

政策研ニュース No.35

OPIR Views and Actions

2012年3月

目次

Points of View

- ドラッグ・リポジショニングと希少疾患イノベーション
医薬産業政策研究所 統括研究員 辰巳 邦彦…… 1
- 「顧みられない熱帯病」と製薬産業の取り組み - 新興国における医薬品ニーズを考察する -
医薬産業政策研究所 主任研究員 吉田 一郎……10
- ファーマコゲノミクスの利用動向と課題
医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明……19
- バイオマーカーが医薬品開発の生産性に与える影響
医薬産業政策研究所 主任研究員 林 邦彦……24
- 産学官コンソーシアム支援と企業の研究開発投資インセンティブ
医薬産業政策研究所 客員研究員 西村 淳一
一橋大学経済学研究科 教授 岡室 博之……28
- 「前競争的な共同研究」の広がり
医薬産業政策研究所 主任研究員 濱島 仁……35
- 後発医薬品使用促進政策の効果
医薬産業政策研究所 主任研究員 玉石 仁……39

目で見える製薬産業

- 国内承認新薬にみる外国臨床試験データの使用状況
医薬産業政策研究所 主任研究員 源田 浩一……43
- 世界売上上位100品目を対象にした上市期間
医薬産業政策研究所 研究員 大久保昌美……46

Topics

- 主要基礎・臨床医学論文掲載数の国際比較
医薬産業政策研究所 統括研究員 辰巳 邦彦……48

政策研だより

- 主な活動状況（2011年11月～2012年2月）、レポート・論文紹介（2011年11月～） ……50
- OPIRメンバー紹介 ……51

ドラッグ・リポジショニングと 希少疾患イノベーション

医薬産業政策研究所 統括研究員 辰巳邦彦

今日、製薬産業にとって、研究開発投資額の急騰と新薬創出の低下というイノベーションギャップの克服が大きな経営課題となっている（図1）。自前主義から脱却し、広く社外から新薬のシーズを求めるオープンイノベーションの活用、非臨床試験から臨床試験への移行確率を高めるマイクロドーズ試験の導入や初期開発段階から後期大規模臨床試験へのGo/No Goの判断を的確に見極める各種バイオマーカーの開発などは、効率的な研究開発投資と開発リスクの低減を目論む医薬品開発の戦略的手法として捉えられる。

上市品や臨床開発段階で中断した既存の薬剤を新規効能として再利用あるいは再生させるドラッグ・リポジショニング（Drug Repositioning）¹⁾は、比較的古くから知られている概念であるが、最近の創薬技術やバイオインフォマティクスなどの進展により、イノベーションギャップを解消する新

たな創薬ツールとして注目されようとしている。

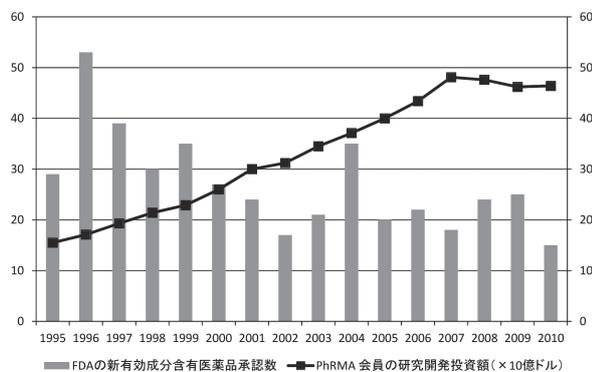
本稿では、ドラッグ・リポジショニングの現状と動向を俯瞰的に把握し、希少疾病用医薬品の開発における有用性と意義について論じてみたい。

ドラッグ・リポジショニング

ドラッグ・リポジショニングの最大の利点は、開発期間の短縮と研究開発コストの軽減にある。ドラッグ・リポジショニングによる医薬品開発は、開発スタート時点で、基礎試験、化合物の製造法や製剤化の検討が終了しており、ヒトでの生物学的利用能、体内動態、安全性や臨床薬理に関する情報が利用でき、非臨床試験やフェーズI試験をスキップすることが可能となる。この点において、ドラッグ・リポジショニングの開発リスクは、既に通常の新薬開発に比べ大幅に低下している。

ドラッグ・リポジショニングには、2通りの方法論がある（図2）。1つは、既存薬の新規標的分子・作用機序の発見とその利用である。一般的に、

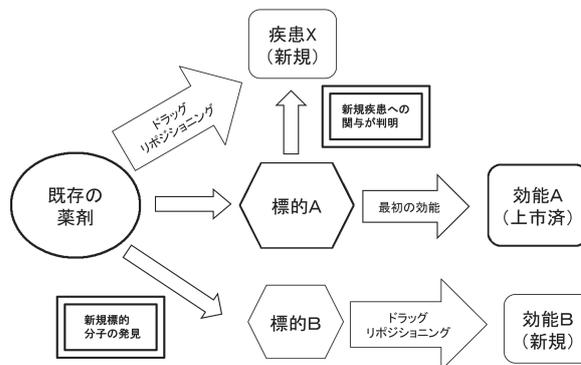
図1 新薬承認数と研究開発投資額



注：2010年の投資額は推定値。

出所：NIH FY 2012 Budget Overview をもとに作成。

図2 ドラッグ・リポジショニングの方法論



1) 同様な概念として、Drug Reprofilng や Drug Repurposing という表現が使われている。

薬は主作用の標的分子以外にも多くの標的に作用する（オフ・ターゲット効果）。それは、通常、副作用の主因となるが、ある疾患にとって有用な場合がある。例えば、胎児の催奇形性のために発売中止となった睡眠導入剤のサリドマイドは、その後、血管新生抑制作用を示す事が明らかにされた。この作用は胎児に対しては手足の毛細血管の成長を妨げ、奇形を発生させる原因となるが、癌の血管新生をも抑制することから、現在、多発性骨髄腫の治療薬として臨床の場で用いられている²⁾。

2つ目は、既存薬の主標的分子・作用機序の新規効能への展開である。生体内の機能分子や生物反応経路は、1つの疾患だけでなく多くの疾患に関与している。生命現象や疾患原因の解明が進むと、ある作用機序を有する既存薬が、これまで想定できなかった疾患や病態に適応することが可能になる。その代表例が、CXCケモカイン受容体-4 (CXCR-4)拮抗剤であるプレリキサフォルである。CXCR-4は、HIVのCD4陽性T細胞感染に必要な受容体であることから、プレリキサフォルは、当初HIV治療薬として開発されたが、臨床効果が不十分であったことなどから開発が中断された。一方、CXCR-4がストローマ細胞由来因子1 (SDF-1)の受容体として造血幹細胞の骨髄への接着・ホーミングに関与している事が明らかになり、CXCR-4拮抗剤であるプレリキサフォルは、顆粒球コロニー刺激因子との併用で非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫患者における造血幹細胞の末梢血への動員促進剤としてFDAから承認されている。乳癌治療薬として開発された選択的エストロゲン受容体調節薬であるラロキシフェンの骨粗鬆症への適応や5- α 還元酵素阻害剤であるフィナステリドの男性型脱毛症の新規効能取得も既知作用機序の新規効能への展開である。

これまで、ドラッグ・リポジショニングによって新規効能を獲得した医薬品には、臨床試験中のセレンディピティ³⁾によるものが多く知られてい

る。シルデナフィル（バイアグラ）の効能である勃起促進効果は、狭心症治療薬として開発中のフェーズI試験で偶然に発見されたものである。前述したサリドマイドの別効能であるらい性結節性紅斑に対する劇的効果、プレリキサフォルの血液幹細胞の動員作用は、いずれもセレンディピティによるものである。代表的な分子標的剤であるイマチニブも慢性骨髄腫患者における臨床的知見に基づいて慢性関節リウマチへの効能拡大が図られている。

しかし、最近では、セレンディピティに依らない科学的根拠に基づくドラッグ・リポジショニングが主流となっている。疾患の病因解明やシステム生物学の進展と共に、ハイコンテンツセルスクリーニング法⁴⁾や多彩な*in vivo*スクリーニング系などの創薬基盤技術の開発や疾患-標的-薬剤を結びつけるデータベースの整備と*in silico*とのドッキングなどドラッグ・リポジショニングにおける体系的アプローチが可能となってきた。抗菌剤セフトリアキソンの筋萎縮性側索硬化症 (ALS)への効能拡大、HIV治療薬ネルフィナビルの癌治療薬としての可能性、抗うつ剤デュロキセチンの腹圧性尿失禁や抗うつ剤ミルナシブランの線維筋痛症への展開もドラッグ・リポジショニングを当初から企図した薬剤スクリーニングや薬理学的プロフィールと疾患との関連解析からもたらされたものである。

ドラッグ・リポジショニング研究の現状

最近の具体的なドラッグ・リポジショニング研究の動向を学術論文から見てみよう。

図3は、ドラッグ・リポジショニング関連論文（原著）数の年次推移を示したものである⁵⁾。論文数そのものは決して多くはないが、毎年2倍近い勢いで増加している。筆頭著者の国籍をみると、米国が全体の56%を占め、米国が世界のドラッグ・リポジショニング研究を牽引していることが分か

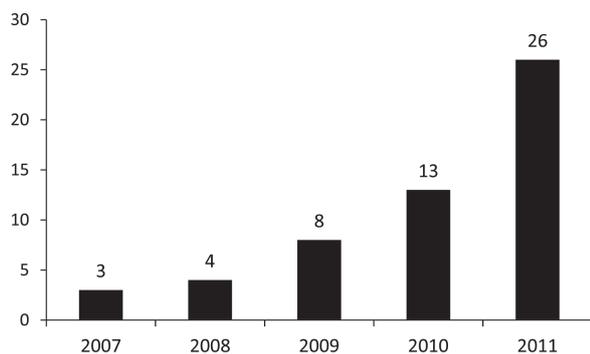
2) サリドマイドには免疫調節作用もあり、多発性骨髄腫に対する正確な作用機序は不明である。

3) 偶然に新しい発見を見出す観察力。日本語訳は偶発力。

4) 細胞での複数の細胞内ターゲットを経時的に同時解析することができるアッセイシステム。

5) 検索式は、“Drug Repositioning” OR “Drug Reprofling” OR “Drug Repurposing” AND (Article) である。

図3 ドラッグ・リポジショニング関連論文数の年次推移

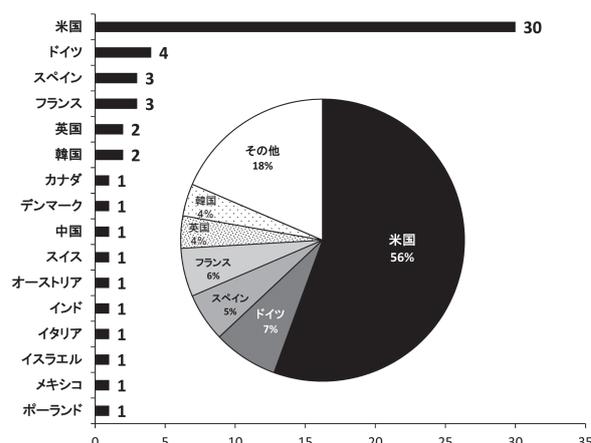


出所：Web of ScienceSM（トムソン・ロイター）をもとに作成（2012年1月5日現在）。

る（図4）。所属機関別では、大学からの掲載が58%を占め、以下、企業22%、公的研究機関と民間研究機関がそれぞれ11%、9%であった。日本の研究者および研究機関からの論文は検出されなかったが、慶応義塾大学の水島徹教授や九州大学の井上和秀教授らによるドラッグ・リポジショニング研究が知られている⁶⁾。

ドラッグ・リポジショニング関連論文は、薬剤の効能発見研究と薬剤評価系の開発に大別される。研究手法をみると、効能発見研究では標的酵素、シグナル伝達系や細胞レベルのハイスクリーン（HTS）などの *in vitro* 系が多用され、評価系の開発研究では薬剤と疾患データベースに基づく *in silico* 系が大半を占めている。評価系開発の疾患全般を除いた疾患領域では、癌、トリパノゾーマ症やデング熱等の熱帯病、循環器

図4 国別のドラッグ・リポジショニング関連論文数



出所：図3と同じ。

病が比較的多い研究対象となっている（表1）。

論文中には、ドラッグ・リポジショニングによって発見された既存薬剤の新規効能が16件報告されている（表2）。幾つかの事例を詳しく紹介すると、Butamben の新規効能は、間葉系前駆細胞の骨芽細胞への分化誘導能を指標として、約2,000の薬剤の中から発見されている。利尿剤Furosemideの抗鉤虫作用は、セイロン鉤虫由来マクロファージ遊走阻止因子を標的とした HTS によって同定され、その構造活性相関から、誘導體の中に利尿作用を持たない抗鉤虫作用が見出されている。BEZ-235は、mTOR 及び PI3K⁷⁾ 阻害剤がトリパノゾーマを阻害するとの仮説から発見された。1,040の FDA 承認化合物をスクリーニングした結

表1 ドラッグ・リポジショニング関連論文の研究手法と対象疾患

研究内容	研究手法				研究対象疾患					
	<i>in clinical</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in silico</i>	疾患全般	癌	熱帯病	感染症	循環器	その他
ドラッグ・リポジショニングによる薬剤の新規効能発見	2	3	13	1	0	6	3	3	2	5
ドラッグ・リポジショニングによる薬剤評価系の開発	0	0	6	29	27	1	1	0	2	4

出所：図3と同じ。

6) 水島教授は、胃炎治療薬テプレノンのアルツハイマー病へ、井上教授は P2X4拮抗作用を有する抗うつ剤の神経因性疼痛治療薬へのリポジショニングを研究している。

7) mTOR は、mammalian Target of Rapamycin の略称で、細胞内シグナル伝達に関与するタンパク質キナーゼの一種である。PI3K は、膜の構成成分であるイノシトールリン脂質のリン酸化を媒介する脂質キナーゼである。

表2 ドラッグ・リポジショニングによって発見された新規効能

薬剤	既知の効能	新規効能	報告年
Butamben	鎮痛作用	骨粗鬆症	2011
Furosemide	利尿作用	鉤虫症	2011
BEZ-235	がん	アフリカトリパノゾーマ症	2011
Cinnarizine	脳循環改善	非結核性抗酸菌症	2011
Nilotinib	慢性骨髄性白血病	抗炎症	2011
Cimetidine	抗潰瘍	肺腺がん	2011
Celecoxib	抗炎症	がん	2011
Digoxin	心不全	前立腺がん	2011
Glybenclamide	糖尿病	血小板凝集阻害	2010
Fasudil	抗血管攣縮	神経変性疾患	2010
Ibudilast	喘息	神経因性疼痛	2010
Rifampicin	結核	糖尿病合併症	2010
Tamoxifen	乳がん	全身性エリテマトーデス	2009
Ritonavir	抗 HIV	卵巣がん	2009
Dutasterid	前立腺肥大	アルツハイマー病	2008
Acetophenazine	向精神薬	前立腺がん	2007

出所：図3と同じ。

果、脳循環改善剤である Cinnarizine に新たな抗非結核性抗酸菌作用が見つかっている。100の疾患で認められる遺伝子発現パターンと1,164の既知化合物のコンピューター上のペアリングによる体系的アプローチによって、抗潰瘍剤の Cimetidine が肺腺がんの有効である可能性が判明している。薬剤の新規作用機序を予測するドラッグネットワーク解析によって、Rho キナーゼ阻害剤である Fasudil にオートファジー⁸⁾ 活性化作用が見出され、幾つかの神経変性疾患に有効であることが示唆されている。乳癌治療薬である Tamoxifen の全身性エリテマトーデスに対する有効性の発見は、DDCO (Disease-Drug Correlation Ontology) を用いたドラッグ・リポジショニングによるものである。HIV プロテアーゼ阻害剤である Ritonavir が卵巣癌に効果を示す可能性は、カクテル療法を受けている HIV 患者が幾つかの癌の発症頻度が低いという臨床的知見に基づいている。

ドラッグ・リポジショニング関連バイオベンチャー企業と開発パイプライン

表3は、ドラッグ・リポジショニングに関する総説や関連情報を基に抽出されたドラッグ・リポジショニング関連バイオベンチャー25社のコア技術とパイプラインなどを整理したものである。25社の国籍をみると、米国11社、英国6社で全体の7割近くを占めている。その他、フランス、スペインと日本のそれぞれ2社のバイオベンチャーがドラッグ・リポジショニングを展開している。

注目される開発中のドラッグ・リポジショニング薬剤を見てみると、ORE-1001は、Millennium (現、武田) によって肥満治療薬として開発されていたアンジオテンシン変換酵素阻害剤であるが、Ore 社によって、新たに潰瘍性大腸炎、クローン病を対象に開発が進められている。BCI-540 (coluracetam) は、田辺三菱がアルツハイマー病としての開発を断念したコリン再取り込み増強剤であるが、ライセンスを受けたBrainCells社によって、不安を伴う大うつ病を適応として開発されている。Zertane (DMI-7958) は、中枢性のフェノールエーテル系鎮痛剤である既存薬のトラマドール塩酸塩を Ampio社が即時溶解型低用量製剤として早漏治療薬に再利用したものである。Orexigen社は、既存の塩酸ナルトレキソン (オピオイド拮抗剤) 徐放製剤とブプロピオン塩酸塩 (ノルアドレナリン/ドパミン取り込み阻害剤) 徐放製剤の組み合わせにより、中枢を介した抗肥満薬 Contrave を開発し、現在FDAに申請中である。VT-122は、古くから知られるアドレナリンβ遮断薬 Propranol と非ステロイド性鎮痛消炎剤の Etodolac の配合剤で、Vicis社が癌による食欲不振と体重減少の治療薬として開発している。Summit社がパーキンソン病の流涎症治療剤として開発中の SMT-D001も既存薬の抗コリン剤 Oxybutynin と中枢アドレナリンα2受容体刺激剤 Clonidine の配合剤である。PXT-3003は、Pharnext社のドラッグ・リ

8) オートファジーは、細胞内のタンパク質を分解する仕組みの一つである。細胞内での異常なタンパク質の蓄積を防いだり、過剰にタンパク質が合成された時や栄養環境が悪化した時にタンパク質のリサイクルを行って、生体の恒常性維持に関与している。

表3 ドラッグ・リポジショニング関連バイオベンチャー企業

企業名	国籍	ドラッグ・リポジショニングのコア技術等	焦点を当てている疾患領域	主なパイプライン	提携製薬企業
Ore Pharmaceuticals	米国	<i>in vitro</i> 細胞アッセイ、 <i>in vivo</i> イメージング、遺伝子発現データベースとデータマイニング	炎症性疾患	・ORE-1001 (P II)：炎症性大腸疾患 ・ORE-10002 (基礎)：炎症性疾患 ・ORE-5007 (基礎)：肥満 ・ORE-5002 (基礎)：中枢神経系疾患	ロシュ
BrainCells	米国	選択的代謝型グルタミン酸受容体アンタゴニストの臨床応用	中枢神経	・BCI-952 (P II)：うつ病 ・BCI-540 (P II)：うつ病 ・BCI-224 (P II)：統合失調症 ・BCI-838 (P I)：治療抵抗性うつ病	田辺三菱大正製薬
Zalicus	米国	・イオンチャネル調節基盤技術 ・細胞ベースのハイスループットスクリーニング	免疫炎症疾患、痛み	・Synavive (P II)：変形性関節炎 ・FOV-1101 (P II)：アレルギー結膜炎 ・Z-160 (P I)：鎮痛 ・Z-944 (P I)：鎮痛	サノフィー、ノバルティス
Ampio Pharmaceuticals	米国	既存薬の製剤改良や組み合わせによる新規効能の発見	代謝疾患、眼科、腎疾患、性機能	・Zertane (P III)：早漏 ・DMI-5207 (P II)：糖尿病性網膜症 ・Vasaloc (P I)：糖尿病性腎症	
Orexigen Therapeutics	米国	・既存薬の合剤によるドラッグ・リポジショニング ・エネルギー代謝における脳機能解析	肥満	・Contrave (申請中)：肥満 ・Empatic (P II)：肥満	武田
Jenken Biosciences	米国	Toll 様受容体 4 アンタゴニストに着目したドラッグ・リポジショニング	炎症性疾患、肝疾患	・JKB-122 (P II)：クローン病	
Horizon Pharmaceuticals	米国	既存薬の合剤によるドラッグ・リポジショニング	痛み、炎症	・Duexa (上市)：関節痛 ・HZN-602 (P I)：関節痛	
Vicus Therapeutics	米国	癌の効能の無い既存薬の組み合わせによる first in class の抗ガン剤へのドラッグ・リポジショニング	癌	・VT-122 (P II)：癌のカケクシア	
Melior Discovery	米国	<i>in vivo</i> ハイスループットスクリーニング基盤技術である <i>theraTRACE</i> ®	中枢神経、代謝性疾患、炎症、慢性疼痛	・MLR-1023 (基礎)：2 型糖尿病 ・パーキンソン治療薬 (基礎)	ファイザー、MSD、ジョンソン & ジョンソン
KineMed	米国	<i>in vivo</i> 同位体トレーサー技術	線維化疾患、神経変性疾患、炎症性疾患、心血管系、癌	・ノスカピン誘導体 (基礎)：筋萎縮性側索硬化症 ・KM-011 (基礎)：動脈硬化	ロシュ、バイエル、メルク、ファイザー、第一三共
Biovista	米国	薬剤、標的と疾患をプロファイルするメタレビュー	眼科、糖尿病・肥満、中枢神経、癌	・BVA-101 (基礎)：多発性硬化症 ・BVA-201 (基礎)：多発性硬化症 ・BVA-601 (基礎)：てんかん	ノバルティス
Summit	英国	イミノ糖からの薬剤発見に関する基盤技術 (Seglin™)	疾患全般	・SMT-D001 (P II)：流涎症 ・SMT-14224 (基礎)：糖尿病 ・SMT-C2100 (基礎)：メラノーマ ・SMT-15000 (基礎)：パイオテロ	バイオマリン
e-Therapeutics	英国	細胞内のネットワーク薬理学	癌、神経変性疾患	・ETX-6103 (P II)：うつ病 ・ETS-2101 (基礎)：メラノーマ	
Celentyx	英国	薬剤の免疫細胞に対する作用を評価する Immuno-Profilin™ プラットフォーム技術	免疫システム	・CX-1001 (基礎)：B 細胞がん ・CX-1010 (基礎)：側頭葉てんかん	
Acacia Pharma	英国	癌サポート治療に特化したドラッグ・リポジショニング	癌支持療法	・APD-403 (P II)：化学療法による悪心・嘔吐 ・APD-421 (P II)：外科手術後の悪心・嘔吐 ・APD-515 (P II)：化学療法による口腔内感想	
BioSeek	英国	細胞ベースの疾患モデルを用いて、薬剤の生物活性を予測する BioMAP® システム	疾患全般	・抗炎症性ペプチド (基礎)：非特定	小野薬品、アミリン、UCB、メルクセロノ、ソルバイ
Numedicus	英国	新規効能のコンピューターによる解析 (CANDI データベース)	疾患全般	(検出されず)	
Pharnext	フランス	・システム生物学、ゲノム機能解析、と薬理学を統合した薬剤発見技術 (Nexus) ・既存薬の低用量の組み合わせによるドラッグ・リポジショニング技術 (Pleotherapy)	神経変性疾患、代謝性疾患	・PXT-3003 (P II)：シャルコー・マリー・トゥース病 ・アルツハイマー病 (基礎) ・2 型糖尿病 (基礎)	イブセン
Harmonic Pharma	フランス	化合物分子の類似性に基づくドラッグ・リポジショニング	アルツハイマー病、感染症、糖尿病合併症、癌	・糖尿病性合併症治療薬 (P II)：糖尿病合併症 ・感染症治療薬 (P II)：感染症	
SOM Biotech	スペイン	<i>in silico</i> 技術によるドラッグ・リポジショニング	疾患全般	・SOM-0226 (基礎)：アミロイドーシス ・SOM-0420 (基礎)：骨粗鬆症 ・SOM-0525、SOM-1033 (基礎)：喘息、COPD ・SOM-0633、SOM-1000 (基礎)：真菌症 ・SOM-0720 (基礎)：血栓症 ・SOM-0777、SOM-0999 (基礎)：癌 ・SOM-0856 (基礎)：ウイルス感染症 ・SOM-0888 (基礎)：マラリア	
Vivia Biotech	スペイン	血液などの生物サンプルを用いた <i>ex vivo</i> スクリーニング (ExviTech)	血液がん	・Vivia-009 (基礎)：白血病	
Biotie	フィンランド	PET イメージング技術	神経変性疾患、精神疾患、炎症性疾患	・SYN-115 (P III)：パーキンソン病 ・SYN-117 (P II)：薬物依存症 ・SYN-118 (P II)：レストレスレッグス症候群 ・SYN-120 (P I)：アルツハイマー病	ルンドベック、UCB、ロシュ、生化学工業
Verva Pharmaceuticals	豪州	細胞ベースのハイスループットスクリーニング (Gene Expression Signature 技術)	2 型糖尿病・肥満	・VVP-808 (P II)：2 型糖尿病 ・VVP-100X (基礎)：2 型糖尿病	
そーせい	日本	独自のドラッグ・リプロファイリング・プラットフォーム技術とナノ粉砕化技術	疾患全般	・NVA237 (申請中)：慢性閉塞性肺疾患 ・QVA149 (P III)：慢性閉塞性肺疾患 ・SD-118 (P I)：神経因性疼痛	ノバルティス
LTT バイオフーマ	日本	既存医薬品ライブラリーとデータベースによるドラッグ・リポジショニング	癌、アルツハイマー病、糖尿病	・LT-0301 (基礎)：癌	

