

# 政策研ニュース No.34

## OPIR Views and Actions

2011年11月

## 目次

### Points of View

iPS 細胞を用いた希少難治性疾患への取り組み

医薬産業政策研究所 統括研究員 辰巳 邦彦…… 1

結核・マラリアワクチンの研究開発動向 – 進展する研究開発の背景を探る –

医薬産業政策研究所 主任研究員 吉田 一郎……13

アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発・承認状況

医薬産業政策研究所 主任研究員 江口 武志

医薬産業政策研究所 研究員 大久保昌美……21

コンパニオン診断薬の現状と課題

医薬産業政策研究所 主任研究員 林 邦彦……27

個別化医療実現に向けた3つのアプローチ

医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明……32

医療機関、臨床開発モニターの治療パフォーマンスの現状 – アジア主要地域との比較 –

医薬産業政策研究所 主任研究員 福島 達也……36

軽減税国オペレーションの法人税負担への影響 – 事業モデルを用いた試算 –

医薬産業政策研究所 首席研究員 長澤 優……45

### 政策研だより

主な活動状況（2011年7月～2011年10月）……52

OPIRメンバー紹介……52

## iPS 細胞を用いた希少難治性疾患への取り組み

医薬産業政策研究所 統括研究員 辰巳邦彦

京都大学の山中伸弥教授らによって樹立された人工多能性幹細胞（iPS 細胞）は、終末分化した体細胞を人工的に多能性のある幹細胞に戻すことは不可能に近いとする、これまでの発生生物学の常識を覆す世紀の大発見であった。この発見以前にも、確かに卵子への核移植や体細胞と胚性幹細胞（ES 細胞）との融合実験により、卵子や ES 細胞の中に体細胞の核を初期化<sup>1)</sup>する因子が存在することは予見されていたが、それは、多くの因子が時間的空間的に制御された複雑な機構のもとに作用する「卵子の不思議な力」によるものと捉えられていた。それが、たった4つの遺伝子（Oct 3/4、Sox2、c-Myc、Klf4、これらは山中因子と称されている）の導入によってマウスの体細胞から多能性幹細胞が誘導できたとする山中らの論文<sup>2)</sup>は、世界の多くの幹細胞研究者に衝撃を与えた。

ヒトの体細胞からも多能性幹細胞の誘導が可能な iPS 細胞は<sup>3)</sup>、生命の萌芽とも云える初期胚を破壊する ES 細胞に内在する生命倫理の問題や移植時の拒絶反応が回避できることから、ES 細胞に替わる再生医療の切り札として脚光を浴びている。しかし、iPS 細胞を細胞移植治療として医療応用するには、iPS 細胞作製法の標準化や造腫瘍性を含めた品質保証などの課題解決が必要である。

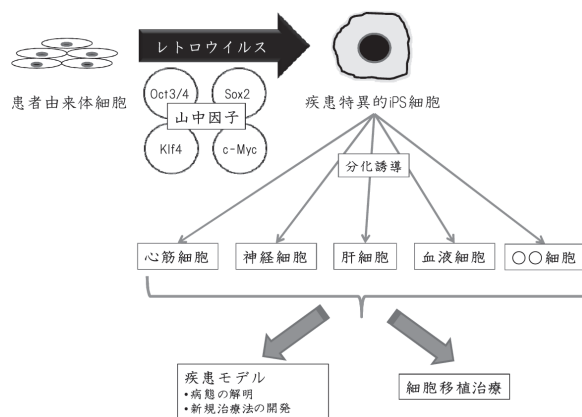
iPS 細胞の応用として、今、最も注目されているのは、疾患の原因解明や新しい創薬ターゲット探索の基盤技術としての利用である。本稿では、

iPS 細胞を用いた病態研究や創薬研究、とりわけ希少難治性疾患研究へ焦点を当て、その取り組みについて最近の動向を紹介する。

### 疾患特異的 iPS 細胞（図1）

ある疾患の患者体細胞から作製された iPS 細胞を疾患特異的 iPS 細胞と呼ぶ。例えば、神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の皮膚細胞から山中因子によって作製された疾患特異的 iPS 細胞に種々の分化誘導因子等を処置することにより運動ニューロンに分化した細胞を得ることができる。この患者由来運動ニューロンを臨床経過同様に神経変性・細胞死へと導く模倣試験系は、*in vitro*のヒト ALS モデルとして利用できる。

図1 疾患特異的 iPS 細胞



出所：第4回幹細胞・再生医学戦略作業部会資料をもとに作成。

1) 核の初期化とは、分化した細胞の核が発生のごく初期の状態に戻ることを意味する。

2) Kazutoshi Takahashi and Shinya Yamanaka, Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 126, 663-676 (2006)

3) Shinya Yamanaka, et. al. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell* 131, 861-872 (2007)

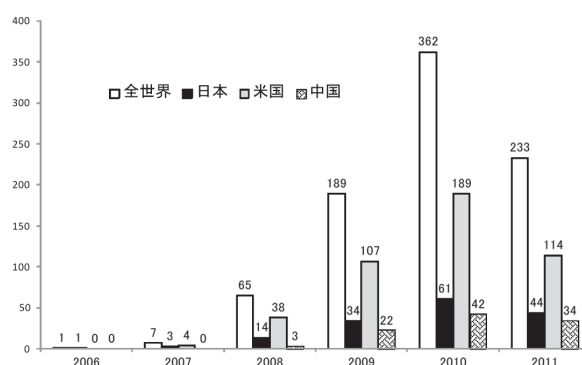
このモデルを用いて、同様な手法で作成された健康人由来の運動ニューロンとの遺伝子発現、遺伝子多型の網羅的解析や外部刺激の応答性などの違いを検証すれば、原因不明な孤発性ALSの発症や病態進展機序の解明、また予防法、治療法の確立につながる。疾患特異的 iPS 細胞は、特に、脳神経系疾患など容易に患者から細胞採取できない疾病、適切な動物モデルのない疾患や患者数が少ないために臨床研究が遅れている希少難治性疾患の病態解明や新規治療法の開発に威力を発揮する。

疾患特異的 iPS 細胞の細胞移植は、新しい遺伝子治療としても期待されている。例えば、ヘモグロビン  $\beta$  鎖の点突然変異ホモ接合体に発症する鎌状赤血球症は重篤な貧血を引き起こすが、この患者の皮膚細胞をジーンターゲット等によって正常なヘモグロビン遺伝子に改変したのち iPS 細胞を作製後、分化誘導された造血幹細胞を移植すれば、鎌状赤血球症を治癒させることが可能となる。このような遺伝性の希少難治性疾患に対する疾患特異的 iPS 細胞も活発に研究されている。

## iPS 細胞関連学術論文

学術論文における難治性疾患研究をみる前に、

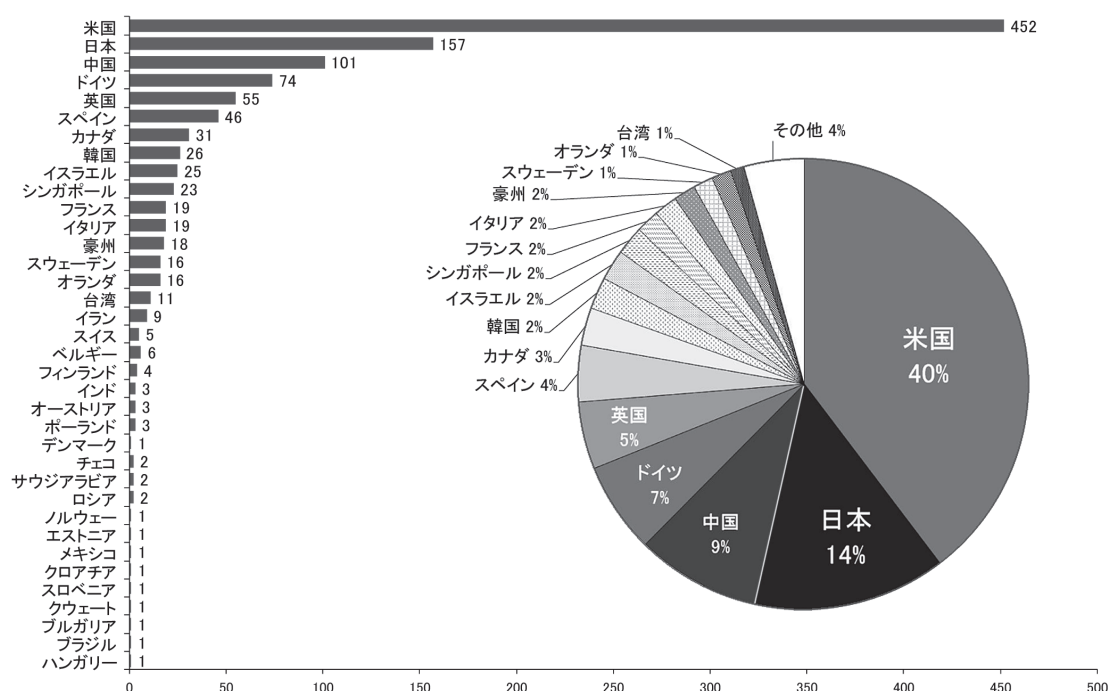
図2 iPS 細胞関連学術論文数の年次推移



出所：Web of Science<sup>SM</sup>（トムソン・ロイター）をもとに作成（2011年6月現在）。

まずは、iPS 細胞関連学術論文の現状を概観してみよう。2006年8月25日、米国科学雑誌「セル」に山中らが初めて iPS 細胞に関する論文を発表して以降、iPS 細胞関連学術論文は、年々増加しており、2010年には、平均して1日に1論文がどこかの論文誌上に掲載されるまでに至っている。(図2)。国別の論文数は、米国、日本、次いで中国からの掲載が多い(図3)。被引用数の多い掲載論文は、日本と米国からの論文が上位を席巻しており、米国と日本が世界の iPS 細胞研究を質的にもリードしていることがわかる(表1)。

図3 国別の iPS 細胞関連学術論文数



出所：図2と同じ。

表1 被引用数の多いiPS細胞関連学術論文

| 順位 | 被引用数  | 論文タイトル                                                                                                    | 著者所属                      | ジャーナル名               | 掲載年  |
|----|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|------|
| 1  | 2,572 | Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors | 京都大学                      | CELL                 | 2006 |
| 2  | 2,066 | Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors                       | 京都大学                      | CELL                 | 2007 |
| 3  | 1,625 | Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells                                      | ウィスコンシン大学                 | SCIENCE              | 2007 |
| 4  | 1,002 | Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells                                           | 京都大学                      | NATURE               | 2007 |
| 5  | 893   | In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state                               | ホワイトヘッド研究所 <sup>(1)</sup> | NATURE               | 2007 |
| 6  | 754   | Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors                                 | ハーバード大学                   | NATURE               | 2008 |
| 7  | 609   | Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts                 | 京都大学                      | NATURE BIOTECHNOLOGY | 2008 |
| 8  | 422   | Generation of Mouse Induced Pluripotent Stem Cells Without Viral Vectors                                  | 京都大学                      | SCIENCE              | 2008 |
| 9  | 401   | Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin                 | アラバマ大学                    | SCIENCE              | 2007 |
| 10 | 391   | Disease-specific induced pluripotent stem cells                                                           | ハーバード大学                   | CELL                 | 2008 |

注1：ホワイトヘッド研究所は、マサチューセッツ工科大学の外郭研究所。  
出所：図2と同じ。

表2 iPS細胞関連学術論文の上位掲載機関

| 順位 | 研究機関名                       | 論文数 | 国籍   | 属性     | 順位 | 研究機関名                | 論文数 | 国籍     | 属性     |
|----|-----------------------------|-----|------|--------|----|----------------------|-----|--------|--------|
| 1  | ハーバード大学                     | 87  | 米国   | 大学     | 17 | フランス保健医療研究局 (INSERM) | 14  | フランス   | 公的研究機関 |
| 2  | カルフォルニア大学                   | 84  | 米国   | 大学     | 17 | シンガポール国立大学           | 14  | シンガポール | 大学     |
| 3  | 京都大学                        | 73  | 日本   | 大学     | 20 | ボストン大学               | 12  | 米国     | 大学     |
| 4  | 科学技術振興機構                    | 41  | 日本   | 公的研究機関 | 20 | コネチカット大学             | 12  | 米国     | 大学     |
| 5  | マサチューセッツ工科大学 <sup>(1)</sup> | 38  | 米国   | 大学     | 22 | 慶應義塾大学               | 11  | 日本     | 大学     |
| 6  | 中国科学院                       | 36  | 中国   | 公的研究機関 | 22 | 北京大学                 | 11  | 中国     | 大学     |
| 7  | ソーック研究所                     | 33  | 米国   | 民間研究機関 | 24 | マウントサイナイ医科大学         | 10  | 米国     | 大学     |
| 8  | スタンフォード大学                   | 25  | 米国   | 大学     | 24 | コロニア大学               | 10  | 米国     | 大学     |
| 9  | バルセロナ再生医療センター               | 23  | スペイン | 公的研究機関 | 24 | 香港大学                 | 10  | 中国     | 大学     |
| 10 | マックス・プランク研究所                | 22  | ドイツ  | 公的研究機関 | 24 | 延世大学                 | 10  | 韓国     | 大学     |
| 11 | ウィスコンシン大学                   | 19  | 米国   | 大学     | 24 | 国立衛生研究所 (NIH)        | 10  | 米国     | 公的研究機関 |
| 12 | ジョンズ・ホプキンス大学                | 18  | 米国   | 大学     | 24 | 国立成育医療研究センター         | 10  | 日本     | 公的研究機関 |
| 13 | 大阪大学                        | 17  | 日本   | 大学     | 24 | 産業技術総合研究所            | 10  | 日本     | 公的研究機関 |
| 13 | 理化学研究所                      | 17  | 日本   | 公的研究機関 | 24 | スローン ケタリング記念がんセンター   | 10  | 米国     | 民間研究機関 |
| 15 | 東京大学                        | 16  | 日本   | 大学     | 32 | ワシントン大学              | 9   | 米国     | 大学     |
| 15 | スクリップス研究所                   | 16  | 米国   | 民間研究機関 | 32 | ケンブリッジ大学             | 9   | 英国     | 大学     |
| 17 | ハノーファー医科大学                  | 14  | ドイツ  | 大学     | 32 | モーグリッジ研究所            | 9   | 米国     | 民間研究機関 |

注1：ホワイトヘッド研究所を含む。  
出所：図2と同じ。

論文掲載上位機関をみると、幹細胞研究のメッカとも云うべき幹細胞研究所を擁するハーバード大学、ヒト ES 細胞作製に初めて成功したトムソン教授の所属するウィスコンシン大学、核移植やマウス ES 細胞研究で有名なケンブリッジ大学など、これまで幹細胞研究や ES 細胞で高い実績を誇る欧米の大学や公的研究機関による活発な iPS 細胞研究と中国科学院を含め中国の大学による研究活動が目立つ。iPS 細胞の本家である日本か

らは、文部科学省の「再生医療の実現化プロジェクト」においてヒト iPS 細胞研究拠点及び個別研究事業に指定されている研究機関（京都大学、慶應義塾大学、東京大学、理化学研究所、大阪大学、成育医療研究センター、産業技術総合研究所）からの投稿が多くみられ、後述する政府による支援政策を含めた関連事業が日本の iPS 細胞研究を強力に推し進めている（表2）。



表3-1 iPS 細胞関連学術論文に見られる難治性疾患研究（疾患モデル）

| 難治性疾患                                           | 研究内容                                                         | 研究機関（国籍）         | ジャーナル名（掲載年）                          |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 筋萎縮性側索硬化症（ALS）                                  | 家族性 ALS 高齢患者から作製された iPS 細胞を運動ニューロンへ分化することに成功                 | ハーバード大学（米国）      | SCIENCE（2008）                        |
| 家族性自律神経障害（FD）                                   | FD 特異的 iPS 細胞から末梢神経を作製し、そのトランスクリプトーム分析と細胞機能アッセイから疾患の病態を解析    | スローンケタリング研究所（米国） | NATURE（2009）                         |
| てんかん                                            | 側頭葉てんかん病態解析における疾患特異的 iPS 細胞の利用                               | カルフォルニア大学（米国）    | EPILEPSY & BEHAVIOR（2009）            |
| 脊髄性筋萎縮症（SMA）                                    | 小児脊髄性筋萎縮症患者の iPS 細胞から運動ニューロンを作製し、遺伝子欠損による細胞死や薬物応答などの病態モデルを再現 | ウィスコンシン大学（米国）    | NATURE（2009）                         |
| 近位脊髄筋萎縮症候群                                      | 疾患特異的 iPS 細胞から誘導された運動ニューロンを用いた薬剤スクリーニング                      | ヴュルツブルク大学（ドイツ）   | NATURE NEUROSCIENCE（2010）            |
| プラダー・ウィリー症候群（PWS） <sup>(1)</sup>                | 疾患特異的 iPS 細胞は、PWS のようなインプリンティング疾患の病態解析に有用                    | 中国科学院（中国）        | J. Biol. Chem.（2010）                 |
| フリードライヒ運動失調（FRDA） <sup>(2)</sup>                | FRDA 特異的 iPS 細胞によるトリプレットリピート病の分子機序解析                         | スクリプス研究所（米国）     | CELL STEM CELL（2010）                 |
| レット症候群 <sup>(3)</sup>                           | 自閉症スペクトラム障害であるレット症候群特異的 iPS 細胞から誘導させた神経の構造と機能障害解析と薬剤評価       | カルフォルニア大学（米国）    | CELL（2010）                           |
| アンジェルマン症候群（AS） <sup>(4)</sup> ／プラダーウィリー症候群（PWS） | 疾患特異的 iPS 細胞は、インプリンティング疾患である AS や PWS の疾患進展解析に有用             | コネチカット大学（米国）     | PNAS（2010）                           |
| QT 延長症候群 1 型                                    | QT 延長症候群 1 型患者の iPS 細胞から心筋細胞を作製し、その電気生理学的特性を解析               | ミュンヘン工科大学（ドイツ）   | New Engl. J Med（2010）                |
| 肝臓の遺伝性代謝疾患                                      | 肝の遺伝的代謝疾患患者 iPS 細胞からの簡便で有効な肝実質細胞への分化誘導法                      | ケンブリッジ大学（英国）     | J. Clin. Invest.（2010）               |
| 神経変性疾患                                          | 神経変性疾患 iPS 細胞からの神経亜細胞の分化誘導、神経変性機序、成人発症型モデル等の議論               | コロンビア大学（米国）      | NATURE NEUROSCIENCE（2010）            |
| レオパード症候群 <sup>(5)</sup>                         | レオパード症候群 iPS 細胞から多段階の分化心筋細胞等を用いた疾患特異的な形態学的特徴と分子情報シグナリングの解析   | マウントサイナイ医科大学（米国） | NATURE（2010）                         |
| 脆弱 X 症候群 <sup>(6)</sup>                         | 脆弱 X 症候群患者由来 iPS 細胞による分化モデル                                  | ハーバード大学（米国）      | CELL STEM CELL（2010）                 |
| ライソソーム蓄積症                                       | ライソソーム蓄積症特異的 iPS 細胞から疾患関連細胞への分化誘導と病態解析と治療法研究の有用性             | ウィスコンシン大学（米国）    | NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY（2010）  |
| 先天性異常角化症（DC） <sup>(7)</sup>                     | DC 患者 iPS 細胞の樹立とテロメア維持機構                                     | ハーバード大学（米国）      | NATURE（2010）                         |
| 血管拡張性失調症（ATM） <sup>(8)</sup>                    | 血管拡張性失調症変異ノックアウト線維芽細胞由来 iPS 細胞のゲノム異常構造                       | 慶應義塾大学（日本）       | Biochem. Biophys. Res. Commun.（2011） |
| ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS） <sup>(9)</sup>    | HGPS 特異的 iPS 細胞から分化誘導した線維芽細胞のプロジェリンの蓄積と早老の病因研究               | ソーック研究所（米国）      | NATURE（2011）                         |
| チモシー症候群 <sup>(10)</sup>                         | チモシー症候群患者 iPS 細胞由来心筋細胞を用いた心臓異常の分子機序の解明と新規治療薬のスクリーニング         | スタンフォード大学（米国）    | NATURE（2011）                         |

注1：プラダー・ウィリー症候群は、筋緊張低下、性腺發育不全、知的障害、肥満を四徴とする症候群。

注2：フリードライヒ運動失調症は、徐々に神経系を冒す遺伝性疾患で、筋肉の衰弱や言語障害や心臓疾患を引き起こす。

注3：レット症候群は自閉症・てんかん・失調性歩行・特有の常同運動（てもみ動作）を特徴とする X 連鎖優性遺伝病である。

注4：アンジェルマン症候群は、重篤な運動発達もしくは精神の遅滞、重篤な言語障害、歩行失調と四肢の振戦等を特徴とする遺伝性疾患である。

注5：レオパード症候群は、多発性の小さな黒子のような皮膚症状、心伝導障害や肺動脈狭窄といった循環器系の症状の他、眼間開離のような顔貌の特徴や外性器異常、感音性難聴が生じる。

注6：脆弱 X 症候群は、精神遅滞・巨大睪丸・染色体検査による脆弱 X 所見を主徴とする奇形症候群である。

注7：先天性角化異常症は、多形皮膚・粘膜萎縮、萎縮爪、口腔内白斑症および骨髄不全を伴う先天性疾患である。

注8：血管拡張性失調症は進行性小脳変性、眼・皮膚の毛細血管拡張、易感染性を主徴とする免疫不全症である。

注9：ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群は、先天的遺伝子異常を原因とする早老症のひとつである。

注10：チモシー症候群は不整脈から突然死を生じる。

出所：図2と同じ。

表3-2 iPS 細胞関連学術論文に見られる難治性疾患研究（細胞移植治療）

| 難治性疾患                             | 研究内容                                                  | 研究機関（国籍）            | ジャーナル名（掲載年）                |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|
| 鎌状赤血球症                            | マウス鎌状赤血球症モデルに対する iPS 細胞由来遺伝子改変造血前駆細胞の治療効果             | アラバマ大学（米国）          | SCIENCE（2007）              |
| パーキンソン病                           | iPS 細胞のドーパミンニューロンへの分化誘導とラットパーキンソンモデルにおける移植効果          | MIT ホワイトヘッド研究所（米国）  | PNAS（2008）                 |
| ファンconi 貧血                        | ファンconi 貧血患者遺伝子正常化 iPS 細胞から分化誘導された造血前駆細胞による細胞移植治療の可能性 | バルセロナ再生医療センター（スペイン） | NATURE（2009）               |
| サラセミア／鎌状赤血球症                      | サラセミアと鎌状赤血球症患者由来 iPS 細胞から分化誘導された造血幹細胞による移植治療の可能性      | カルフォルニア大学（米国）       | PNAS（2009）                 |
| 血友病 A                             | マウス線維芽細胞由来 iPS 細胞から分化誘導された内皮細胞移植のマウス血友病モデルでの効果        | ネバダ癌研究所（米国）         | PNAS（2009）                 |
| 脊髄損傷                              | マウス脊髄損傷モデルにおける iPS 細胞由来神経球の治療効果と造腫瘍性に対する安全性           | 慶應義塾大学（日本）          | PNAS（2010）                 |
| デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）              | ヒト人工染色体を用いて正常ジストロフィン遺伝子を導入した iPS 細胞の細胞移植治療の可能性        | 鳥取大学（日本）            | MOLECULAR THERAPY（2010）    |
| 劣性栄養障害性表皮水疱症（RDEB） <sup>(1)</sup> | 遺伝子正常 RDEB 特異的 iPS 細胞の自家造血幹細胞及び皮膚細胞移植の可能性             | ミネソタ大学（米国）          | J. Invest. Dermatol.（2011） |
| ムコ多糖沈着 I 型（MPS IH） <sup>(2)</sup> | イズロニダーゼ導入 MSP IH 特異的 iPS 細胞による自家造血幹細胞移植の可能性           | ミネソタ大学（米国）          | BLOOD（2011）                |

注 1：劣性栄養障害性表皮水疱症は、軽微な機械的刺激により容易に表皮下水疱やびらんを生じ、皮膚癌を高率に合併する予後不良な皮膚疾患である。

注 2：ムコ多糖沈着 I 型は、 $\alpha$ -L-イズロニダーゼ欠損のためデルマトン硫酸・ヘパラン硫酸などのムコ多糖が蓄積する疾患である。ムコ多糖症のなかでは最も症状が重く、予後不良である。

出所：図 2 と同じ。

#### iPS 細胞関連学術論文にみられる難治性疾患研究

iPS 細胞関連論文の内、難治性疾患を対象とした論文数は、全論文からすると数%にすぎないが、これまでに、疾患特異的 iPS 細胞を病態解析や薬剤評価を目的とした疾患モデルに関する論文 19 報、細胞移植治療に関する論文 9 報が学術雑誌上に発表されている（表 3-1、3-2）。

疾患モデルでは、神経変性疾患（筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症候群、フリードライヒ運動失調）や神経発生発達障害（家族性自律神経障害、プラダー・ウィリー症候群、アンジェルマン症候群、レット症候群）などの難治性神経疾患を対象とした研究が多く認められる。その他の領域として、QT 延長症候群 1 型やチモシー症候群などの心筋疾患、ライソソーム蓄積症や肝の遺伝性疾患（ $\alpha$ 1 アンチトリプシン欠損症、家族性高コレステロール血症、糖原病 I 型）などの代謝性疾患に関する病態研究や薬剤評価が報告されている。

実際、スタンフォード大学の研究グループは、チモシー症候群患者の皮膚細胞から特異的 iPS 細胞を作製後に分化誘導した心筋細胞を用いて、サイクリン依存性キナーゼ 5 特異的阻害であるロスコビチンが本疾患に有効であることを発見している。

また、疾患原因の分子機序の観点からみると、アンジェルマン症候群やプラダー・ウィリー症候群などのインプリンティング<sup>4)</sup> 疾患、フリードライヒ運動失調や脆弱 X 症候群のトリプレットリピート病<sup>5)</sup> やテロメア<sup>6)</sup> 維持機構異常の先天性異常角化症など患者体細胞を初期化する疾患特異的 iPS 細胞の特性を生かした希少難治性疾患が研究対象として挙げられている。

難治性疾患を対象とした細胞移植治療に関する疾患特異的 iPS 細胞研究では、鎌状赤血球症、サラセミア、ファンconi 貧血の遺伝性貧血やデュシェンヌ型筋ジストロフィー、表皮水疱症、ムコ多糖症などの遺伝子疾患に対する研究が日米の大学が

4) ある遺伝子で、父方由来の遺伝子（アレル）と母方由来の遺伝子（アレル）のうち、一方の発現が選択的に抑制される現象のこと。

5) 3 塩基を単位とする縦列反復配列が繰り返し数の増加によって伸長し、そのために発症する一群の遺伝性疾患。

6) 真核生物の染色体の末端部にある構造で染色体末端を保護する役をもつ。

ら論文発表されている。いずれの治療戦略も、患者由来体細胞の原因遺伝子を細胞生物学的手法によって正常化させた後にiPS細胞を作製し、分化誘導した目的細胞を移植する方法論を採用している。それ以外では、慶應義塾大学の岡野栄之教授らによって研究が推し進められているiPS細胞由来ニューロスフェアを用いた脊髄損傷治療に関する論文が報告されている。いずれにしても、疾患特異的iPS細胞による細胞移植治療が臨床に応用されるには、冒頭にも述べたように、iPS細胞作製の標準化、分化誘導された細胞の安全性を含む品質保証や再現性の確保に加え、iPS細胞の大量培養装置、目的分化細胞の精密分離装置などの関連技術の開発やiPS細胞バンクの整備等が必要である。

#### 日本政府によるiPS細胞研究支援策

iPS細胞研究に対して日本政府は、異例の早い対応をみせた。2007年11月20日に、山中教授らによるヒト皮膚細胞からiPS細胞作製の成功が報じられたわずか1ヶ月後の同年12月22日には、iPS細胞研究を日本全体で戦略的に推進する「iPS細胞研究等の加速に向けた総合戦略」が策定されている。2009年1月20日に提出された総合戦略の改訂版には、幹細胞・再生医学研究の振興方策を検討する「幹細胞・再生医学戦略作業部」の設置、日本全体の研究推進体制の確立と支援を図る「iPS

細胞等研究ネットワーク」の構築、中核的研究組織整備の一環としての「iPS細胞研究センター（京都大学）」の設置、産学官連携を含めたiPS細胞研究の推進と社会還元に関する取り組み、iPS細胞に関する知財の管理・活用体制の整備等が盛り込まれている。

