

政策研ニュース No.37

OPIR Views and Actions

2012年11月

目次

Points of View

Patient Reported Outcome と新薬開発

－患者による直接評価に焦点をあてた新薬の臨床評価－

医薬産業政策研究所 首席研究員 小林 和道…… 1

「顧みられない疾病」の研究開発資金の現状と課題

医薬産業政策研究所 主任研究員 吉田 一郎…… 9

個別化医療の基盤となる国際プロジェクト

医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明……17

RNAi 医薬品開発への取り組み

医薬産業政策研究所 前主任研究員 濱島 仁……24

医薬品と寿命 －上市年数、疾患領域別の分析－

医薬産業政策研究所 客員研究員 西村 淳一……30

後発医薬品使用促進政策の効果 －処方箋様式変更に伴う代替調剤の影響－

医薬産業政策研究所 主任研究員 玉石 仁……35

製薬企業の損益構造にみる法人税政策と企業行動

医薬産業政策研究所 統括研究員 長澤 優……39

目で見える製薬産業

国内新薬における創出企業の国籍と治験実施国

医薬産業政策研究所 主任研究員 源田 浩一……44

医薬品市場における日本の製薬企業の存在感

医薬産業政策研究所 主任研究員 林 邦彦……47

政策研だより

主な活動状況（2012年7月～2012年10月）、レポート・論文紹介（2012年7月～）……51

Patient Reported Outcome と新薬開発 —患者による直接評価に焦点をあてた新薬の臨床評価—

医薬産業政策研究所 首席研究員 小林和道

「あなたがこの治験に参加すれば、あなた自身によってこの新薬が役に立つものかどうか評価していただくことになります。」

今後、医師が治験に参加した患者に説明を行う際に、このような会話が聞かれるようになるかもしれない。これは、医師が判定する従来の臨床評価とは異なり、(医師の判断を介さず)患者自身により直接新薬の有効性あるいは有用性を評価するという考え方で、Patient Reported Outcome (PRO: 邦訳では「患者報告アウトカム」と訳される)と呼ばれている。日本ではまだなじみの少ない PRO という概念は、欧米を中心に話題に上がることが多くなっており、近年、「新薬の価値評価」に大きな役割を担うという動きが明確になってきている(「解説」参照)。

今回、新薬開発における PRO の利用並びにその背景にある Patient-Centered Research に関する最近の状況について、概略を報告する。

臨床アウトカムの分類¹⁾と PRO の定義

臨床アウトカムは入手元別に4つに分類される。

1. 患者報告アウトカム (PRO)
2. 介護者が評価したアウトカム
3. 医療者が評価したアウトカム
4. 生理学的アウトカム(HbA1c、呼吸機能など)

歴史的に、医薬品の臨床評価では、3と4が用

いられることが多く、特に4の生理学的アウトカムは、現時点では信頼性の高い“客観的指標”と称して多くの評価で用いられている。

PRO という用語が国際的に使われだしたのは2001年と比較的新しく、その定義は、「臨床医などによる患者の回答の修正または解釈を介さない、患者の健康状態に関する患者から直接得られた報告に基づく測定」とされている²⁾。

臨床試験におけるエンドポイント³⁾と医薬品評価

1980年代および1990年代の日本では、「全般改善度」「有用度」といった医師による主観的評価が頻繁に用いられていた。その後、臨床評価に、精密性や再現性が求められるようになり、医師の主観ではなく、客観的な評価方法を主要なエンドポイントとして予めプロトコールに明記することが求められるようになった。ICH (International Conference on Harmonization: 日米欧医薬品規制調和会議)の議論の中でも臨床試験における一般指針 (E8) がまとめられ、「主要なエンドポイントは臨床上意味のある効果を反映すべき」「サロゲートエンドポイント⁴⁾を用いる場合の留意事項」などが記載されており、可能な限り、客観的評価に基づく反応変数をエンドポイントとすることが求められた。