出所：Pharmaprojects と各社ホームページの情報をもとに作成 (2012年 1月13日現在)。

ポジショニング技術である Pleotherapy を用いて発見されたシャルコー・マリー・トゥース病⁹⁾ 治療薬で、Ipsen社と共同開発されている。JKB-122 は、既存の麻薬拮抗薬である Naltrexone の低用量製剤であり、Jenken 社によって新たに Toll 様受容体 4 の拮抗作用が見出されたクローン病治療薬としてフェーズ II 段階にある。Verva 社の VVP-808 は、自社の Gene Expression Signature (GES) 技術によって見出された非チアゾリン系のインスリン増感剤である。そーせいの NVA237 は、消化性潰瘍剤および局所麻酔剤として既に上市されて

いるムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗剤の臭化グリコピロニウムを吸入製剤にスイッチした慢性閉塞性肺疾患治療薬である。その他、表 3 に示さなかった開発中のドラッグ・リポジショニング薬剤としては、スイス AC Immune 社の Pirenzepin (抗潰瘍剤からアルツハイマー病)、米国 Canopus 社の CB-5300 (食品添加物から HCV) と SpirH (原発性アルドステロン症から HIV)、米国 Cleveland bioLabs 社の Quinqcrine (抗マラリア剤から前立腺がん)、米国 Metabolex 社の Arhalofenate (2 型糖尿病薬から痛風) があり、いずれも

表4-1 ドラッグ・リポジショニングによる希少疾病用医薬品開発 (1)

薬剤名	一般名	開発会社 (国籍)	作用機序	元々の効能	ドラッグ・リポジショニング によって発見された 希少疾患効能
Endoprost	iloprost trometamol	Bayer (ドイツ)	プロスタグランジン I 2 受容体アゴニスト	末梢動脈閉塞性疾患	肺高血圧症
Elmiron	pentosan polysulfate sodium	bene pharmChem (ドイツ)	ヘパリン様の抗凝固作用 ヒアルロン酸産生促進作用	動脈硬化、血栓症	間質性膀胱炎 鎌状赤血球症
Trafloxal	ofloxacin, ophthalmological	参天 (日本)	DNA トポイソメラーゼ 阻害	眼科疾患	細菌性角膜潰瘍 ハンセン病
Cellcept	mycophenolate mofetil	Roche (スイス)	イノシンーリン酸脱水素 酵素阻害	臓器移植の拒絶反応 防止	重症筋無力症
Afinitor	everolimus	Novartis (スイス)	mTOR キナーゼ阻害	臓器移植の拒絶反応 防止	胃腸腸管神経内分泌腫瘍 脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫 リンパ管筋腫症 原発性マクログロブリン血症 など
Normosang	heme arginate	Nycomed Pharma (スイス)	δ -アミノレブリン酸合 成酵素阻害	ポルフィリン症	骨髄異形成症候群
Miltex	miltefosine	Paladin Labs (カナダ)	膜結合酵素阻害	乳癌の皮膚転移	内臓リシユマニア症 アカントアメーバ角膜炎
Viagra	sildenafil citrate	Pfizer (米国)	ホスホジエステラーゼ V 阻害	勃起不全	肺高血圧症
Empecid	clotrimazole	Bayer (ドイツ)	乾燥ポリエチレングリ コール処理ヒト免疫グロ ブリン	低ならびに無ガンマ グロブリン血症	慢性炎症性脱髄性多発根神経 炎
Soliris	eculizumab	Alexion (米国)	補体第 5 因子単クローン 抗体	劇症型抗リン脂質抗 体症候群 慢性特発性血小板減 少性紫斑病	発作性夜間ヘモグロビン尿症 非定型溶血性尿毒症症候群
Enbrel	etanercept	Amgen (米国)	TNF 受容体アンタゴニ スト	慢性関節リウマチ	ウェゲナー肉芽腫症
Synovir	thalidomide	Celgene (米国)	TNF- α 産生阻害作用 血管新生阻害作用	催眠剤	らい性結節性紅斑 多発性骨髄腫
Kuvan	sapropterin dihydrochloride	第一三共 (日本)	補酵素テトラヒドロピオ プテリン	高フェニルアラニン 血症	鎌状赤血球病
Neurelan fampridine	dalfampridine	Acorda Therapeutics (米国)	カリウムチャネル阻害剤	多発性硬化症	慢性不完全脊髄損傷 脳性麻痺
NutreStore	L-glutamine	Emmaus Medical (米国)	L-グルタミン	短腸症候群	鎌状赤血球症 地中海貧血症

出所：Pharmaprojects と「明日の新薬」のデータベース及び日米欧の希少疾病用医薬品リストをもとに作成 (2010年9月現在)。

9) シャルコー・マリー・トゥース病は、下腿と足の筋萎縮と感覚障害を特徴とし、進行すると上肢や手にも障害を生じる遺伝性的変性性末梢神経障害疾患である。

臨床フェーズⅡ段階にある。

ドラッグ・リポジショニングによる希少疾病用医薬品開発の実態

ここまで、アカデミアによるドラッグ・リポジショニング研究やバイオベンチャーの保有する自社基盤技術による新規効能の発見によって、上市品及びその組み合わせ等の再利用や開発中断薬剤が新医薬品として再生されるドラッグ・リポジショニングの現状と動向をみてきた。

ここからは、ドラッグ・リポジショニングによる希少疾病用医薬品の開発に視点を置いてみたい。

表4は、日米欧のオーファンドラッグ制度を利

用し、ドラッグ・リポジショニングによって発見された新規効能として上市ないし開発中の希少疾病用医薬品をまとめたものである。

幾つかの薬剤の開発経緯を概説すると、Endo-prostは、末梢血管拡張作用を肺動脈に展開したもので、欧米で肺高血圧症を適応としてオーファン指定後に承認されている。日本では、成人における肺動脈性肺高血圧症を適応として、2010年に厚生労働省より開発要請がなされている。ブナより抽出された多糖類誘導体のElmironは、ヘパリン様の抗凝固作用を示すことから動脈硬化、血栓症治療薬として上市された後、間質性膀胱炎を適応として米国でオーファンドラッグに指定され、1996年に承認されている。また、クロイツフェル

表4-2 ドラッグ・リポジショニングによる希少疾病用医薬品開発 (2)

薬剤名	一般名	開発会社 (国籍)	作用機序	元々の効能	ドラッグ・リポジショニング によって発見された 希少疾患効能
Ilaris	canakinumab	Novartis (スイス)	IL-1 β 単クローン抗体	クリオピリン関連 周期性症候	若年性特発性関節炎
Glivec	imatinib mesilate	Novartis (スイス)	Bcr-Abl キナーゼ阻害	慢性骨髄性白血病	肺動脈性肺高血圧症
Tasigna	nilotinib	Novartis (スイス)	Bcr-Abl キナーゼ阻害	慢性骨髄性白血病	肺動脈性肺高血圧症
Orfadin	nitisinone	Swedish Orphan Biovitrum (スウェーデン)	4-ヒドロキシフェニルピ ルビン酸ジオキシゲナー ゼ阻害	除草剤	チロシン血症Ⅰ型 アルカプトン尿症
Chenodal	chenodeoxycholic acid	Manchester Pharmaceuticals (米国)	コレステロール阻害	胆石	脳腱黄色腫
Radicut	edaravone	田辺三菱 (日本)	ラジカル消去剤	脳梗塞	筋萎縮性側索硬化症
Samsca	tolvaptan	大塚 (日本)	バソプレシン V2 受容体 アンタゴニスト	低ナトリウム血症	多発性嚢胞腎
Catena	idebenone	Santhera Pharmaceuticals (スイス)	アポトーシス阻害	脳代謝改善剤	フリートライヒ運動失調症 レーバー遺伝性視神経萎縮症 デュシェンヌ型筋ジストロフィー 遺伝性ミトコンドリア脳筋症
Robinul	glycopyrrolate	塩野義 (日本)	ムスカリン性アセチルコ リン受容体 アンタゴニスト	消化性潰瘍の補助剤	小児の流涎
Lupron	leuprorelin	武田 (日本)	性腺刺激ホルモン放出ホ ルモン誘導体	前立腺癌	球脊髄性筋萎縮症
Lysodren	mitotane	HRA Pharma (フランス)	ステロイド合成阻害	殺虫剤	副腎皮質癌
Ornidyl	efornithine	Sanofi (フランス)	オルニチンデカルボキシ ラーゼ阻害	癌	アフリカ睡眠病 AIDS患者のカリニ肺炎と進 行性トリパノソーマ症
Flisint	fumagiline	Sanofi (フランス)	血管新生阻害	癌	腸微胞子虫症
Megace ES	megestrol acetate	Par Pharmaceutical (米国)	合成プロゲステロン	癌	AIDS患者のカケクシア
Lampren	clofazimine	Novartis (スイス)	DNA 阻害	抗結核薬	ハンセン病

出所：Pharmaprojectsと「明日の新薬」のデータベース及び日米欧の希少疾病用医薬品リストをもとに作成（2010年9月現在）。

ト・ヤコブ病への展開も図られている。日本では、旭化成ファーマによって変形性膝関節症を適応として開発されている。Afinitor は、mTOR 阻害作用を有するRapamycinアナログである。欧州で腎および心移植における拒絶反応の適応を取得後、米国において胃腸腸管神経内分泌腫瘍、結節性硬化症の合併症、原発性マクログロブリン血症を適応として、米国と欧州で胃癌を適応としてそれぞれオーファンドラッグに指定されている。Ilaris は、インターロイキン-1 β の単クローン抗体であり、希少疾患であるクリオピリン関連周期熱症候群の承認後¹⁰⁾、更に希少難治疾患の若年性関節リウマチを適応として開発が進められている。Orfadin は、元々、AstraZeneca によって除草剤として開発されていたが、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼを阻害することから難治性の遺伝子疾患であるチロシン血症 I 型治療薬として再生され、欧米で上市されている。現在、パーキンソン病とレストレスレッグス症候群に対しても臨床試験中である。ラジカル消去剤である Radicut の ALS 治療への応用は、日本の国立精神神経センターの自主研究においてALS機能障害度の悪化率の抑制が認められたことが契機となっている。現在、田辺三菱によってフェーズ III 試験が終了している。大塚のバソプレシン V2 受容体アンタゴニスト Samsca の多発性嚢胞腎に対する新規効能は、米国の大学との共同研究で発見されたもので、現在フェーズ III 段階にある。Catena は、元々、武田が脳代謝改善剤として販売した薬剤（商品名アバン）であったが、2005年に Santhera 社とフリードライヒ失調症（FRDA）治療薬としての欧米での共同開発が締結され、新たな展開が進行中である。本剤は、欧米において FRDA に加え、レーバー遺伝性視神経萎縮症、デュシェンヌ型筋ジストロフィーとして、更に米国で脳卒中様症状を伴うミトコンドリア脳筋症を適応としてそれぞれオーファンドラッグに指定されている。Ornidyl

は、殺虫剤クロロフェノタンの誘導体が、イヌの副腎皮質に対して選択的な壊死作用を示す事が発見され、副腎皮質癌治療薬として上市されている。

このように、これまでのオーファンドラッグ指定医薬品の中にも、新規効能の発見経緯は様々であるが、ドラッグ・リポジショニングによって、それが意図的か結果論かは別にしても、上市ないし開発中の幾つかの希少疾病用医薬品が認められる。また、先に見てきたアカデミアの学術研究やドラッグ・リポジショニング関連バイオベンチャーのパイプラインの中にも、全身性エリテマトーデス、神経変性疾患、ALS、パーキンソン病やシャルコー・マリー・トゥース病などの希少疾病用医薬品が散見され、ドラッグ・リポジショニングが、件数は少ないものの希少疾病用医薬品開発の一手段として利用されていることが分かる。

ドラッグ・リポジショニングと希少疾患イノベーション

オーファンドラッグ制度の施行以降、これまでに300を超える希少疾病用医薬品が上市されている。また、最近、希少疾病用医薬品は、ブロックバスターモデルに替わる新しいビジネスモデルとしても注目されている。しかしながら、上市品や開発品が対象とする希少疾病は、6,000を超えるその疾病数からすれば、氷山の一角にすぎない。この背景には、病気の原因そのものが不明なため創薬の糸口すら掴めない希少難病が多く存在する事や希少難病用医薬品における研究開発コストとそれに見合った市場性・採算性の算段がつかない事などが挙げられる。

希少難病の病因解明に関しては、疾患特異的iPS細胞を用いた研究などによって今後大きく前進することが期待されている¹¹⁾。原因不明の希少疾患の発症や進行に関与する標的分子や生物反応経路が同定されれば、今まで着手すら出来なかった希少難病の創薬研究は格段に進展するであろう。

10) 日本では、クリオピリン関連周期性症候群を適応として、2010年に厚生労働省より開発要請が行われ、2011年9月26日に承認されている。

11) iPS細胞の基礎研究から難病の発症機構の解明、創薬・治療法の開発を目指す研究拠点を設置する文部科学省と厚生労働省の「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」が2012年度からスタートする予定になっている。

患者数の少ない希少難病用医薬品開発の動機付けには、開発インセンティブが働く政府の制度支援やイノベーションに見合った価格設定が必要である。特に、世界での患者数が1万人に満たないような超希少疾患を通常の新薬開発プロセスを経て商業化した場合、その薬剤価格は高額にならざるを得ないであろう。実際、超希少疾患を対象とした医薬品の価格には年間費用が20万ドルを超える薬剤も少なくない¹²⁾。とは言え、患者の個人負担や医療財源の現状を鑑みれば、今後、このような高額な医薬品開発モデルに替わるアフォーダブルな価格設定が可能な低コスト型希少疾病用医薬品の開発モデルの考案が必要となるであろう。ドラッグ・リポジショニングによる希少難病用医薬品開発は、通常の開発スキームに比べ、短期間にしかも低コストでの開発を可能にし、高額な価格を付けなくとも研究開発費を回収し、収益性を上げることが可能にする。米国では、日本に先駆け、ドラッグ・リポジショニングによる希少難病を含む医薬品開発が活発化している。米国FDAのオーファンドラッグ開発室は、承認された既存医薬品からオーファンドラッグに指定された235の薬剤リストを公表し、ドラッグ・リポジショニングによる希少疾病用医薬品開発を喚起している。パーキンソン病の研究基金団体である Michael J Fox Foundation は、ドラッグ・リポジショニング研究に240万ドルの研究資金を提供している¹³⁾。また、希少疾病に限ったものではないが、米国NIHによ

って、ドラッグ・リポジショニングのアカデミアと製薬企業のマッチングを支援するポータルサイトである CTSA¹⁴⁾ が立ち上げられている。Pfizer は、社内のパイプラインの新規効能を発見する組織を新設し、更にワシントン大学とドラッグ・リポジショニングの共同開発を実施している。

日本は希少難病の病態解明に有用な基盤技術である iPS 細胞研究では、米国とともに世界をリードしている。また、アカデミアによる疾患特異的 iPS 細胞を用いた希少難病研究が政府の科学研究費補助金事業に多く採択されている¹⁵⁾。このようなアカデミアによる希少難病の基礎研究を迅速に医薬品開発に繋げるには、アカデミアと製薬企業との早期からの連携や製品化を目指した共創的研究が重要である。その中でも、既存化合物を有効利用し、開発期間の短縮と開発費用の低減を可能にするドラッグ・リポジショニングは、希少難病患者に1日でも早く優れた治療薬をアフォーダブルな価格で届ける有効な創薬モデルとなる。

我が国において希少疾病用医薬品開発を更に促進するには、産官学が共同してドラッグ・リポジショニングに資するデータベース¹⁶⁾を構築し、アカデミアを中心とする希少難病研究者が有用な情報や薬剤プロフィールが明らかにされた化合物群にアクセスできる仕組み作りが必要であり、その活用によって希少疾患イノベーションが一瀉千里に進むことを期待したい。

12) 2010年に発表された Forbes 誌の年間費用に基づく医薬品価格番付によると、年間20万ドルを超える9医薬品 (Soliris, Elaprase, Naglazyme, Cinryze, Myozyme, Arcalyst, Fabrazyme, Cerezyme, Aldurazyme) は、全てが希少疾患を対象としたバイオ医薬品である。

13) Elie Dolgin, Nonprofit disease groups earmark grants for drug repositioning, *Nature Medicine* 17, 1077 (2011)。因みに、Michael J Fox 基金は、映画「バック・トゥ・ザ・フューチャー」で有名な Michael J Fox が若年性パーキンソン病に罹患した事により設立された。

14) CTSA は、Clinical and Translational Science Awards の略称。ウェブサイト www.ctsapharmaportal.org 参照のこと。

15) 医薬産業政策研究所。「iPS細胞を用いた希少難病疾患への取り組み」政策研ニュース No.34 (2011年11月) 参照。

16) 希少疾患-標的分子・生物反応経路-薬剤プロフィール-研究者情報を連関するデータベース。

「顧みられない熱帯病」と製薬産業の取り組み —新興国における医薬品ニーズを考察する—

医薬産業政策研究所 主任研究員 吉田一郎

国際通貨基金の世界経済見通しによると、2012年の先進諸国の成長率が1.2%であるのに対し、途上国のそれは5.4%である¹⁾。特に、中国やインドは、それぞれ8.2%、7.0%と相対的に高い伸びが予想されている。欧州ソブリン問題等の経済危機の影響はあるものの、世界の経済成長の牽引役は、着実に先進国²⁾から新興国²⁾を中核とした途上国²⁾に移行しつつある。

同様に、医薬品市場も先進国の停滞に対して新興国の高い成長が予想されている。医薬品市場の調査会社IMS Instituteによれば、2015年の医薬品新興国の市場規模は2010年の2倍近くに拡大し、米国の市場規模に迫るとしている³⁾。製薬産業にとって、途上国とりわけ新興国の医薬品市場は無視できない存在となってきた。

途上国における疾患の構成を見ると、糖尿病、心血管疾患、悪性腫瘍などの先進国で多く見られる非感染性疾患の増加が問題になっている⁴⁾。一方で、経済成長とともに所得格差とインフラの地域格差は拡大し、先進国ではすでに撲滅された感染症に苦しむ人々も多い。

本稿では、途上国の医薬品ニーズに応えようとする製薬産業の実態を見ていく。製薬産業の途上

国支援の一例として、熱帯、亜熱帯の貧困地域に蔓延し、収益面からは全く利益の期待できない「顧みられない熱帯病」(Neglected Tropical Diseases: NTDs) と呼ばれる一群の感染性疾患を取り上げ、この制圧に向けた国際的な取り組みの現状とそこに携わる製薬産業の貢献を紹介し、その背景を考察する。

新興国における医薬品売上高

先進国の医薬品市場は、医療費抑制や相次ぐブランド薬の特許失効により、2006～10年が4.2%の成長であったのに対し、2011～15年は1～4%にとどまると予想されている³⁾。高い成長率を示す新興国市場はより注目され、その市場開拓は従来に増して重視されていくに違いない。表1は、IMSによる世界売上高上位7社の売上高と新興国における売上高⁵⁾を示したものである。PfizerとMerck & Coの2010年の総売上高は高い伸び率を示しているが、これは企業買収による影響である。この2社を除けば、総売上高で2桁成長を示したのはNovartisのみであった。一方、各社の新興国の売上は、合併の影響のあるものも含めて全ての企業で2桁成長を示している。また、新興国での

- 1) 国際通貨基金ホームページ: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2012/update/01/index.htm>; accessed January 2012.
- 2) 本稿において、特に断りのない限り、「先進国」とは世界銀行の区分による高所得国を指し、「途上国」とは先進国以外の国、地域を指し、「新興国」とは、途上国のなかでも中国、ブラジル、インド等のように高い経済成長を遂げている国々を指す。
- 3) IMS Institute: *The Global Use of Medicines: Outlook Through 2015*. IMS Institute for Healthcare Information 2011. IMS社は、医薬品市場の高成長が期待される17ヶ国を抽出して、「医薬品新興国」と定義している。
- 4) WHO: *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010*.
- 5) ここでの新興国における売上高とは、日米欧などの先進国以外の売上高(途上国における売上高)をいう。大手製薬企業のアニュアルレポートに記載の新興国売上高は、途上国全体での売上高を指している場合が多いが、実際には、その多くを新興国における売上が占めている。従って、新興国の売上高を反映していると考えられる。

表1 大手製薬企業の新興国における売上高

	国籍	決算書の通貨単位	2010年売上高		新興国市場の売上高	
			〈百万〉	前年比増加率 (%)	〈百万〉 (構成比)	前年比増加率 (%)
Pfizer	米国	米ドル	67,809	+36	8,662 (13%)	+41
Novartis	スイス	米ドル	50,624	+14	4,600 (10%)	+12
Merck & Co	米国	米ドル	45,987	+68	7,410 (16%)	不明
Sanofi	フランス	ユーロ	30,384	+4	9,075 (30%)	+16
AstraZeneca	英国	米ドル	33,269	+1	5,198 (16%)	+16
GlaxoSmithKline	英国	英ポンド	28,392	+0	3,556 (13%)	+22
Roche	スイス	スイスフラン	37,058	-2	9,201 (25%)	+11

注1：新興国市場の定義は各社で異なるが、多くは製品の売上有る先進国以外の地域を指す。
Pfizer：アジア（日本と韓国を除く）、中南米、中東、アフリカ、中央ヨーロッパ、東ヨーロッパおよびトルコ。
Novartis：中国、ロシア、ブラジル、インド、韓国、トルコ。AstraZeneca：先進国以外の世界各国。
Merck & Co.：米国、ヨーロッパ（EU諸国）、日本、カナダを除いた国。
Sanofi：米国、カナダ、西欧諸国、日本、オーストラリア、ニュージーランドを除いた国。
GlaxoSmithKline：米国、ヨーロッパ、日本、カナダ、アジア太平洋地域を除く国。Roche：米国、西欧、日本を除いた国。
注2：Merck & Co.の新興国市場売上高はヒューマンヘルス用品の売上高（動物薬は除く）。
出所：各社のアニュアルレポート、決算説明会資料、プレスリリース、IMS Health 2010 Top-Line Market Dataをもとに作成。

売上高の総売上高に占める比率は全ての企業で10%を越え、Sanofiは30%、Rocheは25%に達している。大手製薬企業が新興国医薬品市場の成長を取り込もうとする姿勢が窺える。

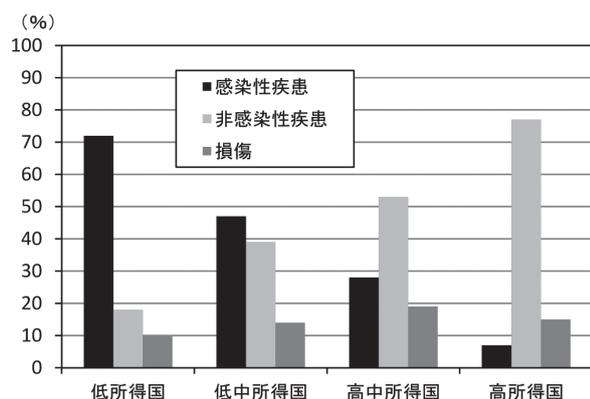
国民一人当たりの国民総所得で見ると、所得の低い国ほど感染性疾患による影響が大きいことがわかる。低所得国⁶⁾では、全損失生存年の70%以上を感染性疾患が占め、中所得国のうちでも低中所得国⁶⁾では感染性疾患が最大の要因である。

途上国の疾患構成

新興国を含めて途上国で課題となっている疾患とはどのようなものか、以下では疾患構成について掘り下げてみる。図1は、死亡原因を感染性疾患、非感染性疾患、損傷（傷害）に分類し、その影響を損失生存年数（総人口について早期死亡による余命損失の時間）でみたものである。

途上国（高所得国以外の国）において、どの感染性疾患による影響が大きいのであろうか。表2に各疾患を原因とする死亡者数と病気により失われる健康寿命の損失の指標である障害調整生存年（DALYs：Disability Adjusted Life Years：損失生存年数+疾病・障害により損なわれる健康・生活機能の損失時間を一つの指標に統合したもの）を示す。

図1 所得と損失生存年数からみた死亡原因



注：損失生存年数は2008年のデータ。国の所得による分類は世界銀行の2008年基準に基づく。
出所：WHO：World Health Statistics 2011をもとに作成。