政府によるiPS細胞研究の推進事業をみると、文部科学省と経済産業省の研究支援事業（表4）や文部科学省と厚生労働省の科学研究費補助金事業に疾患特異的iPS細胞による病態解析と創薬研究の基盤技術に関する研究課題が採り上げられている。その他にも、先端医療開発特区（スーパー特区）の「iPS細胞医療応用加速化プロジェクト」において、産学連携の下にiPS細胞技術を用いた新薬の毒性試験系の開発、疾患特異的iPS細胞を活用した創薬研究が成果実現ロードマップに示されている<sup>7)</sup>。また、京都大学では、iPS細胞研究の産業界との連携を探るために「iPS細胞研究産業応用懇話会」を開催している。このように疾患特異的iPS細胞を用いた病態研究や創薬基盤技術開発に向けた産官学の連携体制は整いつつある。

#### iPS細胞関連研究における科学研究費補助金事業

iPS細胞関連研究に関する文部科学省と厚生労働省の科学研究費補助金事業（科研費）の全体像をみると、2006年度から2011年度（2011年8月現在）までに文部科学省科研費に採択された研究課

表4 文部科学省と経済産業省の主なiPS細胞研究支援事業における疾患特異的iPS細胞研究

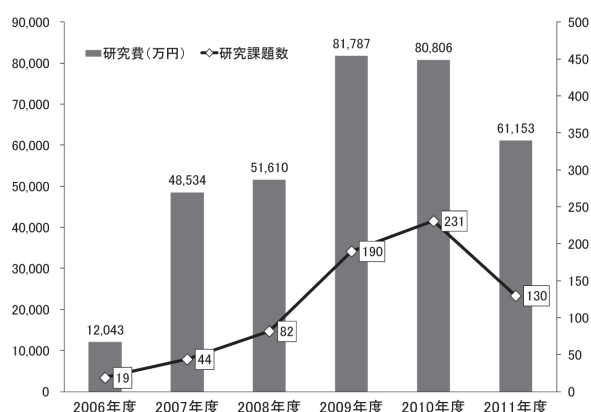
| 研究推進事業                  | 所轄省庁        | 病態解析／創薬研究の基盤技術に関する研究内容                                                                                                                                                           |
|-------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 再生医療の実現化プロジェクトⅡ期        | 文部科学省       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• iPS細胞の標準化、分化誘導細胞の特性、品質や純度に関する技術開発</li> <li>• 難病や生活習慣病等の治療</li> <li>• 研究用幹細胞バンク整備</li> </ul>                                             |
| 戦略的創造研究推進事業             | 文部科学省(JST)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 疾患モデル細胞の構築による疾患発症機構の解明</li> <li>• 新規治療戦略、疾患の早期発見などの革新的医療に資する基盤技術の構築</li> </ul>                                                          |
| 戦略的イノベーション創出推進事業(S-イノベ) | 文部科学省(JST)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• iPS細胞由来ヒト肝幹細胞ライブラリーの構築によるファーマコセロミクス基盤技術開発</li> <li>• 創薬・毒性試験と再生医療のためのヒトES/iPS細胞由来眼組織をモデルとする高品質細胞調製・利用技術の遺伝子・細胞操作を駆使したシステムの開発</li> </ul> |
| ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発       | 経済産業省(NEDO) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ヒトiPS細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発</li> </ul>                                                                                              |

出所：各省庁ホームページから作成。

7) iPS細胞医療応用加速化プロジェクトでは、「再生医療の実現化プロジェクト」の研究拠点（京都大学、東京大学、慶應義塾大学、理化学研究所）などと国内大手企業（武田薬品工業、アステラス製薬、島津製作所）との産学連携体制が構築されている。

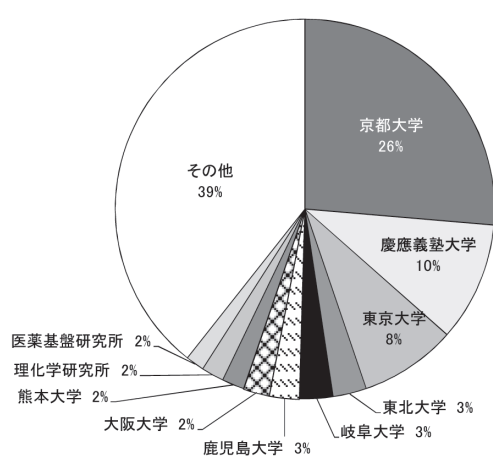


図4 文科省科研費における採択数と研究費



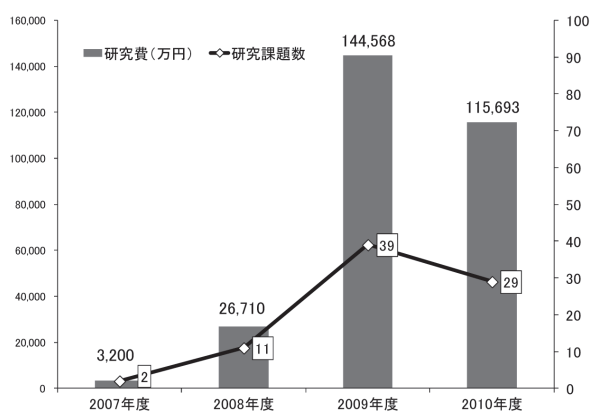
出所：文部科学省科学研究費補助金データベースをもとに、「iPS細胞」をキーワードとして検索（2011年8月現在）。

図5 文科省科研費に採択された上位研究機関



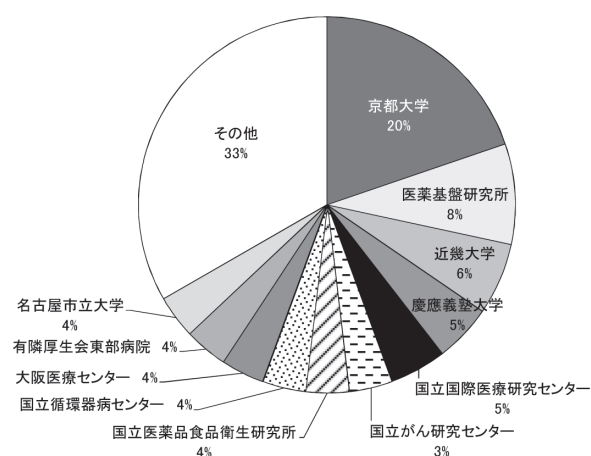
出所：図4と同じ。

図6 厚生省科研費における採択数と研究費



出所：厚生労働科学研究成果データベースをもとに、「iPS細胞」をキーワードとして検索（2011年8月現在）。

図7 厚生省科研費に採択された上位研究機関



出所：図6と同じ。

題数は315件(研究期間が複数年度に亘るものもある)、助成金の総額は約33億5千万円である(図4)。採択数では、京都大学、慶應義塾大学、東京大学とここでも「再生医療の実現化プロジェクト」の研究拠点が上位を占めている(図5)。厚生労働省の科研費は、2009年度から急増し、2010年度までの総額は約29億円、採択数は81件に上る(図6)。採択数の多い研究機関には、京都大学等の大学に加え、国立の研究機関や医療センターなどが上位に挙がっており、iPS細胞の医療応用を目指した研究に資金が投入されている(図7)。

#### 科学研究費補助金事業にみられる難治性疾患研究

文部科学省と厚生労働省科研費補助金事業で採択された疾患特異的iPS細胞研究が対象とする難

治性疾患を表5にまとめた。この表から、iPS細胞が発明されて数年にもかかわらず、多岐の難治性疾患が研究の対象とされており、疾患特異的iPS細胞が難治性疾患の病態解明や治療法の開発に如何に期待されているかが分かる。

難治性疾患研究の対象として最も多い対象疾患群である神経・筋疾患には、パーキンソン病や脊髄小脳変性症のように罹患組織から細胞を非侵襲的に採取することが不可能な疾患やALSや脊髄性筋萎縮症のように、疾患細胞である運動ニューロンを採取できたとしても大半の細胞が変性ないし死滅しており、十分な機能解析が出来ない疾患などが多く含まれている。疾患特異的iPS細胞は、患者から非侵襲的方法で採取した体細胞を初期化後に目的とする分化誘導細胞を大量に得ることが



表5 文科省及び厚生労働省科研費助成事業に採択された疾患特異的 iPS 細胞研究が対象とする難治性疾患

| 疾患群        | 疾患名                          | 疾患特異的iPS細胞の利用法 |      |
|------------|------------------------------|----------------|------|
|            |                              | 疾患モデル          | 細胞移植 |
| 血液系疾患      | 原発性骨髄線維症                     | ○              |      |
|            | 血友病                          |                | ○    |
|            | 難治性小児骨髄異形成症候群                | ○              |      |
|            | 先天性骨髄不全症候群／シュバツハマン・ダイヤモンド症候群 | ○○             |      |
|            | 血液貪食症候群                      | ○              |      |
|            | ファンconi貧血（類縁疾患を含む）           |                | ●    |
| 免疫系疾患      | クリオピリン関連周期性発熱症候群（CINCA 症候群）  | ○○○●●          |      |
|            | 高IgD 症候群                     | ●              |      |
|            | 毛細血管拡張性運動失調症                 |                | ○    |
|            | 遺伝性好中球減少症（HAX1異常症）           | ●              |      |
| 代謝系疾患      | 脂肪委縮性糖尿病                     | ○              | ○    |
| 神経・筋疾患     | デュシェンヌ型ジストロフィー症              |                | ○    |
|            | アルツハイマー病                     | ○              |      |
|            | クラッペ病                        | ○              |      |
|            | パーキンソン病（類縁疾患を含む）             | ○○●●           | ○    |
|            | 筋委縮性側索硬化症                    | ○○●●●          |      |
|            | ベルオキシソーム欠損症                  | ○              |      |
|            | レット症候群                       | ○○             | ○    |
|            | 筋ジストロフィー                     | ○              |      |
|            | ペリツェウス・メルツバツハー病              | ○              |      |
|            | ライソゾーム病                      | ●              |      |
|            | 先天性大脳白質形成不全症                 | ●              |      |
|            | 発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ              | ●              |      |
|            | 脊髄小脳変性症                      | ●              |      |
|            | 脊髄性筋委縮症                      | ●              |      |
|            | 大脳皮質基底核変性症                   | ●              |      |
|            | 難治性てんかん                      | ●              |      |
| 精神疾患       | 統合失調症                        | ○○             |      |
| 視覚系疾患      | 網膜色素変性                       |                | ○    |
|            | 網膜変性疾患                       | ○●             |      |
|            | 緑内障                          | ○              |      |
|            | 先天性難治性網膜・視神経障害               | ●              |      |
| 聴覚・平衡機能系疾患 | 遺伝性難聴                        |                | ○    |
|            | 前庭水管拡大症                      | ○              |      |
| 循環器系疾患     | 肥大型心筋症                       | ○●             |      |
|            | 心筋症                          | ●              |      |
| 呼吸器系疾患     | 慢性閉塞性肺疾患                     | ○              |      |
|            | 肺高血圧症                        | ●              |      |
|            | 難治性呼吸器疾患                     | ○              |      |
| 消化器系疾患     | ヒルシュスブルング病                   | ○              |      |
|            | 唾液分泌障害                       | ○              |      |
| 骨・関節系疾患    | 低フォスファターゼ症                   | ●              |      |
|            | 難治性骨軟骨疾患                     | ●              |      |
|            | 低身長症                         | ●              |      |
| 腎・泌尿器系疾患   | 多発性嚢胞腎                       | ●              |      |
| 癌・感染症      | 小児難治性肉腫                      | ○              |      |
|            | レトロウイルス感染症                   | ○              |      |
| その他の疾患     | ダウン症候群                       | ○○             |      |
|            | 先天性遺伝性疾患                     | ○              |      |
|            | チャージ症候群                      | ●              |      |
|            | ヴァーター症候群                     | ●              |      |

○：文部科学省科研費、●：厚生労働省科研費

出所：文部科学省科学研究費補助金データベース及び厚生労働科学研究成果データベースをもとに、“iPS細胞”をキーワードとして検索後、難治性疾患に関する研究課題を抽出。

できるので上述したような神経・筋疾患の病態解析にとって特に有効な手法といえる。また、発症年齢の異なる複数の特異的 iPS 細胞が作製できれば、aging subtraction 法などによって詳細な疾患発症機序の解明や原因遺伝子の特定も可能なる。更に、このような細胞を用いて、臨床同様な転機をとる疾患モデル系が構築出来れば、神経・筋疾患を始めとする難治性疾患に対する早期診断法や画期的な治療薬の開発が期待される。

神経・筋疾患の個々の難治性疾患をみると、パーキンソン病研究では、患者 iPS 細胞から分化させたドーパミン神経の純化と機能解析、家族性パーキンソン患者由来の iPS 細胞を用いた病態解析が慶應義塾大学などによって実施されている。ALS に対する研究では、京都大学によって患者 iPS 細胞由来アストロサイトを用いた非自律性運動ニューロン変性の解明が研究課題として挙がっている。また、名古屋大学医学部の祖父江教授らによる ALS の画期的診断・治療法に関する研究が、厚生労働省の疾病・障害対策研究分野の難治性疾患克服研究として採択されている。レット症候群は、X 染色体上に存在する MECP2 遺伝子の突然変異によって引き起こされる進行性の神経疾患である。発症率は、女兒 1 万人から 2 万人に 1 人といわれている。iPS 細胞を用いたレット症候群の病態解明と移植再生治療法の開発が久留米大学によって実施されている。アルツハイマー病を対象とした iPS 細胞研究では、慶應義塾大学の岡野栄之教授のグループによって、前脳型コリン作動性ニューロンの分化制御の解明が進められている<sup>8)</sup>。

免疫系疾患では、希少難治性疾患である遺伝性周期性発熱症候群が採り上げられている。CINCA 症候群は、クリオピリン関連周期性発熱症候群<sup>9)</sup>の一つで新生児期発症多臓器系炎症性疾患とも呼ばれる非常に希な (100 万人に 1 人) 遺伝性疾患で

ある。高 IgD 症候群も、超希少な遺伝性周期性発熱症候群である。メバロン酸キナーゼ遺伝子の変異が疾患原因として知られているが、発症機序は不明のままである。疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝性の周期性発熱症候群研究は、原発性免疫不全症候群である HAX1 異常症も含め、京都大学 iPS 細胞研究所の中畑龍俊教授を中心とした研究グループによって推し進められている<sup>10)</sup>。

血液系疾患では、疾患特異的 iPS 細胞を用いた先天性骨髄不全症候群の病因・病態解明と治療法の開発が東京大学で研究中である。先天性骨髄不全症候群のひとつであるシュバツハマン・ダイヤモンド症候群は、骨髄不全と腺外分泌異常を主症状とし、骨髄異形成症候群から白血病に移行するリスクが高い。その原因遺伝子 SBDS は、リボソーム構成分子やリボソームの成熟に重要な分子をコードする遺伝子であることが明らかにされているが、その詳細な発症機構は不明である。京都大学医学部小児科の研究グループは、iPS 細胞による本疾患の発症機構と治療基盤に関する研究を実施している。先天性骨髄不全症候群の中でも最も頻度の高い疾患であるファンconi 貧血は、骨髄不全による血球減少の他、皮膚色素沈着、低身長、特徴的な顔貌など様々な症状を呈する。本疾患の疾患特異的 iPS による細胞移植研究の一環として、東海大学によって生体試料の採取と系統的な検体保存体制の整備が進められている。

代謝性疾患では、治療が極めて難しいとされる脂肪蓄積性糖尿病が研究対象となっている。この病気は、先天的あるいは後天的に脂肪組織が全身あるいは部分的に欠落、萎縮することで様々な症状を引き起こす。京都大学において、ヒト iPS 細胞による脂肪萎縮症に対する脂肪細胞再生研究が脂肪萎縮症ヌードマウスを用いて検討されている。

視覚系疾患では、疾患特異的 iPS 細胞による網

8) 最近、慶應義塾大学医学部神経内科の研究グループは、同生理学教室との共同研究でアルツハイマー病患者由来 iPS 細胞からベータアミロイドが通常の約 2 倍産生される神経細胞の誘導に成功している。

9) クリオピリン関連周期性発熱症候群は、「家族性寒冷自己症候群」、「マックス・ウェルズ症候群」と「新生児発症多臓器系炎症性疾患」の総称で、インターロイキン-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) の過剰産生によって慢性的な炎症反応や進行性の組織障害が引き起こされる。2011 年 1 月、ヒト IL-1 $\beta$  のモノクローナル抗体であるカナキヌマブがクリオピリン関連周期性発熱症候群の治療薬として国内で初めて承認されている。

10) 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「疾患特異的 iPS 細胞を用いた難治性疾患の画期的診断・治療法の実現に関する研究」平成 21 年度総括・分担研究報告書を参照。

膜色素変性の細胞移植と遺伝子診断に関する研究が理化学研究所によって、網膜変性疾患の病態解明が慶應義塾大学によって、網膜異形成の診断と治療に関する研究が防衛医科大学によって実施されている。

肥大型心筋症は、明らかな原因がないにもかかわらず、局在性の心筋肥大を起こす難治性疾患である。本疾患の患者由来 iPS 細胞を用いた病態解析が慶應義塾大学において、新しい診断法の確立が国立循環器病センターによって研究されている。

その他、ミエリンの主構成脂質であるガラクトシルセレブロシドを分解するリソソーム酵素であるガラクトセレブロシターゼの欠損により引き起こされる遺伝性脳白質変性症であるクラッペ病、乳児期に出現する眼振と頭部の振戦を特徴とする X 連鎖劣性遺伝病のペリツェウス・メルツバッハー病、消化管の蠕動運動を司る神経叢の先天性欠損によって新生児・乳児期より腸管拡張・腸閉塞像を呈するヒルシュスプルング病、視覚聴覚の二重障害を呈する先天性疾患であるチャージ病や多系統にわたる先天異常疾患のヴァーター病など、これまでの医学研究では、解明が不可能な希少難治性疾患が疾患特異的 iPS 細胞による研究対象として科研費補助金事業に採択されている。

#### 製薬企業による疾患特異的 iPS 細胞研究

ここまで、疾患特異的 iPS 細胞を用いた難治性疾患に対する病態研究や創薬研究を学術論文投稿と日本政府の科研費補助金事業の採択研究課題からみてきたが、その研究主体はアカデミアが中心である<sup>11)</sup>。製薬企業が創薬ツールとして iPS 技術に高い関心を持っていることは、2008年にファイザー社が「再生医療」に特化した新たな研究ユニットである「ファイザー・リジェネレイティブメディシン」を設立したこと、京都大学山中教授等の iPS 細胞に係る知的財産の管理と国内外企業に対してライセンス活動を実施している iPS アカデミアジャパン株式会社が国内の企業数社とライセンス実施許諾契約を交わしていることや本年 4 月

に京都大学 iPS 細胞研究所と大日本住友製薬が難治性希少疾患新規治療法の創成に関する共同研究契約を締結したことなどからも窺い知れるが、iPS 細胞を用いた創薬研究は緒に就いたばかりであり、製薬企業による具体的成果が顕在化するまでには、今しばらくの時間を要するであろう。

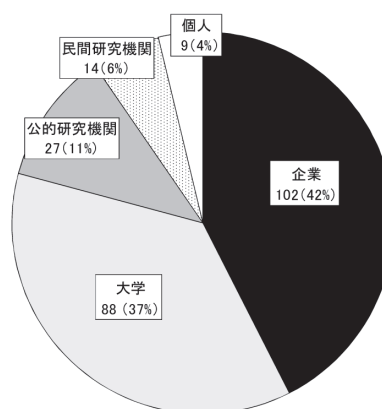
#### バイオベンチャー企業による iPS 細胞研究

最後に、iPS 細胞関連特許出願や各種関連情報から、バイオベンチャーによる iPS 細胞研究活動の実態をみてみよう。

文部科学省 iPS 細胞等研究ネットワークの特許データベースを用いて iPS 細胞関連特許を検索すると 230 件の国際出願特許が抽出される (2011 年 7 月 28 日公開段階)。国別の特許数は、米国が 131 件、日本 29 件、英国 16 件、ドイツとカナダ 11 件と続く。出願人の内訳をみると企業からの出願数は全体の 42% を占め、大学からの出願数を上回っている (図 8)。企業の上位出願人には、iPS 細胞や ES 細胞を含む幹細胞、再生医療関連に特化している米国バイオベンチャーが多く顔を出している (表 6)。

iPS 細胞関連技術の実用化を目指す主なバイオベンチャーは、技術内容や開発パイプラインから支援型と創薬型に大別できる (表 7)。支援型には、ヒト iPS 細胞由来分化心筋細胞と肝細胞 (iCell) を薬剤スクリーニング用として提供している Cel-

図 8 iPS 細胞関連国際特許出願人の所属



出所：文部科学省 iPS 細胞等研究ネットワークの特許データベースをもとに作成。

11) 企業単独ないし大学等との共著を含めた iPS 細胞関連学術論文数は 69 報認められるが、その数は全体の 6% であり、難治性疾患に関する論文は皆無である。



表6 iPS細胞関連国際特許の上位出願人

| 順位 | 出願人                       | 出願数 | 国籍     | 所属     |
|----|---------------------------|-----|--------|--------|
| 1  | 京都大学                      | 15  | 日本     | 大学     |
| 2  | カリフォルニア大学 <sup>(1)</sup>  | 10  | 米国     | 大学     |
| 3  | ホワイトヘッド研究所 <sup>(2)</sup> | 7   | 米国     | 大学     |
| 4  | アドバンスドセルテクノロジー            | 6   | 米国     | 企業     |
| 5  | セルラーダイナミックス               | 6   | 米国     | 企業     |
| 6  | イピリアン                     | 6   | 米国     | 企業     |
| 7  | プライムジェン                   | 6   | 米国     | 企業     |
| 8  | ハーバード大学                   | 5   | 米国     | 大学     |
| 9  | ニューボテンシャル                 | 5   | 米国     | 企業     |
| 10 | 慶應義塾大学                    | 5   | 日本     | 大学     |
| 11 | ソーク研究所                    | 4   | 米国     | 民間研究機関 |
| 12 | 理化学研究所                    | 4   | 日本     | 公的研究機関 |
| 13 | シンガポール科学技術研究庁             | 4   | シンガポール | 公的研究機関 |
| 14 | マサチューセッツ大学 (Umass)        | 3   | 米国     | 大学     |
| 15 | ケンブリッジ大学                  | 3   | 英国     | 大学     |
| 16 | 国立医学研究機構                  | 3   | フランス   | 公的研究機関 |
| 17 | オーストラリア幹細胞センター            | 3   | 豪州     | 公的研究機関 |
| 18 | ブレサゲン                     | 3   | 豪州     | 企業     |

注1：グラッドストーン研究所を含む。

注2：マサチューセッツ工科大学の外郭研究所。

出所：図8と同じ。

lular Dynamics 社、幹細胞ベースの薬剤評価系であるヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (Cor4U) を商品化している Axiogenesis 社や内胚葉系細胞への分化能が高い羊膜細胞由来 iPS 細胞を薬剤スクリーニング系として開発している NuPotential 社などが挙げられる。日本においても iPS 細胞由来心筋細胞やドーパミン作動性神経細胞を創薬ツールとして提供しているリプロセルや iPS 細胞作製用ベクターを開発しているタカラバイオとディナベックなど、iPS アカデミアジャパンから iPS 細胞技術特許のライセンスを受けたバイオベンチャーが iPS 細胞の創薬研究支援事業を展開している。

創薬型の iPierian 社は、同社保有の iPS 細胞特

許<sup>12)</sup>を京都大学に譲渡すると共に、京都大学が保有する iPS 細胞製造に関する基本特許の非独占的なライセンスを受けている。同社は、自社の iPS 細胞技術による薬剤探索技術を用いて ALS、脊髄性筋萎縮症、パーキンソン病や石灰化大動脈弁膜疾患といった難治性疾患を対象とした薬剤開発を大学や民間研究機関と実施している<sup>13)</sup>。また、同社の科学諮問委員会は、ハーバード幹細胞研究所、グラッドストーン研究所などの幹細胞研究で著名な研究機関の研究者で構成されている。同じく創薬型である Fate Therapeutics 社<sup>14)</sup>は、幹細胞の運命 (fate) 経路を調整する医薬品の創製や iPS 細胞技術を含む幹細胞を用いた細胞移植と薬剤探索をプラットフォーム技術として保有している。主な研究対象疾患は、血液疾患、転移がん、外傷や神経変性疾患である。同社で最も開発が進んでいる FT1050 は、造血幹細胞の移植後の定着を高める作用を有しており、現在、ダナ・ファーマー癌研究所およびマサチューセッツ総合病院で臨床試験が実施されている。

## iPS 細胞研究と希少難治性疾患イノベーション

日本の大学等による iPS 細胞研究は、米国とともに世界をリードしている。iPS 細胞研究の実用化に向けた動きも活発化している。政府の iPS 細胞研究ロードマップ策定による具体的な目標設定と研究支援策、先端医療開発特区にみられるような製薬企業とアカデミアとの産学連携、米国と比較してやや脆弱ではあるが iPS 細胞研究に特化したバイオベンチャーの設立に加え、最近の医療機器や製薬企業等による再生医療の早期実用化を目指した再生医療イノベーションフォーラムの設立や非営利団体である京都大学による日米欧における iPS 細胞技術に関する基本特許の取得など、日本における iPS 細胞の産業化に向けた環境は整備されつつある。

iPS 細胞は、これまで病態解明が進まなかった

12) 今回、京都大学が iPierian 社から取得した特許は、バイエル薬品株式会社神戸リサーチセンターの研究から生まれたもので、2008年に独国バイエル社から iPierian 社の前身である iZumi Bio, Inc. に譲渡されたものである。

13) それぞれの共同研究先は、ALS がジョーンズ・ホプキンス大学、脊髄性筋萎縮症がケルン大学、パーキンソン病はカリフォルニア州のパロアルトにあるパーキンソン研究所、石灰化大動脈弁膜疾患はグラッドストーン研究所である。

14) 武田薬品工業は、100%子会社である武田ベンチャー投資株式会社を通じ Fate Therapeutics 社に株式投資している。



表7 iPS細胞関連技術の実用化を目指す主なバイオベンチャー

| 企業名               | 国籍     | iPS細胞関連技術                                           | 製品／開発パイプライン／標的疾患等                                                                                                                   | タイプ |
|-------------------|--------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| iPierian          | 米国     | iPS細胞技術を用いた薬剤探索技術                                   | (標的疾患)<br>・脊髄性筋萎縮症<br>・筋委縮性側索硬化症<br>・パーキンソン病<br>・代謝性疾患                                                                              | 創薬型 |
| Cellular Dynamics | 米国     | 基礎研究及び薬剤スクリーニング用ヒト iPS細胞由来分化誘導細胞 (iCell®) の提供       | ・iCell® 心筋細胞 (薬剤の効力、毒性を評価)<br>・iCell® 肝細胞 (肝での薬物代謝、薬物輸送の解析)<br>その他の細胞として神経細胞、血管内皮細胞、造血幹細胞                                           | 支援型 |
| Fate Therapeutics | 米国     | ・細胞の分化を調節する幹細胞技術 (癌細胞の分化誘導療法)<br>・iPS細胞技術を用いた薬剤探索技術 | 幹細胞調整薬 FT1050 (P I b)                                                                                                               | 創薬型 |
| Axiogenesis       | ドイツ    | ・マウス ES細胞技術<br>・幹細胞ベースの薬剤評価                         | ・マウス心筋細胞 (Cor. At®)、マウス平滑筋細胞 (Smac. 4M®)、マウス内皮細胞 (Endo. 4M®)<br>・Cor4U® (ヒト iPS細胞由来心筋細胞)<br>・CM-Clinical Modeling® (薬剤評価プラットフォーム技術) | 支援型 |
| Ectycell          | フランス   | iPS細胞技術 (iPS細胞ライブラリーによる薬剤のハイスループットスクリーニング)          | クリーン iPS細胞の開発                                                                                                                       | 支援型 |
| Cellartis         | スウェーデン | iPS細胞技術を用いた薬剤探索                                     | ヒト ES細胞由来心筋細胞、肝細胞 (hES-HEP™)、間葉系前駆細胞 (hES-MP™)                                                                                      | 支援型 |
| NuPotential       | 米国     | エピジェネティクス・細胞初期化による薬剤探索技術 (エピドラッグの探索)                | 初期化 AdiPS細胞ライン                                                                                                                      | 支援型 |
| リプロセル             | 日本     | iPS細胞創薬支援技術                                         | ・ヒト iPS細胞由来の凍結心筋細胞<br>・ヒトのドーパミン作動性神経細胞                                                                                              | 支援型 |
| タカラバイオ            | 日本     | iPS細胞作製ベクター                                         | ・Human iPS Cell Generation® All-in-One Vector<br>・Human iPS Cell Generation® Vector Set                                             | 支援型 |
| ディナベック            | 日本     | センダイウイルスベクターを用いた iPS細胞の作製                           | センダイウイルスベクター                                                                                                                        | 支援型 |