特に米国において、臨床試験成績において、臨

1) ISPOR Book of Terms「ヘルスケアサイエンスのための医薬経済学用語集」参照

2) FDA のガイダンスに記載された定義を参照した。EMA のガイダンスにも PRO に関し同様の定義が記載されている。

3) 臨床試験における「エンドポイント」とは、治験薬の有効性、安全性、有用性など試験の目的に則した評価項目

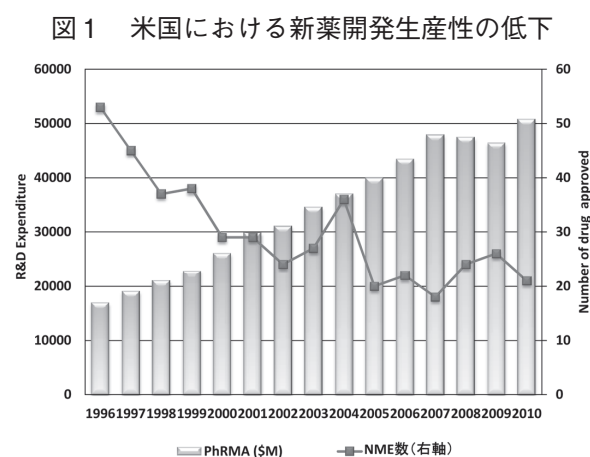
4) サロゲートエンドポイントとは、医療上意味のある「True endpoint (真のエンドポイント)」の証明が臨床試験において困難な場合、その代替となりうるエンドポイントのこと。代替エンドポイントと訳される場合が多い。

床上の意義 (Clinical meaningful) をできるだけ反映した評価項目の設定がさらに強く求められ、疾患を観察して得られる Sign (兆候) の一つが改善されたことが、患者にとってどのような意義を持つかが問われるようになった。この流れの中で、「客観的な評価であれば新薬の評価として信頼性が高い」といった考え方がむしろ幻想であり、患者の主観を評価ツールとした場合であっても、患者の症状や QOL に相関の高い質問内容において、信頼性、妥当性 (内容の妥当性と構成概念の妥当性)、変化検出能力を確認することで新薬の臨床評価に利用することができるという理解が高まった。一方で、治療方針を決定する上において、医師の一方的な考え方を踏襲するだけではなく、患者が自分自身の治療方針決定に積極的に関与するといった患者参加型医療が進み、新薬の評価においても、患者にとっての真のベネフィットが何かを活かすといった動きが出てきている (「解説」参照)。

こういった背景から、患者を中心に据えた質の高い臨床評価の在り方について、頻繁に話し合われるようになり、PROが臨床評価方法として注目されるに至った。

Patient-centered 概念の浸透と Patient Reported Outcome (PRO)

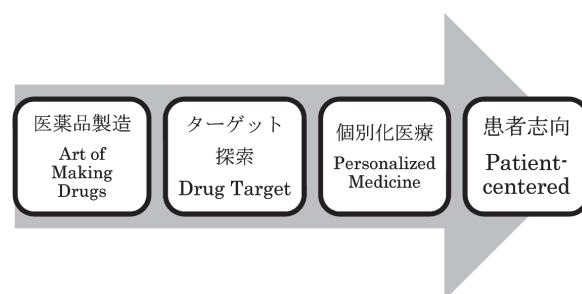
上記のような流れと並行して、米国 FDA と欧州 EMA が真剣になって頭を悩ませたのが、「新薬開発の停滞」である (図 1)。欧米の製薬産業も新



薬開発の生産性低下は問題視しており、欧米において産官が共通して抱いた危機感であった。

米国では、FDAが新薬創出の生産性低下に対する対応策として、Critical Path Opportunities List (March 2006) を作成し、この対応に乗り出し、欧州でも、IMI (Innovative Medicine Initiative) が Scientific Research Agendaを作成し、イノベーションな新薬開発の促進策に乗り出している。これらはいずれも、「医薬品開発は患者ニーズに集中し、患者から有効性・安全性に関する情報を直接得ること」の重要性を主張しており、米国、欧州で共通の方向性を示していると言える。IMI は、2011年改訂の Research Agenda 文書で、医薬品開発におけるキーワードの変遷を示しており、この中で、20世紀前半は“製造と品質”、後半は“新薬のターゲット探索”、この10年はコンパニオン診断を含めた“個別化医療”が重要視されているとしており、この次の10年は“患者に焦点をあてた評価”が注目されると予想している (図 2)。

図 2 医薬品開発におけるキーワードの変遷



注：IMI Scientific Research Agenda Revision 2011の「3.3.2 The Patient in the Focus of Research」を図式化

米国の状況

FDAでは、新薬開発の効率化と患者への早期アクセス、また、米国の医薬品産業がリーディング産業としての地位向上に向け、一連の新薬開発促進に対する対応策を出しており、その一つの方向性として、Patient-Focused Drug Development、PRO といった患者に焦点を当てる動きが活発化している。こういった中で、患者にとっての優先事項に注目した臨床評価項目の必要性や患者志向アウトカム研究など様々な関連課題が議論されるに至っている。