死亡者数による原因疾患の順位は2004年と2008年で変動していない。下気道感染症と下痢性疾患をトップ2として、世界三大感染症のHIV/AIDS、結核、マラリアがそれに続く。ワクチン予防接種の普及により小児感染症の死者が半減しているのが注目される。死亡原因としての顧みられない熱帯病（以下NTDs）は、2004年と2008年のいずれの時点においてもHIV/AIDSの10%以下であり、感染性疾患全体から見れば死亡原因に与える影響は小さい。

6) 世界銀行 Country Classification による2008年の所得分類では、一人あたり国民総所得（GNI）が、低所得国：975ドル以下の国、低中所得国：976ドル以上3,855ドル以下の国、高中所得国：3,856ドル以上11,905ドル以下の国、高所得国11,906ドル以上の国としている。中国とタイは、2008年の時点（図1のデータ）では低中所得国に分類されているが、2010年より高中所得国に昇格した。

表2 途上国における感染性疾患の死亡者数と障害調整生存年に与える影響

原因疾患	2008年		2004年		
	死亡者数 (千人/年)	死亡者数 (千人/年)	比	DALYs (万年)	比
下気道感染	3,116	3,866	21.4	93,291	5.1
下痢性疾患	2,444	2,149	11.9	72,339	4.0
HIV/AIDS	1,758	2,019	11.2	57,885	3.2
結核	1,328	1,449	8.0	34,032	1.9
マラリア	827	889	4.9	33,971	1.9
小児感染症	447	846	4.7	30,171	1.7
髄膜炎	337	337	1.8	11,318	0.6
顧みられない熱帯病	165	181	1.0	18,277	1.0
B型肝炎	124	98	0.5	1,986	0.1

注：世界の全死亡者数から高所得国における死亡者数を差し引いて途上国における死亡者数とした。DALYsも同様。

出所：WHO データ：Global Health Observatory Data Respository

> Mortality and burden of disease. <http://apps.who.int/ghodata/?vid=10012> ; accessed January 2012.、

WHO : *The Global Burden of Disease : 2004 update*. 2008をもとに作成。

次に、DALYsを指標に感染症の影響をみると上記と異なる側面が現れる。2008年のDALYsデータはまだ公表されていないので、2004年のデータと比較する。表2には、2004年のNTDsによる死亡者数とDALYsをそれぞれ1とした場合の他の感染症の比を示している。他の疾患と比較してみると、例えば、死亡者数では、NTDsは結核、マラリアのそれぞれ8.0分の1、4.9分の1に過ぎないが、DALYsでは、1.9分の1にまで増加する。このことは、NTDsは死亡者数が小さい割に、健康寿命の損失(DALYs)に与える影響が大きいことを意味している。NTDsは、すぐに死に至るものではないものの患者の生活の質や労働力を著しく低下させ、その国に社会的・経済的損失を与えて発展を阻害する疾患であることが理解できる。

顧みられない熱帯病の現状

WHOはNTDsとしてウイルス、細菌、寄生原虫、寄生蠕虫を病原体とする17疾病を指定している(表3)。表3の推定感染者を見ると、メジナ虫症のように撲滅寸前の疾病がある一方で、 Dengue熱、トラコーマ、リーシュマニア症など10種類の疾患では、推定感染者数が1千万人を超えている。全世界では、熱帯地域、亜熱帯地域の貧困層を中心に世界人口の7分の1に相当する10億人を超える人々がNTDsに感染しているとされている。また、重複して流行している地域が多く、たとえば、

ブラジルは7種類、中国、インド、ベネズエラ、メキシコ、ベトナム、エジプトでは5種類のNTDsによる重複があるとされている⁷⁾。さらに、NTDsに感染することでHIV/AIDS、結核、マラリアに感染しやすくなり、症状が重症化することも問題となっている。

顧みられない熱帯病の対策と製薬企業の貢献

NTDs対策は、WHOとTDR(熱帯病研究訓練特別プログラム：Special Programme for Research and Training in Tropical Disease)の主導の下に途上国政府、官民連携組織、NGO、財政面の支援を行う先進国政府や財団、プライベートセクターとして製薬企業などが一体となり取り組んでいる。その対策方法も、伝染病を媒介する蚊やブユなどの中間宿主の殺虫剤による駆除、飲料水の浄化、治療薬(駆虫薬)の投与によるものがあり、原因疾患と地域に応じて方法が選択されている。治療薬の有効性の観点から分類すると、低価格で有効な既存の薬剤や予防ワクチンが存在するものと、薬剤はあるものの強い毒性や高い価格に問題がある疾患、ワクチンも治療薬もないDengue熱などに分類される。

寄生蠕虫を原因とする疾病のうちリンパ系フィラリア症、オンコセルカ症、土壌伝播性蠕虫症(3種類)、住血吸虫症は、副作用がほとんど無く、価格が低くて有効性が高い薬剤が存在し、投与回数

7) Hotez, P.J. *The development impact of the neglected tropical diseases (NTDs)*. United Nations. Population Division. Expert Paper No.2011/1. 2011

表3 顧みられない熱帯病の分類と推定感染者数および死亡者数

病原体	疾患名 (英名)	疾患名	推定感染者数 (人)	推定死亡者数 (人/年)	米国優先審査保証対象疾患
ウイルス	Dengue	デング熱	5,000万/年*	19,000	○
	Rabies	狂犬病	5.5万/年*	55,000	○
細菌	Leprosy	ハンセン病	25万/年**	12,000	○
	Trachoma	トラコーマ	4,000万*	0	○
	Buruli ulcer	ブルーリ潰瘍	不明	不明	○
	Endemic Treponematoses (yaws, pinta, endemic syphilis etc.)	風土病性トレポネーマ症	250万 (1995年)	不明	○
寄生原虫 キネトプラスト類	Chagas' disease (American trypanosomiasis)	シャーガス病 (アメリカトリパノソーマ症)	1,000万**	14,000	○
	Leishmaniasis	リーシュマニア症	1,200万 160万/年*	51,000	○
	Human African trypanosomiasis (Sleeping sickness)	アフリカトリパノソーマ症 (アフリカ睡眠病)	3万*	10,000	○
寄生蠕虫 (Helminth)	Lymphatic filariasis (elephantiasis)	リンパ系フィラリア症 (象皮症)	1億2,000万	0	○
	Onchocerciasis (river blindness)	オンコセルカ症 (河川盲目症)	2,570万**	0	○
	Solid-transmitted helminthiasis (Roundworm (ascariasis) (Hookworm (ancylostomiasis) (Whipworm (trichuriasis))	土壌伝播性蠕虫症 (回虫症、鉤虫症、鞭虫症)	>10億	6,000	○
	Schistosomiasis (bilharziasis)	住血吸虫症	2億700万*	41,000	○
	Echinococcosis	エキノコックス症 (包虫症)	20万/年	不明	○
	Dracunculiasis (guinea-worm disease)	メジナ虫症 (ギニア虫症/糸状虫症)	1,797 (2010年)	0	○
	Cysticercosis	囊虫症/条虫症	4,000万	不明	○
	Foodborne trematode infections (Fascioliasis)	食品媒介寄生吸虫感染症 (肝蛭症を含む)	4,000万 (1995年)	4,000	○

注：米国優先審査保証の対象となるのは、表に記載の疾患の他、コレラ、結核、マラリアがある。また、食品媒介寄生吸虫感染症は肝蛭症に、風土性トレポネーマ症は Yaws に対象疾患を絞っている。米国優先審査保証 (Private Review Vouche：PRV) については Bio Venture for Global Health ホームページ www.bvgh.org を参照。

推定感染者数において、*：2009年、**：2008年のデータであることを示す。

出所：推定感染者数は World Health Organization：Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. 2010.

および WHO ホームページ http://www.who.int/topics/tropical_diseases/factsheets/neglected/en/ を参照。

推定死亡者数は、表2の WHO データと同じ。

表4 蠕虫症とトラコーマに対する予防的薬療法と伝播対策

対象疾患	対策プロジェクト	開始年	薬剤	投薬回数
リンパ系フィラリア症 (オンコセルカ症との重複流行地域)	Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis (GPELF)	2000年	Albendazole + Ivermectin	1回/年を最低5年
リンパ系フィラリア症 (オンコセルカ症の非流行地域)	GPELF	2000年	Albendazole + Diethylcarbamazine	1回/年を最低5年
オンコセルカ症	African Programme for Onchocerciasis Control (APOC)	1995年	Ivermectin	1～2回/年を数年～十数年
土壌伝播性蠕虫症 (回虫症、鉤虫症、鞭虫症)	GPELF と SCI の実行によりカバー		Albendazole あるいは Mebendazole	流行状況により 1～2回/年
住血吸虫症	Schistosomiasis Control Initiative (SCI)	2003年	Praziquantel	流行状況により 1回/1年～数年
トラコーマ	WHO's Alliance for Global Elimination of Trachoma by 2020 (GET2020)	1997年	Azithromycin	1回/年を3年～6年

注1：以下の同時投与の安全性が確認されている。

土壌伝播性蠕虫症と住血吸虫症に対して Albendazole + Praziquantel あるいは Mebendazole + Praziquantel

リンパ系フィラリア症の治療に対して Albendazole + Ivermectin あるいは Albendazole + Diethylcarbamazine

注2：ロア糸状虫感染者に Ivermectine を投与すると重度の脳症を引き起こす場合がある。ロア糸状虫症流行域において、オンコセルカ症に対する Ivermectine の集団投与介入する場合にはロア糸状虫症流行状況の事前調査をした上でガイドラインに従った状況に応じた対応を行う。

出所：WHO: Preventive chemotherapy in human helminthiasis: coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions: a manual for health professionals and programme managers. 2006. Hotez, P.J. The development impact of the neglected tropical diseases (NTDs). United Nations. Expert Paper No.2011/1. 2011をもとに作成。

表5 製薬企業による主な医薬品供与事例

製薬会社	薬剤	対象疾患	内容
Pfizer	Azithromycin	トラコーマ	量に制限を設けず、International Trachoma Initiative (IVI) を通じ無償供与
Novartis	Triclabendazole	肝蛭症	WHO を通じ無償供与
	multidrug therapy*	ハンセン病	必要量を必要とされる期間、制限を設けず世界中全ての患者さんに WHO を通じ無償供与
Merck & Co.	Ivermectin	リンパ系フィラリア症 オンコセルカ症	必要とされる限り、期間と供給量に制限を設けず直接対象国に Mectizan Donation Program を通じ無償供与
Sanofi	Eflornithine	アフリカトリパノソーマ症	2020年まで量に制限を設けず WHO を通じ無償供与および物流の支援
	Melarsoprol	アフリカトリパノソーマ症	2020年まで量に制限を設けず WHO を通じ無償供与
GlaxoSmithKline	Albendazole	リンパ系フィラリア症	毎年6億錠を WHO を通じ無償供与
		土壌伝播性蠕虫症	2020年まで毎年4億錠を WHO を通じ無償供与
J & J**	Mebendazole	土壌伝播性蠕虫症	2020年まで毎年2億錠を無償供与
Bayer	Nifurtimox	アフリカトリパノソーマ症 シャーガス病	2012-2017年の5年間で500万錠を WHO を通じ無償供与
	Suramin	アフリカトリパノソーマ症	2016年まで量に制限なく WHO を通じ無償供与、物流と配布の費用も負担
Merck KGaA	Praziquantel	住血吸虫症	毎年2億5000万錠を無期限に、WHO を通じ無償供与
Eisai	DEC***	リンパ系フィラリア症	2014-2020年にかけて22億錠を WHO を通じ無償供与
Gilead Sciences	Amphotericin B	内臓リーシュマニア症	2012年より5年間445000バイアルを WHO に無償供与

注1 : multidrug therapy* とは、rifampicine, clofazimine and dapsone in blister packs をいう。

注2 : J & J** = Johnson & Johnson、DEC*** : Diethylcarbamazine。

出所 : WHO : *Accelerating Work to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases - A Roadmap for Implementation*. WHO 2012.
2012、2012年1月31日に開催された「Uniting to Combat Neglected Tropical Diseases」によるNTDsに関するロンドン宣言：
http://www.unitingtocombatntds.org/downloads/press/ntd_event_london_declaration_on_ntds.pdf ; accessed January 2012.

も年に1～2回の投与で効果が持続する。表4に疾患とその対策プロジェクトおよびそこで使用される薬剤をまとめた。現在では、感染者の治療だけでなく、流行地域の全域で駆虫薬を集団投与する予防的薬療法 (Preventive Chemotherapy) が実施されている。これらの疾患は重複感染地域が多いことから、感染流行地域で複数の薬剤 (特に学童児を対象にした) の同時投与により、効率よく効果的に複数のNTDsの予防と治療を同時に行うことができる。

リンパ系フィラリア症撲滅プログラム (GPELF) では、2009年に81ヶ国の流行国のうち52ヶ国で集団投与が実施され、27億錠の治療薬が、6億9,500万人に配布された。オンコセルカ症では、1億2,000万の対象者のうち59.8%に相当する7,176万人に投与されている⁸⁾。制圧までには、時間を要すると思われるものの着実に前進している。

このように、莫大な数の感染者数と感染リスク

の高い人々に投与するためには、多量の薬剤を必要とする。表5は企業が供給するNTDsの薬剤のリストである。寄生蠕虫とトラコーマ対策プロジェクト以外にも多くのNTDsに対して無償で薬剤を提供していることがわかる。

2012年1月31日には、WHOの「NTDsの世界的影響克服の推進-実施に向けたロードマップ」⁸⁾を支援するために13の製薬会社、DNDi、米国政府、英国政府、アラブ首長国連邦政府、世界銀行、ビル&メリンダ・ゲイツ財団等からなる会合「Uniting to Combat Neglected Tropical Diseases」が開催され、NTDsに関するロンドン宣言が発表された。その中には、10種類のNTDsの撲滅・制圧に向けた支援の内容、資金の拠出、NTDs感染国の取り組みが記載されており、製薬企業は、医薬品供給の継続、拡大、延長と新規治療薬の研究開発をより加速するための具体的な行動を表明している⁹⁾。

8) WHO : *Accelerating Work to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases - A Roadmap for Implementation*. WHO 2012

9) Uniting to Combat Neglected Tropical diseases ホームページ :

http://www.unitingtocombatntds.org/downloads/press/ntd_event_press_release.pdf ; accessed February 2012を参照。

顧みられない熱帯病の課題

以上で述べてきたように、寄生蠕虫を原因とする疾患とトラコーマについては、予防的薬剤による薬剤の集団投与スキームを実施することで、成果が上がりつつある。一方で、寄生原虫（キネトプラスト類）を病原体とするシャーガス病、アフリカトリパノソーマ症、リーシュマニア症（内臓型、皮膚型、皮膚粘膜型の3種類のタイプがある）は、効果、毒性や価格の面で現在の治療薬には改善すべき点が多く、新薬開発のニーズが高い。

例えば、毎年160万人が発症するとされるリーシュマニア症のうち50万人は内臓リーシュマニア症とよばれるもので、適切な治療をしなければ2年以内に100%死亡する。しかしながら、その薬剤を見ると、治療薬の5価アンチモンは毒性が強く、薬剤耐性による無効例が多い。Miltefosineは効果は高いものの治療期間が長く、高価で消化管副作用や催奇形性もある。Amphotericin B（AmBisome[®]）は、効果は高いが静脈内投与を15～20日間行わなければならない、冷蔵保存が必要かつ非常に高価である。

また、デング熱は、年間感染者数が5,000万人と推計され、そのうち200万人はデング熱の最も重篤な症状であるデング出血熱あるいはデングシヨツ

ク症候群を発症する。これは、東南アジアでの主要な入院原因疾患の一つであり、医療財政を圧迫している。デング熱ワクチンの開発は、公衆衛生学的立場からの研究開発の優先順位において、マラリアワクチンに次いで高く位置付けられている¹⁰⁾。

顧みられない熱帯病の新薬開発

NTDsの治療薬やワクチンの開発は、マラリアや結核の治療薬（およびワクチン）の場合と同様に、開発しても投資資金を回収できるだけの利益が見込めないため、単独の製薬企業の努力範囲を超える。従って、結核におけるGlobal Alliance for TB Drug Development¹¹⁾やマラリアにおけるMedicines for Malaria Venture¹¹⁾と同様の役割を果たす製品開発パートナーシップ（Product Development Partnerships：PDPs）や、官民連携組織、研究や開発を支援する国際組織が存在する。NTDs治療薬を担うPDPsとしてはDrugs for Neglected Diseases initiative（DNDi）¹¹⁾やInstitute for One World Health（iOWH）¹¹⁾が存在し、ワクチン開発のPDPsとしては、安全かつ有効な小児用デングワクチンを流行国に導入することを目指したPediatric Dengue Vaccine Initiative（PDVI）¹²⁾やSabin Vaccine Instituteがある。

表6 顧みられない熱帯病の研究開発状況

疾患名		プロジェクト数				
		Ph III	Ph II	Ph I	前臨床	合計
トリパノソーマ症	薬剤			3	7	10
	ワクチン				1	1
リーシュマニア症	薬剤	1		1	9	11
	ワクチン				2	2
デング熱	薬剤			1	15	16
	ワクチン	1	2	4	10	17

注：トリパノソーマ症は、シャーガス病とアフリカトリパノソーマ症を含む。

リーシュマニア症は内臓型、皮膚粘膜型、皮膚型を含む。

出所：Pharmaprojects（2012年1月）をもとに作成。

- 10) WHO ホームページ：<http://www.who.int/wer/2008/wer8301/en/index.html> を参照。
- 11) 結核、マラリア治療薬の製品開発パートナーシップおよびDNDi、iOWHについては、政策研ニュースNo.33「結核・マラリア治療薬の研究開発戦略 - 途上国向け医薬品開発を担うのはどこか-」を参照。
- 12) International Vaccine Initiative（IVI）は1969年に国連開発計画の主導のもとで開設された国際組織（本部は韓国）である。PDVIはBill & Melinda Gates Foundationや韓国政府の支援を受けてIVIのプログラムの一つとして設立された。2010年には、IVI、Sabin Vaccine Institute、WHOのInitiative for Vaccine Research（IVR）およびJohns Hopkins大学から構成されるDengue Vaccine Initiative（DVI）コンソーシアムが形成され、PDVIの機能もDVIに移った。本稿では、名称として従来のPDVIを用いる。

新しい治療薬やワクチンが待望されるキネトプラスト類を原因とする疾患とデング熱の新薬の研究開発状況を表6に示す。トリパノソーマ症とリーシュマニア症では薬剤が中心で、デング熱は、抗ウイルス剤と予防ワクチンの両者の開発が推進されている。これら開発中の薬剤の内容を詳しくみていくと、トリパノソーマ症の10プロジェクトの全てと、リーシュマニア症の11プロジェクトのうち8件でDNDiが主体研究開発であるかパートナーとなっていた。NTDsの新薬開発においては、DNDiが主導的な役割を果たしていることを示している。

開発状況は、結核やマラリアと比べても充実しているとは言い難い。トリパノソーマ症では、2009年にDNDiがNifurtimox(シャーガス病治療薬)とEflornithineの併用療法を開発し承認を受けているものの現在臨床開発中の薬剤は、フェーズIに、DNDiのbenznidazole小児用製剤、Sanofi-DNDiのfexinidazoleとEisai-DNDiのE-1224の3品目があるに過ぎない。リーシュマニア症では、フェーズIIIにDNDiによる治療期間の短縮を目的とした、既存の3剤の混合療法プロジェクトとフェーズIに1品目(ApointechのGFC-001)があるのみである。

キネトプラスト類を対象にした薬剤は、偶然にその効力が発見されたものが多い。薬効や安全性の面で真に革新的な新薬の創出のためには、薬効メカニズムからの基礎研究の充実と化合物探索研究のパワーアップが必要で、DNDiは、製薬会社11社との間で、アフリカトリパノソーマ症、シャーガス病、内臓リーシュマニア症、オンコセラシス症、リンパ系フィラリア症の化合物や知識の共有についてのライセンス契約および協同研究の合意がなされているか交渉が進められている。キネトプラスト類の治療薬の研究開発では、製薬企業は

DNDiとともに創薬への関与を強めていると言える。

デング熱ワクチンは、臨床ステージにある7プロジェクトのうち3件はPDVIとのパートナーシップを形成し、3件は米軍関連機関¹³⁾もしくはNIHと共同開発であった。最も先行しているのはフェーズIIIのSanofi(PDVIと連携)で、続いてフェーズIIにGlaxoSmithKline(Walter Reed Army Institute of Researchと共同)とInviragen(PVDIと連携)がある。前臨床にある10プロジェクトのうち9件は創薬ベンチャーによるもので、そのうち5件はQTDPあるいはSBIRによる助成金を得ているか米軍関係機関と共同開発を行っている。

デング熱抗ウイルス薬の研究開発を対象とするPDPsは存在しない。フェーズIにRocheのbala-piravirがあり、15プロジェクトは前臨床段階である。13プロジェクトは創薬ベンチャーで、そのうちの多くは、ワクチンの場合と同様に、助成金、米軍関係機関¹³⁾からのグラントあるいはNIHや大手製薬企業との共同研究を進めている。デング熱の新薬・ワクチンの前臨床研究においては、創薬ベンチャーの活躍¹⁴⁾が注目される。

新興国における感染症の医薬品ニーズ

ここまでの報告では、NTDsの現状と国際的な対策に主要メンバーとして取り組む製薬企業の状況を紹介した。

ここでは、医薬品新興国と呼ばれる国を対象を絞って、感染性疾患および非感染性疾患の医薬品ニーズを損失生存年数から考察してみる。表7は、IMSが世界の医薬品市場の成長を牽引する新興国として取り上げた17カ国¹⁵⁾について、所得分類と死因別の損失生存年数を示したものである。所得分類を見ると、17カ国中6カ国を低中所得国が占

13) 本稿の米軍関連機関とは、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)、AFMS(米国空軍医療センター)を指す。

14) 革新的な薬剤の創出のためには、特色ある基盤技術を武器とする創薬ベンチャーの存在も重要である。キネトプラスト類のアフリカトリパノソーマ治療薬の探索研究では、AnacorとSCYNEXISがDNDiとの共同研究で臨床開発候補品SCYX-7158(AN5568:oxaborole)を見出す成果を上げている(SCYNEXIS Inc. プレスリリース 2011年6月:<http://www.scynexis.com/?s=SCYX-7158>)。また、2012年2月、この化合物をSanofiとDNDiが共同開発を行うことを表明した。NTDsの創薬の継続性の観点からも、創薬ベンチャーの参入は重要であり、参入を促進する米国の優先審査保障のようなインパクトのある制度の設立が望まれる。

15) IMS institute: *Pharmerging shake-up: new imperatives in a redefined world*, 2010 IMS Health.