出所：各社ホームページから作成。

希少難治性疾患研究にとって画期的な方法論を提供する。現在、日本の大学等が研究対象としている希少難治性疾患は、iPS細胞が発見されて数年にも拘らず、多岐の疾患にわたっている。今後、大学等による iPS細胞研究が更に加速されれば、より多くの疾患に対する病態の解明が進み、疾患原因遺伝子や治療標的分子の同定など希少難治性疾患に対する医薬研究は大きく前進するであろう。

最新のサイエンスに基づく iPS細胞研究の成果を医薬品としていち早く希少難治性疾患患者に届けるためには、アカデミアと製薬企業による実用化研究が不可欠である。その為には、アカデミアによる疾患特異的 iPS細胞を用いた希少難治性疾患に対する基礎研究と製薬企業の創薬科学が融合した共創的研究の場の構築や政府による希少難治性疾患研究の実用化を見据えた研究振興策等が必要である。更に、製薬企業による希少難治性疾患

用医薬品の開発を促進するには、希少難治性疾患用医薬品開発にインセンティブが働く新たな創薬ビジネスモデルの構築も重要である。イノベーションに見合った薬価、柔軟な承認条件の運用やオーファン医薬品指定条件の見直しなど、官民一体となった希少難治性疾患用医薬品に関する制度改革の進展が求められる。

#### 【参考図書】

- (1) 菱山豊「ライフサイエンス政策の現在」(2010年) 勁草書房
- (2) 八代嘉美「iPS細胞」(2008年) 平凡社
- (3) 岡野栄之「ほんとうにすごいiPS細胞」(2009年) 講談社
- (4) 朝日新聞大阪本社科学医療グループ「iPS細胞とはなにか」(2011年) 講談社

## 結核・マラリアワクチンの研究開発動向 ー進展する研究開発の背景を探るー

医薬産業政策研究所 主任研究員 吉田一郎

ワクチンは、費用対効果に優れ、薬剤耐性菌の出現の懸念もない、感染症に対抗する最も有効な医療介入手段の一つである。新型インフルエンザや鳥インフルエンザなどの新興感染症の対抗策としてワクチンへの期待は大きく、バイオテロなどの国家安全保障上の観点からも重要視されている。また、グローバルヘルスへの貢献においても重要な位置づけにあり、GAVI アライアンス（ワクチン予防接種世界同盟）によって途上国の乳幼児に予防接種が進められている。

感染症対策においてワクチンは極めて重要な対抗手段ではあるが、世界三大感染症と言われるHIV、マラリア、結核に対する有効なワクチンは生まれていない。結核ワクチン BCG は乳幼児の結核性髄膜炎や粟粒結核などの発病および重症化に関しては高い予防効果があるものの、成人の肺結核への効果は限定的とされている<sup>1)</sup>。BCG の発明以来90年が経過しようとするが、未だ新しい結核ワクチンは上市されていない。マラリアも数十年に及ぶワクチンの研究開発の努力にもかかわらず製品として結実していない。

地球規模の課題として認識されているこれら三大感染症のワクチン開発の意義は甚だ大きい。再興感染症であり「顧みられない疾病」でもある結核・マラリアを取り上げ、国や企業や公的機関が、どのようにこの課題に立ち向かっているかを調査した。本稿では、ワクチン研究開発の動向とそこ

に関わる支援組織の活動について述べる。

### 結核・マラリアワクチンの開発上の課題

結核の既感染者は20億人とも言われ、2008年の発症者数は930万人、死亡者数180万人と推計されている<sup>2)</sup>。このうち HIV との共感染による死者が40万人、多剤耐性結核によるものが44万人とされる<sup>3)</sup>。同年、マラリアは2億4,300万人が感染者し、86万人が命を落としたとされ、そのうち90%は5歳以下の乳幼児である<sup>2)</sup>。有効な予防法であるワクチンの開発が待ち望まれて久しい。

結核やマラリアのワクチン開発が非常に困難であるのは、これらの病原体が巧みに人の免疫系を逃れる手段を持っていることに起因する。結核菌は、主に肺胞のマクロファージ細胞内で生き延び、増殖する細胞内寄生細菌であり、マクロファージ内の免疫情報機構を破壊することで、宿主からの攻撃を免れることができる。感染者の約5%は、マクロファージ細胞内に何十年も潜伏し、宿主の免疫能力が弱まった時に再燃する<sup>4)</sup>。

マラリアは、一度の感染では免疫を獲得できない。流行地域の人々は幼児期に何度も感染を繰り返し、ようやく免疫を獲得することができる。これは、抗原遺伝子の多型、免疫応答の弱い抗原性、デコイ抗原の放出、感染による宿主免疫を低下させる作用など、マラリアが巧妙で多彩な宿主防御免疫回避機構を有するためである<sup>5)</sup>。

1) M. Okada, *Jpn. J. Clin. Immunol.*, 31 (5) 356-368, 2008.

2) United Nations: *The Millennium development Goal Report 2010*.

3) WHO Report: *Global Tuberculosis Control 2010*.

4) 永田 年、小出幸夫 日本細菌学雑誌 65 (2) 309-324, 2010.

5) T. Tougan et al., *Drug Delivery System* 25-1 37-45, 2010.

こうした病原体自体の特性が、ワクチン開発に高いハードルであることに加え、ワクチン開発には大規模臨床試験が求められ、多くの被験者、高額のコストと長い時間を必要とする。例えば、現在、フェーズⅢ治験中の熱帯熱マラリアのワクチン RTS, S/AS01の場合、アフリカ7ヵ国で16,000名の乳幼児を対象としている。結核ワクチンのフェーズⅢ試験においても10,000人以上の治験者の登録と7年以上にわたる大規模コホート試験が必要とされている。ロールバック・マラリア・パートナーシップの推計<sup>6)</sup>によれば、一つの第二世代熱帯熱マラリアワクチン開発には、17年の歳月と10億米ドルのコストが必要と推定されている。

## ワクチン研究開発の支援組織

患者さんの多くが途上国の人々である結核やマ

ラリアのワクチン開発は、私的企業が単独で開発するにはリスクが高すぎることから、政府機関などの公的機関、財団あるいは官民連携組織による技術および資金面の支援を必要とする。表1に結核およびマラリアのワクチン開発支援組織をまとめた。

ワクチンの研究開発を密接に支援する製品開発パートナーシップ（PDPs: Product Development Partnerships）には、結核ワクチン、マラリアワクチンそれぞれに、本拠地を米国と欧州とする2つの組織が存在する。このうち欧州のTuBerculosis Vaccine Initiative (TBVI) と European Vaccine Initiative (EVI) は、欧州－グローバル間の共同研究の推進からワクチン臨床開発の支援まで、幅広く活動しているが、その対象は主に欧州の研究機関が関わるプロジェクトである。これに対し、

表1 結核・マラリアワクチンの研究開発を支援する組織

| 製品開発パートナーシップ (Product Development Partnerships: PDPs) |                                                                                 |                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 〈結核〉                                                  |                                                                                 |                                                                                                                                                                    |
| 2003年                                                 | Aeras Global TB Vaccine Foundation (Aeras) 米国                                   | 2003年に世界で唯一の結核ワクチン研究・開発推進組織として設立。自らも候補ワクチンを開発するとともに、各国研究機関のワクチン開発を技術・資金面で支援。最大のドナーは Bill & Melinda Gates 財団。                                                       |
| 2008年                                                 | TuBerculosis Vaccine Initiative (TBVI) EU (オランダ)                                | 結核ワクチンプロジェクトを加速推進するため、欧州研究枠組み計画 (FPs) の支援とは別枠で、ワクチン開発を技術・資金面から支援する。EC が最大の資金提供者。                                                                                   |
| 〈マラリア〉                                                |                                                                                 |                                                                                                                                                                    |
| 1999年                                                 | PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI) 米国                                        | Bill & Melinda Gates財団の助成をきっかけに、途上国で使用可能なマラリアワクチン開発の促進を目的として発足。非営利団体PATHにおいて設立。最大のドナーは Bill & Melinda Gates 財団。                                                    |
| 2009年                                                 | European Vaccine Initiative (EVI) EU (ドイツ)                                      | 有効性に優れ安価でアクセス可能なワクチン開発を目的とし、特に、第6次欧州研究枠組み計画 (FP6) が助成したワクチンプロジェクトの追加支援に注力。旧名称は1998年設立の European Malaria vaccine initiative (EMVI)。運営形態を欧州経済利益団体とし、ドイツに本部を移して再スタート。 |
| 臨床試験研究パートナーシップ                                        |                                                                                 |                                                                                                                                                                    |
| 〈結核・マラリア・HIV/AIDS〉                                    |                                                                                 |                                                                                                                                                                    |
| 2003年                                                 | European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) EU (オランダ) | サブサハラでのフェーズⅡ～Ⅲの臨床試験施設を整備することで、世界三大感染症の薬、ワクチン等の開発を加速することを目的とする。EU14ヶ国、スイス、ノルウェーとサブサハラアフリカ47ヶ国間とのパートナーシップ。EC が最大の資金提供者                                               |
| 〈結核〉                                                  |                                                                                 |                                                                                                                                                                    |
| 2001年                                                 | South African Tuberculosis Vaccine Initiative (SATVI) 南アフリカ                     | 南アフリカケープタウン大学内に2001年設立された。結核ワクチンの臨床施設として世界最大の規模をもつ。Aerasが最大の資金提供団体だが、結核ワクチンにかかわる主要な組織の多くが資金を提供。                                                                    |

出所：各団体（組織）のホームページおよび年次報告書

6) Roll Back Malaria: *The Global Malaria Action Plan for a malaria free world*, 2008: Roll Back Malaria Partnership.

米国に本部を置く Aeras Global TB Vaccine Foundation (Aeras) と PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI) は、世界各国の研究を対象に、基礎研究から臨床プロジェクトまでを幅広く助成し支援する。

ワクチンのフェーズⅢ試験には、大規模なコホート試験が必要なため、治験環境が良いと言えない伝染病流行地域で、基盤整備、実施施設の構築、治験に関わる医療スタッフの教育、対象とする疾病の流行地域での疫学的なベースライン調査を実施しなくてはならない。この目的のため、欧州議会と欧州委員会の決定に基づき2003年に European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) が設立された。

結核ワクチンの場合、大規模臨床試験が可能な施設は、ケープタウン大学の南アフリカ結核ワクチンイニシアティブ(SATVI)のみと言われる。将来のフェーズⅢ試験実施に備えるため、Aeras と EDCTPはSATVIの協力下、サブサハラアフリカ諸国とインドに治験施設を構築しつつある<sup>7)</sup>。

#### 結核・マラリアワクチンの研究開発費

表2に全世界で2007年と2009年に投入された結核とマラリアの研究開発費を示す。両疾患ともに総額は20～30%増加し、2009年は約6.1億米ドルに上る。研究開発費の製品別内訳を見ると、結核、

マラリアともに、ワクチン研究開発費の額も、総研究開発費に占めるワクチン研究開発費の比率も、順調に増加していることがわかる。

特に、マラリアの場合、2009年にワクチン研究開発費が抗マラリア薬の研究開発費を逆転したのが注目される。ワクチンが2007年の8,860万ドル(17.9%)から2009年の1億9,830万ドル(32.4%)に急増したのに対し、薬剤は2億3,740万ドル(47.9%)から1億8,800万ドル(30.7%)に低下している。これは、抗マラリア薬アルテミシニンあるいはその誘導体をベースとした複数の配合剤の臨床試験が峠を越したことと、マラリアワクチン RTS, S/SA01がフェーズⅢ試験に入ったことに起因する。

#### 結核・マラリアワクチンの開発状況

表3と表4はそれぞれ臨床開発中の結核とマラリアワクチンのリストである。ほぼ全てのプロジェクトがコンソーシアムを形成しているかPDPsや公的機関から助成や支援を受けている。

研究機関(支援組織)ごとにいくつのプロジェクトに参加しているかをカウントした結果を表5に示す。結核の15プロジェクトのうち11(73%)がPDPsとの共同プロジェクト(Aeras: 8、TBVI: 4、両者が関与: 1)を形成しており、結核ワクチンの開発にPDPsが大きく関与していることがわかる。また、表3からは、Aerasが、プロジェ

表2 結核とマラリアの研究開発費

|      | 研究開発費の内訳(単位: 百万米ドル) |       |                  |                  |                  |                |                 |
|------|---------------------|-------|------------------|------------------|------------------|----------------|-----------------|
|      | 年                   | 総計    | ワクチン             | 薬剤               | 基礎研究             | 診断薬            | 非特定／その他         |
| 結核   | 2007年               | 473.9 | 73.2<br>(15.4%)  | 170.2<br>(35.9%) | 113.3<br>(23.9%) | 42.4<br>(8.9%) | 74.8<br>(15.8%) |
|      | 2009年               | 619.1 | 110.2<br>(17.8%) | 189.3<br>(30.5%) | 172.9<br>(27.9%) | 47.4<br>(7.6%) | 99.3<br>(16.1%) |
| マラリア | 2007年               | 495.5 | 88.6<br>(17.9%)  | 237.4<br>(47.9%) | 115.4<br>(23.3%) | 2.1<br>(0.4%)  | 52.0<br>(10.5%) |
|      | 2009年               | 611.7 | 198.3<br>(32.4%) | 188.0<br>(30.7%) | 150.0<br>(24.5%) | 11.9<br>(1.9%) | 64.2<br>(10.5%) |

出所: 結核に関しては、2010 report on Tuberculosis Research Funding Trends, 2005-2009. WHO Stop TB Partnership; Treatment Action Group、マラリアに関しては、PATH. Staying the Course? Malaria Research and Development in a time of Economic Uncertainty. Seattle: PATH; 2011.

7) S. H E Kaufmann et al., www.thelancet.com Vol 375 June12, 2010.



表3 結核ワクチン研究開発状況

| 開発<br>ステージ      | 開発主体組織                                                     | 国籍             | 一般名称<br>(別称)                                      | 免疫プロ<br>トコル <sup>注1)</sup> | ワクチン製剤                                            | 共同開発・協力<br>(資金提供)組織                                 |
|-----------------|------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| フェーズⅡ           | The Oxford-Emergent Tuberculosis Consortium <sup>注2)</sup> | 英国             | Oxford MVA85A (AERAS-485)                         | ブースト<br>治療                 | 組換えウイルスベクターワクチン、ベクター：弱毒化ワクシニアウイルス<br>オーファン指定 (欧)  | Aeras (米国)<br>Wellcome Trust (英国)<br>NIAID/NIH (米国) |
| フェーズⅡ           | GlaxoSmithKline Biologicals                                | ベルギー           | Mtb72F/AS02A (GSK M72) (GSK692342)                | ブースト                       | サブユニットワクチン<br>抗原：Mtb72F<br>アジュバント：AS02A           | Aeras (米国)<br>TBVI (EU)                             |
| フェーズⅡ           | Crucell <sup>注3)</sup> /Aeras                              | オランダ<br>／米国    | Crucell Ad35 (AERAS-402)                          | ブースト                       | 組換えウイルスベクターワクチン、ベクター：Ad35                         |                                                     |
| フェーズⅡ           | Statens Serum Institut <sup>注4)</sup> /Aeras               | デンマーク<br>／米国   | HyVac4-IC31 (AERAS-404) (HyVac4) (SSI/SP H4-IC31) | ブースト                       | サブユニットワクチン<br>抗原：B85 TB10.4<br>アジュバント：IC-31       | Intercell (オーストリア)<br>Sanofi Pasteur (仏国)           |
| フェーズⅡ           | Archivel Farma                                             | スペイン           | RUTI (FCMtb)                                      | ブースト<br>治療                 | 不活性化ワクチン<br>(熱処理し無毒化結核菌の<br>粉碎断片を含むリポソーム)         |                                                     |
| フェーズⅠ           | Sanofi Pasteur /Statens Serum Institut                     | フランス／<br>デンマーク | H1-IC31 (Hybrid-1 + IC31)                         | プライム<br>ブースト<br>治療         | サブユニットワクチン<br>抗原：B85 ESAT6<br>アジュバント：IC-31        | TBVI (EU)<br>Intercell (オーストリア)                     |
| フェーズⅠ           | Statens Serum Institut                                     | デンマーク          | H1-CAF01 (Hybrid-1 + CAF01)                       | プライム<br>ブースト               | サブユニットワクチン<br>抗原：B85 ESAT6<br>アジュバント：CAF01        | TBVI (EU)                                           |
| フェーズⅠ           | Vakzine Projekt Management                                 | ドイツ            | VPM 1002 (rBCG Δ UreC : Hly)                      | プライム<br>ブースト               | rBCG ワクチン <sup>注5)</sup>                          | Max-Planck (ドイツ)<br>TBVI (EU)                       |
| フェーズⅠ           | Aeras                                                      | 米国             | AERAS-422 (AERAS-rBCG)                            | プライム                       | rBCG ワクチン<br>(第二世代)                               | Saint Louis 大学 (米国)                                 |
| フェーズⅠ           | Imaxio                                                     | フランス           | IMX-TB2                                           | ブースト                       | サブユニットワクチン                                        | Oxford 大学 (英国)                                      |
| フェーズⅠ           | Aeras                                                      | 米国             | AERAS-405 oral Shigella (AERAS-capsid)            | ブースト                       | リコンビナント赤痢菌<br>弱毒赤痢菌をキャリアとした結核菌 RNA ワクチン           |                                                     |
| フェーズⅠ           | McMaster 大学                                                | カナダ            | Ad5Ag85A                                          | ブースト                       | 組換えウイルスベクターワクチン、ベクター：Ad5                          |                                                     |
| フェーズⅠ           | Statens Serum Institut /Aeras                              | デンマーク<br>／米国   | SSI H56-IC31                                      | プライム<br>ブースト<br>治療         | サブユニットワクチン<br>抗原：B85 ESAT6 rv2660<br>アジュバント：IC-31 | Intercell (オーストリア)                                  |
| フェーズⅢ<br>完了／保留中 | Immodulon Therapeutics                                     | 英国             | <i>M. vaccae</i>                                  | 治療                         | 結核菌死菌ワクチン<br>(HIV 感染者対象)<br>オーファン指定               | NIH (米国)                                            |
| フェーズⅠ<br>完了／保留中 | Aeras /UCLA <sup>注6)</sup>                                 | 米国<br>／米国      | rBCG30                                            | プライム                       | rBCG ワクチン                                         | NIAID <sup>注7)</sup> /NIH (米国)                      |

注1：現在の結核ワクチンによる治療の考え方の主流は、プライム・ブースト法に基づいている。それによると、ワクチンの種類は主に次の3つに分類される。プライム：結核菌感染やBCG接種前の初回免疫用ワクチン、ブースト：結核菌感染やBCG接種後の追加免疫ワクチン、治療：潜在結核感染ないし結核患者の免疫治療用ワクチン。

注2：Oxford BioMedica（英国Oxford大学のスピンアウト企業）とEmergent BioSolutions（米）との合併会社

注3：Crucellは現在Johnson & Johnsonグループの子会社

注4：Statens Serum Institut：デンマーク国立血清研究所（公営企業）

注5：rBCG ワクチン：リコンビナントBCG ワクチン

注6：California 大学 Los Angeles 校

注7：National Institute of Allergy and Infectious Diseases〈国立アレルギー感染症研究所（米国）〉

出所：ClinicalTrials.gov（2011年9月時点）、Pharmaprojects（2011年4月）、Tuberculosis Vaccine Candidates-2010; Stop TB Partnership Working Group on New TB Vaccines より作成。

表4 マラリアワクチン研究開発状況

| 開発<br>ステージ | 開発主体組織                      | 国籍              | 一般名（成分名）                                        | 標的生活環境<br>／ワクチンの種類                            | 共同開発・協力（資金提供）組織                                                              |
|------------|-----------------------------|-----------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| フェーズⅢ      | GSK Biologicals             | ベル<br>ギー        | RTS, S/AS01<br>(GSK257049)                      | 肝細胞期<br>／抗原＋ウイルス様粒子                           | MVI, WRAIR                                                                   |
| フェーズⅡ      | GSK Biologicals<br>/Crucell | ベル<br>ギー<br>／蘭国 | RTS, S/AS (GSK257049)<br>& Ad35. CS. 01         | 肝細胞期<br>／RTS, S/AS01 と組換えウイルスベク<br>ターとの混合ワクチン | MVI                                                                          |
| フェーズⅡ      | Oxford 大学                   | 英国              | AdCh63-MSP1 & MVA-MSP1                          | 赤血球期<br>／組換えウイルスベクターワクチン                      | Okairos (伊), MRC (英), EU,<br>Wellcome Trust (英)                              |
| フェーズⅡ      | NMRC/GenVec                 | 米国<br>／米国       | NMRC-M3V-Ad-PfCA                                | 肝細胞期 & 赤血球期<br>／組換えウイルスベクターワクチン               | USAID, WRAIR                                                                 |
| フェーズⅡ      | NMRC/GenVec                 | 米国<br>／米国       | NMRC-M3V-D/Ad-PfCA<br>プライム／ブースト                 | 肝細胞期 & 赤血球期<br>／プラスミド DNA<br>＋組換えウイルスベクターワクチン | USAID, WRAIR                                                                 |
| フェーズⅡ      | NIAID                       | 米国              | FMP2.1/AS02A                                    | 赤血球期／組換え蛋白                                    | USAID, MVI, GSK Bio,<br>USAMRMC                                              |
| フェーズⅡ      | USAMRMC                     | 米国              | FMP2.1/AS02B                                    | 赤血球期／組換え蛋白                                    | USAID, MVI, GSK Bio,<br>Bamako 大学 (マリ)                                       |
| フェーズⅡ      | Oxford 大学                   | 英国              | AMA1-C1/Alhydrogel +<br>CPG7909                 | 赤血球期／組換え蛋白                                    | NIAID                                                                        |
| フェーズⅡ      | Oxford 大学                   | 英国              | AdCh63 AMA1, MVA AMA1                           | 赤血球期<br>／組換えウイルスベクターワクチン                      | Okairos (伊), MRC (英), EU,<br>Wellcome Trust (英)                              |
| フェーズⅡ      | Oxford 大学                   | 英国              | AdCh63 ME-TRAP & MVA<br>ME-TRAP                 | 肝細胞期<br>／組換えウイルスベクターワクチン                      | Okairos (伊), MRC (英), EU,<br>Wellcome Trust (英)                              |
| フェーズⅡ      | USAMRMC                     | 米国              | Adenovirus type 5 vaccine                       | 組換えウイルスベクターワクチン                               | USAID, WRAIR                                                                 |
| フェーズⅡ      | スイス熱帯公衆<br>衛生研究所            | スイス             | PEV301 & 302 virosomes<br>(CSP, AMA1 virosomes) | 肝細胞期＋赤血球期<br>／ビロソーム製剤                         | Mymetics Corporation (米国),<br>Pevion Biotech Ltd (スイス)                       |
| フェーズⅡ      | Seattle BioMed              | 米国              | p52-/p36- GAP vaccine                           | スポロゾイド期／遺伝子組換え<br>弱毒化スポロゾイド                   | WRAIR, NIH                                                                   |
| フェーズⅡ      | Crucell                     | 蘭国              | Ad35. CS. 01/Ad26. CS01<br>プライム／ブースト            | 肝細胞期<br>／組換えウイルスベクターワクチン                      | MVI, USAID                                                                   |
| フェーズⅡ      | Sanaria Inc.                | 米国              | PfSPZ                                           | スポロゾイド期／弱毒化スポロゾイド                             | MVI, NMRC, TI Pharma (蘭)                                                     |
| フェーズⅡ      | WRAIR<br>/GSK Biologicals   | 米国<br>／ベル<br>ギー | VMP001/AS01B<br>(PvCSR/AS01B)                   | 肝細胞期 (三日熱マラリア)<br>／組換え蛋白                      | MVI                                                                          |
| フェーズⅡ      | AMANET<br>/EVI              | タンザ<br>ニア       | MSP 3 [181-276] field                           | 赤血球期／合成ペプチドワクチン                               | EDCTP, Institut Pasteur (仏),<br>Bamako 大学 (マリ)                               |
| フェーズⅡ      | AMANET                      | タンザ<br>ニア       | GMZ2 field                                      | 赤血球期<br>／組換え蛋白ワクチン＋ペプチド                       | EVI, EDCTP, Albert Schweitzer<br>病院 (ガボン), Statens Serum<br>Institut (デンマーク) |
| フェーズⅠ      | USAMRMC                     | 米国              | FMP010/AS01B                                    | 赤血球期／組換え蛋白ワクチン                                | USAID, GSK Bio, WRAIR                                                        |
| フェーズⅠ      | Crucell                     | 蘭国              | Ad35. CS. 01                                    | 肝細胞期／組換えウイルスベクター                              | NIAID, Stanford 大学 (米)                                                       |
| フェーズⅠ      | NIAID                       | 米国              | EBA175RII                                       | 赤血球期／組換え蛋白ワクチン                                | 野口記念医学研究所 (ガーナ)                                                              |
| フェーズⅠ      | VaxOnco                     | 米国              | Polyepitope DNA EP1300                          | 肝細胞期／DNA ワクチンワクチン                             | NIAID,<br>Ichor Medical Systems (米)                                          |
| フェーズⅠ      | NIAID                       | 米国              | BSAM-2/Alhydrogel +<br>CPG7909                  | 赤血球期／組換え蛋白ワクチン<br>(4 抗原の混合物)                  | Bamako 大学 (マリ)                                                               |
| フェーズⅠ      | NICHHD                      | 米国              | Pfs25-Pfs25 Conjugate                           | 伝播阻止ワクチン                                      | NIH Clinical Center                                                          |
| フェーズⅠ      | EVI                         | 独国              | GMZ2                                            | 赤血球期／組換え蛋白ワクチン                                | Satens Serum Institute<br>(デンマーク)                                            |
| フェーズⅠ      | 大阪大学<br>微生物病研究所             | 日本              | SE36                                            | 赤血球期／組換え蛋白ワクチン                                | WHO-TDR                                                                      |
| フェーズⅠ      | ICGEB/EVI                   | 伊国<br>／独国       | JAIBAC (MSP1 19/EBA175)                         | 赤血球期／2 種の組換え蛋白ワクチン                            | DiagnoSearch (印), Lous labs (印)                                              |

注：NMRC：Naval Medical Research Center 〈米国海軍医学研究センター〉

GSK Biologicals / GSK Bio：GlaxoSmithKline Biologicals 〈ベルギー〉 GlaxoSmithKline のワクチン子会社

NIAID：National Institute of Allergy and Infectious Diseases 〈国立アレルギー感染症研究所（米国）〉

USAMRMC：U. S. Army Medical Research and Materiel Command 〈米国陸軍医学研究司令部〉

WRAIR：Walter Reed Army Institute of Research 〈ウォルター・リード陸軍医療センター（米国）〉

NICHHD：Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development 〈米国〉

ICGEB：International Center for Genetic Engineering and Biotechnology 〈伊国〉

AMANET：African Malaria Network Trust 〈タンザニア〉、WHO-TDR：熱帯病医学特別研究訓練プログラム

EVI：European Vaccine Initiative 〈欧州ワクチンイニシアティブ（EU 独国）〉

MVI：PATH Malaria Vaccine Initiative 〈PATH マラリアワクチンイニシアティブ（米国）〉

MRC：Medical Research Council 〈英国医学研究協議会〉、USAID：米国国際開発庁、Crucell は現在 Johnson & Johnson 〈米国〉の子会社

EDCTP：European and Developing Countries Clinical Trials Partnership 〈欧州－発展途上国臨床試験パートナーシップ（蘭国・南アフリカ）〉

出所：Pharmaprojects (2011年4月)、ClinicalTrials.gov (2011年9月時点)、WHO. *Date Accessed. Malaria Vaccine Rainbow Tables.*

[http://www.who.int/vaccine\\_research/links/Rainbow/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_research/links/Rainbow/en/index.html) (updated December 2010) より作成。