Patient Reported Outcome (PRO)

PRO は、被験者の症状や QOL に関して、自分自身で判定し、その結果に治験医をはじめ他の者が一切介在しないという評価方法である。対象となる疾患は、患者自身の症状や印象の変化が重要な疾患であり、すべての疾患が該当するものではない。また、患者の印象度を単に計測するだけで、あるいは印象度を聞くだけで PRO と称して臨床評価に用いられるケースも見られるが、臨床試験のエンドポイントとして用いるためには、評価項目、質問方法、結果の重みづけなどが検証される必要がある（このプロセスを PRO ツールのバリデーションと呼んでいる）。新規 PRO ツールのバリデーションを計画・評価するためには疾患を熟知した臨床医に加え、臨床心理士の協力が重要になる。

近年、PROが頻繁に議論されるようになった背景をまとめると以下のような要因が考えられる。

1) 臨床的意義の証明

新薬の臨床評価の中で臨床的意義を直接求める手段として、患者の症状、中でも患者自身の主観的な症状を捕えることが注目されるようになった。

2) ツール評価技術の進歩

主観的な患者による評価のためのツールに対し、信頼性、妥当性を保証する方法論が進歩してきた。

3) 患者参加型医療推進

医療の場において患者の積極的な参加に対する意識が成熟されつつあり、患者が自分自身の治療のための薬剤をはじめ治療方針への選択に関わるケースが増えてきた。これに伴い、患者個々によって求める医療の方向性（たとえば癌治療における延命と緩和、どちらを重視するか）が様々で、選択に伴う情報提示が求められるようになった。

4) 新薬開発の振興

世界的にも新薬シーズが減りつつある中、新たな側面を持つ評価の登場は、新薬とし

てのベネフィットを付加することで従来の評価であればドロップアウトするような新薬であっても価値を示すことができる可能性が出る。

PRO を新薬評価の主要な判定に用いず、死亡率、再入院率に代表される、いわゆるハードエンドポイントを主要評価とする場合であっても、同時に PRO も評価することで医療に提供できる情報の幅が広がる。現代のPersonalized Medicineを機能的な個別化医療と表現するならば、PRO評価の情報は、患者主導型個別化医療をもたらすと言えるかもしれない。

Sign and Symptom（兆候と症状）の改善と新薬のベネフィット

FDAでは、1990年代後半より、新薬の審査基準として、“Live Longer” , “Feel Better” の2つの評価軸を打ち出し、死亡率などのハードエンドポイントの改善か、患者の症状（Symptom）を改善するか、どちらかを証明することが新薬のベネフィットとして必要と説明した。そのどちらも証明できなければ承認されず、両方のエンドポイントを改善すればこれは理想的ではあるが、一方が改善して、もう一方がむしろ悪化している場合の新薬の価値は、ケースバイケースになるとした。この際、“Feel Better” の意味はあくまで患者の症状（Symptom）の改善であり、患者の症状を伴わない兆候（Sign）が有意に改善しても有効性の示唆にすぎず、検証したことにはなりえないと考えられている。これは審査における考え方の原則であり、疾患や背景情報等により取り扱いは異なるが、少なくとも臨床的意義（Clinical Meaningful）は単に検査値などの数値を動かすだけでは不十分で、動いた数字にどんな臨床的意義があるかを高いレベルで証明するか、あるいは、もうひとつの方法として、患者の症状の改善をそのまま評価し、改善したことを証明するかといったことが必要になる。患者による自分自身の治療満足度評価や患者を悩ませている主症状の自己評価は、こういった背景からも重要視されるようになった。

米国政府およびFDAにより出された最近の新薬開発方針関連文書のリストを表1に示す。

さらに、FDAは2011年11月にClinical Trial Outcome Assessment Workshopを開催し、新薬開発時の臨床試験のアウトカム評価に用いられる手法について、産学と共に討論が行われた。アウトカム評価としては、Patient Reported Outcome (PRO)、Clinician Reported Outcome, Observer Reported Outcomeについて、多面的な課題点や留意点があげられ、特に、評価方法を確立する上で、Well-define, Reliable, Interpretable (clinically meaningful)といった点を確保する重要性が議論された。2012年3月には、FDAの方向性を後押しすべくNew England Journal of Medicineにより、「Patient Centered Careとアウトカム」が大きく取り上げられた⁵⁾。また、2012年4月以降もFDA審査担当当局(CDER)によって彼らの方針が続々と発表されている(表2)。