表7 医薬品新興国の損失生存年数

国名	地域	所得分類	国民一人当たりの 総所得（米ドル）	損失生存年数の割合（%）		
				感染性疾患	非感染性疾患	損傷（傷害）
ポーランド	欧州	HI	12,420	5	80	15
ルーマニア	欧州	UMI	7,840	8	80	12
ロシア	欧州	UMI	9,910	11	64	25
ウクライナ	欧州	LMI	3,010	14	70	17
中国	アジア	UMI	4,260	15	65	19
アルゼンチン	中南米	UMI	8,450	18	67	16
メキシコ	中南米	UMI	9,330	19	61	20
ブラジル	中南米	UMI	9,390	20	56	24
ベネズエラ	中南米	UMI	11,590	20	42	38
トルコ	アジア	UMI	9,500	21	68	11
エジプト	アフリカ	LMI	2,340	24	65	11
タイ	アジア	UMI	4,210	24	55	22
ベトナム	アジア	LMI	1,100	29	56	15
インドネシア	アジア	LMI	2,580	41	45	13
インド	アジア	LMI	1,340	52	35	13
パキスタン	アジア	LMI	1,050	64	26	9
南アフリカ	アフリカ	UMI	6,100	79	15	6

注1：所得別国分類は2010年の世界銀行基準に従った。

HI：高所得国（High Income Countries）、UMI：高所得国（Upper Middle Income Countries）、LMI：低所得国（Lower Middle Income Countries）を表す。中国とタイは、2011年のクラス分け（2010年の統計結果）で、低所得国から高所得国に昇格した。

注2：所得データは2010年（世界銀行）、損失生存年数のデータは2008年（WHO）の数値。

出所：WHO：World Health Statistics 2011、世界銀行ホームページ、IMS Institute：Pharmerging shake-up をもとに作成。

め、医薬品新興国とは必ずしも所得水準の高い途上国ではないことがわかる。損失生存年数からは、一人当たりの所得水準が低いと感染性疾患による損失生存年数は大きくなる傾向にあるが、緯度の高低による地域性の影響も見られる。欧州、中南米、そしてアジアでも中国、トルコ、タイなどは、非感染性疾患の割合が感染性疾患の倍以上になっており、先進国型の医療ニーズが増加していることが推測できる。一方で、感染性疾患による損失生存年数の占める割合が先進国（高所得国）では10%未満（図1参照）なのに対し、BRICsの一角を占めるインドをはじめ、インドネシア、パキスタンなど熱帯に近く所得水準の比較的低い新興国では、40%を越えており、感染性疾患の影響をとりわけ強く受けていることが分かる。乳幼児に対するワクチンを含め感染症に対する医薬品ニーズが高い国々と言える。南アフリカが高いのは、HIV/AIDSの影響である。

新興国における顧みられない熱帯病

NTDsは寿命を著しく縮める疾患ではないため、新興国におけるNTDsの影響をみるためには、実際の感染者の数を把握する必要がある。医薬品

新興国におけるNTDsの推定感染者数あるいは予防的薬学療法による投薬を必要とする人口を示したのが表8である。多くのNTDsにおいて、インドは上位を占め、推定感染者数（あるいは予防的薬学療法を必要とする人口）も多い。中国はリンパ系フィラリア症で制圧宣言を表明したものの土壌伝播性蠕虫症では5,200万人を投薬が必要な人口として抱える。ブラジルはシャーガス病、リーシュマニア症、ハンセン病の感染者数国別順位で上位にあり、住血吸虫症では順位は低い投薬が必要な国民は700万人に上る。インド、インドネシア、パキスタン等感染性疾患の影響を強く受けている国のみならず、感染性疾患による損失生存年数の割合の比較的小さい中国、ブラジル、アルゼンチン、トルコにおいても対策を必要とする状況にあることが分かる。NTDsは必ずしも熱帯地域の低所得国だけでの問題ではなく、医薬品市場の高い成長が予測されている新興国が直面する問題でもある。

途上国の最大の課題の一つである保健に対して、製薬産業は高質な医薬品の供給と新薬の開発をもって応えてきたが、製薬産業のNTDsの支援はい

表8 顧みられない熱帯病の新興国における分布

疾患名	国名	推定感染者数	順位
リンパ系フィラリア症	インド	6,000万	1
	インドネシア	1,240万	2
住血吸虫症	ブラジル	700万	10
	南アフリカ	600万	13
土壌伝播性蠕虫症	インド	2億4,000万	1
	インドネシア	5,800万	3
	中国	5,200万	4
	パキスタン	3,300万	6
シャーガス病	ブラジル	190万	1
	アルゼンチン	160万	2
内臓リーシュマニア症	インド	27万	1
	ブラジル	0.6万	5
皮膚粘膜リーシュマニア症	ブラジル	7.8万	4
	トルコ	7.5万	5
ハンセン病	インド	12.8万	1
	ブラジル	3.5万	2
	インドネシア	1.8万	3

注1：リンパ系フィラリア症、住血吸虫症、土壌伝播性蠕虫症の感染者数とは、予防的薬学療法を受ける必要のある推計人口を表す。

注2：内臓及び皮膚粘膜リーシュマニア症、ハンセン病の感染者数とは、年間の推定新規症例数を表す。

注3：順位は、感染者数の世界国別順位を表す。

出所：WHO: *Accelerating Work to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases - A Roadmap for Implementation*. 2012をもとに作成。

かなる経緯の下で行われてきたのであろうか、支援の経緯と背景を考察してみたい。

アフリカトリパノソーマ症の治療薬で病状が進んだ時に使用される eflornithine（当時 Aventis の開発）は、市場性がないため1995年に一旦、生産が中止されている。しかし、医療現場の要請と WHO の働きかけを受けて2001年より再生産と無償供与がスタートした。1990年代の後半から、途上国や貧困層に対する支援や援助が活発になってきたが、その背景には、CSR活動やグローバルヘルスへの貢献が重視されるようになったことや、2000年の国連ミレニアム宣言により、貧困や途上国の保健・衛生改善に国際社会の関心が高まったことが要因としてあげられるであろう。医薬品の価格も、国や地域ごとの購買力に合わせて設定されるようになってきている。

国策としての新興・途上国への援助の考え方にも変化がみられる。人道的なあるいは慈善活動の一環としての一方通行の援助・支援から、途上国の持続的な経済発展と共存共栄を重視した援助への

シフトである。例えば、外務省の政府開発援助の基本的な考え方には、「途上国への援助は、グローバル化が進み、国境の垣根が低くなった今、決して先進国から途上国への「慈善活動」ではなく、我が国を含む世界の共同利益追求のための「手段」である。」と記されている¹⁶⁾。新興国を含む途上国への医薬品の支援活動は、国内外の評価が得られるのみならず、途上国の中間層を増すことにつながり、中長期的には被援助国と援助国（あるいは企業）双方の利益にも繋がるであろう。

今回の調査により、医薬品新興国と言われる国のなかでも高い成長率を予想されているブラジルやインドは、NTDs の治療ニーズが高い国々でもあることがわかった。高い経済成長を示すと予想されている東南アジアにおいても NTDs の罹患者数は多い。医薬品の供給や新薬の開発において、NTDs 対策に協力する製薬産業の活動はこれらの国の持続的な発展と、将来的には医薬品市場の健全な成長に寄与するものと期待される。

16) 外務省 ODA のあり方に関する検討 最終とりまとめ：外務省ホームページ

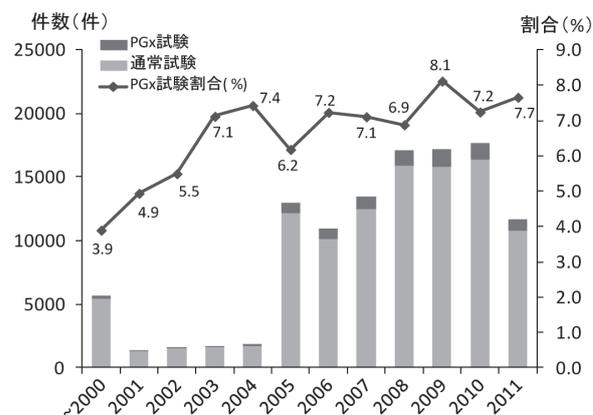
http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/oda/kaikaku/arikata/pdfs/saisyu_honbun.pdf ; accessed February 2012

ファーマコゲノミクスの利用動向と課題

医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明

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を個別化医療という。個別化医療の適用分野として最も進んでいるのは薬物療法への応用である。薬物療法における個別化医療の目的は、個々の患者に対し医薬品の効果を最大限に高め、副作用のリスクを最小限に低減することにある。こうした個別化医療を牽引しているのは、薬物応答性と遺伝子多型の因果関係を明らかにするファーマコゲノミクス(PGx)という研究分野である。Personalized Medicine Coalition¹⁾がまとめた報告書によれば、米国ではPGxの適切な利用によって、乳がんにおける化学療法の使用を34%減少させ、脳卒中の発症を年間17,000件予防し、大腸がんにおける医療費を年間6億ドル以上節約するとされている。製薬企業におけるPGxの利用は、ゲノム情報を用いた医薬品開発による個別化医療の実現を目指すものといえる。個別化医療の進展には、適応する医薬品の開発とバイオマーカーの探索・開発が必要不可欠であり、その主体となる製薬企業のPGx利用動向を知ることは、今後の個別化医療の進展を予測し、課題を探る上で重要と考えられる。本稿では、医薬品開発の重要なステージである臨床試験に着目し、製薬企業におけるPGx利用の実態から日本の課題を考察する。

図1 臨床試験登録件数とPGx試験の割合



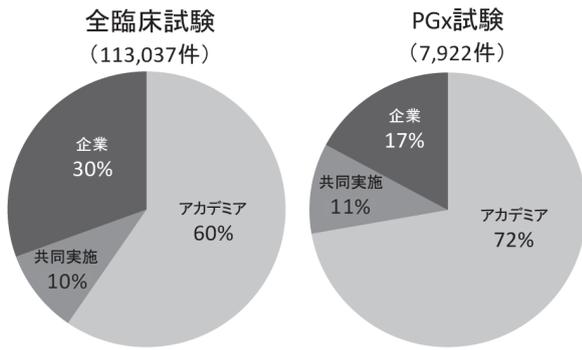
出所：ClinicalTrials.govをもとに作成(2011年8月31日現在)。

臨床試験におけるPGxの利用動向

臨床試験におけるPGx利用動向の調査は、ClinicalTrials.govを対象として行った。本サイトは、米国立医学図書館²⁾によって2000年2月に開設された世界最大級の臨床試験登録サイトであり、2011年8月末現在113,037件の臨床試験が登録されている。このうち、PGxに関連する検討項目が記載された臨床試験(PGx試験)をPGx関連キーワード³⁾により検索した。2011年8月末までに本サイトに登録されたPGx試験は7,922件であった。図1に臨床試験登録件数とPGx試験の割合を年次推移で示す。本サイトにおける登録件数は2005年を境に著しく増加している。これは2004年

- 1) Personalized Medicine Coalition：個別化医療の推進を目的として2004年に設立された団体で、200以上になる製薬・診断薬企業、大学・公的研究機関、保険者、患者団体などで構成されている。
- 2) 米国立医学図書館(National Library of Medicine)：米国立衛生研究所(National Institutes of Health; NIH)を構成する組織の一つで、世界最大の生物医学系図書館。
- 3) PGx関連キーワード：pharmacogenomics OR genomic OR gene expression OR polymorphism OR gene copy OR gene amplification OR gene mutation OR SNP OR single nucleotide polymorphism OR genotype OR expression profile OR methylation OR cytogenetic OR DNA microarray OR DNA chip OR "RNA expression" OR "molecular profiling" OR "genomics data" OR genetic expression OR metabolizer OR fusion variants OR mutational OR "genomic DNA" OR pharmacogenetics OR germline OR (DNA AND sequencing) OR "DNA profile"。

図2 臨床試験のスポンサー



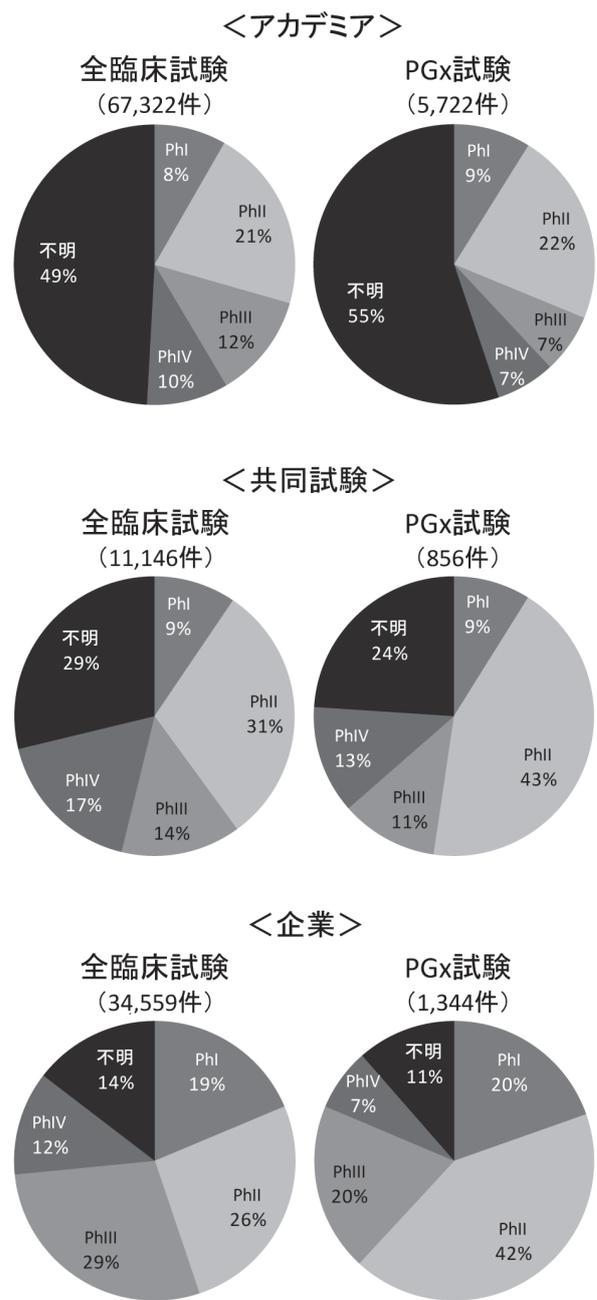
出所：図1に同じ。

に国際医学雑誌編集者委員会⁴⁾から発表された声明⁵⁾が大きく影響していると考えられる。さらに、2007年のFDA改正法成立⁶⁾により、翌年の2008年以降は毎年17,000件以上の登録数となっている。PGx試験の割合は2005年以降年間6～8%で推移していた。

PGx試験として抽出された7,922件のスポンサーを見ると、72% (5,722件)が大学・公的研究機関などのアカデミアであり、企業が関与する試験はアカデミアとの共同試験も含めて全体の28% (2,200件)であった (図2)。全臨床試験とPGx試験における企業スポンサーの割合を比較すると、PGx試験における企業の割合は全臨床試験の約半分に減少していた (30%→17%)。企業におけるPGx試験の実施が、アカデミアより進んでいない実態がうかがえる。

図3は、スポンサー別にフェーズ割合を集計したものである。アカデミアがスポンサーの臨床試験では、全臨床試験及びPGx試験のいずれでもその約半数が「不明」に分類された。「不明」に分類される試験は、フェーズ情報が記載されていない試験で、医療に関する基礎的検討や治療を目的としない疫学研究などが含まれる。「不明」の割合は

図3 臨床試験のスポンサー別フェーズ割合



出所：図1に同じ。

4) 国際医学雑誌編集者委員会 (International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE)：世界の主要医学雑誌の編集者で構成される組織。臨床医学領域における主な加盟誌はNew England Journal of Medicine、Lancet、JAMA、BMJ、Annals of Internal Medicine など。
 5) 臨床試験の不透明性解消を目的にICMJEが出した声明。ICMJE加盟誌では、臨床試験に関する論文の掲載を検討する条件として、公的な臨床試験公表データベースへの事前登録を要求したもの。
 6) FDA改正法：医薬品・医療機器の安全性強化を目的として2007年に成立した米国の公法で、臨床試験登録義務の厳格化が図られた。

企業の関与が強くなるに従って減少傾向を示した。全臨床試験とPGx試験の各フェーズ割合をスポンサー別に比較すると、アカデミアではフェーズⅢがPGx試験でわずかに減少した（12%→7%）が、その他のフェーズでは大きな変化はなかった。一方、企業ではフェーズⅡの割合がPGx試験で増加し（26%→42%）、フェーズⅢ（29%→20%）及びフェーズⅣ（12%→7%）が若干減少した。企業が実施するPGx試験においては、候補品の有効性・安全性を比較的小規模で検討するフェーズⅡにおいてPGxの検討を行う機会が多いと思われる。

次に、世界売上Top10の製薬企業（世界Top10）⁷⁾が関与する臨床試験に着目し、そのPGx試験の割合を調査した（表1）。世界Top10が登録している全臨床試験数は18,248件で、そのうち5.9%（1,070件）がPGx試験であった。臨床試験に占めるPGx試験の割合が最も高いのはロシュで、その割合は他社と比較して突出したものであった（11.5%）。また、ロシュに次いで高いPGx試験割合を示したのは米国メルクであった（7.9%）。図4に、PGx試験数上位5社の年次推移を示した。ロシュ及び米国メルクが近年急速にPGx試験割合を伸ばしていること分かる。ロシュはグループ内に診断薬メーカー（ロシュ・ダイアグノスティクス）を持ち、全ての開発パイプラインでバイオマーカー・診断薬開発を目指すなど、「個別化医療」を事業戦略の柱に位置付けている。一方、米国メルクは今のところ個別化医療に関する明確な方針を表明していないが、がん分野の診断薬開発に関するロシュとの提携（2011年6月）や、バイオマーカー探索に関する中国BGI社⁸⁾との戦略的提携（2011年9月）など、最近になって個別化医療推進に向けた動きを活発化させている。ここで得られた結果は、両社における個別化医療戦略を反映したものと見える。なお、臨床試験の実施国として

表1 世界Top10のPGx試験の割合

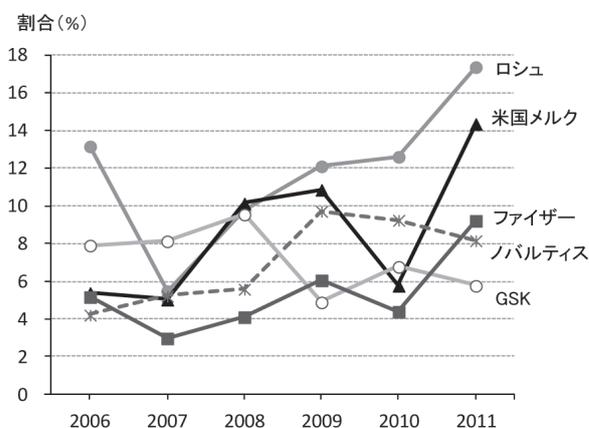
	全臨床試験 (件)	PGx 試験 (件)	PGx 試験割合
ファイザー	3,168 (日本:185件, 5.8%)	158 (日本:12件, 7.6%)	5.0% (日本: 6.5%)
ノバルティス	2,293 (日本:114件, 5.0%)	152 (日本:3件, 2.0%)	6.6% (日本: 2.6%)
米国メルク	2,225 (日本:23件, 1.0%)	175 (日本:3件, 1.7%)	7.9% (日本: 13.0%)
サノフィ	1,546 (日本:48件, 3.1%)	52 (日本:1件, 1.9%)	3.4% (日本: 2.1%)
ロシュ	1,194 (日本:10件, 0.8%)	137 (日本:0件, 0%)	11.5% (日本: 0%)
グラクソ・スミスクライン	2,766 (日本:114件, 4.1%)	186 (日本:11件, 5.9%)	6.7% (日本: 9.6%)
アストラゼネカ	1,770 (日本:99件, 5.6%)	86 (日本:3件, 3.5%)	4.9% (日本: 3.0%)
ジョンソン&ジョンソン	1,261 (日本:24件, 1.9%)	39 (日本:4件, 10.3%)	3.1% (日本: 16.7%)
イーライリリー	1,138 (日本:78件, 6.9%)	38 (日本:1件, 2.6%)	3.3% (日本: 1.3%)
アボット	887 (日本:49件, 5.5%)	47 (日本:0件, 0%)	5.3% (日本: 0%)
計	18,248 (日本:744件, 4.1%)	1,070 (日本:38件, 3.6%)	5.9% (日本: 5.1%)

注1：（ ）は日本実施試験数と、実施国を特定しない試験に占める日本実施試験の割合を示す。

注2：〈 〉は日本実施試験におけるPGx試験割合を示す。

出所：図1に同じ。

図4 世界製薬大手のPGx試験割合年次推移



注：世界Top10のうちPGx試験数上位5社について示した。

出所：図1に同じ。

日本が含まれる試験（日本実施試験）の割合は、全臨床試験で4.1%（18,248件中744件）、PGx試験で3.6%（1,070件中38件）であった。また、日本実

7) 2010年医薬品売上ランキング上位10社：ファイザー、ノバルティス、米国メルク、サノフィ・アベンティス、ロシュ、グラクソ・スミスクライン、アストラゼネカ、ジョンソン&ジョンソン、リリー、アボット（セジデム・ストラテジックデータ株式会社による）。

8) 中国BGI (Beiging Genome Institute) 社:中国の国家戦略により誕生したゲノム解析センターで、現状では次世代DNAシーケンサーを180台以上擁する世界最大のゲノム解析企業に成長している。

表2 日本 Top5 の PGx 試験の割合

	全臨床試験 (件)	PGx 試験 (件)	PGx 試験割合
武田薬品工業	505 (日本: 14件, 2.8%)	12 (日本: 0件, 0%)	2.4% (日本: 0%)
アステラス製薬	571 (日本: 93件, 16.3%)	14 (日本: 0件, 0%)	2.5% (日本: 0%)
第一三共	186 (日本: 23件, 12.4%)	4 (日本: 2件, 50.0%)	2.2% (日本: 8.7%)
エーザイ	378 (日本: 69件, 18.3%)	17 (日本: 0件, 0%)	4.5% (日本: 0%)
大塚ホールディングス	285 (日本: 72件, 25.3%)	3 (日本: 0件, 0%)	1.1% (日本: 0%)
計	1,925 (日本: 274件, 14.1%)	50 (日本: 2件, 4.0%)	2.6% (日本: 0.7%)

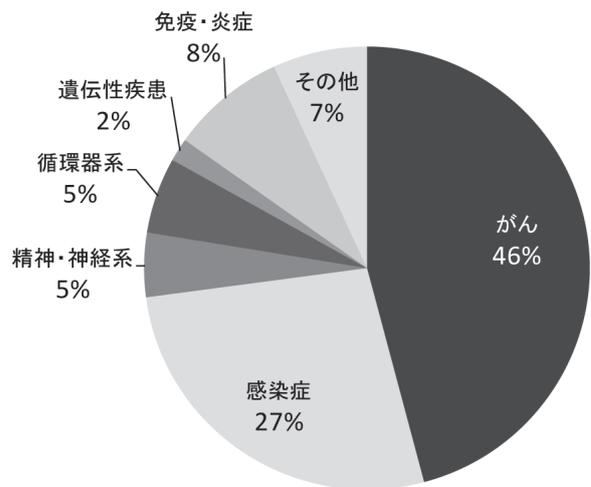
注・出所: 表1に同じ。

施試験について PGx 試験割合を見ると5.1% (744件中38件) であり、試験実施国を特定しない場合の PGx 試験割合5.9% (18,248件中1,070件) と大きな違いはなかった。

表2は、日本の大手製薬企業5社 (日本Top5) について同様の調査結果を示したものである⁹⁾。日本企業の PGx 試験割合は、世界 Top10 と比較して全体的に低い (世界5.9% vs 日本2.6%)。その中では、エーザイが比較的高い PGx 試験割合 (4.5%) を示したが、エーザイは2009年7月に研究開発体制を刷新し、バイオマーカーに重点を置いた研究開発戦略を打ち出しており、表2の結果はこれを反映したものとなっている。なお、日本 Top5 の日本実施試験の割合は14.1% (1,925件中274件) であり、これは世界 Top10 の日本実施試験の割合4.1% (18,248件中744件) と比較して明らかに高かった¹⁰⁾。一方、日本実施試験について PGx 試験割合を見ると0.7% (274件中2件) であり、試験実施国を特定しない場合の PGx 試験割合2.6% (1,925件中50件) と比較して非常に低かった。

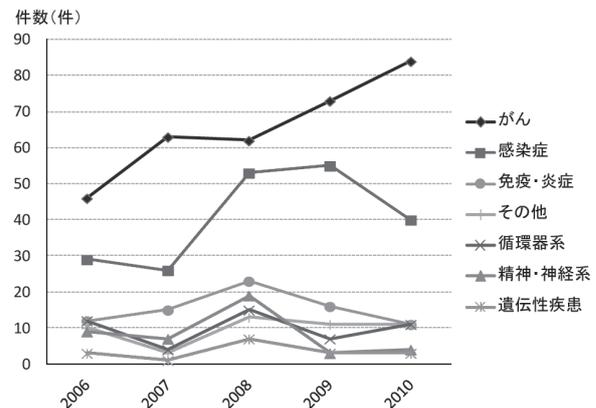
次に、世界 Top10 がスポンサーの PGx 試験1,070件について、疾患分野別の割合を調査した (図5)。最も多い疾患分野は「がん」で、全体の46%を占めていた。次いで多い疾患分野は「感染症」(27%) であり、その大部分はエイズおよびC型肝炎に関する臨床試験であった。各疾患分野別に試験

図5 世界 Top10 PGx 試験の疾患別割合



出所: 図1に同じ。

図6 世界 Top10 PGx 試験の疾患別年次推移



出所: 図1に同じ。

数の年次推移を見ると、「がん」における PGx 試験数が明らかな上昇傾向を示した (図6)。

これは、がん分野の医薬品開発において PGx の利用が最も活発であることを反映している。「がん」「感染症」を除く疾患分野の PGx 試験数は、合算しても全体の3割弱であり、図6に示した年次推移を見てもほぼ横ばいであった。現状では、「精神・神経系」「免疫・炎症」「循環器系」などの疾患分野における臨床試験で PGx の利用が進んでいないことがうかがえる。これらの疾患分野では、疾患の発症メカニズムや進展プロセスに未だ不明

9) 武田薬品工業及びアステラス製薬の臨床試験には、それぞれ Millenium Pharmaceuticals 及び OSI Pharmaceuticals の臨床試験を含む。

10) 本稿で調査対象とした ClinicalTrials.gov は米国の臨床試験登録サイトであるため、日本で実施する臨床試験の中には、本サイトに登録されていないものも存在する。