クトの支援にとどまらず、開発主体機関として臨床をリードしていることが読み取れる。

結核の研究開発費<sup>8)</sup>を分析すると、抗結核薬の場合、研究開発費1.89億米ドルの50%以上を企業が担うのに対し、ワクチンの研究開発費1.1億米ドルのうち、企業の負担は10%にも満たない。研究開発費の多くは、ビル＆メリンダゲイツ財団（BMGF：Bill & Melinda Gates Foundation）（43%）と欧州公的機関（約20%）が拠出している。BMGFの提供資金のほとんどはAerasが受け取っていることから、Aerasが結核ワクチン開発費の40%近くの予算を握るワクチン開発の主力機関であると言えよう。Aerasが自ら研究し、開発をリードしている背景がここにある。

一方、Aerasを除けば、結核ワクチンの開発に関わるのは、ほとんどが欧州の研究機関で占められており、欧州の公的研究機関同士あるいは、企業と公的研究機関の連携プロジェクトの活躍が注目される。ワクチン開発の長い歴史をもつデンマーク国立血清研究所（Statens Serum Institut）や優れたアジュバントを開発した Intercell（オーストリア）、ワクチン大手の一角を占めるサノフィ

（Sanofi Pasteur）、アデノウイルスベクターAd35をもつCrucell（オランダ）等を中核としてプロジェクトが形成されている。すなわち、結核ワクチンの開発は、欧州系コンソーシアムとAerasを中心としたプロジェクトが担っていると言える。

次に、表5からマラリアの開発状況を見てみる。まず、PDPsの参加比率は、全27プロジェクト中11（40%）と結核に比べてかなり小さい。それに代わり、米国国防総省の予算を使う米軍関連研究所が9、米国国立衛生研究所（NIH）の予算を使う国立アレルギー感染症研究所（NIAID）が8、米国国際開発庁（USAID）の支援が7など、米国政府が、マラリアのワクチン開発に注力している様子がうかがえる。軍事作戦に先だって予防的に投与できるマラリアワクチンの軍事上の意義が大きいことも背景にあると思われる。

一方、欧州を中心とするプロジェクトも健闘している。特に、4つのプロジェクトに関わるOxford大学は注目に値する。Wellcome Trustと英国医学研究協議会（MRC）がOxford大学を後援<sup>9)</sup>する 경우가多く、大学－政府機関－財団が一体となってワクチン研究に取り組む様子がわかる。

表5 各研究機関（支援組織）の参加（後援）プロジェクト数

| 結核                        |    |      | マラリア                    |    |      |
|---------------------------|----|------|-------------------------|----|------|
| 研究開発機関                    | 所在 | PJ 数 | 研究開発機関                  | 所在 | PJ 数 |
| Aeras                     | 米国 | 8    | MVI                     | 米国 | 7    |
| TBVI                      | 欧州 | 4    | EVI                     | 欧州 | 4    |
| Statens Serum Institut    | 欧州 | 4    | 米軍関連研究所 <sup>-注1)</sup> | 米国 | 9    |
| NIAID/NIH                 | 米国 | 3    | NIAID/NIH               | 米国 | 8    |
| Intercell                 | 欧州 | 3    | USAID                   | 米国 | 7    |
| Oxford 大学 <sup>-注2)</sup> | 欧州 | 2    | GSK Biologicals         | 欧州 | 6    |
| Sanofi-Pasteur            | 欧州 | 2    | Oxford 大学               | 欧州 | 4    |
|                           |    |      | MRC                     | 欧州 | 3    |
|                           |    |      | Crucell                 | 欧州 | 3    |
|                           |    |      | GenVec                  | 米国 | 3    |
|                           |    |      | Okairos                 | 欧州 | 3    |
|                           |    |      | Wellcome Trust          | 欧州 | 3    |

注1：米軍関連研究所とは、USAMRMC（米国陸軍医学研究司令部）、WRAIR（ウォルターリード米国陸軍医療センター）、NMRC（米国海軍医学研究センター）。

注2：Oxford-Emergency Tuberculosis Consortiumが開発中のOxford MVA85AはOxford大学による発明で開発にも参加しているので研究開発機関をOxford大学としてカウントした。

研究開発機関の略号は表3および表4に同じ。

8) 2010 report on Tuberculosis Research Funding Trends, 2005-2009. WHO Stop TB Partnership; Treatment Action Group

開発中のマラリアワクチンの約40%は組換えウイルスベクターワクチンを含むDNAワクチンで、Okavios（イタリア）、Crucell（オランダ）あるいはGenVec（米国）などの高度なウイルスベクター技術を持つ企業との連携が活発である。

### ワクチン開発の欧州の取組み

結核およびマラリアの両ワクチンの研究開発において、欧州系研究機関のコンソーシアムの活躍が目を見守る。欧州連合では、1984年より域内での研究開発を強化するために研究技術開発事業に対して研究開発枠組み計画（Framework Programme: FP）による助成を行ってきた。現在は、第7次FP（FP7）2007年～2013年にあたる。第6次FP（FP6）では、三大感染症に対する欧州の取組みとして、1）基礎研究から前臨床と臨床効果の確認を支援し、新規ワクチン、治療薬、診断薬候補を見出す、2）新規候補品を感染症流行地域で臨床試験できるように、アフリカにフェーズⅡ～Ⅲの後期臨床試験実施可能な施設を整備する（EDCTPの設置）、3）高質な欧州研究エリアを創造していくとする目標と三大感染症克服の研究目標を一致させるという3点を目標に定め<sup>10)</sup>、FP7に引き継がれている。

結核ワクチンの研究開発は、この目標に沿う形で Tuberculosis Vaccine Cluster（2000～2003）、TBVAC（2004～2009）、NEWTBVAC（2010～）と発展して現在に至っている。マラリアワクチンも同様で、その成果として、4つの結核ワクチンと4つのマラリアワクチンが臨床試験に入った。欧州系のPDPsやEDCTPもこの政策に沿って活動している。欧州の研究機関の活躍の背景には、このような三大感染症のワクチン開発を後押しする継続的で組織的な研究支援があると思われる。

### ワクチン開発の課題と開発支援制度

現在の結核・マラリアワクチン開発のポートフォリオは十分とは言えない。結核はフェーズⅢ治験中のプロジェクトはなく、成人肺結核やHIV感染者の発症予防への効果は確かめられていない。途上国の患者さんへの貢献の観点からは、注射器不要の経鼻吸入ワクチンの開発やワクチン効率を高める新規アジュバントの開発も必要であろう。

マラリアでは、最も開発が進んでいるRTS, S/01の有効率は、フェーズⅢの中間結果で50～60%と報告されており<sup>10)</sup>、有効率が80%を超える次世代ワクチンの開発が強く望まれる。また、熱帯熱マラリア以外のマラリアワクチンの研究開発はほとんどなされていない。臨床開発中のプロジェクトは一件のみである（表4）。

このような多くの課題の克服ために、企業のより活発な参加を促そうという試みがある。企業の途上国向けのワクチン開発の動機付けとして、2006年にGAVIアライアンスはワクチンのための事前買取制度（AMCs）を設立した。これは、特定の基準をクリアしたワクチンに対して、その収益に見合った価格をそのワクチンに対して一定の接種量分支払うことを約束するもので、企業側は買取制度終了後には、途上国でも購入可能な価格で提供することを保証し契約を結ぶ<sup>11)</sup>。

現在、パイロットケースとして、PfizerとGlaxo-SmithKlineがGAVIと契約を結び肺炎球菌予防ワクチンの供給を開始している。顧みられない疾病のワクチン開発を促進するためには、できるだけ多くの企業の参加が必要である。AMCsが機能することが実証され、市場性のない領域に競争を生み出し、ワクチン開発への投資が継続されることが期待される。

9) Oxford 大学は結核ワクチンにおいても、臨床試験で最も先行している Oxford MVA85A を生み出しており、熱帯地域に多い感染症のワクチン開発に強みをもつ。その成功の鍵の一つは、世界熱帯各地域にそれぞれ20年から30年の研究実績をもつ14の研究拠点をもち、現地に密着した研究を続けていることにある。現地で得られる疫学データやサンプルは感染分子的メカニズムの解明やターゲットとする抗原を特定するのに非常に重要である。この Oxford 大学の海外拠点の構築に資金を提供し、運営を維持しているのが Wellcome Trust で、Wellcome Trust は Oxford MVA85A の臨床試験にも資金を拠出している。Oxford 大学と Wellcome Trust との結びつきは伝統的に深く、大学へのグラントの出資額でも、2009年、2010年と他大学を引き離して1位である（Wellcome Trust: *Annual Report and financial Statements 2010*）。

10) The RTS, S Clinical Trial Partnership, “First Results of Phase 3 Trial of RTS, S/AS01 Malaria Vaccine in African Children”, *N. Eng. J. Med.* 2011. online



## 日本のワクチン開発

結核・マラリアワクチンの開発動向とそこに関わる支援組織との関係を中心に調査してきた。その結果から、結核やマラリアのワクチン開発の推進には、1) Aeras や MVI などの PDPs の存在、2) 欧州の研究開発枠組み計画 (PF) を通した組織的かつ継続的な研究開発支援、3) マラリアワクチン開発に関しては、米軍関連研究所を含む米国政府機関の取り組みの寄与が大きいことがわかった。そして、Aeras や MVI の活動を資金面で支える BMGF や Oxford 大学などの研究機関に助成金を提供して支援する Wellcome Trust もこれらワクチンの研究開発を進める上で欠かせない存在であると言える。

日本のワクチン研究の状況はどうであろうか。政府の科学研究費補助金の配分<sup>12)</sup>をみると、途上国との共同研究や、途上国の感染症を克服する研究、そして感染症対策としてのワクチンの研究開発などが重視されていることがわかる。さらに長崎大学の熱帯医学研究所では「熱帯病・新興感染症の地球規模統合制御戦略」が展開され、文部科学省の「新興・再興感染症研究拠点形成プログラム」では、世界8カ国12拠点に現地との共同研究拠点が設立されて、現在の「感染症研究国際ネットワーク推進プログラム」(J-GRID)に引き継がれている。こうした病原体・感染症・ワクチンの基礎研究の充実に加え、感染症流行域を拠点に研究活動を展開するJ-GRIDが設立されたことで、将来、途上国に特有な疾病のワクチンが、日本から創出される基盤が整ってきたと思われる。

実際、日本の研究からは、ウガンダで臨床試験が実施されているマラリアワクチンSE36(大阪大

学微生物病研究所)が生まれ、愛媛大学はコムギ胚芽無細胞蛋白合成技術をマラリア伝播阻止ワクチン候補蛋白の同定と合成に応用し、国際的に高い評価を受けている<sup>13)</sup>。結核ワクチンの開発では、近畿中央胸部疾患センターのHVJ-Envelope/HSP65 DNA+IL12 DNA ワクチンの開発や結核研究がWHOから高く評価され、同センターは、WHO 関連施設となっている。

このように、大学や公的研究機関による結核・マラリアワクチンの研究は、着実に前進していると言えるが、今後の展開で大切なのは、資金面のサポートと最も困難が予想される途上国における大規模臨床試験の環境整備であろう。しかし、日本には、Wellcome Trustのような後ろ盾となる財団はなく、欧州のEDCTPのような途上国での大規模臨床試験のための開発拠点形成を担う組織も設立されていない<sup>14)</sup>。また、国内ワクチン製造企業のワクチン売上高は外資大手に比べてはるかに小さく、市場性とリスクの観点から、日本企業による臨床開発も多くを期待できない。従って、途上国における大規模臨床試験など製品化に至るまでの課題を克服するためには、PDPs とのアライアンスや国際支援機関の援助、あるいは政府の強力な支援を必要とする。

国際的な潮流として、先進国には、地球規模課題の一つであるグローバル・ヘルスへの貢献が求められている。政府による開発費用や製造費用などの資金面の援助に加え、欧州の研究開発枠組み計画で採用されたような組織的かつ継続的な研究開発支援により、国際貢献上の意義が高い結核やマラリアワクチンが日本から創出されることを期待したい。

11) GAVI Alliance homepage: [www.gavialliance.org](http://www.gavialliance.org)

12) 結核・マラリアワクチンに関係するテーマでは、先端医療開発特区(スーパー特区)では「次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト」、「免疫先端医薬品開発プロジェクト-先端的抗体医薬品・アジュバントの革新的技術の開発」(平成20~24年度)が採択され、平成22年度文科省科学技術振興調整費「国際共同研究の推進」プログラム、平成23年度科学戦略推進費「途上国におけるイノベーションを推進する国際協力の戦略的推進」、平成22年度厚生労働省「地球規模保健課題推進研究事業」、経済産業省 NEDO「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発」(平成21~23年度)などから助成を受けている。

13) 2006年と2007年に愛媛大学無細胞生命科学工学研究センターが参加する共同研究に対し、BMGF より助成金を受け、2010年には、MVI より単独で\$188,500の助成金を受けた。

14) 現行では、開発者が臨床拠点形成を行っている。大阪大学 堀井俊宏教授の提案プロジェクト「ウガンダにおけるマラリアワクチンの臨床開発拠点形成」が、平成23年度科学戦略推進費「途上国におけるイノベーションを推進する国際協力の戦略的推進」において、採択されている。

## アンメット・メディカル・ニーズに対する 医薬品の開発・承認状況

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

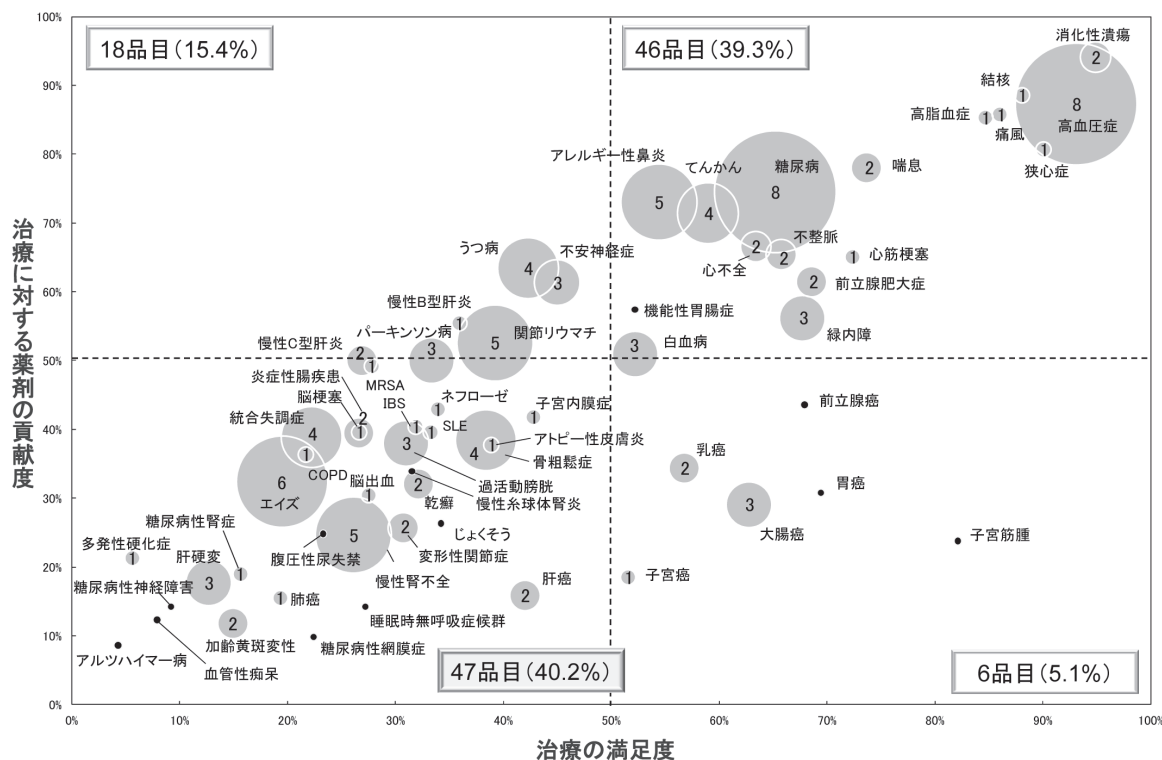
医薬産業政策研究所では、新薬の承認及び開発パイプラインに関するデータに基づき、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団（以下、HS 財団と記載）による治療満足度調査データに沿って、製薬企業のアンメット・メディカル・ニーズに対する取組み状況を継続的に集計・分析している。本稿では、2006～2010年の新薬承認データ及び2011年6月に調査した開発パイプラインデータを用いて、最新の状況をみていく。

### 治療満足度別にみた新薬の承認状況

HS 財団は、わが国における医療ニーズの動向を明らかにする目的で、社会的に重要な疾患に対する治療満足度と当該疾患治療に対する薬剤の貢献度について、医師を対象としたアンケート調査を定期的に行っている。

図1は、HS 財団が2005年度に調査した<sup>1)</sup> 60疾患の治療満足度（横軸）、薬剤貢献度（縦軸）と2006～2010年に承認された新薬<sup>2)</sup> の品目数（円の大きさと数値）を示したものである。

図1 治療満足度（2005年）別にみた新薬の承認状況（2006－2010年）



注：上記対象疾患に該当しない希少疾病等を対象とした新薬は含まれていない。

出所：HS 財団による調査結果及び PMDA 公表資料をもとに作成。

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

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

当期間に承認された新薬は、全体で228品目あり、そのうち117品目<sup>3)</sup>が調査対象の60疾患に関連する効能・効果を有している。疾患別には、糖尿病、高血圧症（各8品目）、エイズ（6品目）、慢性腎不全、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎（各5品目）の順に承認数が多い。治療満足度と薬剤貢献度を各々50%未満・以上に分けた4区分の分布でみると、治療満足度、薬剤貢献度がともに50%未満の領域において全体の40.2%（47品目）と多くの新薬が承認されている。

また、治療満足度調査の対象60疾患に含まれない重篤で難治性の疾患についてみると、オーファン指定品目等で30疾患、35品目の新薬が承認されている<sup>4)</sup>。これらを合わせてみれば、製薬企業は多くのアンメット・メディカル・ニーズの高い薬剤を上市しているといえよう。その一方で、治療満足度、薬剤貢献度がともに50%未満の領域にお

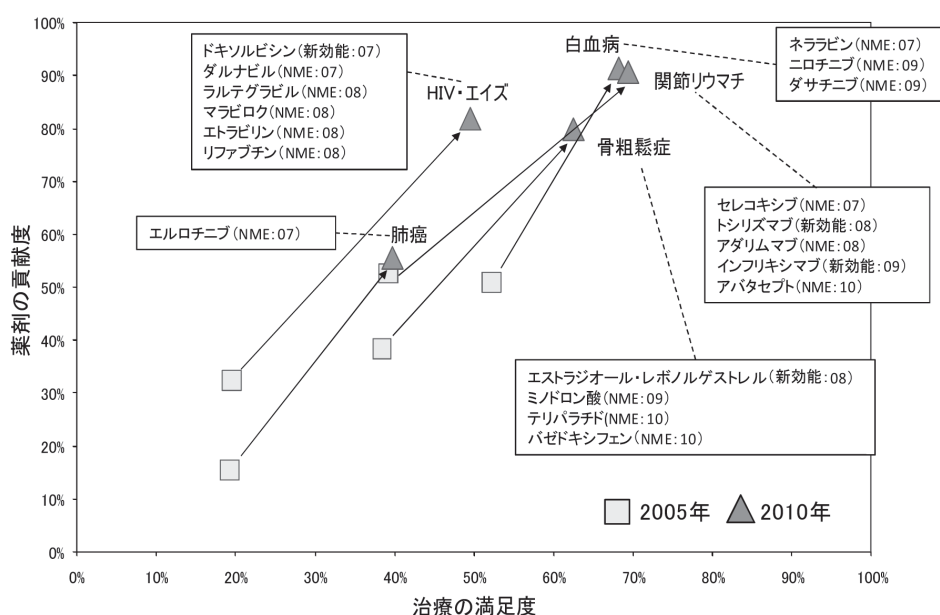
いて、2006～2010年の期間に新薬が承認されていない疾患が8つ存在する。さらに2000年まで遡ってみた場合、当該8疾患のうち、血管性痴呆、糖尿病性網膜症、慢性糸球体腎炎等の6疾患において、過去11年間新薬が承認されていないという課題を残している<sup>5)</sup>。

## 新薬承認による薬剤貢献度、治療満足度の変化

2011年3月にHS財団の2010年度調査報告書<sup>6)</sup>が公表された。60疾患のうち、経年による比較が可能な49疾患について、2005年度調査と比較してみると、薬剤貢献度が20ポイント以上向上した疾患は、28疾患（57.1%）、治療満足度が20ポイント以上向上した疾患は、20疾患（40.8%）、と多くの疾患において薬剤貢献度及び治療満足度が大幅に向上している。

図2は、薬剤貢献度の向上ポイントが高い上位

図2 薬剤貢献度が向上した上位5疾患と2006～2010年に承認された新薬

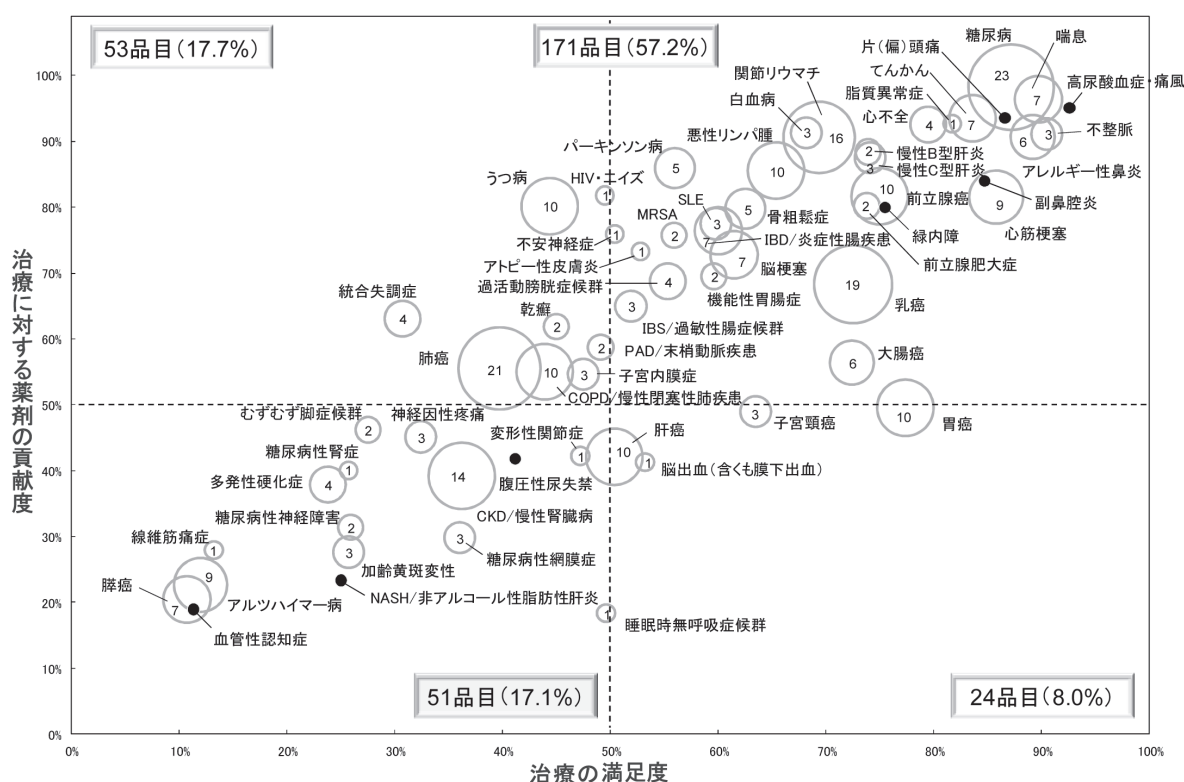


注：新有効成分含有医薬品及び新効能医薬品。数字は承認年。  
出所：図1に同じ。

- 3) 各疾患への該当の判断にあたっては、当該疾患ならびに当該疾患に起因する疾患、また当該疾患の予防に繋がるものも含めている。
- 4) オーファン指定品目及び難治性疾患克服研究事業の臨床調査研究130分野。具体的な疾患は、再生不良性貧血、シェーグレン症候群、バーチェット病、ゴナドトロピン分泌異常症、先端巨大症、重症筋無力症、ライソゾーム病、特発性間質性肺炎、天疱瘡、ADH 分泌異常症、多発性骨髄腫、新型インフルエンザ（H5N1）、ウィルソン病、高フェニルアラニン血症、骨ペーজেット病、ヘパリン起因性血小板減少症、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、溶血性貧血、アレルギー性肉芽腫性血管炎（チャグ・ストラウス症）、ユーイング肉腫ファミリー神経芽細胞腫、分化型甲状腺癌、T細胞リンパ芽球性リンパ腫、血友病B、ナルコレプシー、下垂体機能低下症、強直性脊椎炎、多発性筋炎・皮膚筋炎、電撃性紫斑病、特発性血小板減少性紫斑病。
- 5) このうち、アルツハイマー病については、2011年に3成分の新薬が承認されている。
- 6) 「平成22年度国内基盤技術調査報告書－2020年の医療ニーズの展望－」ヒューマンサイエンス振興財団

新薬の承認が薬剤貢献度、治療満足度にどのような影響を与えているか実証的に分析してみよう。メディエーションの手法を用いた分析により、新薬承認数の増加が薬剤貢献度の向上を通じて、治療満足度の向上に影響しているという関係が認められるかを検証する<sup>8)</sup>。データは、経年による比較が可能な49疾患を対象とした2006～2010年の

図3 治療満足度（2010年）別にみた新薬の開発状況（2011年6月時点）



7) 薬剤貢献度の向上ポイントは、HIV・エイズ49.4%、骨粗鬆症41.4%、白血病40.4%、肺癌40.0%、関節リウマチ38.0%である。また、治療満足度の向上ポイントは、HIV・エイズ30.0%、骨粗鬆症24.1%、白血病16.0%、肺癌20.4%、関節リウマチ30.2%である。

政策研ニュース No.34 2011年11月 23



## 治療満足度別にみた新薬の開発状況

図3は、製薬企業が開発中の新薬について、2010年度調査における治療満足度、薬剤貢献度に沿って疾患別の品目数を示している。ここでは、2010年度における国内医薬品売上高上位20社<sup>9)</sup>の開発品を集計対象としている。上位20社が国内で開発中（フェーズⅠ～申請中）の新薬<sup>10)</sup>のうち、治療満足度調査の対象60疾患に関連するものは299品目<sup>11)</sup>である。疾患別にみると、糖尿病（23品目）、肺癌（21品目）、乳癌（19品目）、関節リウマチ（16品目）の順に新薬が多い。治療満足度、薬剤貢献度を各々50%未満・以上に分けた4区分の分布でみると、治療満足度、薬剤貢献度がともに50%未満の領域が全体の17.1%（51品目）であるのに比べて、治療満足度、薬剤貢献度がともに50%以上

の領域では57.2%（171品目）と多くの新薬が開発されている。この要因は、HS財団の2010年度調査が2005年度調査に比べて多くの疾患において治療満足度、薬剤貢献度が向上した結果、4区分における対象疾患の分布が大きく変化したことであり<sup>12)</sup>、このことから、製薬企業のアンメット・メディカル・ニーズへの取組みが減速していると捉えるのは早計であろう。

ここからは、最近の開発動向の特徴をみていこう。表1は、薬剤貢献度の低い疾患（薬剤貢献度50%未満）における開発品目数の推移を示している。経年による比較が可能な13疾患の合計は、2006年の27品目から2011年は45品目へと18品目増加している。疾患別にはバラツキがあり、開発品目数が停滞して推移している疾患もみられるが、肝癌、

表1 薬剤貢献度50%未満の疾患の開発品目数推移

| 疾患名         | 薬剤<br>貢献度 | 開発品目数 |       | 増減 |
|-------------|-----------|-------|-------|----|
|             |           | 2011年 | 2006年 |    |
| 睡眠時無呼吸症候群   | 18.3%     | 1     | 0     | 1  |
| 血管性認知症      | 18.9%     | 0     | 0     | 0  |
| アルツハイマー病    | 22.6%     | 9     | 5     | 4  |
| 加齢黄斑変性      | 27.6%     | 3     | 2     | 1  |
| 糖尿病性網膜症     | 29.8%     | 3     | 1     | 2  |
| 糖尿病性神経障害    | 31.4%     | 2     | 3     | △1 |
| 多発性硬化症      | 37.9%     | 4     | 0     | 4  |
| 糖尿病性腎症      | 40.0%     | 1     | 3     | △2 |
| 脳出血（含む膜下出血） | 41.3%     | 1     | 1     | 0  |
| 腹圧性尿失禁      | 41.8%     | 0     | 1     | △1 |
| 肝癌          | 42.1%     | 10    | 4     | 6  |
| 変形性関節症      | 42.2%     | 1     | 2     | △1 |
| 胃癌          | 49.5%     | 10    | 5     | 5  |
| 合計          |           | 45    | 27    | 18 |