表1 米国における医薬品開発方針関連文書

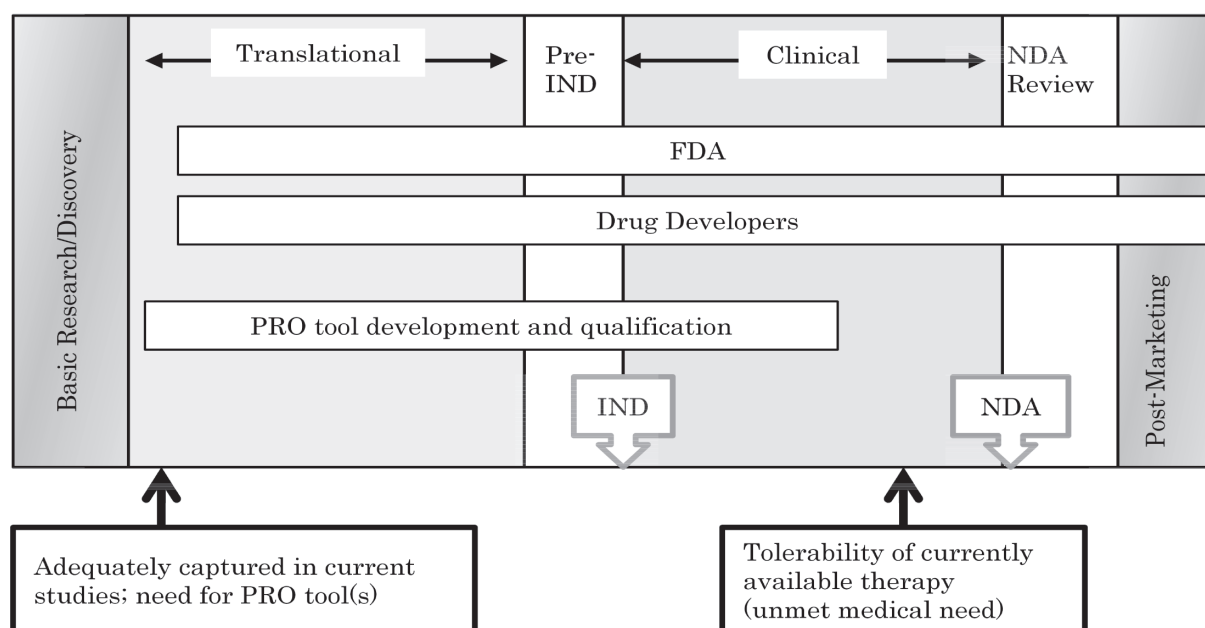
2004年3月	Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medicinal Products
2006年3月	Critical Path Opportunities List
2009年12月	Guidance for Industry : Patient-Reported Outcome Measures ; Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims
2010年3月	Patient Protection and Affordable Care Act of 2010
2010年10月	Advancing Regulatory Science for Public Health
2011年8月	Advancing Regulatory Science at FDA
2011年10月	Driving Biomedical Innovation : Initiatives to Improve Products for Patients

表2 FDAによる患者に焦点を当てた臨床開発に関する発表内容の要約

Integrating Patient Preferences into Benefit-Risk Analysis (2012年4月17日 : DIA Meeting)
CDERのTemple氏によるプレゼンテーション。新薬がリスクに見合ったベネフィットを持つかどうか、集計結果からマクロ的に判断しがちだが、患者毎にリスクとベネフィットの重みも異なっており、クリアな線引きができるものばかりではない。最近の多くの安全性問題事例をあげながら、患者から直接情報を得ることの重要性を説いた。
Context of Use for Clinical Outcome Assessment (2012年4月25日 : FDA/DIA Statistics Forum 2012)
CDERのTemple氏によるプレゼンテーション。PROに関して、バイアスの可能性が懸念されるが、特に、PROが投与前後など一定期間の変動の程度で評価されることは不適切であり、“その時点の状態”を都度評価することが重要としている。また測定に用いるスケールに対して、評価者の恣意が入り込む余地がないか、疾患に重要な要素にFocusしているか、他の要因による影響を受けないかを検討するよう求めている。
Patient-Focused Drug Development (2012年6月20日 : CIRS Workshop)
CDERのMullin氏によるプレゼンテーション。患者は新薬審査の直接利害関係者であり、疾患の重篤性やアンメットニーズに患者視点を体系的に加えていくことは有益である。PDUFA Vでも、審査部門が患者のインプットを得るための活動を支援することになっており、今後、審査部門は患者団体などを招いて年間4回、5年で20回の公開討論を計画している。次の公開討論は10月に予定しており、PROとしてターゲットとなる20疾患のリストを作成しパブリックコメントを受ける予定。FDAと患者とのコラボレーションは、FDA Patient Representative Programを利用して、FDA Advisory Committeeへの参画、審査部門のコンサルタントとしての参画、FDAのMeetingやWorkshopにおいて発表者として参画する、といった形で進められていく。