な部分が多く、臨床上有用なPGx情報が不足している。それが、これら疾患分野の臨床試験においてPGxの利用が進まない要因の一つと考えられる。

今後の動向と課題

個別化医療の進展は、正確・精密な診断により従来の試行錯誤的医薬品処方減少させ、医薬品を安全かつ効率的に使用することで、治療アウトカムの改善が期待できる。また、医薬品開発においてもPGxの利用により臨床試験の成功確率改善・規模縮小・期間短縮などが期待できるため、製薬企業にとって非常に大きなインパクトを持つ。しかし、製薬企業の臨床試験におけるPGx利用動向を見ると、各社で明確な差が認められた。各社における事業戦略の違いがその一因と考えられるが、現状におけるPGxの利用が特定の疾患分野（がん、感染症）に偏っていることから、開発パイプラインの疾患構成も、各社のPGxに対する取り組み動向に影響しているものと考えられる。世界Top10と日本Top5の動向を比較すると、日本企業のPGxに対する取り組みは相対的に低いものであった。また、世界Top10及び日本Top5について日本実施試験のPGx試験割合を比較する

と、世界Top10は5.1%（744件中34件）であるのに対し、日本Top5は0.7%（274件中2件）と非常に低い値であった。わが国において、日本企業によるPGx試験が進んでいない実態がうかがえる。その原因の一つとして、日本におけるPGx関連ガイドラインの不十分さが考えられる。

わが国のPGx関連ガイドラインとしては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（ゲノム倫理指針）」¹¹⁾がある。ゲノム倫理指針は、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省によって2001年に施行され、2004年に全面改正を受けた。しかし、その改正は前年に成立した個人情報保護法への対応に重点が置かれ、PGx研究の進展を考慮した見直しとしては不十分であり、その後のPGx開発研究やインフラ整備（バイオバンク、医療情報データベース構築など）に影響を及ぼすこととなった。現在、これらを改善するための作業が進められており、先頃公開された改正案では近年のゲノム研究の進展を考慮した事項（研究試料・情報の取り扱いや遺伝情報の開示等）が見直されている。ゲノム倫理指針改正によってわが国のPGx研究推進体制が迅速かつ適切な形で整備され、PGx研究がより一層進展することを期待したい。

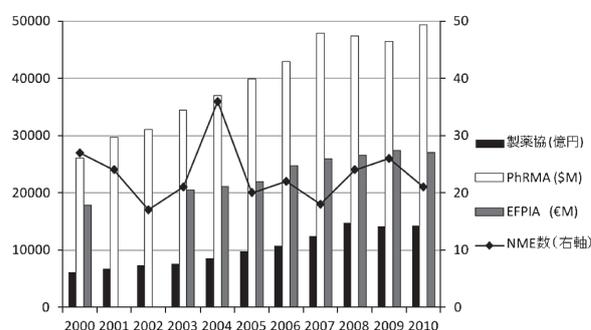
11) ゲノム倫理指針では、薬事法に基づき実施される臨床試験等は範囲対象外とされているが、本指針の考え方は臨床試験におけるPGx研究にも大きな影響を及ぼす。

バイオマーカーが医薬品開発の生産性に与える影響

医薬産業政策研究所 主任研究員 林 邦彦

近年医薬品への研究開発投資は上昇する一方、上市される医薬品の数は横ばいあるいは低下傾向にあり(図1)、医薬品1剤あたりの開発コストの上昇、研究開発の生産性低下が問題となっている。研究開発の生産性を高めるため、様々な取り組みが行われており、その一つとしてバイオマーカーの利用が挙げられる。バイオマーカー利用のメリットは多様であるが、研究開発の生産性向上に寄与することが期待されており、例えばハーセプチンの開発ではHER2の利用により必要な症例数の低減と開発期間の短縮に寄与したとされる¹⁾。また、論理的には臨床試験の成功確率が上がるということも言われている²⁾。しかし、バイオマーカーが医薬品の研究開発の生産性に与える影響を定量的に示したデータは乏しい。そこで今回、バイオマーカーの利用が医薬品の研究開発の生産性にどのような影響を与えるのか、検討を行った。生産性に影響を与える要因としては臨床試験などのコスト、開発期間、研究開発の各段階の成功確率などがある。これらの要因の中でも臨床開発の後期で臨床試験が成功し、次相試験を行えるかどうかの確率(以下相移行確率)が生産性に影響を与える要素として影響度が大きいことが知られているため³⁾、今回の調査では臨床試験の各段階の相移行確率に着目して調査を行うこととした。

図1 製薬協、PhRMA、EFPIA 会員企業の研究開発費とFDAで承認されたNME数の推移



出所：製薬協、PhRMA、EFPIA、FDAの各HPより作成。

バイオマーカーには安全性・毒性マーカーや薬理的マーカー、疾患マーカー、予後マーカー、患者層別マーカーなどがある。中でも患者層別マーカーは、抗がん剤などにおいて高い有効性を示す患者群を特定するためのバイオマーカーとして注目が高く、近年患者層別マーカーを測定するためのコンパニオン診断薬の開発に関しての企業間提携が多く行われたり、コンパニオン診断薬に関するガイドラインが発行されたりしている⁴⁾。患者層別マーカーの利用は主として抗がん剤の開発で利用されているため、今回は患者層別マーカーの利用が抗がん剤の開発における相移行確率にどのような影響を及ぼしているか調査した。

今回の分析では2000年以降に臨床試験が実施さ

- 1) 西尾和人, 「臨床試験におけるバイオマーカー研究」 PGx・バイオマーカーが変える医薬品開発 (2011年11月28日)
- 2) N. B. La Thangue et.al. Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. Nature Reviews Clinical Oncology Vol. 8 (2011) 587-596
- 3) S. M. Paul et.al. How to improve R & D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. Nature Reviews Drug Discovery Vol. 9 (2010) 203-214
- 4) 医薬産業政策研究所, 「コンパニオン診断薬の現状と課題」 政策研ニュース No.34 (2011年11月)

れた抗がん剤を対象とし、Pharmaprojects、明日の新薬、各社 HP の情報などにより開発状況を調査した⁵⁾。また、患者層別マーカーとは臨床試験の患者登録基準として各薬剤の標的分子の発現や変異などを利用しているものと定義した。その上で、各薬剤についてClinicalTrials.govに登録されている臨床試験情報を調査し⁶⁾、患者層別マーカーを利用して開発されている薬剤とそうでない薬剤に分けて分析した。

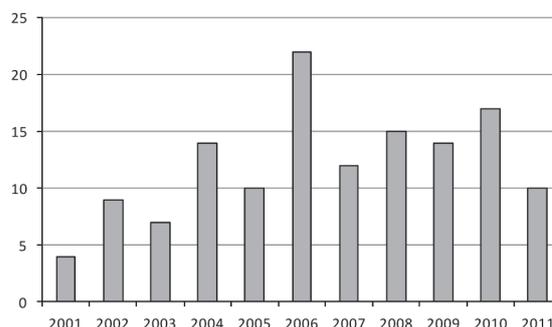
患者層別マーカー利用の相移行確率への影響

患者層別マーカーを利用している抗がん剤の数は、徐々にではあるが経時的に増加していることが示された(図2)。これはがんの分子生物学的なメカニズムに関する知識の蓄積などにより、患者層別マーカーの利用が可能になりつつあるためであると考えられる。また、各品目で患者層別マーカーを最初に利用した試験は、フェーズ I が多かった(図3)。通常の医薬品開発において、フェーズ I では安全性の確認が主要評価項目であるため、患者層別マーカーを用いて患者群を絞ることの有用性はあまり高くないと考えられるが、抗がん剤の開発の場合はフェーズ I から患者を対象とした臨床試験が行われるため、早期に開発の Go/No-Go を見極めるべくフェーズ I から患者層別マーカーを利用していると考えられた。

患者層別マーカーとして利用されている標的分子は70種ほどであるが、開発品目数の多いものはEGFR、HER2など、既に承認薬がある標的分子に対する Proof of concept の確立しているものに多くみられた(表1)。またFGFRなどの様に、現在多くの品目で開発が積極的に行われている標的分子もある。

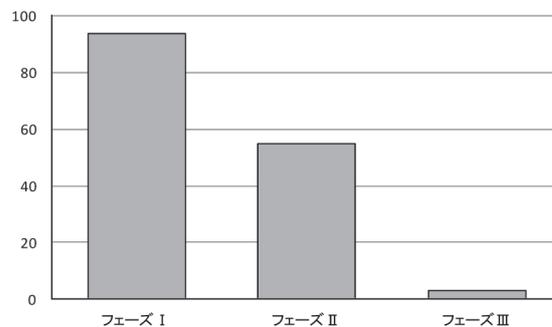
今回の調査において、抗がん剤全体の相移行確率はフェーズ I からフェーズ II、フェーズ II からフェーズ III、フェーズ III から承認の各段階でそれ

図2 患者層別マーカーを用いた開発を行っている品目数(フェーズ I 開始特別集計)



出所：Pharmaprojects, ClinicalTrials.gov より作成(2011年9月末時点)。

図3 患者層別マーカーの利用開始時期(フェーズ別集計)



出所：図2に同じ。

表1 患者層別マーカーに利用されている主な標的分子

標的分子	品目数	承認薬
EGFR	16	cetuximab, panitumumab
HER2	14	lapatinib ditosylate
CD30	7	brentuximab vedotin
CD20	6	ofatumumab
フィラデルフィア染色体	6	imatinib mesilate, dasatinib, nilotinib
BRAF	5	vemurafenib
FGFR	5	なし
FLT3	5	なし
MET	5	なし
ALK	3	crizotinib
CD22	3	なし
CEA	3	なし
EpCAM	3	なし
Lewis Y 抗原	3	なし
testosterone	3	degarelix, abiraterone acetate

出所：図2に同じ。

注：標的分子に対して3つ以上の品目のあるものを記載。

5) 2000年までに未承認で、がん(血液疾患含む)を最初の適応として開発され、2000年から2011年9月までの間にフェーズ I からフェーズ III の臨床試験が開始された1,183剤を対象とした。品目の進捗状況については2012年1月末までフォローを行った。日米欧の三極のいずれかで承認されたものは承認薬とみなしたが、それ以外で承認されたものに関してはフェーズ III 実施中のものとして取り扱った。また、ワクチン、細胞療法、RNAiについては評価対象に含めなかった。

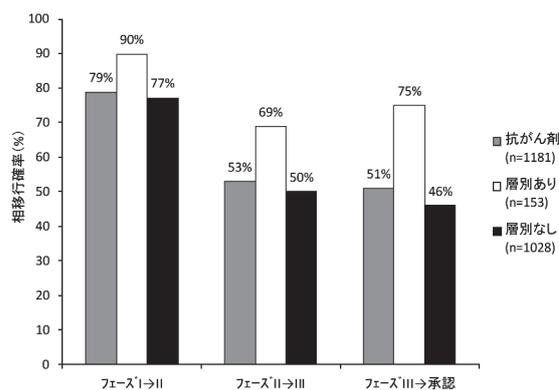
6) 承認された薬剤に関しては、初回申請時まで開始されている臨床試験を対象に調査した。また、フェーズ I/II、フェーズ II/III に関してはそれぞれフェーズ II、フェーズ III として取り扱った。

それぞれ79%、53%、51%であった。これらを患者層別マーカーの利用により分けたところ、全ての段階で患者層別マーカーを利用したものの相移行確率が、利用していないものと比べて高いことが示された（図4）。

患者層別マーカーを利用している抗がん剤には抗体やキナーゼ阻害剤が多く含まれている（それぞれ52%、35%）。抗体の開発は抗がん剤領域の割合が高く、相移行確率も高いことがこれまでに報告されている⁷⁾。しかし今回の調査結果はそこで報告されているものと比較しても、フェーズ I から II、あるいはフェーズ II から III への相移行確率より高い。また、キナーゼ阻害剤についても相移行確率が高いことが報告されている⁸⁾。しかしこの報告と比較しても、フェーズ I から II への相移行確率は、患者層別マーカーを利用した今回の調査結果の方で高い。これらのことから、患者層別マーカーの利用はフェーズ I から II、フェーズ II から III の相移行確率の上昇に参与している可能性が示唆された。これは患者層別マーカーを早期から使用することにより、奏功することが期待される患者群に対して治験を実施することにより、患者層別を行わない薬剤と比較して高い有効性が期待できるためと考えられる。

今回の調査対象の中で承認された薬剤は43剤あり、初回承認までに患者層別マーカーを用いていたものは12剤、用いていなかったものは31剤であった（表2）。患者層別マーカーを用いて承認を受けた薬剤で抗体の割合が高い傾向が見られたが、キナーゼ阻害剤では割合に大きな違いは認められなかった。また、Proof of concept が確立している標的分子に対する薬剤開発の方が成功確率は高くなる可能性も考えられたため、標的分子に対する最初の医薬品（画期的新薬）かどうかについても確認したところ、患者層別マーカーの利用の有無で違いは認められなかった。

図4 抗がん剤の相移行確率における患者層別マーカー利用の影響



出所：図2に同じ。

表2 既承認薬の特徴

一般名	薬理作用	抗体	キナーゼ阻害剤	画期的新薬
abiraterone acetate	アンドロゲン生成阻害剤			○
brentuximab vedotin	抗CD30抗体	○		○
cetuximab	EGFR 阻害剤	○		
crizotinib	ALK 阻害剤			○
dasatinib	Bcr/Abl 阻害剤		○	
degarelix	GnRH 阻害剤			○
imatinib mesilate	Bcr/Abl 阻害剤		○	○
lapatinib ditosylate	HER2阻害剤		○	
nilotinib	Bcr/Abl 阻害剤		○	
ofatumumab	抗CD20抗体	○		
panitumumab	EGFR 阻害剤	○		
vemurafenib	BRAF 阻害剤		○	○
axitinib	血管新生阻害剤		○	
bendamustine	DNA 阻害剤			
bevacizumab	血管新生阻害剤	○		○
bortezomib	プロテアソーム阻害剤			○
cabazitaxel	タキサン			
catumaxomab	抗EpCAM/CD3抗体	○		○
clofarabine	DNA 修復酵素阻害剤			
decitabine	DNA メチル化阻害剤			○
eltrombopag olamine	トロンボポエチン拮抗剤			○
eribulin mesylate	微小管ダイナミクス阻害剤			
erlotinib	EGFR 阻害剤		○	
gefitinib	EGFR 阻害剤		○	○
ipilimumab	抗CTLA4抗体	○		○
ixabepilone	微小管阻害剤			
lenalidomide	TNF アルファ拮抗剤			
miriplatin hydrate	DNA 阻害剤			
nelarabine	DNA 合成阻害剤			
pazopanib hydrochloride	血管新生阻害剤		○	
pemetrexed disodium	葉酸代謝拮抗剤			
pralatrexate	ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤			○
romidepsin	ヒストンジアセチラーゼ阻害剤			
ruxolitinib phosphate	JAK2阻害剤		○	○
sorafenib	血管新生阻害剤		○	
sunitinib malate	血管新生阻害剤		○	
talaporfin sodium	光線力学的療法用剤			
temsirolimus	mTOR 阻害剤		○	
trabectedin	DNA 修復酵素阻害剤			
vandetanib	血管新生阻害剤		○	
vinflunine ditartrate	微小管阻害剤			
vismodegib	ヘッジホッグ経路阻害剤			○
vorinostat	ヒストンジアセチラーゼ阻害剤			○

出所：図2に同じ。

7) A. L. Nelson et al. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. Nature Reviews Drug Discovery Vol. 9 (2010) 767-774 本論文ではフェーズ I からフェーズ II、フェーズ II からフェーズ III への相移行確率はヒト化抗体でそれぞれ80%、47%、ヒト抗体で89%、51%と報告されている。
 8) I. Walker et al. Do molecularly targeted agents in oncology have reduced attrition rates? Nature Reviews Drug Discovery Vol. 8 (2009) 15-16 本論文ではキナーゼ阻害剤でのフェーズ I からフェーズ II、フェーズ II からフェーズ III への相移行確率はそれぞれ80%、69%と報告されている。

患者層別マーカーの利用における日米欧の比較

患者層別マーカーの利用状況について、開発企業の国籍別で分析した。各国企業が開発品に占める患者層別マーカーを利用した品目の比率は、日本企業で若干低いことが見て取れた(表3)。また、患者層別マーカーを利用している品目における開発企業国籍別のシェアで見た場合、その多くが欧米企業により行われており、日本企業によるものは少ない。この割合は例えば売上上位100品目に占める各国企業の割合と比較しても大きく異なるものではない⁹⁾。しかし、日本企業による開発を詳細に見たところ、半数が買収した海外子会社によるものであった。このように、開発品目における患者層別マーカーの利用割合の低さや、国内発の患者層別マーカー利用品目の少なさ、また、国内ではバイオマーカー開発に必要なヒト組織などのサンプル入手が困難であると言われていることなどを合わせて考えると、日本国内におけるバイオマーカー研究に遅れが生じている可能性は否定できない。

表3 患者層別マーカーの利用と売上上位品目に占める日米欧企業の割合

	各国開発品に占める患者層別マーカーの利用割合	患者層別マーカーを利用している開発品の国別シェア	売上上位100品目に占める割合(2008年)
日本	11.3%	9.2% (国内4.6%)	12.0%
米国	12.7%	49.0%	49.0%
欧州	14.9%	35.3%	34.0%

出所：Pharmaprojects、ClinicalTrials.gov、政策研リサーチペーパーNo.49より作成。

注：患者層別マーカーを利用している開発品の利用割合、国別シェアはPharmaprojects上のoriginatorとなっている企業の国籍を元に集計した。

まとめ

今回の分析は抗がん剤の開発に限定したものであり、医薬品開発全体を代表したものではない。また、患者層別マーカーには薬剤の上市後に発見されるものや、臨床試験データのレトロスペクティブな解析によって明らかになるものもあるため、今回の分析結果が患者層別マーカーの実態を全て反映したものではない。しかし今回の分析の結果、患者層別マーカーの利用は相移行確率の上昇という形で研究開発の生産性を高めることに貢献していると考えられる。ただし、患者層別マーカーの利用にはいくつものハードルがあり、容易ではない。例えば患者層別マーカーの測定にしても、測定方法の違いが臨床試験成績に影響することや¹⁰⁾、測定系のバリデーションにおける問題が薬剤の承認に影響することなどが報告されており¹¹⁾、患者層別マーカーを利用した医薬品開発は、通常の開発より複雑で課題が多い。

患者層別マーカーの利用は抗がん剤以外の領域においても広がりを見せつつあり、今回の調査結果から他の疾患領域においても患者層別マーカーの利用が進めば、研究開発の生産性が一層高められるのではないかと期待される。製薬企業は今後もバイオマーカーの利用、研究開発に注力すべきであろう。

反面、日本企業、特に国内の医薬品開発で患者層別マーカーの利用が進んでいない可能性が示唆された。バイオマーカー研究の遅れは日本企業の競争力低下に繋がりがねない。

世界的に高まりつつある医薬品の安全性、有効性の要求水準に応えられる医薬品を速やかに創出し、また企業の研究開発の生産性を向上させていくためにも、バイオマーカー研究のための環境整備などを行い、バイオマーカーの利用をより一層促進していく必要がある。

9) 医薬産業政策研究所、「研究開発型製薬企業の国際競争力と成長戦略」リサーチペーパー・シリーズ No.49 (2010年3月)

10) D. Chihara et.al. More on crizotinib. N. Engl. J. Med. Vol. 364 (2011) 776-779

11) U.S. FDA Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting, OMAPRO (omacetaxine mepesuccinate) for injection. March 2010. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/ucm195226.htm>

産学官コンソーシアム支援と 企業の研究開発投資インセンティブ

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

第4期科学技術基本計画において、科学技術イノベーション政策が社会にもたらす効果やその影響を可視化するなど、客観的な根拠に基づき政策の企画立案及び推進をすること（「政策のための科学」）が求められている。政府による科学技術イノベーション政策の一つとして、研究開発投資促進税制や補助金による企業のイノベーション投資の活性化が挙げられる。後述するように、理論的には政府による研究開発支援と企業の研究開発投資が補完的な関係にあれば、政府の研究開発支援は企業の研究開発投資を活性化させるが、両者が代替的である場合、企業の研究開発投資は活性化しない。そのため、政府による研究開発支援が実際に企業の研究開発投資を誘発しているかどうかを調べるのは実証分析上の課題である。

本稿では、政府による研究開発支援の一例として、とくに産学官コンソーシアム（以下、コンソーシアム）を対象に、コンソーシアム参加企業の研究開発投資インセンティブが、比較対象となる企業群と比べて高まっているかどうか、その影響は医薬品産業を含む業種別に異なるかどうか、さらには中小企業と大企業でその影響も異なるかどうかについて分析を行う。

研究開発投資の性質と政府による支援の必要性

研究開発投資は、新しい知識・情報を創出するが、知識・情報は公共財的性格を有している。ここで公共財的な性格とは、知識・情報は多くの主体に同時に消費される点、対価を支払わないで消費しようとする個人を排除することが困難な点、研究開発投資を行った主体が知識・情報を専有す

ることが困難であることを意味する。よって、知識・情報は公共財的な性格を有することから、研究開発投資の私的インセンティブを損ね、社会的に最適な水準より研究開発投資が過小になる傾向がある。

政府は企業や大学に対してさまざまな研究開発支援を行っている。たとえば研究開発投資促進税制、補助金による研究開発支援がある。企業についていえば、これらの支援の第一の目的は、研究開発の活性化に伴うイノベーションの創出（具体的な製品・製法の創出、新産業・新事業の創出など）であろうが、上記で説明したような知識・情報の生産における研究開発投資の過少投資を回避し、企業のイノベーション投資を誘発させることにもある。

しかし、政府の研究開発支援と企業の研究開発投資は代替的にも補完的にもなりうる。ここで、政府の研究開発支援と企業の研究開発投資が代替的であるということは、企業の研究開発投資が政府による投資に置き換わるだけであり、イノベーション投資への活性化に繋がらないことを意味する（クラウドディング・アウトの問題）。

一方で政府の研究開発支援と企業の研究開発投資が補完的であれば、企業の研究開発投資は活性化する。この理由として、たとえばDavidらの研究によると、第一に研究開発支援によって企業の受容能力（他社の研究開発内容や科学的知見を吸収する能力）を高めること（学習効果）、第二に実験施設、設備、リサーチツールへのアクセスを高め、研究開発における企業の初期投資を引き下げること（コスト・シェアリング、リスク分担）が

指摘されている。これらの効果を通して、投資に対するリターンを高め、企業の研究開発投資インセンティブを誘発する¹⁾。

このように政府の研究開発支援と企業の研究開発投資は代替的にも補完的にもなりうる。よってこれを検証するには実証分析上の課題といえる。具体的には、実際に研究開発支援を受けた企業(処理解群)と受けていない企業(対照群)をサンプルとして抽出し、支援を受けた前後での両者の研究開発投資について比較分析する必要がある。

産学官コンソーシアムの支援策概要

本稿では、経済産業省が主導している「地域新生コンソーシアム研究開発事業」を分析対象としている。この事業は、1997年以降、産学官連携を社会的に定着させるプロセスにおいて大きな役割を果たし、他の研究開発支援制度の創設にも繋がったとされる重要支援策である。

本事業の制度概念(表1参照)は、地域における産学官共同研究体制化で、高度な実用化研究を行い、製品・サービスを提供し、地域の新産業・新事業の創出と地域経済の活性化を図ることにある。そのため、産学官連携とはいえ、研究開発の上流である基礎研究にとどまらず、実用化を見据

えた研究開発が支援される。実際に制度の目標として、事業終了後3年経過時点における事業化率を30%としている。また、本事業のもう一つの大きな特徴は、大学と企業の両方が少なくともひとつはコンソーシアムに含まれる必要があることである。企業にとってみれば、大学との連携は科学的知見や基盤技術を吸収する機会であり、とくに中小企業にとっては自社にはない施設や設備、リサーチツールへのアクセスにもつながる。また、大学との連携によって大学のシーズや知見を利用し、企業がコンソーシアム終了後も実用化・事業化のために研究を継続して行うことが想定される。

本研究開発支援策は1997～2007年度まで実施されたが、2008年度以降も名称変更して継続している。本稿ではデータの制約から2004～2008年度に実施されたコンソーシアムについて分析する。2004～2008年度に採択されたコンソーシアムは全体で666件あり(2004年度131件、2005年度125件、2006年度158件、2007年度115件、2008年度137件)、総額約544億円(2004年度112億円、2005年度137億円、2006年度152億円、2007年度64億円、2008年度79億円)の研究開発支援が行われていた。

表1 地域新生コンソーシアム研究開発事業概要

	地域新生コンソーシアム研究開発事業
実施主体	経済産業省
制度概念	地域における産学官共同研究体制化で、高度な実用化研究を行い、製品・サービスを提供し、地域の新産業・新事業の創出と地域経済の活性化を図る。
支援内容	大学などの技術シーズや知見を活用して、事業化に結び付く製品・サービスなどの研究開発を対象に委託経費を支援する。
支援対象者	地域の産学官(企業、大学、公設試など)からなる共同研究
補助、助成金、委託の上限	一般枠：初年度1億円以内、2年度5千万円以内
	中小企業枠：初年度3千万円以内、2年度2千万円以内
期間	2年以内(ただし、例外として3年間もあり)
制度開始～終了年度	1997年度～2007年度
制度目標	事業終了後3年経過時点の事業化率：30%

1) David, P., Hall, B. H., Toole, A. A. (2000). Is public R & D complement or substitute for private R & D? A review of the econometric evidence. Research Policy, 29, 497-529.