注1：経年比較を行うため、薬剤貢献度が50%未満の20疾患のうち、対象疾患の見直しにより2010年度調査より追加された7疾患を除いた13疾患を対象としている。

注2：2006年は9月時点、2011年は6月時点の開発品目数を示している。

表2 癌種別の開発品目数推移

| 癌腫     | 治療<br>満足度 | 薬剤<br>貢献度 | 開発品目数 |       |    | 2010年<br>(参考) |
|--------|-----------|-----------|-------|-------|----|---------------|
|        |           |           | 2011年 | 2006年 | 増加 |               |
| 肝癌     | 50.4%     | 42.1%     | 10    | 4     | 6  | 5             |
| 子宮頸癌   | 63.5%     | 49.0%     | 3     | 0     | 3  | 2             |
| 胃癌     | 77.4%     | 49.5%     | 10    | 5     | 5  | 10            |
| 肺癌     | 39.7%     | 55.5%     | 21    | 6     | 15 | 15            |
| 大腸癌    | 72.4%     | 56.4%     | 6     | 4     | 2  | 5             |
| 乳癌     | 72.5%     | 68.3%     | 19    | 5     | 14 | 13            |
| 前立腺癌   | 75.0%     | 81.6%     | 10    | 3     | 7  | 6             |
| 白血病    | 68.2%     | 91.3%     | 3     | 2     | 1  | 5             |
| 合計     |           |           | 82    | 29    | 53 | 61            |
| 膵癌     | 10.7%     | 20.4%     | 7     |       |    |               |
| 悪性リンパ腫 | 65.4%     | 85.6%     | 10    |       |    |               |

注1：HS財団2010年度調査より、子宮癌は対象疾患が子宮頸癌へと変更されたが、過去の開発品の適応症が全て子宮頸癌であるため、データをそのまま用いて集計している。

注2：HS財団2010年度調査より対象疾患として追加された膵癌、悪性リンパ腫は、欄外に示している。

注3：2006年は9月時点、2011年は6月時点の開発品目数を示している。

9) 前年調査と対象企業に変化はない。対象企業は、アステラス製薬、アストラゼネカ、アボット、エーザイ、大塚製薬、小野薬品、協和発酵キリン、グラクソ・スミスクライン、サノフィ・アベンティス、塩野義製薬、第一三共、大日本住友製薬、武田薬品、田辺三菱製薬、中外製薬、日本ベーリンガー・インゲルハイム、ノバルティスファーマ、バイエル薬品、万有製薬、ファイザーである。

10) 新有効成分含有医薬品及び新効能医薬品。2011年6月時点で各社がホームページで公表している情報、または製薬協ホームページ「開発中の新薬」に各社が登録している情報について、一部「明日の新薬 WEB版」にて補っている。

11) 2011年6月時点での開発品目は324成分あり、そのうち対象60疾患に該当するものは225成分である。この225成分について、ひとつの成分が複数の疾患に該当する効能・効果を有する場合は、それぞれ該当する疾患ごとに重複して集計した結果が299品目である。

12) 対象60疾患のうち、治療満足度、薬剤貢献度を各々50%未満は31疾患（2005年調査）から16疾患（2010年調査）に減少している。一方、治療満足度、薬剤貢献度を各々50%以上は、17疾患（2005年調査）から32疾患（2010年調査）に増加している。

胃癌、アルツハイマー病、多発性硬化症、糖尿病性網膜症等で増加がみられる点は、企業の取組みとして評価できよう。

次に、開発品の増加が著しい癌疾患の開発状況をみてみよう。表2は、癌種別の治療満足度、薬剤貢献度及び開発品目数の推移を示している。治療満足度、薬剤貢献度は癌種によって大きく異なるものの、治療満足度が80%を超える癌疾患はない。胃癌、大腸癌等では、薬剤以外の治療が主体となることもあり、薬剤貢献度が低い割に、治療満足度は70%台と比較的高い。しかしながら、膵癌、肺癌、肝癌等、薬剤貢献度の低い癌の多くは、治療満足度も低い状況にあり、更なる医療の向上が期待される。開発品目数について、経年による比較を行うため、HS 財団の2010年度調査より新たに対象疾患となった膵癌、悪性リンパ腫を除く8疾患についての推移をみると、2011年の合計が82品目であり、2006年の29品目に比べてプラス53

品目、2010年と比べてもプラス21品目の大幅増となっている。バイオ医薬品やキナーゼ阻害剤の新薬による寄与が大きく<sup>13)</sup>、今後もこの傾向は続くものと予想される。

バイオ医薬品の開発が、癌以外の対象疾患において広がりをみせている点も注目される。表3は、癌を除く疾患におけるバイオ医薬品<sup>14)</sup>の開発状況について、治療満足度、薬剤貢献度、開発品目数（うちバイオ医薬品）及びバイオ医薬品の内訳を示している。60疾患という限られた対象をみたものではあるが、バイオ医薬品、とりわけ抗体医薬が幅広い疾患で開発されている現状が窺える。抗体医薬について、疾患別に2006年と比較してみると、2011年は関節リウマチにおける開発品が大幅に増加している、また、新たにアルツハイマー病、糖尿病性網膜症、SLE、変形性関節症、糖尿病における抗体医薬の開発品が登場している。抗体医薬は、疾患の発症・進展プロセスにおいて、特定の

表3 対象60疾患（癌を除く）におけるバイオ医薬品の開発状況

| 疾患名        | 2010年<br>治療<br>満足度 | 2010年<br>薬剤<br>貢献度 | 2011年<br>開発品目数 |           | 2006年<br>開発品目数 |           | バイオ医薬品の内訳                                    |              |
|------------|--------------------|--------------------|----------------|-----------|----------------|-----------|----------------------------------------------|--------------|
|            |                    |                    |                | うち<br>バイオ |                | うち<br>バイオ | 2011年                                        | 2006年        |
| アルツハイマー病   | 12.0%              | 22.6%              | 9              | 4         | 5              | 0         | 抗体 (3)<br>β アミロイド免疫複合体 (1)                   |              |
| 糖尿病性網膜症    | 36.0%              | 29.8%              | 3              | 1         | 1              | 0         | 抗体 (1)                                       |              |
| 多発性硬化症     | 23.8%              | 37.9%              | 4              | 1         | 0              | 0         | インターフェロン (1)                                 |              |
| CKD/慢性腎臓病  | 36.2%              | 39.2%              | 14             | 2         | 2              | 1         | エリスロポエチン (2)                                 | エリスロポエチン (1) |
| 変形性関節症     | 47.2%              | 42.2%              | 1              | 1         | 2              | 0         | 抗体 (1)                                       |              |
| 乾癬         | 45.0%              | 61.9%              | 2              | 1         | 1              | 1         | 抗体 (1)                                       | 抗体 (1)       |
| IBD/炎症性腸疾患 | 60.0%              | 76.4%              | 7              | 2         | 5              | 2         | 抗体 (2)                                       | 抗体 (2)       |
| SLE        | 59.8%              | 77.5%              | 3              | 2         | 0              | 0         | 抗体 (2)                                       |              |
| 骨粗鬆症       | 62.5%              | 79.8%              | 5              | 2         | 7              | 1         | 抗体 (1)、骨形成蛋白 (1)                             | 甲状腺ホルモン (1)  |
| 慢性 C 型肝炎   | 74.1%              | 87.5%              | 3              | 1         | 4              | 3         | インターフェロン (1)                                 | インターフェロン (3) |
| 慢性 B 型肝炎   | 73.9%              | 88.4%              | 2              | 1         | 1              | 0         | インターフェロン (1)                                 |              |
| 関節リウマチ     | 69.4%              | 90.6%              | 16             | 12        | 7              | 2         | 抗体 (10)<br>抗 CD20融合蛋白 (1)<br>可溶性 TNFR-Fc (1) | 抗体 (2)       |
| 喘息         | 89.7%              | 96.4%              | 7              | 1         | 5              | 1         | 抗体 (1)                                       | 抗体 (1)       |
| 糖尿病        | 87.2%              | 98.2%              | 23             | 1         | 14             | 1         | 抗体 (1)                                       | インスリン (1)    |

注：2006年は9月時点、2011年は6月時点の開発品目数を示している。

13) 医薬産業政策研究所、「アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発・承認状況」政策研ニュースNo.31（2010年10月）

14) ここでは、バイオ医薬品について「バイオテクノロジー応用医薬品」及び「生物起源由来医薬品」と定義し、集計している。

15) 例えば、インターロイキン 1β（免疫を刺激する生体内のサイトカイン）を中和する作用を有するカナキヌマブは、インターロイキン 1βの過剰によって発症する様々な疾患への効果が期待できる。現在、国内ではクオリピン関連周期熱症候群の承認を取得し、糖尿病について開発中である。

標的分子に作用してその機能の特異的に阻害する。最近では、疾患の病態解明の進展、診断技術の発達に伴い、ある標的分子が一つの疾患のみならず、他の疾患の発症や進展にも関与することが明らかにされつつあり、抗体医薬を含む分子標的薬において、複数の関連疾患を対象に開発を実施している。このような背景が、バイオ医薬品の開発が幅広い疾患に展開している一因となっているといえよう<sup>15)</sup>。

これまで、治療満足度、薬剤貢献度という観点から、新薬の承認・開発状況をみてきた。その中で、新薬承認数の増加が薬剤貢献度の向上を通じて治療満足度の向上に影響を及ぼすことについて、

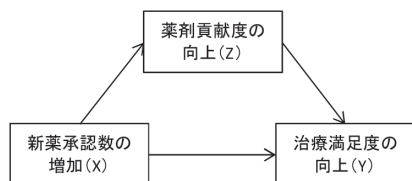
実証的な分析により明らかにした。また、最新の開発状況からは、胃癌、肝癌、多発性硬化症、糖尿病性網膜症等のように、薬剤貢献度が低い疾患においても開発品目数の増加がみられること、また開発品の増加が著しい抗体医薬においては、癌疾患に加えて、癌以外の様々な疾患へと開発の対象範囲が拡大してきている状況を示した。

このように今後の治療満足度、薬剤貢献度の向上が期待される一方で、依然として血管性痴呆等、治療満足度、薬剤貢献度が低い疾患では、開発品目が存在しない、あるいは少ないケースがあり、製薬企業には、アンメット・メディカル・ニーズへのさらなる取組みが期待されている。

#### 【テクニカル・ノート】ーメディエーションの手法による分析ー

下図に示したように、新薬承認数の増加による治療満足度向上への影響（ $X \rightarrow Y$ の関係）について、薬剤貢献度の向上による間接効果（ $X \rightarrow Z \rightarrow Y$ の関係）があるとの仮説に基づいて、メディエーションの分析を行った。以下に詳細な検証のステップと推計結果を示す。

図 新薬承認数による治療満足度への影響（関係図）



メディエーションの検証にあたっては、Baron & Kenny の以下の3つのステップを参考とした。

Step1：新薬承認数の増加が治療満足度の向上に影響する。  
Step2：新薬承認数の増加が薬剤貢献度の向上に影響する。  
Step3：新薬承認数と薬剤貢献度を説明変数とし、治療満足度を被説明変数とした時、薬剤貢献度の向上が治療満足度の向上に影響する。一方で、新薬承認数の増加の影響力は弱くなる（すなわち、係数が0に近くなる）。

ステップ1～ステップ3の推計結果を示す。まず、新薬承認数の増加による治療満足度向上への影響（ $X \rightarrow Y$ の関係）、薬剤貢献度向上への影響（ $X \rightarrow Z$ の関係）について、それぞれ単回帰分析による推計を行った。

表1 ステップ1：治療満足度への影響（ $X \rightarrow Y$ の関係）

|       | 係数    | 標準誤差 | P 値  |
|-------|-------|------|------|
| 新薬承認数 | 1.54  | 0.71 | 0.03 |
| 定数項   | 14.43 | 1.99 | 0    |

注：サンプル数=49、決定係数=0.063

表2 ステップ2：薬剤貢献度への影響（ $X \rightarrow Y$ の関係）

|       | 係数    | 標準誤差 | P 値  |
|-------|-------|------|------|
| 新薬承認数 | 2.26  | 1.02 | 0.03 |
| 定数項   | 19.75 | 2.33 | 0    |

注：サンプル数=49、決定係数=0.135

新薬承認数の増加は、統計的に5%水準で有意に治療満足度、薬剤貢献度の向上に影響しており、影響度としては、新薬1品目の増加によって治療満足度は平均1.54%、薬剤貢献度は平均2.26%向上した。以上の結果はステップ1とステップ2の条件を満たす。しかし、決定係数をみると、薬剤貢献度への当てはまり（13.5%）に比べて、治療満足度のへの当てはまり（6.3%）が低く、治療満足度の変化は、新薬の承認数以外の要因による影響が大きいと考えられた。

次に、新薬承認数と薬剤貢献度の変化を説明変数、治療満足度の変化を被説明変数とした多重回帰分析による推計を行った（ $X \rightarrow Z \rightarrow Y$ の関係）。

表3 ステップ3：治療満足度への影響（ $X \rightarrow Z \rightarrow Y$ の関係）

|         | 係数   | 標準誤差 | P 値   |
|---------|------|------|-------|
| 新薬承認数   | 0.43 | 0.89 | 0.63  |
| 薬剤貢献度増加 | 0.49 | 0.16 | 0.004 |
| 定数項     | 4.76 | 3.24 | 0.148 |

注：サンプル数=49、決定係数=0.271

ステップ1の推計結果と異なり、新薬承認数の増加による治療満足度の向上への影響は、統計的に有意ではなく、係数も非常に小さかった（影響度は、新薬1品目の増加によって治療満足度が平均0.43%向上）。一方、薬剤貢献度の向上は、統計的に高い有意性をもって治療満足度の向上に影響しており、影響度としては、薬剤貢献度の1%向上によって治療満足度が平均0.49%向上した。また、決定係数は27.1%であり、モデルの当てはまり度が高くなっている。

以上の結果は、Baron & Kennyの3つのステップをすべて満たしており、かつSobel-Goodman検定においても統計的に5%水準で有意であったことから、新薬承認数の増加が薬剤貢献度の向上を通じて治療満足度の向上に影響するという関係を支持している。



## コンパニオン診断薬の現状と課題

医薬産業政策研究所 主任研究員 林 邦彦

バイオマーカー（以下 BM）は医薬品の研究開発効率の改善や、患者のベネフィット向上・リスク低減が期待できるものとして、多くの研究開発がなされている。BM には様々な種類があるが、近年は中でも患者層別マーカーが注目を集めている。患者層別マーカーとは、医薬品の治療効果や有害事象等が投薬前に予測可能な患者集団を特定するための BM である。この代表例としてはトラスツズマブ（ハーセプチン）使用の際の HER2 の過剰発現が挙げられる。トラスツズマブは、乳がんが過剰発現しているがん遺伝子の一つである HER2 に結合する抗体医薬品であり、HER2 を過剰発現している乳がん患者で有効性が高いことが示されている。そのため、HER2 の過剰発現を確認してからトラスツズマブを投与することが求められるが、HER2 の過剰発現を確認するには、ハーセプチンなどの体外診断薬（in vitro diagnostics：以下 IVD）による検査が行われる。IVD の中でも、このように特定の薬剤の有効性や安全性に関する患者集団を特定するための患者層別マーカーを測定する診断薬は、コンパニオン診断薬（以下 CoDx）と呼ばれる。

ここでは CoDx の現状及び CoDx を伴う医薬品の開発を概観した上で、CoDx に関する課題を検討する。

### コンパニオン診断薬の現状

これまでに有用性が確立している BM の種類は多くない。FDA のホームページに医薬品の使用に際して確認することが望ましい BM がまとめられており、これまでに 26 種類の BM が 70 の医薬品の添付文書に記載されている<sup>1)</sup>。これらの BM の測定に際しては CoDx が必要となるが、CoDx には IVD としての規制当局の承認を受けたものの他に、承認を受けていない検査キットや、衛生検査所や病院の検査室などで独自に立ち上げた検査などがある。CoDx の結果は患者の治療方針や治療結果に与える影響が大きい場合があるため、測定は正確である必要がある。また、検査機関や検査実施者毎の測定結果の違いも望ましくないため、測定方法が検証された IVD として承認される必要があると考えられる。しかし、26 種の BM について米国と日本で承認された CoDx の有無について見ると、必ずしも全ての BM で承認された CoDx があるわけではない。また、日本での保険適応も一律ではなく、複雑な状況である（表 1）<sup>2)</sup>。米国で承認された CoDx は 11 種類、また、日本で承認された CoDx は 8 種類のみで、日米いずれにおいても承認された CoDx がない BM も存在する。ただし承認された CoDx がない場合でも、独自に立ち上げた検査や、未承認の検査キットなどは存在するため、BM の測定自体は可能である。

1) Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels (<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>)

本文中の数値は 7 月末時点でのもので、継続的に増え続けている。また、このリストにある BM は必ずしも日本の添付文書には記載されていない。

2) 米国における CoDx の保険償還に関しては、保険者により取り扱いが異なる。



表1 添付文書に記載されているバイオマーカーの測定に関する体外診断薬の有無<sup>3)</sup>

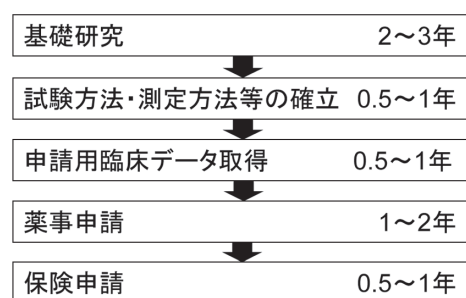
| Biomarker                           | 米国で承認された<br>IVDの有無 | 日本で承認された<br>IVDの有無 | 日本での保険診療<br>の適用 |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| CCR5                                | ×                  | ×                  | ×               |
| CD20                                | ○                  | ○                  | ○               |
| 5q Chromosome                       | ×                  | ×                  | ○               |
| c-kit                               | ○                  | ×                  | ○               |
| CYP2C19                             | ○                  | ○                  | ×               |
| CYP2C9                              | ○                  | ×                  | ×               |
| CYP2D6                              | ○                  | ○                  | ×               |
| DPD                                 | ×                  | ×                  | ×               |
| EGFR                                | ○                  | ○                  | ○               |
| Estrogen receptor                   | ○                  | ○                  | ○               |
| FIP1L1-PDGFR $\alpha$ fusion        | ×                  | ×                  | ○               |
| G6PD                                | ○                  | ×                  | ×               |
| Her2/neu                            | ○                  | ○                  | ○               |
| HLA-B*1502                          | ×                  | ×                  | ×               |
| HLA-B*5701                          | ×                  | ×                  | ×               |
| Interferon-lambda-3 (IL-28b)        | ×                  | ×                  | ×               |
| KRAS                                | ×                  | ×                  | ○               |
| LDL receptor                        | ×                  | ×                  | ×               |
| NAT1; NAT2                          | ×                  | ×                  | ×               |
| PDGFR gene re-arrangements          | ×                  | ×                  | ×               |
| Philadelphia chromosome             | ×                  | ○                  | ○               |
| PML/RAR $\alpha$ translocation      | ×                  | ×                  | ○               |
| TPMT                                | ×                  | ×                  | ×               |
| UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG) | ×                  | ×                  | ×               |
| UGT1A1                              | ○                  | ○                  | ○               |
| VKORC1                              | ○                  | ×                  | ×               |

注：ARG: arginase, ASL: argininosuccinate lyase, ASS: argininosuccinic acid synthetase, CCR: CC Chemokine receptor, CD: cluster of differentiation, CPS: carbamylphosphate synthetase, CYP: cytochrome P450, DPD: Dihydropyrimidine dehydrogenase, EGFR: epidermal growth factor receptor, G6PD: glucose-6-phosphate dehydrogenase, HLA: human leukocyte antigen, LDL: low density lipoprotein, NAGS: N-acetylglutamate synthetase, NAT: N-acetyltransferases, OTC: ornithine transcarbamylase, PDGFR: platelet-derived growth factor receptor, PML: promyelocytic leukemia, RAR: retinoic acid receptor, TPMT: thiopurine S-methyltransferase, UCD: urea cycle disorders, UGT: UDP-glucuronosyltransferase, VKORC: vitamin K epoxide reductase.

## コンパニオン診断を伴う医薬品の開発

一般的なIVDの開発プロセスを図1に示す。基礎研究では、診断標的や候補物質の絞り込み、測定方法の検討・確立、動物実験等での検証などが行われる。測定対象が決まれば、測定系の性能仕様設定や使用を実証するデータを取得し、製造方法や規格、試験測定方法を確立するとともに、試作製造を行う。次いで製造法が確立した測定系を用いて臨床性能試験を行い、申請用臨床データを取得する。必要なデータが得られた後、薬事申請・承認、保険申請・保険点数収載を経て、販売が可能となる。これらの開発プロセスの中で医薬品のそれと最も顕著な違いは、申請用臨床データの取

図1 体外診断薬の開発プロセス



出所：北海道臨床開発機構薬事専門家連絡会資料をもとに作成。

得に関するプロセスである。通常の医薬品の臨床開発（7～10年）と比べ、IVDでは0.5～1年と期間が短いうえ、臨床性能試験は治験と異なりGCPが適用されない。

3) 米国で承認されたIVDの有無は、FDAによるPremarket Notificationでの承認（Cleared）かPremarket Approvalsでの承認（Approved）が得られているものを、Medical Device Databases（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Device-RegulationandGuidance/Databases/default.htm>）で確認した。

日本で承認されたIVDの有無はPMDAの体外診断用医薬品の添付文書情報（[http://www.info.pmda.go.jp/tsearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/tsearch/html/menu_tenpu_base.html)）で確認した。保険診療の適用は診療報酬点数が設定されているかどうかを、診療報酬点数表で確認した（いずれも2011年8月末時点）。

CoDx は医薬品の使用に関連したものではあるが、製薬企業ではなく診断薬企業により開発、販売される。通常のIVDは診断薬企業単独での開発が可能だが、CoDxの開発の場合は、医薬品の開発と関連するため、製薬企業と診断薬企業が密接に連携して開発する必要がある。連携の方法には内部化と外部化がある。内部化には、Roche などのように医薬品部門と診断薬部門を同じ企業内に有して協力し合いながら CoDx と医薬品の開発を行う場合や、日本企業でも見られるように子会社が CoDx の開発を行う場合がある。また、新たな診断技術を取り込むため、製薬企業が診断薬企業を買収し、内部化する例も見受けられる。一方、外部化としては企業間提携があり、表2に示すように近年活発に行われている。昨年から今年にかけて実施された CoDx 開発を目的に含む製薬企業と診断薬企業の提携は、がん領域を中心として昨年は5件、今年に入ってから既に6件が報告されている。

このような製薬企業と診断薬企業の連携のもと、CoDx を伴う医薬品の申請、承認が最近相次いでなされており<sup>4)</sup>、現在開発中の品目も数多く見受けられる。現在開発中のフェーズⅡ以降の CoDx を伴う開発品目数を表3に示す<sup>5)</sup>。63化合物が開発中であり、Pfizer や Roche で開発品目数が多いが、このような大手企業のみならず、バイオベンチャーや中小企業でも開発が盛んに行われており、開発品目数の半数近くを担っている。

### コンパニオン診断薬に関する課題

CoDxの問題としては、CoDxの現状でも述べたように、承認された CoDx が必ずしも存在しないことが挙げられる。これは CoDx の必要性が医薬品によって異なること、医薬品と診断薬の開発プロセスの違いのため、医薬品の開発と CoDx の開

表2 コンパニオン診断薬に関する提携

| 時期     | 提携企業                       | 対象疾患    |
|--------|----------------------------|---------|
| 2011/9 | Eli Lilly と Qiagen         | がん      |
| 2011/8 | Pfizer と Qiagen            | がん      |
| 2011/6 | Merck と Roche Diagnostics  | がん      |
| 2011/2 | Ipsen と bioMérieux         | がん      |
| 2011/1 | Pfizer と MDxHealth         | がん      |
| 2011/1 | 武田と Zinfandel              | アルツハイマー |
| 2010/6 | Bayer と WisTa Laboratories | アルツハイマー |
| 2010/5 | BMS と Saladax              | アルツハイマー |
| 2010/3 | Bayer と Prometheus Labs    | がん      |
| 2010/2 | Pfizer と Qiagen            | がん      |
| 2010/1 | AstraZeneca と Dako         | がん      |

出所：Scrips News、MedAdNews、各社press releaseをもとにCoDxの開発が提携の目的に含まれるものを選択して作成（2011年9月末時点）。

表3 コンパニオン診断を伴う開発品数

| 企業                | フェーズ2以上の品目数 |
|-------------------|-------------|
| Pfizer            | 8           |
| Roche             | 6           |
| AstraZeneca       | 3           |
| GlaxoSmithKline   | 2           |
| Johnson & Johnson | 2           |
| Eli Lilly         | 2           |

注：売上上位20位以内で複数の開発品がある会社を記載。  
出所：Pharmaprojects、ClinicalTrials.gov、各社HPをもとに作成（2011年6月末時点）。

発が並行して行われていないこと、CoDx 開発に関する規制が明確になっていないことなどが影響していると考えられる。

CoDx の必要性に関しては、表1に示した26種類のBMのうち、医薬品の使用に際して測定が必須とされているものは4種類（CCR5、EGFR、Her2、Philadelphia chromosome）しかない。しかし、その中でも承認された CoDx の無いものがあり、適切な患者に適切な医療を提供する上で問題である。他のBMは推奨、あるいは参考とされているが、これらの中にも、カルバマゼピン投与による重症薬疹発症との関連が報告されているHLA-B\*1502などのように<sup>6)</sup>、発生頻度は低いものの重篤な有害事象が発症するものもあり、このようなBMに関しても承認された CoDx が必要であろう。しかし、CoDx として利用できる既存の

4) 3月にはファイザーから ALK を標的とする crizotinib が、4月には協和発酵キリンより CCR4を標的とする KW-0761 と、Roche、第一三共（Plexxikon）から BRAF 遺伝子変異を標的とする vemurafenib が申請され、vemurafenib と crizotinib が8月にFDAで承認された。

5) Pharmaprojects、各社HPをもとに現在開発中のフェーズ2以降の開発品を同定し、それらの開発品に関してClinicalTrials.govに登録されている臨床試験において開発品の標的分子の発現が患者登録基準として用いられているかを確認し、標的分子による患者選択を行っている開発品を、CoDx を伴う開発品とみなした（2011年6月時点）。

6) 本邦では HLA-A\*3101 と重症薬疹発症の関連が報告されており、HLA-B\*1502 と重症薬疹発症の関連性は示唆されていない。

次に BM の測定が必須となる医薬品に関しては、医薬品と診断薬の開発プロセスの違いがボトルネックとなってくる。図 1 に示したように、医薬品と IVD では開発プロセス及びその時間軸に違いがあり、それをうまくすり合わせられるかが開発の成否に影響する。これまでに同時開発に関するモデルが提唱されているが（図 2）、企業による考え方の違いなどもあり、まだ定型化されたモデルはない。一部の企業では医薬品の探索段階から積極的に CoDx の開発を目指して診断薬部門との協働を行っているが、その効果も未知数である。CoDx を伴う医薬品の開発には、開発プロセス以外にも特許の取り扱いや、リスクと利益をどのように企業あるいは部門間でシェアするかなど、多くの検討すべきことがある。これらを考慮した新たなビジネスモデルの構築は今後企業が取り組むべき課題の一つである。

また、CoDx に関する他の課題としては、診療報酬及び保険償還が挙げられる。日本における

- 7) FDA. Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper. April 2005
- 8) EMA. Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and assays in the context of drug development (draft). 24 June, 2010
- 9) EMA. Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection (draft). 9 June, 2011
- 10) FDA, Draft guidance for industry and FDA staff In Vitro Companion Diagnostic Devices (draft guidance). 14 July, 2011

IVDの診療報酬は検査の実施料と判断料からなるが、実施料はこれまで低下を続けており、検査の臨床的価値が反映されていないため、医学の進歩に伴う新しい技術に見合った報酬制度にしていくことが望まれている<sup>11)</sup>。IVDの保険点数には検査キット代のみならず、測定にかかる人件費や検体前処理、輸送、報告など、検査にかかる全てのプロセスに対する費用が含まれているにもかかわらず、一部の遺伝疾患の診断を除いて保険点数は2000点が上限とされている。そのため、新技術を用いた高価なCoDxの場合、企業が開発を検討しても開発コストを十分カバーできず、開発実施を阻害する要因となることが懸念される。また、開発しても保険点数との折り合いがつかず、保険が承認されない可能性もある。CoDxが保険償還の対象となっていなければ、患者や医師が適切な治療を選択できない可能性があるなど、好ましくない状況が生まれる。保険償還決定プロセスに関しても、薬事承認を受けてから保険適応申請を行い、保険適応されるまで半年以上かかるため、CoDxと医薬品が同時に承認された場合でも、CoDxの保険適応と薬価収載（原則承認から60日以内）のラグが発生する可能性も指摘できる。