5) “Goal-Oriented Patient Care-An Alternative Health Outcomes Paradigm” N Eng. J Med 2012, 777

図3 Patient-Focused Drug Development による新規 PRO ツール評価の一例



注：IND：Investigational New Drug Application（米国の治験届）、NDA：New Drug Application（米国新薬承認申請）
出所：2012年6月開催 CIRS Workshop での FDA Dr. Theresa Mullin “Patient Focused Drug Development” を改変

新規 PRO ツール開発に関する FDA の考え方として特筆すべきは、2012年6月20日に行われたワークショップでの Patient-Focused Drug Development のプレゼンテーションにおいて、FDA から示された図3のスキームに表されている。今後、疾患に応じた新薬開発と並行して、新たに PRO を開発が必要なケースが想定され、この図はこのような場合に臨床試験に入るかなり前から PRO ツールの開発に取り組む必要性が示されている。また、FDA は現在行われている通常の開発よりも早期に新薬開発者といっしょになって新規 PRO ツール開発に携わっていくことも示している。なお、FDA では、当面、臨床評価のための PRO ツールを確立する上で注目すべき20疾患を選定し、重点的に検討を行うとしている。

2012年7月には、FDA Safety and Innovation Act（FDASIA）にオバマ大統領が署名し、2013年から2017年を第五期とする PDUFA V（Prescription Drug User Fee Act V）が正式承認された。この中で PRO 関連事項が以下のように言及されている。

「FDA は、より有効で効率的な PRO を含むアウトカム評価 Tool を開発するため、IND の段階から相談に乗り、その相談内容が着実に審査に反映されることを確保する。これにより開発者が新たな Tool を開発する際のチャレンジをサポートし、FDA のレビュー、新たな Tool への使い方などに一貫性を持たせることができる⁶⁾。」

更に、治験計画時に提案されるアウトカム評価、特に PRO の評価ツールを的確に評価し、受け入れられる基準を設定する能力の取得が求められるなど、2014年末までに公開ミーティングなどを通じて、新しい新薬開発ツールや臨床評価法、多国籍共同試験の解釈などに関する FDA の受け入れ基準を明確にしていくことも明確にされている。

以上のように、2012年7月に制定された法律 FDASIA により、FDA の新たな取り組みとして「Patient Focused Drug Development」、特に医薬品開発における患者の参画を大きく後押しすることが明確になり、今後、効能に応じた PRO 適用の流れが益々進化していくものと思われる。

6) PDUFA V の「IX. Enhancing Regulatory Science and Expediting Drug Development」の D 項の記載事項参照

こういった FDA の動き以外に、米国では、PCORI (Patient-Centered Outcomes Research Institute：患者中心のアウトカム研究所) が新しい組織として注目されるところである。

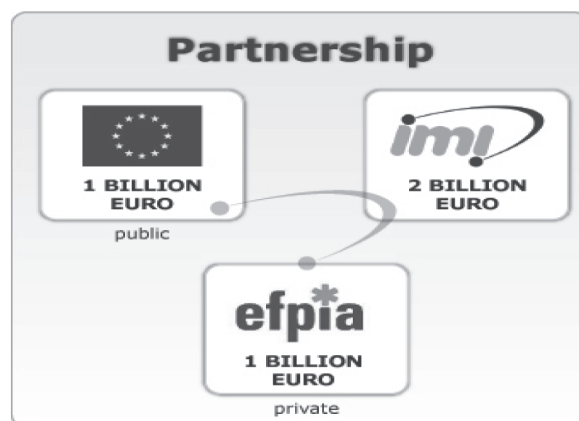
2009年、米国再生・再投資法により、Comparative Effectiveness Research (CER) を政府優先課題として進展させ、その研究基盤を強化するため、10年間で11億ドルの資金を配分することとなった。その後、医療政策に係る意思決定のためによりよい情報提供を行えるよう、2010年オバマ大統領による医療保険法改革 (Patient Protection and Affordable Care Act) の付帯事業として、PCORI が設立された。PCORI の運営は U.S. GAO (U.S. Government Accountability Office) が主幹しており、患者、医師、保険サービスプロバイダー、業界、アカデミア、政府 (NIH、AHRQ：Agency for Healthcare Research and Quality) などに広く協力を求め、組織の運営にあたっている。