サンプリングと分析方法

2004～2008年度に実施されたコンソーシアムの参加企業は1,550社であった。この1,550社のうち、帝国データバンク（TDB）の企業データベースから、コンソーシアム参加前後の年について企業特性に関わるデータが抽出可能なのは797社であった。この797社のうち、製造業に属する584社を本研究の分析対象とする。表2はTDBから抽出された、製造業におけるコンソーシアム参加企業（584社）とコンソーシアム非参加企業（39,952社）の業種別（中分類）分布状況を示している。表からよみとれるように、コンソーシアム参加企業とコンソーシアム非参加企業の業種別分布に大きな差がないことがわかる。

分析方法としては、政策評価の分析手法として用いられるDifference in Differences（DID）の手法に沿って、ATT（Average Treatment effect on the Treated：処理群への政策効果）を推計する。しかし、DID分析はコンソーシアム参加企業（処理群）とコンソーシアム非参加企業（対照群）が、

相互にランダムサンプリングされた状況において望ましい分析手法である。表3が示すように、処理群と対照群で企業規模、売上高研究開発費比率などの企業特性に大きな違いがみられるような状況ではDID分析は適切ではない。

そこで、このような状況においても処理群と対照群の企業特性を揃えたうえで、適切にATTを計算することができる手法であるPropensity Score Matching（PSM）を行うことにする。すなわち以下の二つのステップで分析を行う。

第一ステップ：PSMを行うにあたり、コンソーシアム参加か非参加かの決定要因を企業特性のデータを用いて分析する。具体的には以下の回帰式でプロビット分析を行った。

コンソーシアム参加の有無

$= f$ （企業年齢、従業者数平均、売上高研究開発費比率平均、総資産利益率平均、都道府県ダミー）

ここで企業年齢は企業の業界における経験・知

表2 業種別分布（製造業）

業種名	コンソーシアム非参加企業		コンソーシアム参加企業	
	Freq.	Percent	Freq.	Percent
武器製造業	0	0.00	1	0.00
食料品・飼料・飲料製造業	3,946	0.10	46	0.08
たばこ製造業	1	0.00	0	0.00
繊維工業	875	0.02	18	0.03
衣服・その他の繊維製品製造業	1,174	0.03	7	0.01
木材・木製品製造業	1,283	0.03	6	0.01
家具・装備品製造業	1,289	0.03	5	0.01
パルプ・紙・紙加工品製造業	1,019	0.03	7	0.01
出版・印刷・同関連産業	2,359	0.06	4	0.01
化学工業	1,524	0.04	63	0.11
石油製品・石炭製品製造業	177	0.00	2	0.00
ゴム製品製造業	403	0.01	9	0.02
皮革・同製品・毛皮製造業	154	0.00	1	0.00
窯業・土石製品製造業	2,643	0.07	26	0.04
鉄鋼業・非鉄金属製造業	1,553	0.04	36	0.06
金属製品製造業	5,419	0.14	36	0.06
一般機械器具製造業	6,213	0.16	117	0.20
電気機械器具製造業	4,065	0.10	118	0.20
輸送用機械器具製造業	1,281	0.03	25	0.04
精密機械・医療機械器具製造業	724	0.02	36	0.06
その他の製造業	3,850	0.10	21	0.04
合計	39,952	1.00	584	1.00

表3 企業特性に関する基本統計量

	コンソーシアム 参加企業 (処理群)			コンソーシアム 非参加企業 (対照群)		
	Obs	Mean	Std. Dev.	Obs	Mean	Std. Dev.
企業年齢	584	47	22	39,952	33	17
従業者数平均(人)	526	1516	4693	29,062	122	780
売上高研究開発費 比率平均	412	0.017	0.035	23,667	0.002	0.026
総資産利益率平均	526	0.026	0.066	29,062	0.018	0.200

識の蓄積に関する指標を指し、企業年齢が高いほどコンソーシアムに参加する傾向が高いと予想する。従業者数は企業規模の指標であり、理論的にはコンソーシアム参加にとってプラスにもマイナスにもなる。企業規模は補完資産の程度を表すため、リソースの少ない企業ほど他機関と連携する必要があるため、企業規模が小さいほどコンソーシアムに参加するかもしれない。一方で、企業規模をネットワークの指標と考えれば、規模が大きい企業ほどコンソーシアムに参加するだろう。次に、売上高研究開発費比率は受容能力の指標であり、受容能力の高い企業ほどコンソーシアムに参加すると予想する。総資産利益率は企業の生産性、効率性の指標であり、このような優れた企業ほど研究開発支援を受けやすいと考える。最後に、企業の所在地である都道府県ダミーをいれることで地域の産学官連携に関するポテンシャル（地域別の公的研究機関数など）を考慮した。これらの変数について、企業年齢は2004年度時点の数値を利用し、その他企業特性はコンソーシアム参加以前の2001～2003年度における平均値で計算している。

第二ステップ：PSMによって、処理群と対照群のコンソーシアム参加前の企業特性を揃えたうえで、政策の効果であるATTを計測する²⁾。ここで企業のコンソーシアム参加後の研究開発投資インセンティブを測る指標として2008年度と2009年度における売上高研究開発費比率を用いた。ATTの計算方法は下記の通りである。

$$ATT = (\text{処理群の売上高研究開発費比率}) - (\text{対照群の売上高研究開発費比率})$$

分析結果

まず、第一ステップのコンソーシアム参加の決定要因であるプロビット分析の結果（限界効果）を表4に示す。推計では製造業全体のみでなく、業種別にPSMを行うために、ある程度サンプルのとれた業種別の推計も試みている。推計結果をみると、コンソーシアム参加の決定要因では、企業年齢、従業者数、売上高研究開発費比率、総資産利益率、都道府県ダミーはすべて影響していることがわかった。ただし、限界効果による影響度をみると、売上高研究開発費比率が最も強く影響している。たとえば、製造業では、売上高研究開発費比率の1%上昇は、コンソーシアムの参加確率を5.9%高めている。この限界効果が業種別に大きく異なることも確認できた。たとえば、化学工業、医薬品製造業、電気機械器具製造業では、1%の売上高研究開発費比率の増加によって、コンソーシアム参加確率はいずれも20%以上も高まっている。

次に、このプロビット分析の結果をもとに、PSMを行った。PSMの基本的な考え方は、処理群と対照群について、それぞれ特性の似たサンプルを作り出すことである。表5では製造業における処理群と対照群に関して、PSM実施前後の企業特性で平均値の比較検定結果を示した。表5が示すように、マッチング後の処理群と対照群について企業特性に統計的な違いがなくなっている。たとえば、平均従業者数についてみると、マッチング前では処理群で約2,100人、対照群で約182人であり、両者の平均値の比較検定を行うと、統計的に1%水準で異なっている。しかし、マッチング後では、対照群の従業者数は平均で約1,506人となっており、処理群と対照群で統計的検定を行っても差がないことが示されている。処理群と対照群のコンソーシアム参加前の企業特性を揃えること

2) PSMにおいて、処理群と対照群のマッチングを行う手法は幾つか考案されている。今回の分析では、最近隣マッチング、カーネル・マッチング、層化マッチングを用いて行った。層化マッチングはカーネル・マッチングとほとんど同じ結果であったので表では省略している。

表4 コンソーシアム参加の決定要因（製造業、業種別）

	製造業	食料品・飼料・飲料製造業	化学工業	医薬品製造業	金属製品製造業	一般機械器具製造業	電気機械器具製造業	輸送用機械器具製造業	精密機械・医療器械器具製造業
企業年齢	0.0004*** 0.0000	0.0006*** 0.0001	0.0011** 0.0004	-0.0002 0.0003	0.0003*** 0.0000	0.0007*** 0.0001	0.0007*** 0.0001	0.0011*** 0.003	0.0016** 0.0007
従業者数平均	0.0000*** 0.0000	0.0000** 0.0000	0.0000** 0.0000	0.0000* 0.0000	0.0000 0.0000	0.0000*** 0.0000	0.0000*** 0.0000	0.0000 0.0000	0.0000* 0.0000
売上高研究開発費比率平均	0.0599*** 0.0209	0.0333* 0.0172	0.3531** 0.1691	0.2092** 0.1002	0.1627*** 0.0627	0.1202*** 0.0370	0.3885*** 0.1096	0.6071 0.5014	0.2578 0.3988
総資産利益率平均	0.0185* 0.0101	0.0060 0.0357	0.0341 0.0752	-0.3511** 0.2892	0.0456*** 0.0171	0.0389* 0.0224	0.0091 0.0358	0.1893 0.1144	-0.0771 0.0801
都道府県ダミー	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
サンプル数	23,250	1,200	668	114	1,970	3,558	2,175	358	371
	Wald chi(48) = 310.69***	Wald chi(18) = 29.14***	Wald chi(20) = 67.57***	Wald chi(10) = 19.68**	Wald chi(18) = 68.57***	Wald chi(38) = 120.95***	Wald chi(31) = 100.42***	Wald chi(13) = 57.70***	Wald chi(16) = 39.62***

注1：***、**、*はそれぞれ1%、5%、10%水準で有意。
注2：イタリックは頑健な標準誤差を示す。

表5 PSM 前後の企業特性の平均値比較

製造業	対照群 = 12,456、処理群 = 354、合計 = 12,810 平均値				
企業特性	サンプル	処理群	対照群	t 値	p 値
企業年齢	マッチング前	50.791	36.451	15.49	0.000
	マッチング後	50.791	53.381	-1.55	0.121
従業者数平均	マッチング前	2100.700	182.090	24.19	0.000
	マッチング後	2100.700	1506.200	1.39	0.165
売上高研究開発費比率平均	マッチング前	0.019	0.003	11.74	0.000
	マッチング後	0.019	0.015	0.82	0.414
総資産利益率平均	マッチング前	0.028	0.024	0.92	0.359
	マッチング後	0.028	0.029	-0.21	0.835

で、もしも処理群に属する企業がコンソーシアムに参加していなかったら、参加した時と比べて参加後の研究開発投資インセンティブがどうなっていたかを ATT によって推計することができる³⁾。

以上の PSM を用いて、2008年度と2009年度の売上高研究開発費比率に関する ATT を製造業全体と業種別に推計したのが表6である。まず、製造業全体についてみると、2008年度と2009年度における売上高研究開発費比率の ATT 推計結果は有意に正であり、その数値は0.6~1.5%であることがわかった。この結果が意味することは、コンソーシアム参加企業は非参加企業と比べて、参加後の

2008年度と2009年度の売上高研究開発費比率が0.6~1.5%の幅で上昇しているということである。この効果は PSM によって、コンソーシアム参加前の企業特性を考慮してもなお残る効果である。よって、産学官コンソーシアム支援は企業の研究開発投資と補完的であり、コンソーシアム参加後の研究開発投資インセンティブを高めているといえる。

しかし、業種別に ATT をみていくと、その効果は大きく異なるようである。化学工業、医薬品製造業、一般機械器具製造業、電気機械器具製造業においては、コンソーシアム参加が企業の研究開発投資インセンティブを高める効果がみられた。これらの業種で共通しているのは、とくに化学工業と医薬品製造業で顕著であるが、売上高研究開発費比率が平均して高い研究開発集約型の業種であるという点である。ATT 推計の結果、医薬品製造業で6.3~6.8%と顕著に高い数値を得たが、これはバイオベンチャーのような小企業がコンソーシアム参加企業に含まれていることが要因と考えられる。大企業と中小企業では、補助金による研究開発投資インセンティブの感応度は大きく異なるだろう。そのため、中小企業と大企業でサンプルを分割した ATT の推計を行う必要がある。

3) 表5では紙数の制限から製造業のみの比較検定を示しているが、分析対象となる業種別に PSM を行い、企業特性の平均値の比較検定も行った。結果は、製造業の場合と同様で、業種別に行っても、マッチング前ではほとんどの企業特性について統計的に有意な差がみられたが、マッチング後ではすべての企業特性に差がみられなくなった。

表6 製造業、業種別における ATT 推計結果

	製造業		食料品・飼料・飲料製造業		化学工業		医薬品製造業		金属製品製造業	
	ATT	S.E.	ATT	S.E.	ATT	S.E.	ATT	S.E.	ATT	S.E.
最近隣マッチング										
売上高研究開発費比率(2008年)	0.007**	0.003	0.017	0.012	0.024*	0.015	0.045	0.043	0.001	0.002
売上高研究開発費比率(2009年)	0.006*	0.004	0.013	0.014	0.022	0.018	0.063*	0.039	0.001	0.003
カーネルマッチング										
売上高研究開発費比率(2008年)	0.013***	0.003	0.022	0.015	0.017*	0.01	0.066*	0.034	0	0.001
売上高研究開発費比率(2009年)	0.015***	0.003	0.014	0.012	0.018**	0.009	0.068**	0.034	-0.001	0.001
	一般機械器具製造業		電気機械器具製造業		輸送機械器具製造業		精密機械・医療器具製造業			
	ATT	S.E.	ATT	S.E.	ATT	S.E.	ATT	S.E.		
最近隣マッチング										
売上高研究開発費比率(2008年)	0.006**	0.003	0.01	0.008	0.001	0.009	0.006	0.019		
売上高研究開発費比率(2009年)	0.008*	0.005	0.008	0.005	0.001	0.009	0.014	0.012		
カーネルマッチング										
売上高研究開発費比率(2008年)	0.006**	0.003	0.011**	0.005	0.007	0.005	0.007	0.008		
売上高研究開発費比率(2009年)	0.005*	0.003	0.018*	0.01	0.005	0.006	0.012	0.013		

注1：***、**、*はそれぞれ1%、5%、10%水準で有意。
注2：S.E.は標準誤差。

表7に中小企業と大企業でサンプルを分割したATT推計結果を載せた。サンプルサイズの制約から業種別の分析は行わずに製造業全体でのみ推計を行った。その結果、表7が明確に示すように、中小企業についてのみATTがプラスで有意であった。その影響度は1.1~2%となっており、中小企業についていえば、コンソーシアム参加後の研究開発投資インセンティブは対照群と比較して上昇している。一方で、大企業ではATTがいずれも有意ではなく、コンソーシアム参加による研究開発投資誘発の効果がみられなかった。

表7 中小企業と大企業別の ATT 推計結果

	中小企業		大企業	
	ATT	S.E.	ATT	S.E.
最近隣マッチング				
売上高研究開発費比率(2008年)	0.011***	0.004	0	0.007
売上高研究開発費比率(2009年)	0.017***	0.006	-0.003	0.008
カーネルマッチング				
売上高研究開発費比率(2008年)	0.014***	0.004	0.001	0.004
売上高研究開発費比率(2009年)	0.02***	0.006	-0.001	0.004

注：表6に同じ。

政策評価の進展に向けて

本稿では、政府による研究開発支援の一つとして、産学官コンソーシアムを取り上げ、コンソーシアム参加企業の研究開発活動が活性化したかどうか、その影響は業種別に異なるかどうか、さらには中小企業と大企業でその影響も異なるかどうかについて、PSMの手法を用いて分析した。推計の結果、コンソーシアム参加企業は概して、参加以後に比較対象となる企業群と比べて0.6~1.5%の幅で売上高研究開発費比率を高めていることが確認された。しかし、その政策の効果は業種別、企業規模別に異なる。たとえば化学産業や医薬品製造業のような研究開発集約的な業種で顕著にその効果がみられ、また、とくに中小企業において、研究開発投資が政府の支援によって誘発されていた。この実証結果から、第一に、いわゆるサイエンス型産業といわれるようなライフサイエンス分野において、政府による研究開発支援と企業の研究開発投資は補完的な関係にあることを示し、科学技術政策における政府による重点支援分野としての妥当性を示している。第二に、研究開発にお

ける資金制約が厳しい中小企業やベンチャーを中心に支援を行うことで、政府は企業のイノベーション投資の活性化を促す役割を果たす。

近年、科学的根拠に基づく科学技術政策の推進が求められ、イノベーション志向のシステム改革が精力的に行われている。たとえば英国では、2007年の省庁再編に伴い、イノベーション・大学・職業技能省（DIUS）が創設され、人材育成や科学技術、イノベーションを一貫して担う研究開発・イノベーション推進体制が整備された。DIUSは2008年に「イノベーション・ネイション」を発表し、イノベーション政策を通じて企業による新たな研究開発投資を刺激し、イノベーションを誘発する取り組みの実効性について、他省庁との協力を得て検証することを述べている。また、米国では2005年にマバーガー大統領府科学技術政策局長が、イノベーションの活力を十分に捉え、研究開発への政策評価をより有効に機能させるため、多分野の学問を結集した研究の強化による定量的な科学技術政策研究（科学政策の科学）の導入を提唱し

た。

このような状況の中、日本においても第4期科学技術基本計画の中で、イノベーション政策が社会にもたらす効果やその影響力について科学的に検証することが求められている。しかしながら、現状では政策評価について厳密な分析が行われているとは言い難い。本稿でも分析したような研究開発補助金による支援は、さまざまな省庁の縦割りで行われており、米国のような17の省庁が連携体制を組み、科学政策分析に関わる取り組みと課題の把握が実施されている現状とは異なる。本稿で分析したように、政府による研究開発支援がどのような効果を与えているのか、科学的なアプローチによる分析が今後一層必要となるだろう。しかし、本稿では企業の研究開発投資インセンティブにのみ焦点を絞って分析したが、今後はそれ以外のコンソーシアムからの波及効果の測定やその波及効果を高めるメカニズムを分析し、科学技術イノベーション政策の在り方の設計等に重要な情報や手法を提供することが課題である⁴⁾。

4) 本研究で用いられたデータは、一橋大学「持続的成長を可能にする産業金融ネットワークの設計」プロジェクトが帝国データバンクから提供を受けた大規模な企業データベースから得られた。

「前競争的な共同研究」の広がり

医薬産業政策研究所 主任研究員 濱島 仁

近年欧米の製薬産業において、多数の製薬企業が企業の壁を越えて情報、資源、能力を提供しあい、成果を一般に公開する「前競争的な共同研究 (pre-competitive collaboration)」が実施されるようになった。この種の共同研究はすでに1980年代の米国半導体産業に前例 (Sematech) があり、用語自体は決して新しいものではない。製薬産業においても1990年代のゲノム解読プロジェクトなど、多数の企業が共同研究に参加した例がある。しかしこの用語が製薬産業においてあらためて注目される背景には、医薬品研究開発に新たなアプローチが必要になっているとの認識がある。具体的な対象はバイオマーカーの開発および疾患モデルの構築、臨床データの共有データベース化を目指した情報インフラの整備、そして遺伝子、タンパクなどの大量のデータの集積などである。

本稿ではアメリカ食品医薬品局 (FDA) が主導するクリティカル・パス研究 (Critical Path Initiative: CPI) に呼応した前競争的な共同研究、および欧州における前競争的な共同研究の実施機関である革新的医薬品イニシアチブ (Innovative Medicines Initiative: IMI) の例を示し、その背景、研究対象、製薬企業のかかわりを概観する。

クリティカル・パス研究

米国では規制当局である FDA が2004年3月のクリティカル・パス報告書において製品研究開発

の停滞を指摘したことが始まりである。製品開発における FDA の問題意識は、新薬の候補物質から安全かつ有効な治療薬となる可能性が最も高いものを識別するための予測的手段、臨床評価手段の進歩が遅れており、生物医学研究分野の進歩が新製品につながっていないことにあった。新しい手段の開発は FDA が行う規制の改革、企業の製品開発研究効率の向上、エビデンスに基づく製品評価、ひいては治療の向上につながると期待されている。2006年に FDA が示した研究課題の中では、バイオマーカーの開発と臨床試験の効率化に力点が置かれている。

CPI を受けて、製薬企業と規制当局をつなぐ第三者機関であるクリティカル・パス研究所 (c-Path、2005年設立)¹⁾ や NIH 基金 (FNIH) などが実施機関となり、多数の製薬企業が参加するコンソーシアムによる前競争的な共同研究が行われているが、FDA の科学者も常に参加して助言を与える点が鍵だとされている (表1)。

The Predictive Safety Testing Consortium (PSTC) が注目すべき成果を挙げている²⁾。企業はそれぞれ医薬品候補の新規な安全性試験方法を開発しているが、第三者によって評価されていないため広く一般に受け入れられず、規制当局もどの方法が好ましいのか判断できない。そこで各社の試験方法をコンソーシアム内で互いに追試しバイオマーカーを評価、その結果を FDA による適

1) 製薬企業35社 (うち日本企業7社) および研究機関等が参加している。

2) C-Path と製薬企業17社 (うち日本企業3社) が参加している。欧州、日本の規制当局 (EMA、PMDA) も参加している。

表1 米国におけるクリティカル・パス関連の前競争的な共同研究の例

名称	設立	参加者	内容	主なプロジェクト
The Predictive Safety Testing Consortium (PSTC)	2006年3月	C-Path、製薬企業17 (うち日本企業3)	薬物の安全性に関するバイオマーカーの開発	薬物由来の心肥大、腎、肝、筋肉、精巣、血管毒性に関するバイオマーカー開発
The Biomarkers Consortium	2006年10月	FDA、NIH、企業24 (うち日本企業3)、大学、公的機関、患者団体等26	癌、免疫・炎症、代謝性疾患、神経科学に関するバイオマーカーの開発促進	バイオマーカー開発：癌(2件)、代謝性疾患(3件+終了1件)、神経科学(4件)
The International Serious Adverse Event Consortium (iSAEC)	2007年	FDA、製薬企業12 (うち日本企業2)、その他企業、大学、公的機関等22	重篤な副作用に関連する遺伝子変異の同定	肝障害、スティーブンス・ジョンソン症候群
Clinical Trial Transformation Initiative (CTTI)	2008年4月	アカデミア16、製薬企業13 (うち日本企業1)、政府機関7、その他25	Duke大学がFDAと設立。臨床試験の質と効果の向上	臨床試験モニタリング、副作用報告
Patient-Reported Outcome (PRO)	2008年	C-Path、製薬企業25 (うち日本企業4)	臨床試験における患者からの報告の収集と利用促進	喘息、認知障害、関節リウマチほか
Coalition Against Major Diseases (CAMD)	2009年	C-Path、製薬企業15 (うち日本企業1)、その他6	神経変性疾患の診断とQOL維持のための方法の開発	アルツハイマー病、パーキンソン病
Critical Path to TB Drug Regimens (CPTR)	2010年	C-Path、企業、研究機関等32	結核の新規治療法の開発	

出所：各ホームページより

格性評価に利用するという仕組みを構築した。

薬物由来の急性腎毒性の標準的なマーカーであるクレアチニンと尿素窒素は、腎臓内の障害部位に関する情報、感度、変化が現れるまでの時間に問題があり、医薬品開発に資する標準化されたマーカーが新たに望まれていた。PSTCの腎毒性研究班のメンバー企業は23種のバイオマーカー候補から、ラットを用いてMerckとNovartisで行われていた試験方法を追試し解析した結果、7種の非臨床バイオマーカーの適格性確認申請にこぎつけ、日米欧の規制当局から前向きな評価を得るに至った³⁾。アカデミアおよびFDAの担当者は申請を見据えて試験の実施方法などについて当初から助言を行った。当局としてのFDAは企業側からの申請前相談に応じる体制を整え、さらにEMAと共同で窓口の一本化を実現した。

The Biomarkers ConsortiumはPSTCと異なり、バイオマーカーの開発を通じた新しい医療の普及促進を目的としている。アルツハイマー病の国際

的な画像診断研究プロジェクト(ADNI)の関連研究も行っている。2008年から実施されたアディポネクチンプロジェクトでは、2型糖尿病に関して製薬企業4社が保有する臨床試験の結果を統合して解析することで、アディポネクチン値と耐糖能の関係を初めて明らかにする成果を挙げた。従来から利用されているHbA1Cと比較して短期間で値に変化が現れる利点がある。

革新的医薬品イニシアチブ(IMI)

欧州では2004年12月に欧州製薬団体連合会(EFPIA)⁴⁾が産業界の立場から現状分析を行い、安全性予測、有効性予測、知識マネジメント、教育訓練の4領域の改善が戦略的検討課題(SRA)として掲げられた。また欧州全体で共同研究事業を実施しなければ、研究開発が米国やアジアにシフトし、欧州の競争力低下をもたらすという危機感も示された。

EUのイノベーション計画である第7次フレー

3) 尿中のKim-1、アルブミン、総タンパク、 β 2-ミクログロブリン、シスタチンC、クラスタリン、トレフォイルファクター3の7種のタンパク。2007年にEMA、2008年にFDA、2010年にPMDAより前向きな見解を得ている。