IVDは米国でも様々な問題がある。臨床検査が治療の意思決定の60～70%の割合を占めると考えられているにもかかわらず、検査費用は入院費用の5%、医療費全体の2%にしか過ぎないという

試算があり<sup>12)</sup>、臨床検査に対する価格抑制が問題視されている。また、保険償還に関しても高価な遺伝子診断などは保険会社によっては償還が認められず、なかなか導入が進まないといった事例がみられており<sup>13)</sup>、最新医療の導入への障害となっているとみられる。

このようにCoDxの価格設定に関しては様々な問題があるにもかかわらず、CoDxを伴う医薬品に関しては、選択された患者群で高い有効性、安全性を示すことが見込まれ、高い薬価であっても医療経済的な見地から保険償還されることが期待できるため、表3でも示したように積極的に開発されている状況にある。

世界的に医薬品に対する安全性、有効性の要求水準が高まってきている。これに応えられるものとしてCoDxを伴う医薬品の開発の必要性が高まりつつあるため、製薬企業はCoDxを伴う医薬品をいち早く創出するべく、診断薬企業との連携を視野に入れた新たなビジネスモデルを構築していく必要がある。欧米の規制当局もそうした動きをサポートするためのガイドラインなどを着実に整備しつつあるが、日本では未着手となっているため、早期の対応を期待したい。CoDxの価格や保険償還に関しても、関係者（診断薬・製薬企業、規制当局、保険者、支払者等）での議論が必要であらう。

11) 米山彰子「臨床検査の診療報酬－現状と課題－」Lab. Clin. Pract., Vol.28 (2010) 4-16

12) J. C. Davis et.al. The microeconomics of personalized medicine: today's challenge and tomorrow's promise. Nature Review Drug Discovery Vol.8 (2009) 279-286

13) Health Advances. The Reimbursement Landscape for Novel Diagnostics: Current Limitations, Real-World Impact, and Proposed Solutions (2010)



## 個別化医療実現に向けた3つのアプローチ

医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明

個別化医療とは、患者の遺伝的背景・生理的状态・疾患の状態などを考慮して、患者個々に最適な治療法を設定する医療と定義される。個別化医療は急速に進展・拡大する先端生命科学を基盤とするため、取り扱う技術・情報・方法論などに試行的なものが混在し、全体像の把握が非常に難しい。また、基礎研究の成果を臨床利用するためには、情報基盤整備や臨床エビデンスの蓄積などにより多くの社会的資源を投入する必要がある。従って、これらの基盤整備を進めるにあたっては、全体像の理解に基づく社会的合意形成が重要となる。しかし、全体像把握の困難さによって「個別化医療」に関する共通のイメージが持ちにくく、それが社会的合意形成などを議論する際の障壁の一つとなっている。本稿では、個別化医療の実現に向けた3つのアプローチについて、それぞれの情報基盤整備における特徴と課題を取り上げる。

### ゲノムベース

ゲノムベースのアプローチは、生殖細胞系列のゲノム情報すなわち親から子に伝わり、全組織で同一かつ生涯にわたり不変のゲノム情報に基づいて個別化医療を目指す。薬物療法においては、ゲ

ノム情報に基づく患者層別化により医薬品の安全性・有効性の改善、用量の最適化、低頻度・重篤副作用の回避などが主な目的となる。例としては、イリノテカンにおけるUGT1A1、メルカプトプリンにおけるTPMTなどが挙げられる。また、乳がんの発症に関与するBRCA1/BRCA2のように、ゲノム情報に基づいた疾患への易罹患性予測もゲノムベースのアプローチに含めるものとした。分析機器（次世代DNAシーケンサー<sup>1)</sup>など）や解析手法（GWAS<sup>2)</sup>など）の進歩と情報基盤の整備（国際HapMap計画<sup>3)</sup>など）によって、得られるゲノム情報量は急増しており<sup>4)</sup>、膨大なデータをいかに効率よく整理し、共有・利用していくかが重要な課題の一つとなっている。

本アプローチで取り扱うゲノム情報は、全組織で同一であるため、被験者から比較的容易にサンプルが入手できる。また、一生涯不変の情報すなわち一生に一度の測定で生涯利用可能であるため、ゲノム情報を統合した医療データベースの整備により臨床利用が可能となれば、その有用性は極めて大きい。一方、本情報は生殖細胞系列のゲノム情報であり、親から子へ世代を越えて伝わるため、倫理的問題が生じる。ただし、「遺伝子例外主義」<sup>5)</sup>などに

- 1) 次世代DNAシーケンサー：従来の数万から数十万倍の処理能力があり、多様な用途に対応できるなど生命科学に与えるインパクトは計り知れない。
- 2) ゲノムワイド関連解析（genome-wide association study: GWAS）：ゲノム全域をカバーする多型マーカー（SNP等）を用いて遺伝統計学的解析により疾患関連遺伝子等を探索する解析手法。
- 3) 国際HapMap計画：ヒトの病気や薬剤に対する反応性に関与する遺伝子を発見するための情報基盤整備を目指した国際計画。本計画の成果によりGWAS等の新たな解析手法が急速に発展した。
- 4) 例えば1000ゲノムプロジェクト（1,000人以上の全ゲノム配列を解析する国際共同プロジェクト）から得られるデータ量は、日米欧の公的データベースが25年かけて整理・蓄積したデータ量（約1,000億塩基）の実に60倍といわれている。
- 5) 遺伝子例外主義：通常の医学データと比較して、遺伝子データの方がより情報の価値が高く、より厳重な管理を必要とするという考え方。この考え方は、遺伝子の影響が極めて高い単一遺伝子疾患などの場合を除き、科学的事実と異なる。

基づく過剰な反応や規制により、本情報の適切な利用が阻害されないような配慮が必要である<sup>6)</sup>。

今後は、臨床利用に向けたエビデンスの蓄積、そのために必要なバイオバンク・総合医療データベース等のインフラ整備、社会的合意形成などが重要な課題となる。これらの課題に関しては、本年1月に内閣官房に設置された医療イノベーション推進室において、個別化医療分野の主な検討項目<sup>7)</sup>として取り上げられており、今後の進展が期待される。

## オミックスベース

オミックスベースのアプローチは、体細胞および病変部位におけるオミックス情報に基づいて個別化医療を目指す。オミックス<sup>8)</sup>とは生体内に存在する分子全体を網羅的に調べる研究領域を指す。生体内には核酸（DNA、RNA）、タンパク質、代謝産物（有機酸、アミノ酸、脂質、糖など）など膨大な種類の分子が存在する。これらの分子は階層構造（核酸→タンパク質→代謝産物など）を持った要素として存在し、それぞれの要素が複雑に関連し合って生命活動が営まれている。生体の働きを包括的に理解しようするとき、これら生体

表1 個別化医療実現に向けた3つのアプローチ

| アプローチ    | 情報                                                                                                                                                 | 目的                                                                                             | 例                                                                  |                                                |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|          |                                                                                                                                                    |                                                                                                | 医薬品一般名（製品名）                                                        | ゲノムバイオマーカー                                     |
| ゲノムベース   | 生殖細胞系列のゲノム情報<br>（全組織で同一・生涯不変）<br>－ゲノミクス<br>（ゲノムDNAの多型・変異）                                                                                          | 薬物療法への利用<br>－薬物代謝能予測による患者層別化<br>－標的分子感受性による患者層別化<br>－低頻度・重篤副作用の回避                              | イリノテカン<br>メルカプトプリン<br>ワルファリン<br>アバカビル（ザイアジェン）                      | UGT1A1<br>TPMT<br>VKORC1, CYP2C9<br>HLA-B*5701 |
|          |                                                                                                                                                    | 予防医療、予測医療<br>－疾患への易罹患性予測                                                                       | 〈乳がんの易罹患性〉                                                         | BRCA1, BRCA2                                   |
| オミックスベース | 体細胞・病変部位のオミックス情報<br>－ゲノミクス<br>（染色体の重複・欠損・転座）<br>－エピジェノミクス<br>（DNA・ヒストン修飾）<br>－トランスクリプトミクス（mRNA）<br>－プロテオミクス（タンパク質）<br>－メタボロミクス（代謝産物）<br>－その他のオミックス | 薬物療法への利用<br>－標的分子の質・量による患者層別化                                                                  | イマチニブ（グリベック）<br>トラスツズマブ（ハーセプチン）<br>ゲフィチニブ（イレッサ）<br>セツキシマブ（アービタックス） | Bcr-Abl<br>HER2<br>EGFR<br>K-RAS               |
|          |                                                                                                                                                    | 精密医療（Precision Medicine）<br>－疾患の進展状況・患者状態の精密把握<br>先制医療（Preemptive Medicine）<br>－病状顕在化前の積極的介入治療 | －                                                                  | －                                              |
| システムベース  | 生体シミュレーション<br>（多重オミックス準拠）<br>－システム生物学<br>－システム病理学                                                                                                  | 新しい疾患概念の確立<br>－新しい治療戦略への応用<br>－新しい創薬ターゲットの探索                                                   | －                                                                  | －                                              |

注：UGT1A1：UDP グルクロン酸転移酵素。その遺伝子多型はイリノテカンの重篤な副作用リスク（好中球減少など）に関与する。  
 TPMT：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。  
 VKORC1：ビタミンKの再利用に関与する酵素複合体の一部であり、抗凝固薬ワルファリンの有効性に関与する。  
 CYP2C9：CYP2C9はチトクロームP450の分子種で代表的な薬物代謝酵素であり、抗凝固薬ワルファリンの代謝に関与する。  
 HLA-B\*5701：ヒト白血球型抗原の一つ。抗HIV薬アバカビルに対する過敏反応は、HLA-B\*5701対立遺伝子の有無と強く関連する。  
 BRCA1/2：遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因遺伝子として同定された遺伝子。  
 Bcr-Abl：フィラデルフィア染色体から産生される異常チロシンキナーゼ。過剰な細胞増殖により、慢性骨髄性白血病に関与する。  
 HER2：ヒト上皮細胞増殖因子受容体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。  
 EGFR：上皮細胞増殖因子受容体。様々な種類のがんで異常発現が見られる。  
 K-RAS：がん遺伝子のひとつ。アービタックスは、K-RAS遺伝子に変異のない患者に効果の高いことが知られている。

- 6) 個別化医療で取り扱うゲノム情報等の取得・利用にあたって生じる課題は、他のアプローチにも共通するものであり、社会的コンセンサスに基づく法的整備等が必要となる。
- 7) 個別化医療分野の主な検討項目として「バイオバンク整備」「ゲノム・医療情報統合データベース整備」「メディカルインフォマティクスセンターの整備」「社会的合意形成」などが取り上げられている。
- 8) オミックス：各分子の総体はラテン語で「すべて・完全」などを意味する接尾語 -ome を付けて表現され、更にそれら総体の網羅的解析は「学問」を意味する接尾語 -ics を付けて表現される。例えば、遺伝情報（gene）の総体はゲノム（genome）であり、その網羅的解析をゲノミクス（genomics）と表現する。

内分子の網羅的解析が極めて重要となる。生体内分子である遺伝子 (DNA)、転写産物 (RNA)、タンパク質、代謝産物などの情報を網羅的に収集・解析する研究分野を総称して「オミックス」と呼ぶ。表2に主なオミックスの種類とそれぞれの累計関連論文数を示した。オミックスの研究対象は生体分子のみならず、細胞や表現型などの「生体構造体」や「現象」にまで広がりつつある。各オミックス研究の進展状況を把握するため、それぞれの関連論文数を見ると、各研究分野の進展度には非常に大きな差のあることが分かる(表2)。オミックスにおいて、ポストゲノム研究として近年特に注目されているのは、メタボロミクス<sup>9)</sup>とエピジェノミクス<sup>10)</sup>であり、2008年以降急速に論文数を増やしている(図1)。その他のオミックスについては、論文数から推察されるように、未だ十分に体系化された研究分野とは言い難いものも存在する。

病変部位におけるオミックス情報は、疾患の発症・進展に関与する分子(標的分子)の質的・量的情報を提供する。オミックスベースのアプローチでは、これらの情報を利用して特定の医薬品に対する感受性を予測し、患者の層別化を行う。例としてはイマチニブ(製品名:グリベック)におけるBcr-Abl、トラスツズマブ(製品名:ハーセプチン)におけるHER2などが挙げられる。これらは単一のオミックス情報に基づく患者層別化であるが、将来的には複数のオミックス情報を組み合わせた多重オミックスによって、疾患の進展状態や患者の生理的状态を、より精密・正確に把握することが可能となる(精密医療)。さらに、疾患の発症・進展プロセスが分子レベルで明らかになれば、病状が顕在化する前からの積極的介入治療(先制医療)への応用も期待できる。

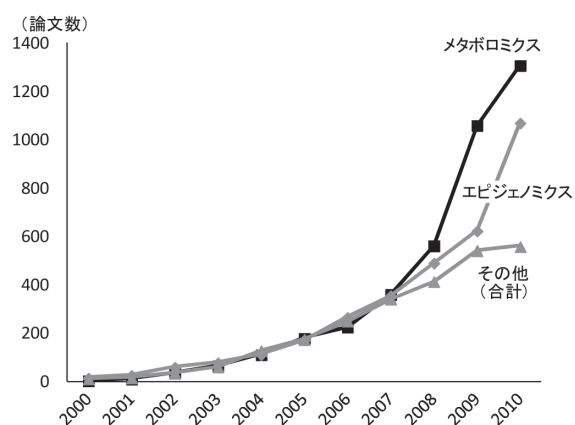
本アプローチの基盤となるオミックス情報は、その総体が未だ把握できておらず、各オミックスの分析技術も発展途上にある。また、体細胞・病

表2 主なオミックスの種類

| 対象                            | 総体(-ome)                    | 網羅的解析(-omics)                  | 関連論文数   |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------|
| 遺伝子 (DNA)<br>gene             | ゲノム<br>genome               | ゲノミクス<br>genomics              | 851,004 |
| 転写産物 (RNA)<br>transcript      | トランスクリプトーム<br>transcriptome | トランスクリプトミクス<br>transcriptomics | 75,544  |
| タンパク質<br>protein              | プロテオーム<br>proteome          | プロテオミクス<br>proteomics          | 44,408  |
| 代謝産物<br>metabolite            | メタボローム<br>metabolome        | メタボロミクス<br>metabolomics        | 4,902   |
| 後天的遺伝子<br>発現機構<br>epigenetics | エピゲノム<br>epigenome          | エピジェノミクス<br>epigenomics        | 4,425   |
| タンパク質間<br>相互作用<br>interaction | インタラク<br>トーム<br>interactome | インタラク<br>トミクス<br>interactomics | 1,031   |
| 糖鎖<br>glyco-                  | グライコーム<br>glycome           | グライコミクス<br>glycomics           | 931     |
| 脂質<br>lipid                   | リピドーム<br>lipidome           | リピドミクス<br>lipidomics           | 556     |
| 表現型<br>phenotype              | フェノーム<br>phenome            | フェノミクス<br>phenomics            | 325     |
| 生理機能<br>physiology            | フィジオーム<br>physiome          | フィジオミクス<br>physiomics          | 135     |
| 細胞<br>cell                    | セローム<br>cellome             | セロミクス<br>cellomics             | 122     |

出所: 関連論文数はPubMed<sup>11)</sup>をもとに集計(2011年10月7日現在)。

図1 各オミックス関連論文数の年次推移



注: その他はグライコミクス、リピドミクス、セロミクス、インタラクトミクス、フィジオミクス、フェノミクス関連論文数を合計した値。

出所: 表2に同じ。

9) メタボロミクス: ある瞬間の生体内状態を分子レベルで知るための貴重な手がかりを得ることができ、上流に位置するオミックス(トランスクリプトミクス、プロテオミクス)を論理的に補完するものとして注目されている。

10) エピジェノミクス: DNAの配列変化を伴わずに遺伝子発現量を変化させるメカニズムに関する研究分野。DNAのメチル化や染色体を構成するタンパク質であるヒストンの化学修飾を指す。

11) PubMed: 米国医学図書館により維持管理されている、世界最大の生物医学系書誌情報データベース。

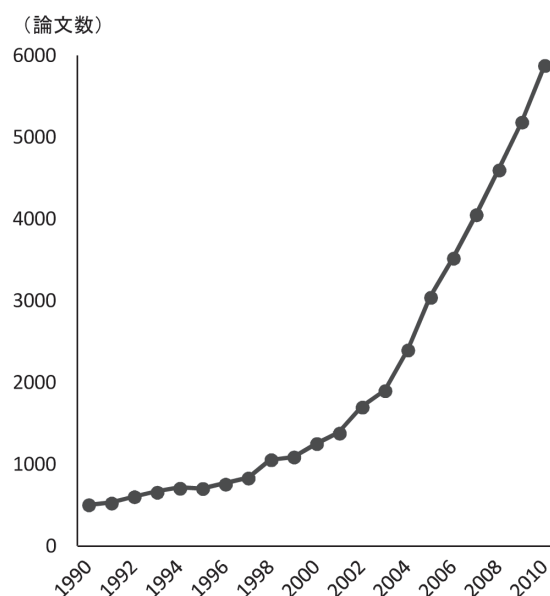
変部位ごとの情報解析が必要であり、疾患の進展状態に応じてサンプル採取の部位と時期を考慮する必要があるなど、情報基盤の整備において克服すべき多くの課題を抱えている。個別化医療の利用が最も期待される「がん」の疾患分野では、このような極めて困難な課題に対し、国際がんゲノムコンソーシアム<sup>12)</sup>を発足し、国際協力による課題解決を図っている。これらの研究成果は速やかに公開され利用可能となるが、先端科学のノウハウ取得や人材育成の観点からも、このような国際共同研究に参加する意義は大きい。最近わが国は、それまで見合わせていた「国際ヒトエピゲノムコンソーシアム」<sup>13)</sup>への参画を決めた。今後は、このような国際協調への継続的参画を可能とする国内環境整備が望まれる。

### システムベース

システムベースのアプローチは、多重オミックス情報を基盤とした生体シミュレーションに基づいて個別化医療を目指す。このアプローチは、生命現象をシステムとして考え、疾患をシステムの歪みとして把握しようとするものである。生命現象をシステムとして理解しようとする考え方は古くから存在したが、かつてはその基盤となる分子情報がほとんど入手できなかった。多重オミックス情報が限定的ながら利用可能となり、それらを用いて生命現象を理解しようとするシステム生物学の研究分野が進展している。図2はシステム生物学に関する論文数の年次推移を示したものである。ヒトゲノム計画が完了した2003年頃から関連論文の増加数が上昇しており、この時期を境とした研究アクティビティの変化が窺える。

システムベースのアプローチは、遺伝的要因に加えて後天的要因（環境因子、外部刺激など）による生体への影響を分子レベルで包括的に把握できる可能性がある。また、疾患の発症メカニズムや進展プロセスの解明にも有用であり、新たな治

図2 システム生物学関連論文数の年次推移



出所：表2に同じ。

療戦略や新規創薬ターゲット探索への応用も期待できる。しかし現状では、基盤となる多重オミックス情報の総体が把握できていない状況であり、たとえ各オミックスの総体が明らかとなっても、あまりにも膨大で多様な情報を統合できるコンピュータモデルが確立されるまでには、ハード面・ソフト面からも多くの時間と労力が必要であろう。

以上、個別化医療について、アプローチ別にその特徴と課題を見てきた。個別化医療に関連する研究分野は、ゲノム科学を基盤として非常に広範なものとなっている。それらの研究成果は人類共通の知的財産になるとともに、生命科学におけるブレークスルーをもたらし、人類の未来に対する新たな可能性を開拓するものである。しかし、このような研究を推進するためには、莫大な資金と多数の研究者を必要とする。従って、その意義と重要性を十分に理解した上で議論を重ね、社会的合意形成を導くことが重要である。

12) 国際がんゲノムコンソーシアム (International Cancer Genome Consortium)：25,000人分のがんゲノム解読を目指して2008年4月に発足した国際共同プロジェクト。現在13カ国が参加し、臨床的に重要ながんにおけるゲノム変異のカタログ化がすすめられている。日本からは理化学研究所、国立がん研究センター、医薬基盤研究所が参加。

13) 国際ヒトエピゲノムコンソーシアム：2010年に発足した「国際ヒトエピゲノム計画」を推進する国際コンソーシアム。健康と疾患に関する重要なヒトエピゲノムの解読を目指す。



# 医療機関、臨床開発モニターの治験パフォーマンスの現状 ーアジア主要地域との比較ー

医薬産業政策研究所 主任研究員 福島達也

国内における新薬開発を促進するために魅力ある治験・臨床研究の環境整備を目指し、また海外にも比肩する実績を挙げるべく、平成15年度に開始した「治験活性化3ヵ年計画」に引き続き、平成19年度から「新たな治験活性化5ヵ年計画」が実施され、現在その最終年に至っている。これらの施策に基づき、医療機関、製薬企業、CRO<sup>1)</sup>およびSMO<sup>2)</sup>等の関連各所の相互の改善に向けた取り組みにより、近年、国内治験環境整備は着実に歩みを進めていると言える。しかし、2011年6月の「治験等の効率化に関する報告書」(厚生労働省)において、今なお、治験コストの適正化、共同治験審査委員会や症例集積性向上等に関する提言がなされる等、依然として国内の治験環境には改善の余地が残されていると言えよう。

本稿では、治験の国際化が一層進む中で日本の競合相手でもあるアジア地域に焦点をあて、アンケートにて得たアジア治験<sup>3)</sup>のデータを用いて、日本とアジア地域の医療機関や臨床開発モニター(以下、モニター)のパフォーマンス比較を試みる。なお、本アンケートは、2007年1月以降に開始し、完了したアジア治験を対象として、2011年5月から6月にかけて製薬協加盟常任理事会社および理事会社36社に対して実施した。

## 回答企業の背景情報

表1に回答企業におけるアジア治験の経験(現

表1 回答企業の背景情報

| 企業国籍           | 内資系企業<br>(n=23) |    | 外資系企業<br>(n=10) |    |
|----------------|-----------------|----|-----------------|----|
|                | あり              | なし | あり              | なし |
| アジア治験経験        |                 |    |                 |    |
| <1,000億円       | 1               | 10 | 0               | 0  |
| 1,000<<2,000億円 | 2               | 2  | 1               | 1  |
| 2,000億円<       | 8               | 0  | 7               | 1  |

在実施中を含む)の有無を企業の国籍および年間売上高で区分して示す。アンケート依頼を行った36社中、33社(92%)より回答を得た。回答企業の内訳は、内資系企業23社、外資系企業10社で、現在実施中も含め、アジア治験の経験を有する企業は内資系企業が11社(48%)、外資系企業が8社(80%)であった。また、国内年間売上規模で区分した場合、アジア治験を実施している企業のおよそ80%(15/19社)が売上高2,000億以上であった。

## アジア治験データの概略

表2に今回のアンケートで得られたアジア治験データの概略を示す。

データを得られた治験数は、内資系企業7社から10治験、外資系企業6社から10治験の計20治験であった。そのうち、日本以外の参加地域を特定できなかったもの、並びに実施途中で中止したものがそれぞれ1治験ずつ含まれた。

参加地域を特定できた19治験における参加地域

1) Contract Research Organization: 医薬品開発業務受託機関

2) Site Management Organization: 治験施設支援機関

3) 日本を含むアジアの複数の国・地域(韓国、台湾、中国(本土)、香港、ASEAN加盟国、インド等)で実施した治験と定義

表2 アジア治験データの概略

| 地域                        | 日本<br>JPN | 韓国<br>KOR | 台湾<br>TWN | 中国<br>CHN | 香港<br>HKG | フィリ<br>ピン<br>PHI | タイ<br>THA | シンガ<br>ポール<br>SIN | インド<br>IND |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------|-----------|-------------------|------------|
| 対象治験数 <sup>注1</sup>       | 19        | 13        | 15        | 2         | 3         | 1                | 2         | 2                 | 2          |
| 総医療機関数 <sup>注2</sup>      | 803       | 108       | 114       | 15        | 3         | 2                | 8         | 1                 | 20         |
| 病床数 <sup>注3</sup>         |           |           |           |           |           |                  |           |                   |            |
| < 20                      | 312       | 0         | 0         | 0         | 0         | 0                | －         | －                 | －          |
| 20≦ < 200                 | 75        | 0         | 0         | 0         | 0         | 0                | －         | －                 | －          |
| 200≦ < 500                | 77        | 5         | 5         | 0         | 0         | 2                | －         | －                 | －          |
| 500≦ < 1,000              | 65        | 23        | 16        | 1         | 2         | 0                | －         | －                 | －          |
| 1,000≦ < 1,500            | 9         | 20        | 20        | 1         | 0         | 0                | －         | －                 | －          |
| 1,500≦ < 2,000            | 0         | 7         | 8         | 3         | 0         | 0                | －         | －                 | －          |
| 2,000≦                    | 0         | 1         | 1         | 2         | 0         | 0                | －         | －                 | －          |
| 総登録症例数 <sup>注2</sup>      | 5,766     | 920       | 1,156     | 413       | 14        | 21               | 42        | 2                 | 231        |
| 1施設あたり登録症例数 <sup>注2</sup> | 7.2       | 8.5       | 10.1      | 27.5      | 4.7       | 10.5             | 5.3       | 2.0               | 11.6       |

注1：参加地域を特定できた19治験が対象

注2：参加地域を特定でき、かつ完了した18治験が対象

注3：未回答があり、総医療機関数と病床数データの総数は異なる。

およびその治験数は、韓国13、台湾15、中国（本土）2、香港3、フィリピン1、タイ2、シンガポール2、インド2であり、韓国、台湾における実施が圧倒的に多くなっている。また、治験毎の日本を含めた参加地域数は、2地域が7治験（36.8%）、3地域が7治験（36.8%）、4地域が2治験（10.5%）、5地域が2治験（10.5%）、6地域が1治験（5.3%）であり、その多くが2～3地域における実施であった。

次に、参加地域が特定でき、かつ完了した18治験において地域毎の医療機関数をみると、日本が803施設と圧倒的に多く、次いで台湾の114、韓国の108であった。同様に医療機関の病床数をみると、半数ほどの医療機関について回答を得られず、サンプル数が少ないが、日本では20床未満の診療所の割合が多く、韓国、台湾ではその多くが500床以上の病院である点が特徴と言える。また、登録症例数<sup>4)</sup>は、日本5,766症例、台湾1,156症例、韓国920症例で全体（8,565症例）の90%以上を占めた。

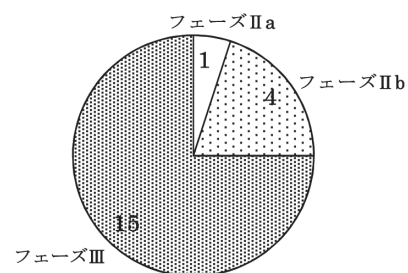
#### 治験フェーズ、実施疾患領域

回答の得られた20治験の開発フェーズの内訳

は、フェーズⅢが15（75%）、フェーズⅡbが4（20%）、フェーズⅡaが1（5%）であり、その多くが開発後期のものであった（図1）。今後、アジア人特有の疾患、病態に対する医薬品開発の促進や開発初期の段階で薬物動態等のプロファイルに応じたアジア開発戦略の採択の増加により、探索的な治験の割合もより増えていくものと思われる。また、今回のアンケートでは、フェーズⅣの回答は得られなかったが、アジア人における有効性、安全性のエビデンス構築のためにアジア地域における製造販売後臨床試験の増加も考えられる。

