005	2006	2007	計
低分子 ³⁾	出願	60	99	111	270
	移行	32	46	62	147
	率	53%	54%	56%	54%
バイオ ³⁾	出願	36	41	59	136
	移行	25	26	42	93
	率	69%	63%	71%	68%

出所：表 1 に同じ

中国における低分子医薬品の国内移行率は50%をやや超えた水準にとどまっており、日本と比較すると低くなっている。一方、バイオ医薬品の国内移行率は70%前後であり、日本と同じ程度になっている⁵⁾。

上位出願人

中国の医薬品関連国際特許の上位出願人を表 4 に示す。中国科学院上海薬物研究所、中国人民解放军軍医学科学院毒物薬物研究所が 1 位と 2 位を占めた。これらの公的研究機関からの出願は低分子医薬品が大半で、必ずしも特定の疾患領域には集中していない。

その他の上位出願人をみると、上海恒瑞は大手ジェネリック医薬品企業である江蘇恒瑞が設立した企業である。ジェネリック医薬品企業が創薬関連の出願を開始した点で注目される。大学や公的研究機関に由来しないベンチャー企業も上位に入った。これらの企業からの出願も低分子医薬品が主体である。主な疾患領域は癌の分子標的薬、糖尿病、循環器などであり、先進国の製薬企業における重点疾患領域と重なっている。ただし出願内容からは、作用機序がすでに臨床的にも証明されているような改良型医薬品が多いことが見受けられた。

表 4 上位 PCT 出願人

出願人	出願人所属	地域	PCT 件数	国内移行数	備考
中国科学院上海薬物研究所	公的研究機関	上海	50	16	低分子49、生薬関連 1
中国人民解放军軍医学科学院毒物薬物研究所	公的研究機関	北京	26	9	低分子24、バイオ 2
上海恒瑞医薬 (Shanghai Hengrui)	製薬企業	上海	17	8	2004年大手ジェネリック江蘇恒瑞が設立 低分子のみ（癌分子標的薬、糖尿病 DPP 4 阻害剤など）
上海艾力斯 (Shanghai Allist)	ベンチャー	上海	11	7	2004年設立 低分子のみ（癌分子標的薬、アンジオテンシン II 拮抗剤、糖尿病 PPAR アゴニストなど）
Beijing Molecule Sci & Tech	開発支援企業	北京	10	8	2003年設立 低分子のみ（B 型肝炎、糖尿病など）
天津和美生物技術 (Tianjin Hemay Bio-Tech)	ベンチャー	天津	9	9	2002年設立 低分子のみ（癌分子標的薬、炎症 TNFα 阻害剤など）
天津天士力製薬 (Tianjin Tasly)	製薬企業	天津	7	4	生薬関連のみ
廈門（アモイ）大学	大学	廈門	6	5	バイオのみ（感染症ワクチン 5）
浙江医薬	製薬企業	浙江	6	5	低分子のみ

注：優先権主張年が2005～2007年で、表 2 の低分子、バイオ、生薬関連の出願を対象とした集計。

出所：表 1 に同じ

3) 低分子医薬品は IPC コードが A61K31 and (C07C or C07D or C07J) (A61K31：有機活性成分を含有する医薬品製剤；C07C：非環式化合物または炭素環式化合物；C07D：複素環式化合物；C07J：ステロイド)、タンパク、抗体等のバイオ医薬品は ((A61K38 or A61K39) and C07K) or A61K48 (A61K38：ペプチドを含有する医療製剤；A61K39：抗原または抗体を含有する医薬品製剤；A61K48：遺伝子物質を含有する医療用製剤。遺伝子治療；C07K：ペプチド)、生薬関連は筆頭分類が A61K35 or A61K36 (A61K35：構造未知の物質または反応生成物を含有する医薬品製剤；A61K36：藻類、地衣類、菌類もしくは植物又はそれらの派生物からの物質を含有する構造未知の医薬品製剤)。上記医薬品カテゴリーに含まれないものは主に新規剤形等である。

4) 国内移行は優先権出願日の 2 年半後を期限とする各国特許庁への出願手続きで、各国の公用語で公報が発行される。

5) 日本における国内移行率（米国、欧州のうち少なくとも 1 カ国）は低分子医薬品で80%、バイオ医薬品で72%であった。

主な活動状況（2011年2月～2011年6月）

2月	1日	政策研ニュース No.32発行	
3月	30日	意見交換会	「規制緩和と医療イノベーション」 多摩大学 統合リスクマネジメント研究所 医療リスクマネジメントセンター 真野俊樹教授（医学博士、経済学博士、MBA）
	30日	学会発表	「バイオマーカーを利用した3極における臨床試験の現状」 医薬産業政策研究所 林 邦彦主任研究員 日本薬学会 第131年会（3月28日～31日）
6月	2日	講演	「製薬産業と日本経済」 医薬産業政策研究所 奥田 齊所長 （東京大学 薬学部 医薬経済学講義にて）
	22日	意見交換会	「米国の科学政策と SE-RM モデル」 東京工業大学 大学マネジメントセンター 遠藤 悟教授
	22日	学会発表	「Overview of Biomarker Use in Clinical Trials」 医薬産業政策研究所 林 邦彦主任研究員 第47回 Drug Information Association 年次会議（6月19日～23日）
	22日	学会発表	「Clinical Development and Review Times of New Drugs in Japan：2011 Update」 医薬産業政策研究所 福島達也主任研究員 第47回 Drug Information Association 年次会議（6月19日～23日）

レポート・論文紹介（2011年2月～）

日本におけるジェネリック市場の動向 ―海外医薬品メーカーの戦略を中心に―

（日本薬剤師会雑誌 第63巻 第3号）

医薬産業政策研究所 主任研究員 玉石 仁

医薬産業政策研究所 主任研究員 粕谷英明

2011年3月

日本製薬工業協会
医薬産業政策研究所
OPIR

Office of Pharmaceutical Industry Research

政策研ニュース

2011年7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

MAIL opir-sp@jpma.or.jp

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

無断転載を禁ずる