4) 会員企業は35社で、欧州の大手企業だけでなく米国の大手も含まれ、日本企業4社も会員である。

ムワークプログラム（FP7、2007～2013年）において、ヘルスケアを含む10の重要分野に産学共同研究開発プロジェクトへの支援が盛り込まれている。FP7では新たな助成制度として、産業界の大きな関与を引き出せるJTI（共同技術イニシアチブ）⁵⁾を創設し、その一つとして2007年末にEFPIAとEUの共同によるIMIが設立された。2008年から10年間、EUとEFPIAが折半で総額20億ユーロを拠出するが、EFPIA会員企業は資金よりも現物拠出、すなわち人員、専門知識、試薬、研究材料などの提供を義務付けられているのが特徴である。助成対象はアカデミア、患者組織、そして中小企業である。

目的は具体的な医薬品候補物質の探索ではなく、戦略的検討課題に対応した、医薬品開発の効率化に必要な方法とツールの開発である。テーマ決定プロセスの特徴は、最初に産業界がトピックを提示して研究テーマを公募する点にあり、産業

界の意向が反映される仕組みとなっている。研究成果はプロジェクト終了の1年後までに非独占的に公開される。

2008年から毎年テーマ募集が行われ、現在第1期と第2期分の計23プロジェクトが実施されている⁶⁾。2011年9月までに発表された成果としては、25カ国、67臨床試験、11化合物、23,401人分のデータを統合した統合失調症に関する研究データベースの作成、糖尿病研究に有用な、試験管内で生存し続けるヒト膵臓β細胞様の細胞の構築などが挙げられる。

日本の状況

日本では前競争的な共同研究という意識は薄いと思われるが、厚生労働科学研究、および経済産業省管轄のNEDOプロジェクトから、多数の製薬企業が参加する共同研究の例を表2に示した。

トキシコゲノミクスプロジェクトは厚生労働科

表2 多数の製薬企業が参加する国内共同研究プロジェクトの例

出資/受託機関	プロジェクト名	期間	参加製薬企業	内容
厚労省/医薬基盤研究所	トキシコゲノミクスプロジェクト	2002年度～2006年度	13	大半が医薬品からなる150種類の化合物の毒性プロファイルを収集し、遺伝子発現データベースを作成して公開。臨床開発中止17化合物を含む。各企業は研究員を派遣し、4～6名が常駐。
厚労省/医薬基盤研究所	トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト	2007年度～2011年度	13	トキシコゲノミクスプロジェクトの成果を中心に、遺伝子発現データからのバイオマーカー開発。各企業は各テーマを分担して支援と進捗管理を行う。
NEDO/JBiC	化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発	2006年度～2010年度	11	タンパク質相互作用からの創薬ターゲットの発見技術、創薬候補化合物の高効率スクリーニング技術、より良い化合物ライブラリの構築。製薬協加盟11社含む企業の協力で天然物ライブラリー34万サンプルを構築。各企業は開発された技術の有用性を自社研究テーマで実証。
NEDO/バイオテクノロジー開発技術研究組合	アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト：根本治療の実現に向けて	2007年度～2011年度	11	J-ADNI「AD臨床評価の標準化研究（J-ADNI臨床研究）」。MRI、PETを用いた脳画像解析による診断基準の標準化。血液、尿等から得られるバイオマーカーの有効性検証。日本人ADの早期診断マーカー及び進行評価を可能とする総合診断体系の構築。製薬企業はアドバイザーボードを組織し、助言を行う。
NEDO/医薬品開発支援機構	マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発	2008年度～2011年度	12	開発中の薬物を極めて低用量でヒトに投与し、臨床投与量での薬物動態の予測を可能とする技術の開発。製薬企業は本格実施に向けた体制構築。

出所：厚生労働科学研究成果データベース、NEDO ホームページ

5) NEDO 海外レポート No.1018

6) 安全性関連が4、有効性が12、知識マネジメントが3、教育と訓練が4プロジェクト。ほぼすべてのプロジェクトにEFPIA 会員企業5社以上と大学等の研究機関が、教育プログラム以外のすべてに中小企業が参加している。詳細は <http://www.imi.europa.eu/>。

学研究費補助金と製薬企業15社の約1:1の共同出資である⁷⁾。医薬品の有害作用情報は、基礎・臨床データが氾濫しているものの、利用可能なものとしての形態をなしておらず、世界的に統一したデータベース化の必要性が叫ばれているとの認識に立ち、各社独自の方法によらずに統一された方法で新たにデータを収集することで広く利用可能なものにしようという狙いで開始された。新しい遺伝子解析ツールを採り入れ、大半が医薬品からなる150種類の化合物の毒性プロファイルを収集し、遺伝子発現データベースを作成することになった。化合物の選定は合議制で行われた。製薬企業は動物実験では検出されなかった副作用のために臨床開発を中止した17化合物を提供した。研究員も派遣し、4~6名が常駐した。終了後3年間は出資企業が利用できる期間を経て、2011年2月に結果がWeb上で一般公開された⁸⁾。

現在は「トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト」が継続プロジェクトとして実施中である⁹⁾。欧米の研究動向も踏まえ、収集した遺伝子発現データを具体的な毒性に関連づけ、非臨床バイオマーカーを開発することが目標である。具体的なテーマは製薬企業各社が半年に1件のペースで分担している。

NEDO プロジェクトはバイオ産業情報化コン

ソーシアム (JBiC)、バイオテクノロジー開発技術研究組合、医薬品開発支援機構などが受託している¹⁰⁾。「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発プロジェクト」においては34万化合物の天然物ライブラリーが構築され、製薬企業は18万化合物余りを提供した。アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクトは米国のADNIに呼応したもので、MRI等の画像データ取得に関して11社が参加している。

まとめ

欧米ではPSTCやThe Biomarkers Consortiumの成果などから、前競争的な共同研究の利点、大規模コンソーシアムの運営経験が今後他のプロジェクトにも生かされると考えられる。政府機関も国際競争力の観点から、産業界のニーズを反映した支援体制を構築しつつある。

トキシコゲノミクスプロジェクトでは政府と製薬企業が共同出資し、企業側も現物拠出を行った。ただし日本ではこのような例は少なく、日本の製薬企業は欧米の共同研究プログラムに個別に参加しているのが現状である。本稿で例示したような前競争的共同研究に関しても、政府、医療機関を含むアカデミア、産業界が協力して発展させる必要があるだろう。

7) 総額53.8億円。参加企業数はその後の合併により現在では13社。

8) 厚生労働科学研究トキシコゲノミクスプロジェクト報告書より。なお臨床開発中止化合物のデータは一般公開されていない。

9) 出資比率は約2:1(製薬企業が1)で、13社が参加、1社あたり年間1,000万円、研究員の常駐派遣はなくなった。分科会にリーダー、サブリーダーを出して進捗管理を行っている。

10) JBiCは産業技術総合研究所を中心に、国内製薬企業を含む76企業、56大学、32公的研究機関が参加。製薬協加盟企業のうち17社が会員。バイオテクノロジー開発技術研究組合は製薬協加盟企業のうち14社が参加。医薬品開発支援機構は日本薬物動態学会由来の組織。

後発医薬品使用促進政策の効果

医薬産業政策研究所 主任研究員 玉石 仁

国内人口の急速な高齢化に伴う医療費増大に対し、厚生労働省は後発医薬品の使用促進による薬剤費の削減を柱とした医療費抑制政策に本腰を入れ始めた。

2003年度当時の後発医薬品の数量シェアは、約16.4%¹⁾とされているが、これ以上の早急なシェア拡大が必要と考えた厚生労働省は、2003年のDPC (Diagnosis Procedure Combination) の導入を皮切りに、2006年、2008年の処方箋様式変更や、2007年10月「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」等を連続して導入し、2012年度末までの後発医薬品数量シェア30%を目標に掲げ、

政策面からの誘導を強めた。(表1参照)

本稿では、2003年度から2008年度に導入された一連の後発医薬品使用促進政策の効果を Difference in Differences (DID) の手法を用いて定量的に評価を行った。

Difference in Differences (DID) 推定

DID 推定の方法についての概念図を表2に示す。ここでは処理群を後発医薬品群、対照群を先発医薬品群(長期収載品群)とし、ある時点での政策を挟んで、前後の数量伸び率の変化を G_1 、 G_2 、 O_1 、 O_2 として示している。

表1. 後発医薬品使用促進施策・通知

	政策・通知
2003年04月	DPC 導入 82特定機能病院
2004年04月	DPC 導入 62病院追加
2006年03月	後発医薬品の必要な規格を揃えること等について通知
2006年03月	後発医薬品の安定供給について通知
2006年04月	処方箋様式変更 後発薬への変更「可」医師署名欄
2006年04月	DPC 導入 216病院追加
2006年06月	後発医薬品における効能効果等の是正について通知
2007年03月	後発医薬品の信頼性の向上について通知
2007年10月	後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム
2007年12月	平成20年度薬価制度改革骨子公表 長期収載品薬価の大幅値下げ
2008年03月	後発医薬品の情報提供の適正な実施について通知
2008年04月	処方箋様式変更 後発薬への変更「不可」医師署名欄
2008年05月	DPC 導入 358準備病院追加 全病床数の50%をカバー
2009年01月	国民健康保険における後発医薬品の普及促進について通知
2009年04月	物質特許の失効で、用途特許が残存していても製造承認を付与
2009年07月	後発医薬品の使用促進に関わる保険医療機関及び保険薬局に対する周知徹底等について通知
2010年01月	後発品の使用促進のための環境整備の骨子
2010年04月	後発医薬品調剤体制加算

出所：厚生労働省 HP より作成²⁾。

1) SPECTRUM The Irresistible Rise of Generic Drugs in Mature and Emerging Markets: Implications for the Pharmaceutical Industry, December 2, 2010

2) 厚生労働省 HP <http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryoku/kouhatu-iyaku/index.html>

表2. DID 概念図

	政策前	政策	政策後
処理群	G ₁		G ₂
対照群	O ₁		O ₂

政策の影響を推定する際には一般的には、G₂とG₁の差分である「G₂-G₁」をとる手法が用いられるが、この差分には、政策の影響の他にも、景気の動向など時間の経過に伴って変化するマクロ的な要因の影響が含まれている。このため「G₂-G₁」では、政策の影響とその他のマクロ的要因を分離して議論する事はできない。

次に、政策が施行された後の処理群と対照群を比較する手法である「G₂-O₂」についても、政策施行以前の処理群と対照群の数量伸び率の水準の違いが存在する可能性があるため、純粋な政策の影響を推定できるとはいえない。

このような分析上の欠点を克服するのがDID推定で、(G₂-G₁)-(O₂-O₁)であらわされる。前にもふれた様に、(G₂-G₁)は政策の影響とその他のマクロ的要因を含んでいる。一方、(O₂-O₁)は対照群の数量伸び率の変化なので、政策の影響は含まれず、その他のマクロ要因だけを含んでいる事になる。つまり、(G₂-G₁)-(O₂-O₁)ではその他のマクロ要因による影響が取り除かれ、処理群に与える純粋な政策の影響だけを推定する事ができる。

以下に具体的な推定式を示す。

医薬品数量伸び率

$$\begin{aligned}
 &= \beta_0 + \beta_1 * \text{薬剤種類変数}^3) \\
 &\quad + \beta_2 * \text{政策前後変数}^4) \\
 &\quad + \beta_3 * \text{政策効果}^5) \\
 &\quad + a \sum \text{薬効分類ダミー}^6) \\
 &\quad + \gamma \sum \text{発売時期ダミー}^7) \\
 &\quad + u \text{ (誤差項)}
 \end{aligned}$$

3) 長期収載品 = 0、後発品 = 1 の変数

4) 政策前 = 0、政策後 = 1 の変数

5) 政策効果 = (長期収載品 = 0 or 後発品 = 1) * (政策前 = 0 or 政策後 = 1)

6) ATC1分類別

7) 70-74発売群 75-79発売群 80-84発売群 85-89発売群 90-94発売群 95-99発売群

ここで、医薬品数量伸び率は、政策前後での後発品、長期収載品の各2年間の数量伸び率とし、薬効分野(11分野)、発売時期(5群)をパネル分析した。政策が後発医薬品の数量伸び率に影響を与えている場合は、係数β₃が、有意なプラスの値をとるものと想定している。

本稿における DID 推定による解釈の意味

本来、DID推定を用いて政策効果を評価する場合、政策の影響が処理群にだけ及んで、対照群には無影響であることが前提となる。

今回の「後発医薬品促進政策」については、後発医薬品の促進に影響を与えるのと同時に、先発医薬品(長期収載品)に対しては抑制的な影響を与えると推測できる。したがって、本稿のDID推定から計測される政策効果は、後発医薬品使用促進効果と長期収載品抑制効果を併せた影響を計測している事になる。対照群に影響を与えないという仮定の下で、純粋な政策評価を検証する事を目的としている厳密なDID推定値とは異なる点に留意が必要である。

即ち、今回推計されるDID推定値(政策効果)は上方バイアスの可能性が否めない。

しかしながら、本稿では、後発品の使用促進と長期収載品の使用抑制の両方を政策効果と捉えて、両者の合計で表されるDID推定値を計算した。

DID サンプルの抽出

後発医薬品は発売直後の数年間、政策の影響とは無関係かつ急激に売上が増大する影響を考慮し、政策施行から少なくとも8年以上前に発売となり、発売直後の影響が払拭されていると考えられる95-99年度、90-94年度、85-89年度、80-84年度、75-79年度、70-74年度の各5年度間に発売となった後発医薬品を、IMSデータベースを用いて、ATC1に分類されている薬効群別に抽出し、処理群とした。2010年度以前に発売中止とな

った品目は集計から除外した。

次に、この後発医薬品の成分と ATC1薬効群が一致する先発医薬品（長期収載品）を、IMS データベースから抽出して対照群とした。この際にも、後発医薬品同様に、2010年度以前に販売が中止された先発医薬品は集計から除外し、この先発医薬品に対応する後発医薬品も DID サンプルから除外した。

抽出した各年の薬効別後発医薬品と、それに対応する先発医薬品の2000年度から2010年度までの毎年の数量の合計を算出した。次に、評価を行う2003～2008年度の前年度までの2年間を政策前、当該年度を含む2年間を政策後とし、各2年間での数量伸び率を算出した。この時、政策前、政策後の初年度の数量を1とし、最終年度の数量伸び率を算出した。

例えば、2005年度政策評価を行う場合、政策前の期間は2002～2004年度、政策後の期間は2005～2007年度の各2年間を用いる。具体的な政策前後の数量伸び率を求める計算式を次に示す。

2005年度政策前伸び率

= 2004年度の数量 / 2002年度の数量 (%)

2005年度政策後伸び率

= 2007年度の数量 / 2005年度の数量 (%)

尚、サンプル数が10に満たない薬効群については、算出結果の信頼性が十分に確保できないと判断して、分析からは除外した。

2003～2008年度に導入された政策の効果

表3に2003年度から2008年度に導入された政策の総合的な効果についてのDID回帰分析結果を示す。

政策前の数量伸び率 (%) は、2000～2002年度まで2年間の数量伸び率 (%)、政策後は、2008～2010年度まで2年間の数量伸び率 (%) を用いた。

先発医薬品（長期収載品）、後発医薬品の政策前数量平均伸び率はそれぞれ、97.1%、110.6%、政策後数量平均伸び率はそれぞれ、92.4%、120.3% だった。

表3. 2003～2008年度総合的政策DID回帰分析

03-08total政策計	効果	標準誤差	t 値	P 値
03-08政策前後	-1.81	3.54	-0.51	0.610
後発医薬品	13.06	3.50	3.73	0.000
政策効果	15.24	4.95	3.08	0.002
薬効群	yes			
発売年別群	yes			
定数項	97.43	9.86	9.88	0.000

出所：©2012 IMS Japan. JPMより作成(転写・複製禁止)。

表4の政策効果 (β_3 : DID推定値) より、2003～2008年度に行われた後発医薬品促進政策の総合的な効果は、後発医薬品の数量伸び率に対して、統計的に有意に (P=0.002)、15.24%ポイントの促進効果をもたらした事が判明した。

2003～2008年度毎 DID 回帰分析の結果

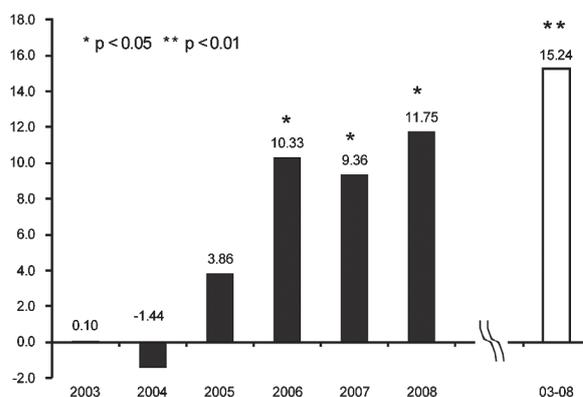
2003年度から2005年度までの各年度毎の政策には、後発医薬品促進に対して有意な数量伸び率は認められなかった。

2006年度については、政策効果 (DID推定値) 10.3%ポイントと統計的に有意な促進効果が認められた (P=0.026)。

また、2007年度についても、P=0.035と統計的に有意な9.35%ポイントの促進効果が、2008年度にも統計的に有意な11.74%ポイントの促進効果が認められた (P=0.021)。(表4参照)

図1に、2003～2008年度の各年度と、2003～2008年度の政策効果を総合した DID 推定値を示す。

図1. 2003～2008年度 DID 推定値推移



出所：表3に同じ。

表4. 2003～2008年度毎 DID 回帰分析

	効果	標準誤差	t 値	P 値
2003政策前後	0.49	2.74	0.18	0.859
後発医薬品	13.00	2.71	4.79	0.000
政策効果	0.10	3.83	0.03	0.980
薬効群	yes			
発売年別群	yes			
定数項	92.93	7.63	12.17	0.000
2004政策前後	2.21	2.69	0.82	0.411
後発医薬品	18.57	2.66	6.98	0.000
政策効果	-1.45	3.76	-0.38	0.701
薬効群	yes			
発売年別群	yes			
定数項	87.90	7.49	11.73	0.000
2005政策前後	0.88	2.35	0.37	0.710
後発医薬品	12.85	2.33	5.51	0.000
政策効果	3.86	3.29	1.17	0.242
薬効群	yes			
発売年別群	yes			
定数項	90.42	6.56	13.78	0.000
2006政策前後	-3.14	3.30	-0.95	0.342
後発医薬品	13.24	3.27	4.05	0.000
政策効果	10.33	4.61	2.24	0.026
薬効群	yes			
発売年別群	yes			
定数項	96.35	9.19	10.48	0.000
2007政策前後	-3.78	3.14	-1.21	0.230
後発医薬品	17.31	3.11	5.57	0.000
政策効果	9.36	4.39	2.13	0.035
薬効群	yes			
発売年別群	yes			
定数項	101.08	8.75	11.55	0.000
2008政策前後	-1.22	3.59	-0.34	0.735
後発医薬品	16.89	3.56	4.75	0.000
政策効果	11.75	5.02	2.34	0.021
薬効群	yes			
発売年別群	yes			
定数項	101.87	10.01	10.18	0.000

出所：表3に同じ。

まとめと今後について

2003年度のDPC導入を皮切りに、2008年度までに行われた政策全体の総合的な後発医薬品促進効果については、統計的に有意な約15%ポイント

の影響が認められた。政策とは無関係な、後発医薬品の自然な数量伸び率は約13%ポイントだった。

このことから、2003～2008年度の政策前後の期間を比較した場合の、後発医薬品数量シェア増加分の半分以上が、一連の促進政策の効果によってもたらされたと推測される。

単年度の分析で、統計的に有意な後発医薬品促進効果を認めた2006年度と2008年度には、処方箋様式の変更が、2007年度には「後発医薬品の安心使用促進プログラム」が施行されている。

各年度に施行されたこれらの政策が、その年度に有意な影響をもたらした直接の要因となったかは明確にできなかったものの、処方箋様式の変更については、単に様式を変更しただけにとどまるのではなく、医師の処方権に対する薬剤師の代替調剤権を認めた非常に大きな変化を伴う政策であったと考えている。

更には、2010年4月に、後発医薬品への代替調剤を後押しするような、後発医薬品調剤体制加算制度が導入された。施行されてから十分な時間が経過しておらず、今回の分析では取り上げる事が出来なかったが、こうした政策の影響も後発医薬品使用促進を後押しするのではないかと考えている。

最後に、今回は詳細な検討を加えられなかった2003年度に導入となったDPCの影響について、本分析では2年後の2005年度でも有意な後発医薬品促進効果を市場に与えていない。施行当初は、対象となる医療機関が大学病院などの特定機能病院だけで、外来を含まない入院患者に限定されていたため、速やかな促進効果が発現しなかったと推測される。

ただし、2008年度には、全病床数の50%をカバーするまでに制度が深化しており、有意差を認めた2006年度以降のDID推定値に影響を与えている可能性も考えられる。DPCの後発医薬品数量伸び率に及ぼす影響について、機会を改めて検証する必要性を感じている。

国内承認新薬にみる外国臨床試験データの使用状況

医薬産業政策研究所 主任研究員 源田浩一

医薬品開発のグローバル化が進む中で、新GCPが施行された1997年から現在に至るまでに、外国臨床データの受け入れについて2つの大きな動きがあった。1つ目は、ICH¹⁾において、医薬品の作用に与える民族的要因の影響を科学的に評価し、外国臨床試験データの利用を促進するための方策が合意され、1998年8月に「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」が厚生労働省から通知されたことである。製薬企業はこの通知に基づいて「ブリッジング」という手法を取ることが可能になった。2つ目は、医薬品医療機器総合機構（以後、PMDA）における対面助言等の国際共同治験に関する知見がまとめられ2007年9月に「国際共同治験に関する基本的考え方」が厚生労働省から通知されたことである。国内外で同時に治験を行う「国際共同治験」という手法を使えば、理論的には国内外で同時に治験が終了し、同時に承認申請を行うことが可能となる。

製薬企業は治験を実施する国や地域の選択肢が増えたが、そのような状況において国内の新薬（新有効成分含有医薬品、以後 NME）の承認申請で外国臨床データがどれくらい使用されているかを、臨床試験数と症例数を国内、外国別に調査し、申請企業等による相違があるか分析することを目的とした。

調査対象、調査方法

公表されているPMDAのHP「医療用医薬品の承認審査情報」²⁾に基づいて2006年から2011年の医薬品部会で審議、承認されたNME184品目を対象とし、承認申請時に評価資料（参考資料は含まない）とされた臨床試験数と症例数（安全性評価対象例）を分析した。

NMEのフェーズⅠからフェーズⅢの2,630試験（国内1,021試験、外国1,588試験、国内外国共同21試験）の試験数と560,000例を超える症例数を集計した³⁾。なお、比較のため当研究所で過去に調査した試験数（2000～2005年⁴⁾、144品目）を併せて記載している。

承認品目数からみた外国データの使用状況

図1は2000年から2011年までに承認されたNMEの承認申請における国内試験及び外国試験を評価資料として使用した品目数と、外国試験を使用した品目の比率を示している。

2000年から国内試験のみを使用した承認品目数が減少傾向にあったが、2007～2011年では7品目から11品目が、国内試験のみで承認を取得している。外国試験を使用した品目数の比率は今回の調査の2006～2011年では更に増加しており、68%から78%の間の高い比率を堅持している。

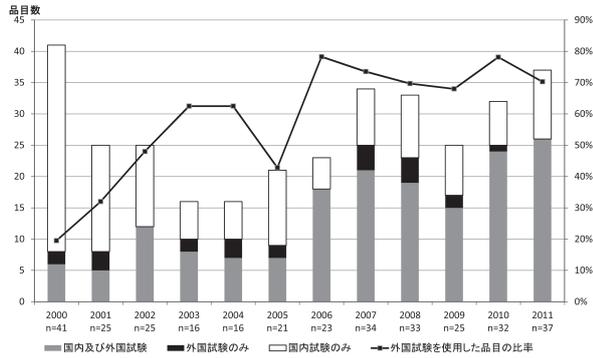
1) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：日米EU医薬品規制調和国際会議の略称。医薬品開発の迅速化、効率化を目指して、承認申請の際に要求される資料の調和（共通化）を目的とする会議のこと。