疾患領域については心血管系が6（30%）と最も多く、次いで精神神経系が4（20%）であった

図1 治験フェーズ



4) 本稿では、患者より治験参加への同意を取得後、無作為化され、治験薬投与に至った場合とした。

図2 実施疾患領域

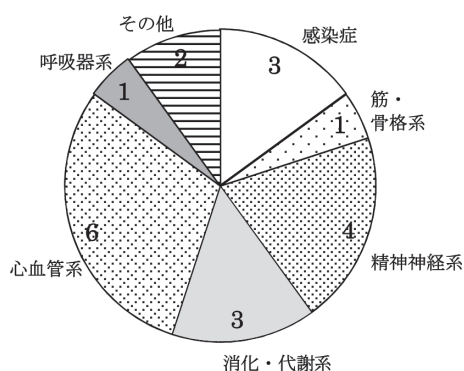
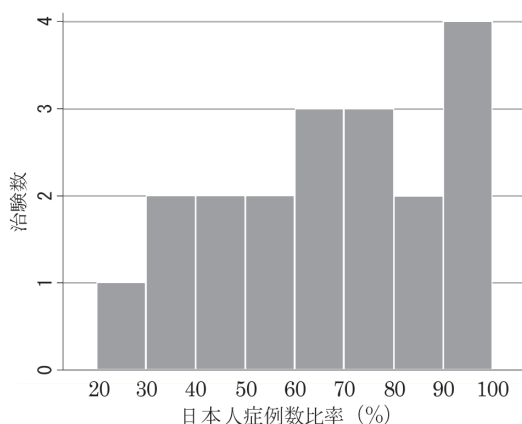


図3 日本人症例比率の分布



が、図2に示すように様々な疾患領域を対象にアジア治験が実施されている。

## 日本人症例比率

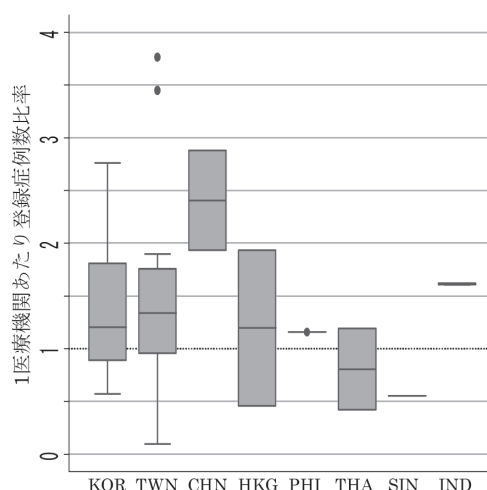
完了した19治験における日本人症例の組入れ率の分布を示す(図3)。一口にアジア治験と言っても日本人症例比率は最も低い22.4%から最も高い96.2%まで(中央値67.5%)、その比率には大きな幅がみられ、開発品目それぞれの状況に応じて国内症例数の設定が行われていることが窺われる。

## 1 医療機関あたりの登録症例数

図4は、治験毎に算出した日本に対する各地域の1医療機関あたりの登録症例数の相対比率を示している<sup>5)</sup>。

比較可能な治験数の多い韓国、台湾においては、

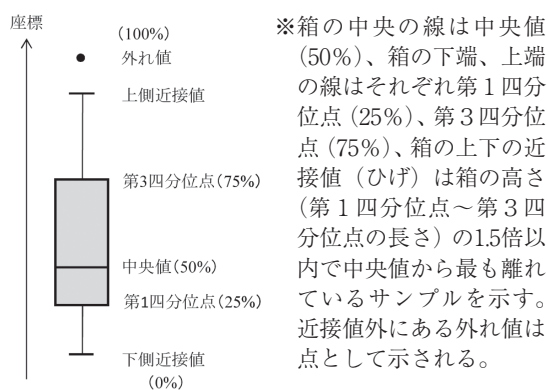
図4 1医療機関あたりの登録症例数比率



注：日本の各治験の数字、すなわちパフォーマンスを1(基準)とした場合の各地域の治験毎の相対値の分布を表す。対象となる治験数は地域により異なる。

| 地域    | 韓国  | 台湾  | 中国  | 香港  | フィリピン | タイ  | シンガポール | インド |
|-------|-----|-----|-----|-----|-------|-----|--------|-----|
|       | KOR | TWN | CHN | HKG | PHI   | THA | SIN    | IND |
| 対象治験数 | 12  | 14  | 2   | 2   | 1     | 2   | 1      | 2   |
| 中央値   | 1.2 | 1.3 | 2.4 | 1.2 | 1.2   | 0.8 | 0.6    | 1.6 |
| 平均値   | 1.4 | 1.4 | 2.4 | 1.2 | —     | 0.8 | —      | 1.6 |
| 最大値   | 2.8 | 3.8 | 2.9 | 1.9 | —     | 1.2 | —      | 1.6 |
| 最小値   | 0.6 | 0.1 | 1.9 | 0.5 | —     | 0.4 | —      | 1.6 |

## 〔箱ひげ図の補足〕



中央値でいずれも日本より高い登録症例比率を示したが、それぞれ1.2～1.3倍程度であった。また、その他の地域では比較可能な治験数は少ないが、中国の相対比率は日本の約2.4倍となり、最も高い

5) 治験途中で追加された医療機関か否かに関する回答では、日本14.5% (108/747施設)、韓国11.2% (11/98施設)、台湾1.0% (1/98施設) が該当するとのことであったが、本項では全ての医療機関を集計に含めた。

数字を示している。

症例登録スピード

次に日本と各地域の症例登録スピードの相対的な比較を試みる。本項では、症例登録のスピードを「1施設平均かつ1ヵ月あたりに登録された症例数」と定義する。図5は治験毎に算出した日本に対する各地域の症例登録スピードの相対比率を示している<sup>5) 6)</sup>。

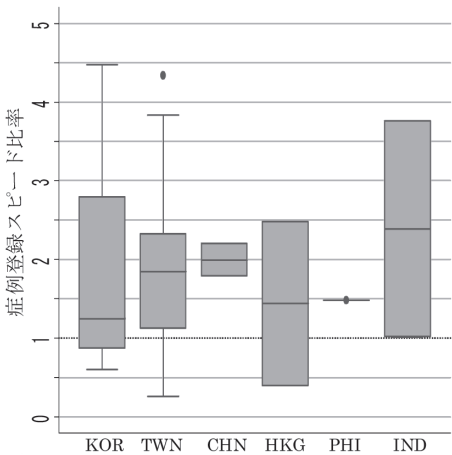
韓国の中央値は日本をやや上回る程度で約1.2倍であったが、平均値では約1.8倍となり、一部の治験において症例登録スピードが日本を大きく上回っていたことを示している。また、台湾の中央値は日本の約1.8倍と高い数字を示した。いずれも前述した1医療機関あたりの登録症例数の相対比率よりその差が拡大傾向にあると見て取れる。一

方、その他の地域では比較可能な治験数が少なく、参考的なデータであるが、全般的に日本の症例登録スピードを上回る結果となった。

治験計画届提出から各医療機関のIRB承認までの期間

治験計画届提出日からIRB承認までに要した期間（月数）について、全医療機関<sup>7)</sup>を対象に地域別に比較を行った。図6に示すように中央値でみると、日本は1.6ヵ月であり、中国を除く各地域ともおよそ1.5～3ヵ月の範囲内であった。一方、中国では中央値で16ヵ月を要しており、従来から課題とされているIND申請<sup>8)</sup>後の審査期間が大きく影響している。

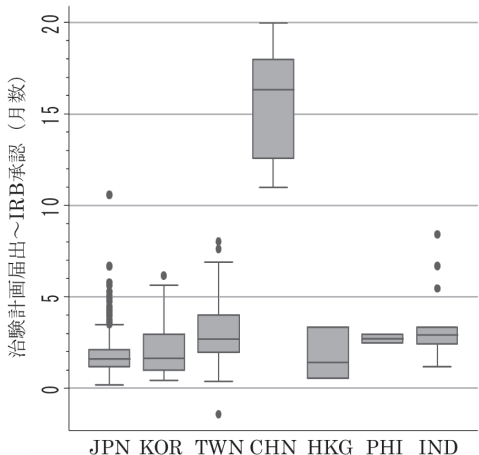
図5 症例登録スピード比率



注：図の見方は図4と同様

| 地域    | 韓国<br>KOR | 台湾<br>TWN | 中国<br>CHN | 香港<br>HKG | フィリピン<br>PHI | インド<br>IND |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|------------|
| 対象治験数 | 11        | 12        | 2         | 2         | 1            | 2          |
| 中央値   | 1.2       | 1.8       | 2.0       | 1.4       | 1.5          | 2.4        |
| 平均値   | 1.8       | 1.9       | 2.0       | 1.4       | —            | 2.4        |
| 最大値   | 4.5       | 4.3       | 2.2       | 2.5       | —            | 3.8        |
| 最小値   | 0.6       | 0.3       | 1.8       | 0.4       | —            | 1.0        |

図6 治験計画届出から IRB 承認までの期間



| 地域                    | 日本<br>JPN | 韓国<br>KOR | 台湾<br>TWN | 中国<br>CHN | 香港<br>HKG | フィリピン<br>PHI | インド<br>IND |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|------------|
| 対象医療機関数 <sup>注1</sup> | 695       | 92        | 112       | 15        | 3         | 2            | 19         |
| 中央値                   | 1.6       | 1.6       | 2.7       | 16.3      | 1.4       | 2.7          | 2.9        |
| 平均値                   | 1.8       | 2.0       | 2.9       | 15.6      | 1.8       | 2.7          | 3.4        |
| 最大値                   | 10.6      | 6.2       | 8.0       | 20.0      | 3.4       | 3.0          | 8.4        |
| 最小値                   | 0.2       | 0.4       | —1.4      | 11.0      | 0.5       | 2.5          | 1.2        |

注1：治験途中で追加された医療機関を除く。

6) 本項では、治験毎に各地域の参加医療機関数、総登録症例数および症例登録期間から地域毎に症例登録スピードを算出し、日本との比較を行った。また、症例登録期間は、治験毎に各地域の最も早いIRB承認日からLSFV（Last Subject First Visit、最終症例の1回目の医療機関訪問日）までの期間（日数）として、それぞれ算出した。  
7) 治験途中で追加された医療機関を除く。  
8) Investigational New Drug 申請：治験実施の許可を得るため、中国規制当局に申請し、審査を受ける。



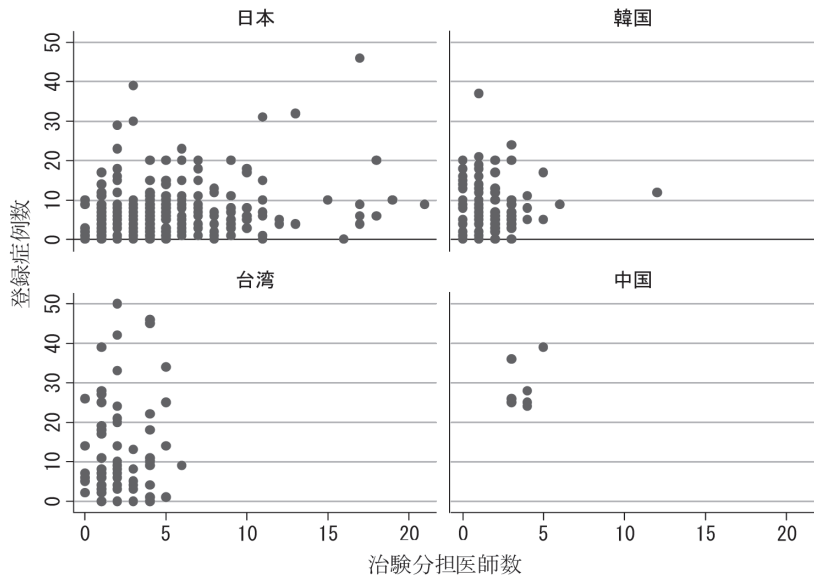
登録症例数と治験分担医師数

日本、韓国、台湾および中国の医療機関（診療所を除く）<sup>9)</sup>における登録症例数（縦軸）と治験分担医師数（横軸）の関係を示す（図7）。

各地域の1医療機関あたりの平均登録症例数と平均治験分担医師数は、日本が6.8症例／4.9医師、韓国が8.1症例／1.6医師、台湾が13.0症例／2.2医師、中国が29.0症例／3.7医師であった。地域によって医師の治験への従事の仕方も均一でなく、一概に比較はできないと思われるが、治験責任医師を加えた治験医師1人あたりの平均登録症例数は、韓国、台湾でおよそ3～4症例、中国でおよそ6症例となる。一方、日本では僅かに1.2症例に止まり、他地域に比べ、日本の医療機関（診療所を除く）では治験実施に関与する医師が明らかに多いことを示している。

治験分担医師を増やすメリットとして、症例エントリーの機会を逃さない、主治医が治験の担当医となれば事前に患者との信頼関係も構築されており、同意等も含め、その後の治験をスムーズに進行できる、治験業務の負荷を分散できる等が考えられる。しかし一方で、各医師への治験実施計画書の説明および内容の周知、治験薬に関わる安全性情報の伝達、異動による変更手続き等、治験依頼者や医療機関の治験スタッフの業務量増加にもつながるものと考えられる。治験毎に状況は様々であると思われるが、今回の結果からは必ずしも登録症例数と治験分担医師数に正の関係はみられず、今後、医療機関、治験依頼者ともに適正な治験分担医師数について検討が必要ではないかと考えられる。

図7 登録症例数と治験分担医師数の分布



|           | 1施設あたり登録症例数 |      |     |     | 1施設あたり治験分担医師数 |     |     |     |
|-----------|-------------|------|-----|-----|---------------|-----|-----|-----|
|           | 中央値         | 平均値  | 最大値 | 最小値 | 中央値           | 平均値 | 最大値 | 最小値 |
| 日本（n=296） | 6           | 6.8  | 46  | 0   | 4             | 4.9 | 21  | 0   |
| 韓国（n=90）  | 6           | 8.1  | 37  | 0   | 1             | 1.6 | 12  | 0   |
| 台湾（n=72）  | 9           | 13.0 | 50  | 0   | 2             | 2.2 | 6   | 0   |
| 中国（n=7）   | 26          | 29.0 | 39  | 24  | 4             | 3.7 | 5   | 3   |

注：登録症例数と治験分担医師数のいずれのデータも得ることのできた医療機関を対象に集計しており、表2の1施設あたりの登録症例数とは数字が異なる。

9) 表2に示したとおり、日本と他地域の治験実施医療機関の規模（病床数）に違いがあり、本項では特に日本で特徴的な診療所を除外して比較した。

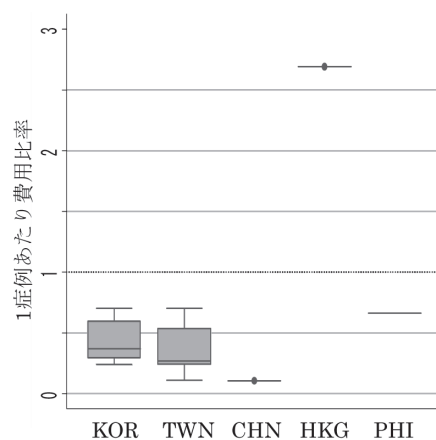
## 1 症例あたりの医療機関への支払い費用

図8は、治験毎に算出した日本に対する各地域の1症例あたりの医療機関への支払金額（SMO費用は含まず）の相対比率を示している。

韓国は9治験のデータが比較可能で、その比率は0.37（中央値）であった。台湾は8治験を対象にその比率は0.27（中央値）であった。その他、中国、香港、フィリピンについては比較可能なデータがそれぞれ1治験のみであくまで参考的なデータであるが、それぞれ0.11、2.70、0.66という結果となった。本結果を以前実施した仮想プロトコルを用いたアジア主要地域における医療機関費用<sup>10)</sup>の数字と比較すると、概ね同様の結果とみることができる。

なお、SMO費用を加味した場合の1症例あたりの支払金額を上記と同じ方法で韓国、台湾と比較した場合、その相対比率は更に低下し、韓国の比率は0.24、台湾の比率は0.23となった。

図8 1症例あたりの支払い費用比率



注：図の見方は図4と同様

| 地域    | 韓国<br>KOR | 台湾<br>TWN | 中国<br>CHN | 香港<br>HKG | フィリ<br>ピン<br>PHI |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------|
| 対象治験数 | 9         | 8         | 1         | 1         | 1                |
| 中央値   | 0.37      | 0.27      | 0.11      | 2.70      | 0.66             |
| 平均値   | 0.45      | 0.36      | -         | -         | -                |
| 最大値   | 0.70      | 0.70      | -         | -         | -                |
| 最小値   | 0.24      | 0.11      | -         | -         | -                |

## 同意取得から症例登録への移行率

次に患者より治験参加の同意を取得したのち、観察期を経て症例登録に移行する割合の比較を行う。図9は、治験毎に算出した日本に対する各地域の移行率の相対比率を示している。

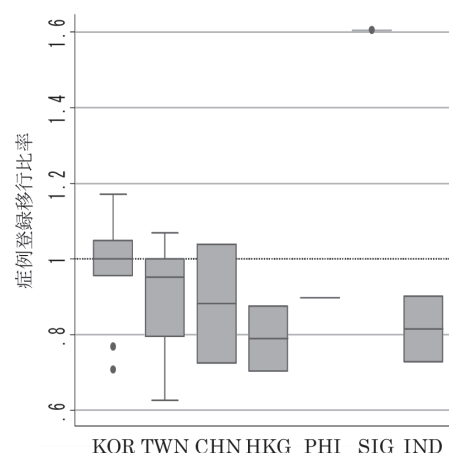
観察期中で中止、脱落する理由として、観察期間中に検査値等が変動し、登録基準を満たさなくなる、観察期間中の治験実施計画書の不遵守、同意撤回等が一般的に考えられるが、日本の症例登録移行率は韓国とはほぼ同程度、その他の地域ではシンガポールを除き、僅かに日本の方が高い数字となった。

## 臨床開発モニターの所属<sup>11)</sup>

日本、韓国および台湾のモニターの所属について表3にまとめる。

日本国内のモニターは、日本企業および外資系企業ともに社内モニター、CROモニターあるいは

図9 同意取得から症例登録への移行比率



注：図の見方は図4と同様

| 地域    | 韓国<br>KOR | 台湾<br>TWN | 中国<br>CHN | 香港<br>HKG | フィリ<br>ピン<br>PHI | シンガ<br>ポール<br>SIG | インド<br>IND |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------|-------------------|------------|
| 対象治験数 | 11        | 12        | 2         | 2         | 1                | 1                 | 2          |
| 中央値   | 1.00      | 0.95      | 0.88      | 0.79      | 0.90             | 1.61              | 0.81       |
| 平均値   | 0.98      | 0.89      | 0.88      | 0.79      | -                | -                 | 0.81       |
| 最大値   | 1.17      | 1.07      | 1.04      | 0.88      | -                | -                 | 0.90       |
| 最小値   | 0.71      | 0.63      | 0.72      | 0.70      | -                | -                 | 0.73       |

10) 医薬産業政策研究所。「医療機関の治験費用の現状－アジア主要地域との比較－」政策研ニュース No.32（2011年2月）

11) 治験依頼者やその子会社に属するモニターおよびCRO等から依頼者へ派遣されているモニターを社内モニター、モニタリング業務を受託し、CROの会社に属するモニターをCROモニターとした。

表3 臨床開発モニターの所属

| 地域          | 日本   |       | 韓国   |       | 台湾   |       |
|-------------|------|-------|------|-------|------|-------|
| 企業国籍        | 日本企業 | 外資系企業 | 日本企業 | 外資系企業 | 日本企業 | 外資系企業 |
| 社内モニター      | 3    | 5     | 0    | 5     | 0    | 4     |
| CRO モニター    | 3    | 2     | 6    | 2     | 9    | 2     |
| 社内+CRO モニター | 4    | 3     | 0    | 0     | 0    | 0     |

その混合型という3つの形態に分かれた。一方、韓国、台湾では日本企業は全てCROモニター、外資系企業は現地社内モニターの比率が高く、アジア地域のモニターの所属構成は現地法人等の有無に大きく依存していると考えられる。また、アンケートの回答では、国内およびアジア地域ともにCROモニターの場合でも、日本国内とアジア地域で異なる会社のCROを利用している場合も見受けられた。モニターの所属からみると、日本主導のアジア治験では、企業によりアジア諸地域への指示系統やコミュニケーションの仕方に様々な形態があるものと思われる。

#### 自院で発生した重篤な有害事象（SAE）の報告書作成方法<sup>12)</sup>

日本、韓国および台湾において自院でSAEが発生した際の治験医師による報告書作成方法について表4に回答結果をまとめる。なお、当該回答を治験毎にみると、同一地域内の全ての医療機関で同じ作成方法との回答であったことから、本項では該当する治験数で集計を行った。

日本では、自国語による作成が84%を占め、英語による作成は僅かに16%であった。また、報告書作成におけるモニターの関与については、関与ありが37%であった。一方、韓国と台湾はほぼ同様の結果で、全て英語による作成、モニターの関与はおよそ40%であった。

記載する言語の違いについては、日本自らがア

表4 自院 SAE の報告書作成方法

|           | 自国語記載    |          | 英語記載     |          |
|-----------|----------|----------|----------|----------|
|           | モニター関与あり | モニター関与なし | モニター関与あり | モニター関与なし |
| 日本 (n=19) | 6 (32%)  | 10 (53%) | 1 (5%)   | 2 (11%)  |
| 韓国 (n=12) | 0        | 0        | 5 (42%)  | 7 (58%)  |
| 台湾 (n=14) | 0        | 0        | 6 (43%)  | 8 (57%)  |

ジア治験を主導する場合は記載者の利便性から国内では日本語による記載が多いものと思われる。

一方、モニターの関与については、回答企業のモニタリング方法が各地域で均等に反映された可能性も考えられるが、3地域で大きな違いはみられなかった。

#### 他院で発生した重篤な有害事象（SAE）の報告方法<sup>13)</sup>

続いて、日本、韓国および台湾において他院でSAEが発生した際の治験依頼者から各医療機関への報告方法について表5にまとめる。集計は前項と同様に該当する治験数で行った<sup>14)</sup>。

Email等の電子媒体のみによる報告が日本ではおよそ10%であったのに対し、韓国では67%、台湾では43%と大きな違いがみられる。一方、日本では郵送のみによる報告が最も多く、全体のおよそ半数を占めた。

表5 他院 SAE の報告方法

|           | 持参         | 郵送 & 持参     | Email等 & 持参 | 郵送のみ        | Email等 & 郵送 | Email等のみ    |
|-----------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 日本 (n=18) | 1.1 (5.9%) | 4.9 (27.2%) | 0.3 (1.8%)  | 8.6 (47.5%) | 1.3 (6.9%)  | 1.9 (10.6%) |
| 韓国 (n=12) | 0          | 1 (8.3%)    | 2 (16.7%)   | 1 (8.3%)    | 0           | 8 (66.7%)   |
| 台湾 (n=14) | 1 (7.1%)   | 1 (7.1%)    | 3 (21.4%)   | 3 (21.4%)   | 0           | 6 (42.9%)   |

注：Email等：電子媒体による報告

- 12) 治験実施医療機関で被験者に重篤な有害事象（SAE：Serious Adverse Event）が発生した場合、治験責任医師は事象の経過、治験薬との因果関係等を所定の報告書に記載して、医療機関の長および治験依頼者に報告する。
- 13) 治験依頼者は、治験薬に関して被験者の安全に関わる情報（SAE等）を入手した場合、治験に関与する全ての治験責任医師、医療機関の長に報告する。
- 14) 1つの治験の同一地域内で医療機関によって違う報告方法が取られた場合、例えば総医療機関数が10で「持参」が3医療機関、「郵送」が7医療機関あった場合はそれぞれ0.3、0.7とカウントし、集計した。

国内で Email 等の電子媒体のみの報告が少ない理由としては、医療機関において保管用資料あるいは IRB 審議資料として利用することも兼ねて紙ベースで資料を送付していることが考えられる。また、Email による送付は情報漏えい等のセキュリティに対する懸念もあるかもしれない。ただ、医療機関の保管スペースや送付する作業量を考えると、例えば CD-R による提出方法等は、今後、医療機関、治験依頼者とも検討の余地があろう。また、Web 等の IT をもっと活用することが出来れば、一層の効率化が図られるものと思われる。

### 1 症例あたりのモニタリング回数<sup>15)</sup> および SDV 回数<sup>16)</sup>

最後に日本と各地域の 1 症例あたりのモニタリング回数および SDV 回数について比較を行う。

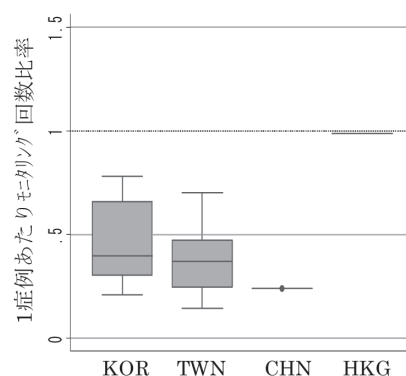
図10は、治験毎に算出した日本に対する各地域の 1 症例あたりのモニタリング回数の相対比率を示している。なお、ここでは登録症例のなかった医療機関におけるモニタリング回数も含めた。

モニタリング回数について比較可能なデータが 7 治験あった韓国および 6 治験あった台湾について中央値でみると、韓国、台湾ともに日本のおよそ 0.4 倍であった。数字をそのまま解釈すると日本では同じ症例数を得るのにモニタリング回数で韓国、台湾のおよそ 2～3 倍実施している計算となる。

次に図11では、日本に対する各地域の 1 症例あたりの SDV 回数の相対比率を示す。

SDV 回数について比較可能なデータが 9 治験あった韓国および 8 治験あった台湾について上記と同様に比較すると、日本に比べ、韓国では 0.7 倍、台湾では 0.4 倍の SDV 回数となった。これも 1 症例あたりの SDV 回数で日本は韓国、台湾に比べ 1.5～2 倍ほど多い計算となる。なお、症例報告書の作成ツールについては、全ての治験で EDC (Electronic Data Capture) を使用しているという点において地域間の違いはみられなかった。

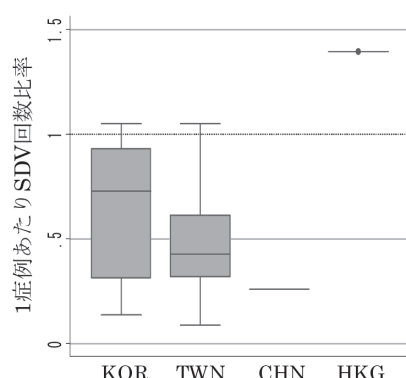
図10 1 症例あたりのモニタリング回数比率



注：図の見方は図4と同様

| 地域    | 韓国<br>KOR | 台湾<br>TWN | 中国<br>CHN | 香港<br>HKG |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 対象治験数 | 7         | 6         | 1         | 1         |
| 中央値   | 0.40      | 0.37      | 0.24      | 0.99      |
| 平均値   | 0.46      | 0.38      | —         | —         |
| 最大値   | 0.78      | 0.70      | —         | —         |
| 最小値   | 0.21      | 0.14      | —         | —         |

図11 1 症例あたりの SDV 回数比率



注：図の見方は図4と同様

| 地域    | 韓国<br>KOR | 台湾<br>TWN | 中国<br>CHN | 香港<br>HKG |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 対象治験数 | 9         | 8         | 1         | 1         |
| 中央値   | 0.73      | 0.43      | 0.26      | 1.39      |
| 平均値   | 0.62      | 0.48      | —         | —         |
| 最大値   | 1.05      | 1.05      | —         | —         |
| 最小値   | 0.14      | 0.09      | —         | —         |

15) モニターが治験のために医療機関を訪問する回数

16) モニターが症例報告書の内容をカルテ等の原資料と照合し、一致性を確認する作業の回数 (SDV: Source Data Verification)



なお、本来であればモニタリング回数やSDV回数の多寡とともに治験の質も併せてみる必要があるだろう。今回のアンケートでは治験の質に関する情報を得ておらず、それらの関係については検討出来ないが、実際のアジア治験において治験実施計画書からの逸脱数が韓国、台湾に比べ日本の方が少なかったという報告<sup>17)</sup>もみられる。今後、モニタリング活動の効率化を検討する際は治験の質も含めた議論が必要と考えられる。

#### まとめ

現在、“ポスト治験活性化5ヵ年計画”の検討が開始され、平成23年度中に策定予定と伝えられている。この計画は、平成15年度から開始した“治験活性化計画”の集大成であり、その5年後には国内治験環境は真に整備され、日本の治験パフォーマンスが諸外国と比較しても遜色のない水準に達していることが大いに期待されるところである。

今回のアンケートの対象とした治験は、治験活性化5ヵ年計画の実施時期とほぼ重なり、まだ改善途上の部分もあったであろう。しかしながら、

図6で示した治験計画届出からIRB承認までの期間が日本とアジア諸地域で遜色がなかった点を除き、従来、日本の治験の課題として指摘され続けている、症例集積性が低い、多くの人手を要する等、治験の効率性が低い、費用が高いといった点を今回の結果はあらためて指し示すものとなり、更なる改善が早急に求められよう。