2) PMDA 医療用医薬品の承認審査情報：<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>

3) 承認取得のための臨床試験が行われていない承認品目が2008年、2010年、2011年に1品目ずつあり、集計から除外した。

4) 医薬産業政策研究所、「国内承認申請資料にみる臨床データパッケージの特徴」政策研ニュース No.19（2006年2月）

図1 国内及び外国試験を使用した NME 承認品目数と外国試験を使用した品目の比率



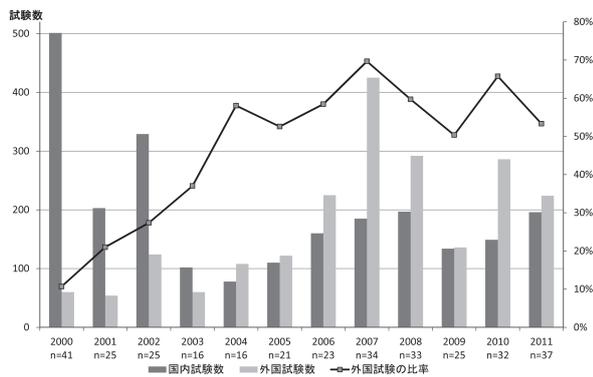
出所：薬務公報、PMDA ホームページより作成。

臨床試験数からみた外国データの使用状況

図2は2000年から2011年までに承認されたNMEの承認申請資料における国内及び外国試験の試験数と、内資系及び外資系企業の総試験数に占める外国試験数の比率を示している。

2000～2003年までは国内試験のほうが外国試験より多かったが、2004年以後は外国試験のほうが国内試験を上回っている。総試験数に占める外国試験の比率は2000年から上昇し、2004年に58%となってからその後は50%から70%の間を推移している。

図2 NME 承認申請資料における国内及び外国試験数と総試験数に占める外国試験の比率



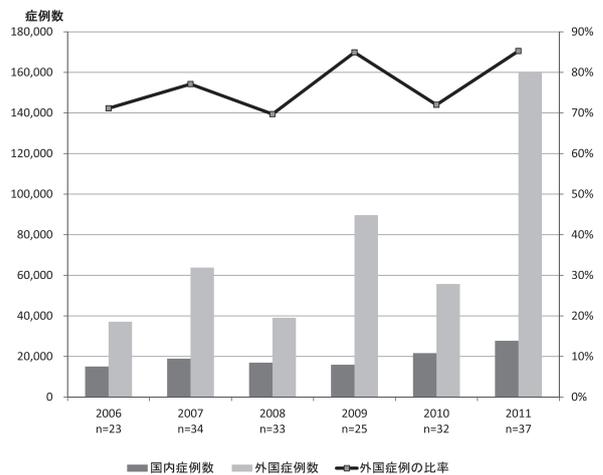
出所：PMDA ホームページより作成。

症例数からみた外国データの使用状況

図3は2006年から2011年までに承認されたNMEの承認申請資料における国内及び外国症例数と、総症例数に占める外国症例の比率を示している。

外国症例数は1試験で10,000例を超えるものが5試験（5品目）あった。いずれも外資系企業が実施した臨床試験であり、2009年の2試験の合計で約56,000例⁵⁾、2011年の3試験の合計で約93,000例⁶⁾とこの2年間に集中している。2006～2011年の総症例数に占める外国症例数の比率は71%から85%の間を推移している。

図3 NME 承認申請資料における国内及び外国症例数と総症例数に占める外国症例の比率



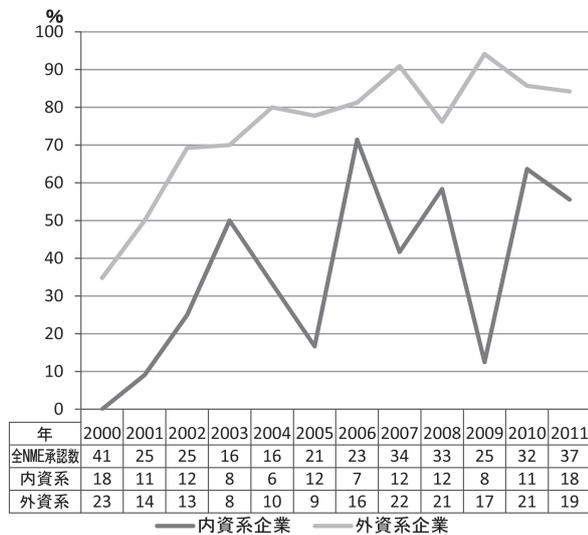
出所：図2に同じ。

- 5) 「サーバリックス」：組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）
「プレベナー」：沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
- 6) 「ガーダシル」：組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）
「ロタリックス」：経口弱毒性生ヒトロタウイルスワクチン
「プラザキサ」：ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩

内資系及び外資系企業の外国データ使用状況

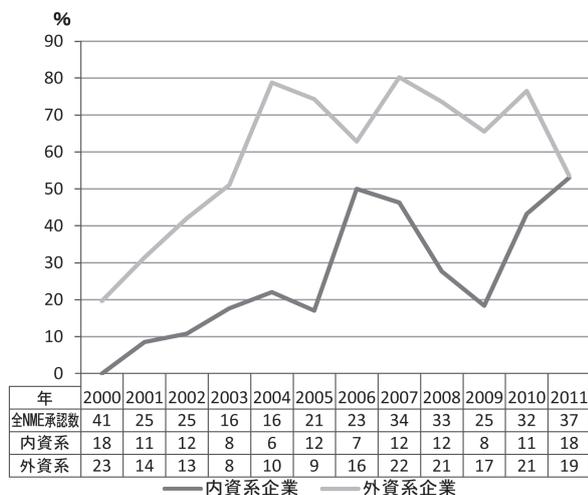
図4は2000年から2011年までに承認された内資系及び外資系企業の外国試験を使用したNME承認品目の比率、図5は2000年から2011年までに承認された内資系及び外資系企業のNMEの承認申請における総試験数に占める外国試験の比率、図6は2006年から2011年までに承認された内資系及び外資系企業のNMEの承認申請における総症例数に占める外国症例の比率を示している。

図4 内資系及び外資系企業の外国試験を使用したNME承認品目の比率



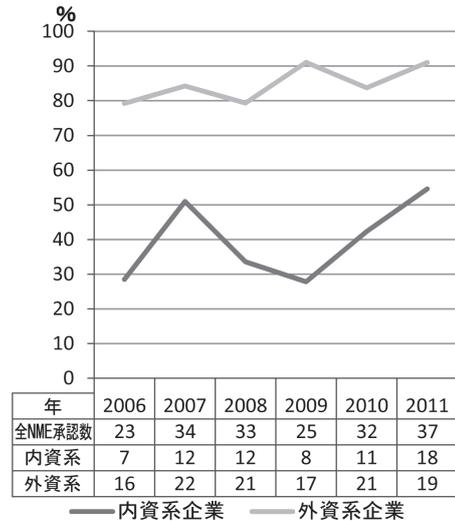
出所：図2に同じ。

図5 内資系及び外資系企業の総試験数に占める外国試験の比率



出所：図2に同じ。

図6 内資系及び外資系企業の総症例数に占める外国症例の比率



出所：図2に同じ。

内資系及び外資系企業の外国試験を使用した品目の比率、外国試験数及び外国症例数は前回の調査2000～2005年では増加、今回の調査2006～2011年では横ばいの傾向となっている。ただし内資系と外資系企業ではその比率が異なっており、集計した年によって若干のバラツキがあるものの、外国データの使用状況は外資系企業が内資系企業の比率を20～40%程度上回っている。

まとめ

NMEの承認申請における外国試験の使用状況は2000～2005年頃にかけて増加、2006年頃から2011年まではほぼ横ばいの傾向があった。内資系、外資系企業に分けた場合でも同様の傾向を示した。ただし、2009～2011年の内資系企業に限れば外国試験と外国症例の比率が増加しており、今後ともこの傾向は続くものと思われる。このような状況において、製薬企業は効率的な臨床開発を行うため、治験の実施国や地域にとらわれず、より優れた臨床開発計画をたてることで益々重要になっていくと考える。また、最適な選択と判断のもとで、世界同時承認の新薬が増加していくことが期待される。

世界売上上位100品目を対象にした上市期間

医薬産業政策研究所 研究員 大久保昌美

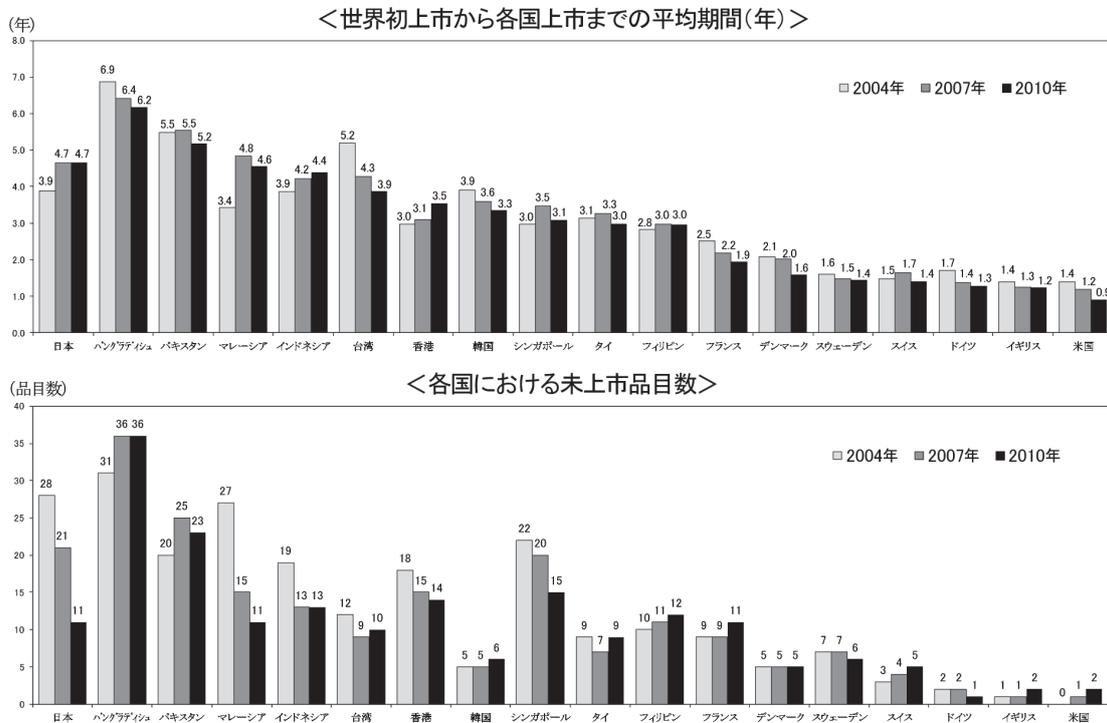
世界的に広く使用され、需要が高いといえる世界売上上位100品目を対象に、医薬品のアクセス状況を国別に比較する。

図1は、2010年世界売上上位100品目のうち、1981年以前に世界で初上市されたため、データが揃わない品目や同一成分の重複および検査試薬を除いた92品目を対象として、先進国およびアジア各国で、世界初上市から各国上市までの平均期間

と未上市品目数をみたものである。

2007年の調査¹⁾では、世界初上市時期の早い品目が各国に上市されることにより、上市までの平均期間が長くなることが示された。特に日本でその影響が大きかったことが分析されていたが、今回実施した2010年の調査では、多くの国で平均期間が短縮されている中で、日本においては、未上市品目数は前回同様に少なくなっているものの、

図1 世界初上市から各国上市までの平均期間と未上市品目数
(2004年/2007年/2010年売上上位品目)



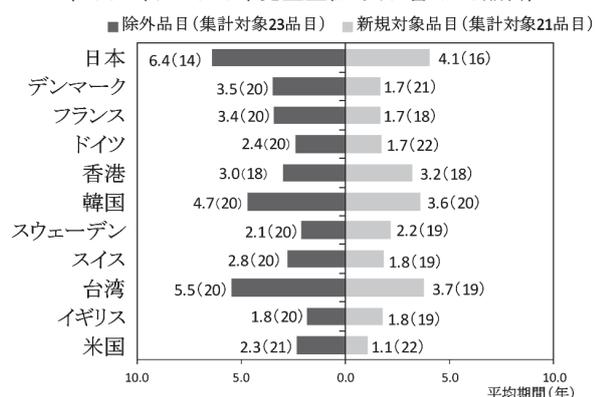
注1：2004年対象88品目、2007年対象90品目、2010年対象92品目。

注2：バングラディッシュ、パキスタン、マレーシア、シンガポール、タイ、フィリピンの2007年数値については、過去調査データをもとに再集計している。

出所：©2012 IMS Health, IMS LifeCycle・IMS WorldReview をもとに作成（転写・複製禁止）。

1) 医薬産業政策研究所、「2007年売上上位品目からみた医薬品アクセス-未上市品目の分析とドラッグラグ-」政策研ニュース No.25 (2008年7月)。

図2 世界初上市から各国²⁾ 上市までの平均期間
(2007年/2010年売上上位 入れ替り25品目)



注：括弧内の数値は、対象のうち、各国で上市されている品目数（各国ごとの集計対象品目数）
出所：図1に同じ。

平均期間の差はほとんど見られなかった。

対象品目についてみてみると、2010年の売上上位100品目では、2007年売上上位100品目と25品目が入れ替わっており、データの不揃いや重複等を反映すると、2007年の集計対象より23品目が除外され、2010年では21品目が新たな集計対象となる。除外対象品目と新規対象品目別に各国²⁾ 上市までの平均期間を比較すると（図2）、多くの国で除外対象品目の平均期間は長く、新規対象品目の平均期間は短くなっている。

これは、除外対象品目のうち、半数以上の15品目が1995年以前に世界で初上市された品目であるのに対し、新規対象品目の世界初上市年は、1995年以前が2品目、1996～2000年が10品目、2001～2006年が11品目と、ここ15年以内に世界で初上市された品目に置き換わっていたことが影響している。特に日本については、上市されるまでに10年近くの期間を要した品目が、除外対象品目の中では4品目であったが、新規対象品目では1品目と少なかったため、その差が大きくなっている。

次に、未上市品が上市することによる各国上市までの平均期間に与える影響を見てみた。表1は、2007年売上上位100品目と、2010年売上上位品目で共通している75品目（うち集計対象69品目）のな

表1 世界初上市から各国²⁾ 上市までの平均期間
(2007年/2010年共通対象品目うち2008年以降上市品)

	平均期間 (年)	上市数
日本	7.9	10
香港	15.5	2
台湾	4.9	2
ドイツ	5.9	1
韓国	4.7	1
デンマーク	—	0
フランス	—	0
スウェーデン	—	0
スイス	—	0
イギリス	—	0
米国	—	0

出所：図1に同じ。

かで、前回調査時（2008年4月）以降に上市された品目の上市品目数と平均期間を示したものである。日本の上市数は10品目と多く、その平均期間は7.9年であった。次いで香港、台湾でそれぞれ2品目、ドイツ、韓国で1品目であり、その他の先進国については前回調査時に対象の多くが既に上市していたこともあり、今回調査時点では、2008年以降に上市された品目は無かった。

2010年世界売上上位100品目を対象にした調査を2007年調査結果と比較した際は、世界で早くから上市されていた品目が、比較的近年に世界で初上市された品目に置き換わったことによる期間短縮の効果が大きく、多くの国で平均期間が短くなっていた。香港、インドネシアなど、一部の国では平均期間が長くなっているが、香港については、世界初上市が早い2品目がこの3年の間に上市したことによる期間拡大の効果が大きかったためと思われる。日本については、対象品目の入れ替わり効果で、期間が0.48年短縮された一方、未上市品の上市効果により0.46年拡大された結果、2007年時の4.7年（4.68年）から0.02年短縮され、4.7年（4.66年）となり、前回調査時とほぼ同様の平均期間となった。

2) ここでは、2007年調査時対象と同様の国（先進国およびアジア地域のうち韓国、台湾、香港）を対象にしている。

主要基礎・臨床医学論文掲載数の国際比較

医薬産業政策研究所 統括研究員 辰巳邦彦

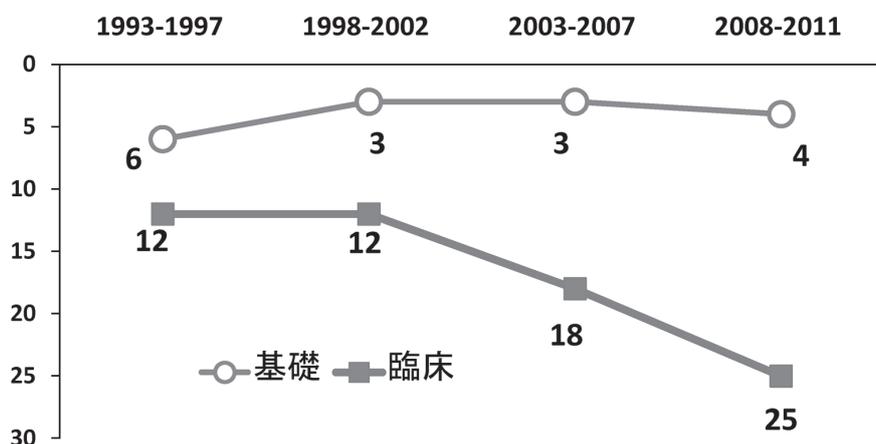
インパクトファクターの高い基礎研究雑誌 (Nature Medicine, Cell, J Exp Med) と臨床研究雑誌 (New Engl J Med, Lancet, JAMA) の2008年から2011年の4年間に掲載された国別原著論文数を集計した (表1)。

2003年から2007年までの5年間の結果¹⁾と比較すると、基礎論文数の上位順位に、大きな変動は認められなかったが、シンガポールが25位から18位に順位を上げ、ポルトガル、ハンガリーとインドが25位以内にランクインしている。臨床論文数

についても、2003年から2007年間に比べ、上位国に大きな変化は無かったが、インドが7ランク、南アフリカが6ランク上昇している。一方、日本は、前回の18位から25位と大きく順位を下げる結果となっている。

今回の集計結果は、日本の主要基礎研究論文数は世界トップレベルを堅持しているものの、主要臨床研究論文数の国際順位は、依然として低下傾向にあることを示している (図1)。

図1 基礎及び臨床論文数における日本の国際順位の推移



注：1993-1997、1998-2002、2003-2007の国際順位は政策研ニュース No.25¹⁾による。
出所：Web of ScienceSM (トムソン・ロイター) をもとに作成 (2012年1月23日現在)。

1) 医薬産業政策研究所、「わが国における臨床医学研究の現状と国際比較」政策研ニュース No.25 (2008年7月) 参照。

表1-1 国別の主要基礎研究論文数

主要基礎論文数 (2008-2011)						主要基礎論文数 (2003-2007)		
順位	雑誌名	Nature Medicine	Cell	J Exp Med	総数	順位	国名	総数
	国名	掲載数	掲載数	掲載数			国名	
1	米国	440	944	627	2,011	1	米国	2,674
2	ドイツ	94	149	143	386	2	ドイツ	442
3	イングランド	60	121	103	284	3	日本	369
4	日本	59	88	119	266	4	イングランド	314
5	フランス	47	79	104	230	5	フランス	269
6	カナダ	56	60	54	170	6	カナダ	204
7	スイス	29	57	64	150	7	スイス	166
8	オランダ	33	47	51	131	8	イタリア	155
9	イタリア	35	43	52	130	9	オランダ	127
10	オーストラリア	20	26	47	93	10	オーストラリア	120
11	中国	17	40	24	81	11	スウェーデン	85
12	スウェーデン	23	23	26	72	12	オーストリア	67
13	ベルギー	21	17	33	71	13	中国	53
14	スペイン	15	24	25	64	14	スペイン	53
15	オーストリア	10	28	12	50	15	ベルギー	49
16	スコットランド	7	19	17	43	16	イスラエル	47
16	イスラエル	5	23	15	43	17	スコットランド	47
18	シンガポール	7	15	10	32	18	韓国	39
18	韓国	8	14	10	32	19	デンマーク	28
20	デンマーク	9	12	5	26	20	フィンランド	20
21	台湾	5	9	5	19	21	ブラジル	19
22	ポルトガル	4	7	7	18	22	ノルウェー	19
23	フィンランド	6	6	4	16	23	台湾	16
24	ブラジル	4	5	4	13	24	アイルランド	14
24	ハンガリー	2	5	6	13	25	シンガポール	14
24	インド	2	8	3	13			

注：論文著者の全ての国籍を集計しているため、国別の論文数には重複がある。
出所：Web of ScienceSM（トムソン・ロイター）をもとに作成（2012年1月23日現在）。

表1-2 国別の主要臨床研究論文数

主要臨床論文数 (2008-2011)						主要臨床論文数 (2003-2007)		
順位	雑誌名	New Engl J Med	Lancet	JAMA	総数	順位	国名	総数
	国名	掲載数	掲載数	掲載数			国名	
1	米国	956	505	644	2,105	1	米国	2,677
2	イングランド	203	420	62	685	2	イングランド	873
3	カナダ	192	137	106	435	3	カナダ	462
4	ドイツ	169	128	38	335	4	ドイツ	343
5	フランス	151	119	43	313	5	フランス	300
6	オランダ	114	107	53	274	6	オランダ	294
7	オーストラリア	87	114	31	232	7	イタリア	279
8	イタリア	110	80	37	227	8	オーストラリア	260
9	スイス	53	151	22	226	9	スイス	252
10	ベルギー	71	75	19	165	10	ベルギー	177
11	スウェーデン	69	65	22	156	11	スウェーデン	166
12	スコットランド	54	79	7	140	12	スコットランド	145
13	デンマーク	54	60	17	131	13	スペイン	141
14	スペイン	57	50	15	122	14	デンマーク	135
15	南アフリカ	30	69	8	107	15	中国	102
16	中国	36	50	11	97	16	ノルウェー	86
17	ブラジル	34	51	9	94	17	フィンランド	79
18	インド	28	55	5	88	18	日本	74
19	ポーランド	39	34	6	79	19	ブラジル	67
20	フィンランド	33	39	3	75	19	ニュージーランド	67
21	ノルウェー	30	27	16	73	21	南アフリカ	61
22	イスラエル	32	21	6	59	22	ポーランド	60
22	アルゼンチン	27	20	12	59	23	オーストリア	57
24	オーストリア	34	17	7	58	24	イスラエル	51
25	日本	21	28	6	55	25	インド	47

注・出所：表1-1と同じ。

主な活動状況 (2011年11月～2012年2月)

11月 1日	政策研ニュース No.34発行	
12月 3日	学会発表	「新薬の臨床開発と承認審査期間－グローバル開発品目が増加しつつある2010年調査結果を踏まえて－」 医薬産業政策研究所 福島達也主任研究員 第32回 日本臨床薬理学会年会 (12月1日～3日)
15日	政策研 研究戦略会議	
19日	講演	「60疾患の治療満足度、薬剤貢献度別にみた新薬の開発・承認状況」 医薬産業政策研究所 江口武志主任研究員 (平成23年度厚生労働科学研究費補助金 政策創薬総合研究事業 第1回ヒューマンサイエンス調査報告発表会にて)
2月 9日	講演	「医療機関、CRAのパフォーマンスおよび治験費用の実態調査－アジア主要地域との比較－」 医薬産業政策研究所 福島達也前主任研究員 (日本CRO協会 懇談会にて)

レポート・論文紹介 (2011年11月～)

日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績－2000～2010年承認品目－

(リサーチペーパー・シリーズ No.51)

医薬産業政策研究所 主任研究員

福島達也

東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座 准教授 小野俊介

2011年11月

製薬産業の国際競争力と税制

(国際医薬品情報 通巻第953号)

医薬産業政策研究所 首席研究員 長澤 優

2012年01月

OPIRメンバー紹介

OPIRに新メンバーが加わりましたので、以下に紹介します。

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

〈2012年2月1日より〉

- ① 長谷藤 信五（主任研究員）
- ② 東京薬科大学薬剤学教室修士課程修了
- ③ ファイザー株式会社
- ④ 1993年、感染症領域のCRAとしてファイザー株式会社に入社しました。その後、循環器、泌尿器科、精神科領域を担当し、Lead CRAとして抗真菌剤を、CRA ManagerとしてPhase1（健常人）と抗がん剤領域経験しました。直近では、肺がんと消化器がん領域の治験実施部門のラインマネージャーをしていました。1998年に開発本社があるコネチカット州のグロトンで半年間治験実施の現場を見て

きました。また、2005年には製薬協のアジア視察団でアジア5カ国の治験実施の現場を見させてもらうことができました。最近は国際共同治験も増え（特に抗がん剤領域）、日本の治験の質、スピード、コストが今まで以上に海外に曝されることになり、数値でシビアに評価されるようになったと感じています。日本の治験のパフォーマンスを国際的に競争力のあるものにしていくには、より効率的に治験を実施していく必要があります。病気で苦しんでいる患者さんに良い薬を早く届けるために政策研での活動を通して少しでも貢献できればと思います。

日本製薬工業協会
医薬産業政策研究所
OPIR

Office of Pharmaceutical Industry Research

政策研ニュース

2012年3月発行

〒103-0023

東京都中央区日本橋本町3-4-1

トリエ日本橋ビル5階

TEL 03-5200-2681

FAX 03-5200-2684

MAIL opir-sp@jpma.or.jp

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

無断転載を禁ずる