恐らく、今後もアジア治験や国際共同治験への参加機会は増えていくであろうが、改善を推し進め、今まで以上の実績を示すことができなければ、パフォーマンスの良い地域へ治験が益々シフトし、国内の治験数や実施症例数は必要最低限に抑えられることも十分に考えられる。また、ひいては国内の治験および臨床研究のレベルアップに広くマイナスの影響を及ぼすこともあるものと思われる。本稿で示した結果は、あくまでアジア諸地域との比較の一例であるが、治験・臨床研究の実施地域としての国内の魅力を高めるためにも、医療機関、製薬企業、更にはCRO、SMOそれぞれが現状を理解し、パフォーマンス向上に向けてしっかりと意識を持って治験に取り組んでいく姿勢が継続して求められよう。

---

17) 「日本での申請をふまえたアジアンスタディと各国の相違～中国・韓国・台湾～」サイエンス&テクノロジー(株)、105-112

## 軽課税国オペレーションの法人税負担への影響 —事業モデルを用いた試算—

医薬産業政策研究所 首席研究員 長澤 優

2009年世界医薬品売上高上位10位までに含まれる米国の製薬企業5社の同年の実効税率は平均で19.2%である。これに対して、日本の大手製薬企業4社の同年の実効税率は平均で33.8%である。国税と地方税を足した法人税の法定税率は米国も日本も40%程度であり、両国間にほとんど差は無い。しかしながら、両国を代表する製薬企業の実効税率にはこのように大きな格差が生じている。米国企業ではプエルトリコ、アイルランド、スイス、シンガポールなどの軽課税国・地域でのオペレーションが実効税率の低減に大きく寄与しており、これが米国企業と日本企業との間の実効税率差の最大の要因となっている<sup>1)</sup>。プエルトリコには特殊な事情があるが、日本企業が米国企業と同様に軽課税国・地域でのオペレーションを行うことは可能である<sup>2)</sup>。日本の製薬企業が軽課税国のオペレーションを進めた時、どのような姿が描かれるのであろうか。ここでは、簡単な事業モデルを用いて、日本の製薬企業が軽課税国でオペレーションを行った場合の税額と実効税率を試算し、その影響を検証する。

### 事業モデル

はじめに、ふたつのグローバルビジネスの事業モデルを作成する。一方は軽課税国のオペレーションがない事業モデルであり、もう一方は軽課税

国オペレーションを最大限に実施する事業モデルである。この両極の事業モデルが試算のベースとなる。

事業モデルの骨格となるグローバルビジネスのスキームを図1・図2に模式図で示した。

図1は軽課税国のオペレーションがない場合のスキームである。日本本社が、特許を所有して、製品としての価値を高めるための開発、製造の機能を担い、そのリスクと費用を負担する。但し、海外開発の現地オペレーションは日本本社の一元管理のもとで海外子会社に委託する<sup>3)</sup>。海外の販売子会社は販売権のライセンスを受け、現地でのマーケティングと販売を担う。販売子会社の利益は親会社との間の移転価格の調整によって販売機能に見合ったルーチン・プロフィットとなる。このスキームでは世界で獲得する利益の多くが日本本社に帰属する。

図2は軽課税国オペレーションのスキームである。特許は日本本社が取得し、医薬品としてのコンセプトが確認された時点で軽課税国子会社に実施権がライセンスされる。日本本社の研究費、初期開発費は軽課税国子会社からのロイヤルティで回収される<sup>4)</sup>。実施権のライセンス以降は軽課税国子会社が図1のスキームでの日本本社と同じ機能を担う。このスキームでは、世界で獲得される利益の多くは軽課税国子会社に帰属する。

1) 医薬産業政策研究所、「国内製薬企業の実効税率と海外展開」政策研ニュース No.31 (2010年10月)

2) プエルトリコは米国の未編入の自治領である。税法上は外国扱いの内国(属領)とされる。過去には属領法人に対する優遇税制が実施され、米国における一種の経済特区に類する位置づけにあった。

3) 海外で製造を行う場合は製造子会社に委託する。これら開発、製造の海外受託子会社の収益は受託手数料に留まる。

図1 グローバルビジネスのスキームー軽課税国オペレーションなしー

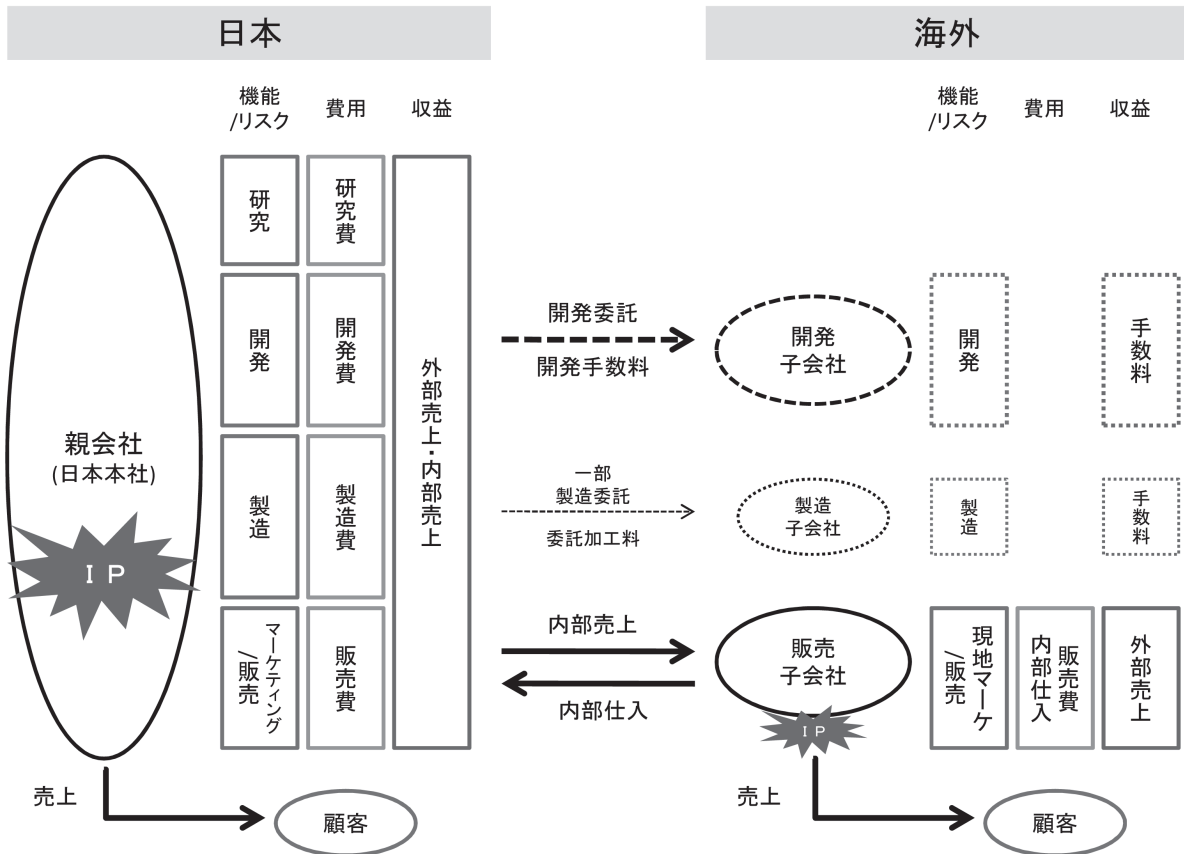
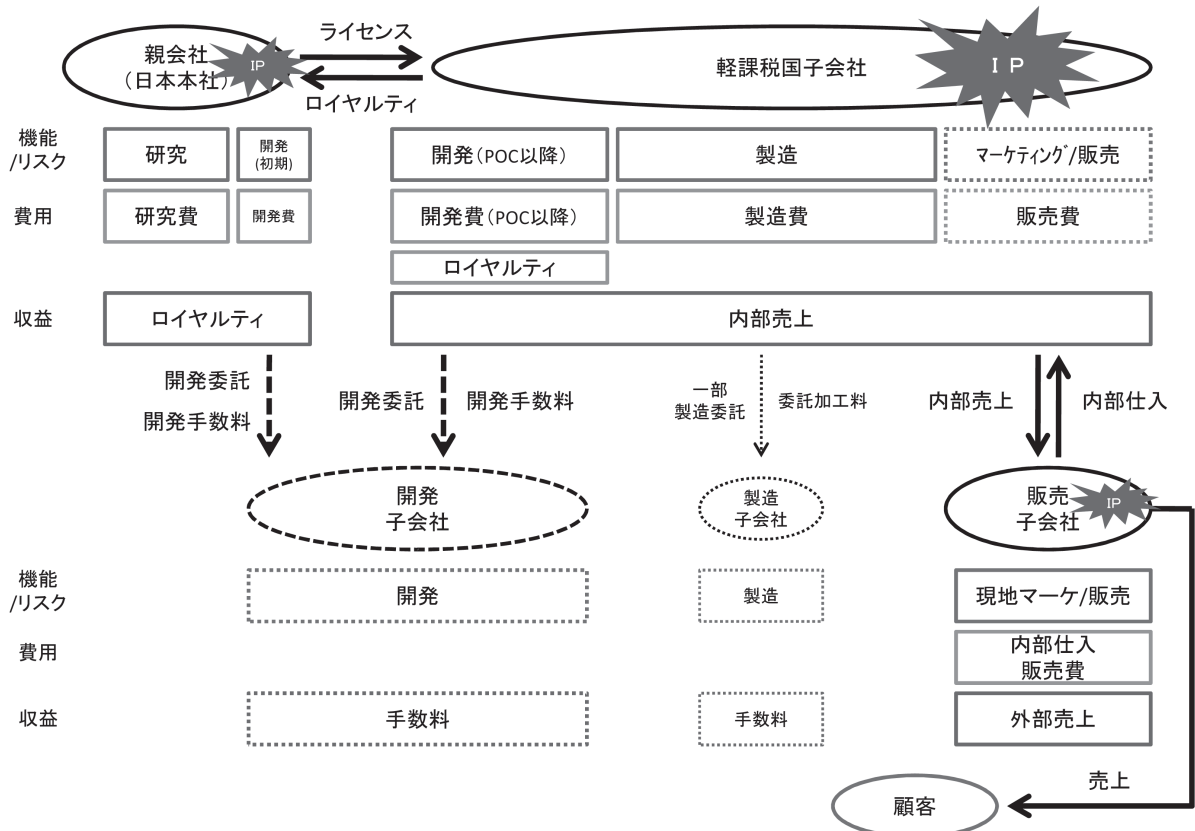


図2 グローバルビジネスのスキームー軽課税国オペレーションー



このような軽課税国子会社を活用するスキームでは、研究、販売のオペレーションは各々日本本社、現地販売子会社が行い、また、軽課税国子会社が担う機能のうち開発機能については各国の現地オペレーションを当該国の開発子会社が行うため、軽課税国子会社が自ら行うオペレーションは多くの場合製造機能に集約される。

一般的には、市場ニーズへの迅速、的確な対応と輸送コストの最小化の観点から、巨大市場への近接性や消費地での開発、製造が重視される。このため、通常、製造業では開発段階から現地子会社の実施権をライセンスすることが多いと考えられる。しかし、薬効成分や投与量に市場毎の差がほとんどなく、微量で高付加価値であるため輸送コストも小さい医療用医薬品では、現地のレギュレーションやマーケットニーズへの対応という観点で北米、欧州、アジアといった経済圏毎に包装工程を確保しておく必要はあるが、開発はグローバルに統合された戦略に基づいて各地域のオペレーションの一元管理を行い、原薬や製剤は拠点を集中・集約して製造することがより合理的である。このため、医薬品ではグローバルな統括拠点

(図1の日本本社、図2の軽課税国子会社)が特許の主たるホルダーとなる。

これらのスキームに数字を与える。前提は図3の通りである。日本の国内製薬企業大手4社(武田薬品工業、アステラス製薬、第一三共、エーザイ)の連結業績を参考にした。単純化のために、損益全体に対する影響が重要ではない項目は考慮していない<sup>5)</sup>。

連結売上高を1000(基準値)とした場合の地域別及び連結の損益の構成と経営比率を表1に示す。これが試算のベースとなる事業モデルである。営業利益をみると、総額(連結)ではふたつの事業モデルの間に差は無いが、地域毎の配分はモデル間で大きく異なる。軽課税国オペレーションの事業モデルでは実効税率の低い軽課税国により多くの営業利益が配分されるため、軽課税国オペレーションのない事業モデルに比べて営業利益の総額は同じであっても、負担する法人税等の総額は6割程度にまで軽減される。連結実効税率でも、軽課税国オペレーションのない事業モデルの35.0%に対して、軽課税国オペレーションの事業モデルでは20.4%となる。

図3 計数の前提

|             |                        |
|-------------|------------------------|
| ・売上高の構成     | 日本50%・海外50%            |
| ・製造原価率      | 25% (連結売上高に対する比率)      |
| ・研究開発費比率    | 20% (連結売上高に対する比率)      |
| (研究・初期開発    | 4%) (研究開発費全体の20%)      |
| (中後期開発 他    | 16%) (研究開発費全体の80%)     |
| ・その他販売管理費比率 | 35% (各地域の外部売上高に対する比率)  |
| ・移転価格       | 外部顧客への販売価格の60%         |
| ・内部ロイヤルティ   | 研究費・初期開発費+マークアップ (10%) |
| ・実効税率 日本    | 35%                    |
| 海外          | 35%                    |
| 軽課税国        | 15%                    |

- 4) 研究、初期開発の段階では、不確実性は高いものの要するコストは少額であるため事業リスクとしては比較的小さいといえることから、これに見合う収益も比較的小さなものととなる。尚、日本以外で研究を実施する場合でも、コンセプトの確認後に特許の実施権を同様に軽課税国の子会社にライセンスする。
- 5) 例えば、日本本社、軽課税国子会社と海外の製造受託子会社、開発受託子会社との間の取引は計数には反映させていない。また、日本本社、軽課税国子会社のグローバルな統括機能に係る費用も考慮していない。製造原価率、その他販売管理費比率も国毎に異なる(製造原価率は軽課税国の方が低い)が、ここでは同率としている。



## 損益・税額の試算

このふたつの事業モデルをもとに試算を行う。今回の試算では、売上高が一定年数経過後に1.5倍になると仮定した場合に、軽課税国オペレーションの進展度合いによって、損益と税額がどのように変化するかをみる。そのために、起点となる現在時点では軽課税国のオペレーションはない（製造は全て日本国内で行う）ものとし、一定年数経過後の軽課税国オペレーションの進展度合いを四つのケースで設定する。軽課税国オペレーションの進展度合いは、先の事業モデルのスキームに従

って日本から軽課税国への製造の移転度合い（日本本社から軽課税国子会社への実施権のライセンスの度合い）によって表す。

試算の前提となるシナリオの具体的な内容を図4に示す。まず、売上高の前提である。現在の売上高は4兆円とする。これは国内の大手製薬企業4社の連結売上高の合計に相当する額である。これがX年後に6兆円になると仮定する。X年間の累計増減は2兆円の増加であるが、内訳として新製品の増加が4兆円、現有品の減少が2兆円とする。売上高の国内と海外の構成比は、現在は国内

表1 事業モデル

|              | 【軽課税国オペレーションなし】 |     |       | 【軽課税国オペレーション】 |     |      |       |
|--------------|-----------------|-----|-------|---------------|-----|------|-------|
|              | 日本              | 海外  | 連結    | 日本            | 海外  | 軽課税国 | 連結    |
| 売上高          | 800             | 500 | 1,000 | 544           | 500 | 600  | 1,000 |
| 外部売上         | 500             | 500 | 1,000 | 500           | 500 |      | 1,000 |
| 内部売上         | 300             |     | 0     |               |     | 600  | 0     |
| 内部ロイヤルティ収益   |                 |     |       | 44            |     |      | 0     |
| 原価           | 250             | 300 | 250   | 300           | 300 | 250  | 250   |
| 製造原価         | 250             |     | 250   |               |     | 250  | 250   |
| 内部仕入         |                 | 300 | 0     | 300           | 300 |      | 0     |
| 内部ロイヤルティ（支払） |                 |     |       |               |     | 44   | 0     |
| 研究開発費        | 200             |     | 200   | 40            |     | 160  | 200   |
| 研究・初期開発      | 40              |     | 40    | 40            |     |      | 40    |
| 中後期開発他       | 160             |     | 160   |               |     | 160  | 160   |
| その他販売管理費     | 175             | 175 | 350   | 175           | 175 |      | 350   |
| 営業利益         | 175             | 25  | 200   | 29            | 25  | 146  | 200   |
| 法人税等         | 61              | 9   | 70    | 10            | 9   | 22   | 41    |
| 税引後利益        | 114             | 16  | 130   | 19            | 16  | 124  | 159   |

|           |         |         |         |         |         |         |         |
|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 原価率       | 31.3%   | 60.0%   | 25.0%   | 55.1%   | 60.0%   | 41.7%   | 25.0%   |
| 研究開発費比率   | 25.0%   |         | 20.0%   | 7.4%    |         | 26.7%   | 20.0%   |
| その他販管費比率  | 21.9%   | 35.0%   | 35.0%   | 32.2%   | 35.0%   |         | 35.0%   |
| （販売管理費比率） | （46.9%） | （35.0%） | （55.0%） | （39.5%） | （35.0%） | （26.7%） | （55.0%） |
| 営業利益率     | 21.9%   | 5.0%    | 20.0%   | 5.3%    | 5.0%    | 24.3%   | 20.0%   |
| 〈実効税率〉    | 〈35.0%〉 | 〈35.0%〉 | 〈35.0%〉 | 〈35.0%〉 | 〈35.0%〉 | 〈15.0%〉 | 〈20.4%〉 |
| 税引後利益率    | 14.2%   | 3.3%    | 13.0%   | 3.5%    | 3.3%    | 20.7%   | 15.9%   |

注：「連結」中の「0」表示は内部取引消去されたもの。「内部取引消去」自体は表示していない。

50%、海外50%で、これがX年後に概ね国内35%、海外65%になる<sup>6)</sup>。

製造原価率、研究開発費比率や実効税率などの売上高以外の計数の前提は事業モデルの前提に用いたもの（図3）と同じとし、現在もX年後も変わらないものと仮定する。為替、金利及びバランスシートの影響は考慮しない。

次に、X年後における軽課税国への製造の移転度合いを四つのケースに分けて想定する。

【ケース①】 現有品も新製品も全て日本国内で製造する。

【ケース②】 新製品の二分の一に相当する製造を軽課税国に移転する。

【ケース③】 新製品の全ての製造を軽課税国に移転する。

【ケース④】 新製品、現有品の全ての製造を軽課税国に移転する。

以上の前提のもとでの試算結果を表2に示す。

現在35.0%である連結実効税率は、軽課税国でのオペレーションの割合が高くなるに従って、35.0%から29.1%、25.3%、20.4%と低下する。連結の法人税等の金額も軽課税国でのオペレーショ

ンの進展に連れて低減する。軽課税国でのオペレーションを活発化させるほど企業にとっての法人税負担は軽くなっている。ケース④の法人税等の金額は現在の金額よりも少額であることから、軽課税国でのオペレーションの活用度合いによっては、売上高・利益が大きく増加するなかで連結での法人税負担が絶対額で減少することもありうることを示している。

一方、日本における法人税等の金額はケース④ではケース①の13%にまで低減する。ケース④の金額は現在と比較しても20%に満たない水準である。様々な仮定のもとでの試算ではあるが、軽課税国の活用が、日本の製薬企業や日本、軽課税国にとって税負担／税収という面で大きなインパクトを持ちうる事がわかる。

省資源、新興諸国との競争という環境のなか、少子高齢化と人口減少という構造変化が世界に類をみない速度で進展する日本にとって、知的資産による付加価値の創造が成長の源泉としてこれまで以上に重要性を増していく。言い換えれば、日本で生み出したイノベーションによって世界に貢

図4 試算のシナリオ

|                                  |     |      |          |
|----------------------------------|-----|------|----------|
| <b>【売上高（外部売上高）】</b>              |     |      |          |
| 現在                               | 4兆円 |      |          |
| （ 現有品                            | 4兆円 | （ 国内 | 2兆円      |
| 新製品                              | －   | 海外   | 2兆円      |
| X年後                              | 6兆円 |      |          |
| （ 現有品                            | 2兆円 | （ 国内 | 2.2兆円    |
| 新製品                              | 4兆円 | 海外   | 3.8兆円    |
| <b>【X年後のケースの想定】（生産高は外部売上高換算）</b> |     |      |          |
| [ケース①] 現有品・新製品の全てを日本国内で製造        |     | 生産高  | 日本国内 6兆円 |
|                                  |     |      | 軽課税国 ー   |
| [ケース②] 新製品の二分の一の製造を軽課税国に移転       |     | 生産高  | 日本国内 4兆円 |
|                                  |     |      | 軽課税国 2兆円 |
| [ケース③] 新製品の全ての製造を軽課税国に移転         |     | 生産高  | 日本国内 2兆円 |
|                                  |     |      | 軽課税国 4兆円 |
| [ケース④] 現有品・新製品全ての製造を軽課税国に移転      |     | 生産高  | 日本国内 ー   |
|                                  |     |      | 軽課税国 6兆円 |

6) 日本の大手製薬企業4社の2004年度から2010年度までの年平均伸長率（国内0.6%、海外6.1%、合計3.0%）を適用すれば、本稿で設定した売上高のシナリオを実現するのに要する期間（X年）は概ね11年となる。

表2 試算結果

〈現在〉

(単位：億円・%)

|                | 日本                 | 海外                 | 軽課税国 | 連結                 |
|----------------|--------------------|--------------------|------|--------------------|
| 売上高<br>(外部売上高) | 32,000<br>(20,000) | 20,000<br>(20,000) | －    | 40,000<br>(40,000) |
| 営業利益           | 7,000              | 1,000              | －    | 8,000              |
| 法人税等           | 2,450              | 350                | －    | 2,800              |
| 実効税率           | 35.0               | 35.0               | －    | 35.0               |

〈X年後〉

(単位：億円・%)

## 【ケース①】

|                | 日本                 | 海外                 | 軽課税国 | 連結                 |
|----------------|--------------------|--------------------|------|--------------------|
| 売上高<br>(外部売上高) | 44,800<br>(22,000) | 38,000<br>(38,000) | －    | 60,000<br>(60,000) |
| 営業利益           | 10,100             | 1,900              | －    | 12,000             |
| 法人税等           | 3,535              | 665                | －    | 4,200              |
| 実効税率           | 35.0               | 35.0               | －    | 35.0               |

## 【ケース②】

|                |                    |                    |        |                    |
|----------------|--------------------|--------------------|--------|--------------------|
| 売上高<br>(外部売上高) | 33,680<br>(22,000) | 38,000<br>(38,000) | 12,000 | 60,000<br>(60,000) |
| 営業利益           | 7,180              | 1,900              | 2,920  | 12,000             |
| 法人税等           | 2,513              | 665                | 570    | 3,748              |
| 実効税率           | 35.0               | 35.0               | 15.0   | 29.1               |

## 【ケース③】

|                |                    |                    |        |                    |
|----------------|--------------------|--------------------|--------|--------------------|
| 売上高<br>(外部売上高) | 23,760<br>(22,000) | 38,000<br>(38,000) | 24,000 | 60,000<br>(60,000) |
| 営業利益           | 4,260              | 1,900              | 5,840  | 12,000             |
| 法人税等           | 1,491              | 665                | 876    | 3,032              |
| 実効税率           | 35.0               | 35.0               | 15.0   | 25.3               |

## 【ケース④】

|                |                    |                    |        |                    |
|----------------|--------------------|--------------------|--------|--------------------|
| 売上高<br>(外部売上高) | 24,640<br>(22,000) | 38,000<br>(38,000) | 36,000 | 60,000<br>(60,000) |
| 営業利益           | 1,340              | 1,900              | 8,760  | 12,000             |
| 法人税等           | 469                | 665                | 1,314  | 2,448              |
| 実効税率           | 35.0               | 35.0               | 15.0   | 20.4               |

注：「内部取引消去」は表示していない。

献し、そこから得られる果実を国内に還流させて更なるイノベーションの創出につなげる「成長のビジネスモデル」が強く求められる。高付加価値産業、先端産業に対する世界的な振興、誘致競争が激化するなかで、このようなビジネスモデルを日本に根付かせるためには、研究開発投資の活発化に直接働きかける研究開発投資促進税制や日本での知的財産の創造や集積を促進する知的財産優遇税制の整備が決定的に重要となろう。

これまで世界各国で研究開発促進税制の拡充競争が進行してきたが、最近はこれに加えて特許等の知的財産に基づく収益に対する優遇税制（パテント・ボックス税制）を導入する国がみられる。現時点では、オランダ、アイルランド、フランスがこの制度を導入している。実際に、フランスの製薬企業の実効税率から同制度が実効税率の引き下げに大きく寄与していることを読み取ることができ、同制度はフランスの製薬企業の国際競争力の強化に貢献していると考えられる<sup>7)</sup>。オランダはパテント・ボックスから更に踏み込んで、特許未取得の技術にも適用可能なイノベーション・ボックスを導入した。英国は2013年からのパテント・ボックスの導入を予定しているが、同制度に関する諮問文書のなかで次のように述べている。『力強く安定した経済成長のために、英国の法人税制をG20の中でも最も優位なものにすることにコミットする。その実現のためには、英国で知的財産を開発し、活用する企業のために魅力的な制度を構

築することが決定的に重要である。』（筆者訳）

現在、日本では5%の法定税率引き下げを実施する一方で、試験研究費税額控除の縮小が企図されている。今般の東日本大震災からの復興を最重要課題と位置づけた政策であることを理解したうえでも、産業立地としての国際競争力確保の観点からは不十分と言わざるを得ず、国の経済や産業をどのような姿に向かわせたいのかという意図を読み取ることもできない。

継続的に新薬を創出できる国が世界でも十指に満たない中で、日本は世界第三位の新薬創出国である。そして、国内の製薬産業は日本を代表する高付加価値産業であり、高い担税力を安定して保持して日本の税収に貢献している<sup>8)</sup>。このようなことから、日本の製薬産業は成長のビジネスモデルを実現するポテンシャルを有する産業のひとつであるといえる。このポテンシャルを生かすためには、製薬企業自身が先端技術への絶えざる投資を行い、研究開発の生産性を向上させ、革新的な新薬の創出力を高めるといふ産業自体の努力が不可欠であることは言うまでもない。しかし、このポテンシャルが他ならぬ日本で生かされるためには、日本という国が、世界中から優れた人材を惹き付け、世界中の企業が拠点を置いて創薬を競い合うような魅力ある場となることが不可欠である。研究開発への投資や知的財産の創造を促進する税制はその実現のための重要な政策であり、その強化、充実が強く望まれる。

7) 医薬産業政策研究所、「大手製薬企業に見る実効税率の国際比較」政策研ニュースNo.30（2010年4月）及び「国内製薬企業の実効税率と海外展開」政策研ニュース No.31（2010年10月）

8) 世界不況に見舞われた2008年度には国内の各種製造業の中で最も納税額が多くなったと推測される。医薬産業政策研究所、「日本経済の成長に貢献する国内製薬産業」政策研ニュース No.32（2011年2月）



## 主な活動状況（2011年7月～2011年10月）

7月 1日 政策研ニュース No.33発行

8月 24日 講演

「日本の経済成長に貢献する国内製薬産業～製薬企業に係わる税制の国際比較と創薬の国際競争力～」

医薬産業政策研究所 長澤 優首席研究員

（メディアフォーラム（東京）にて）

## OPIRメンバー紹介

OPIR に新メンバーが加わりましたので、以下に紹介します。

①名前

②出身大学（大学院）

③所属

④興味のあるテーマ、抱負

〈2011年10月1日より〉

- ① 源田浩一（主任研究員）
- ② 青山学院大学理工学研究科博士前期課程修了
- ③ 塩野義製薬株式会社
- ④ 入社以来約18年間、臨床開発業務に携わってきました。この間、臨床開発モニターやそのマネージャー、そして推進・支援部門で社内外の多くの方々と一緒に仕事をしてきました。ここ数年は製薬業界全体として新薬を世に出すことが難しくなっていますが、どうすれば効率よく新薬を創出できるのかといったことに興味があります。医薬産業政策研究所の研究員として高い視点と広い視野で業界全体を見据え、製薬産業発展のために貢献できる研究ができればと考えております。

日本製薬工業協会  
**医薬産業政策研究所**  
OPIR

Office of Pharmaceutical Industry Research

政策研ニュース

2011年11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](mailto:opir-sp@jpma.or.jp)

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

無断転載を禁ずる