PCORIは実際の治療の場 (Real World) において、異なる治療方法、種々の薬剤から効率的で質の高いオプションを選択するために役立つ比較データの提供を目指している。これには患者視点での評価が重要な位置を占めると認識されており、多様な患者特性と選好を重視する患者中心アウトカム研究を命題としている。なお、QALYなどを使った経済学的評価をメディケアの給付などに直接リンクさせることや、強制力を持つ診療指針作成に PCORI のデータを用いることは禁じており、英国NICEとは一線を画す形を取っている。

欧州の状況

欧州では、各国独自の科学技術政策を統合管理し、資金配分を行うための仕組みとしてフレームワーク計画が策定され、現在、2007年から2013年までを対象として第7次フレームワーク (7th Framework Program for Research & Technical Development：FP7) が進行中である。この FP7 で規定された6つの Specific Program の中に、医薬品分野のイノベーション政策として、Innovative Medicine Initiative (IMI) が提案され、EU 政府と欧州製薬協の共同で設立された。

図4 IMI, EU, EFPIA のパートナーシップ



注：IMI ホームページ “About IMI” 参照

IMIでは「患者と社会に利益を」をモットーに掲げて、2008年2月にIMI Research Agenda 2008を発表し、新薬開発のボトルネックを解決する手段としてPatient-Centredを明確に打ち出した。2011年になって見直されたIMI Scientific Research Agenda Revision 2011では、以下に示すように、この考え方が更に色濃くなってきている。

“IMI Scientific Research Agenda Revision 2011”

今後10年に亘っては、医薬品開発は「‘patient’ as a data-empowered and educated ‘super-consumer’」の方向に向かうであろう。そのためのスタートとしては、医薬品開発は患者ニーズに集中していく必要がある。最近の技術の進歩により、患者から有用性・安全性に関する情報を直接得ることができるようになり、更に多くの病気で「Outcome」測定が開発のターゲットとなる。その一方で、従来の承認申請で使われるような Clinical Outcomeは、新たな治療領域における患者のベネフィットをくまなく掴むには完成度 (Sophistication) や感度が十分ではない。これは患者が、医薬品開発にもっと影響力ある役割を果たせるという意味のみではなく、承認申請用臨床データの質向上や医療経済評価の本質的な改善にも参画できることを意味している。IMIの研究は、今後も「患者中心」であり、また、患者団体に活動に参画してもらい、医薬品開発のボトルネックと言われている患者との新たなパートナーシップを構築していく。

(3.3.2. The Patient in the Focus of Research 要約)

日本の状況

現在までのところ、企業が実施する臨床試験において、PROを評価項目とした臨床試験が徐々にではあるが増えつつあるものの、これは海外で立案されたグローバル試験を実施する際、評価項目として挙がってきているものと考えられ、日本を中心とした新規PROの戦略的な開発への応用という意味では後れをとっているものと考えられる。唯一、2012年1月に、製薬協医薬品評価委員会による「臨床試験データの電子的取得に関するガイダンス（2007年版）」に対して、電子的に収集した患者による直接報告（ePRO）に対応するガイダンス追補が発行された。これは業界内ではPROが徐々にではあるが意識され始めた傍証と言える。

アカデミアを中心とした臨床アウトカムとしてのPROの検討は、ISPOR（International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research）の日本部会のメンバーを中心に、近年になって徐々に検討が進められている。また、患者参加型医療の面から、エビデンス構築に患者が参加する、あるいは診療ガイドライン作成に患者代表が参加するといった動きが見られる⁷⁾。しかし、最近の日本の状況では、臨床アウトカム研究の中でもHTA、特に費用対効果研究に関する部分が注目を集めており、新たなPROの開発や新薬開発へのPROの適用といった活動は必ずしも活発に行われているとは言えない。

審査当局によるPRO関連ガイダンス

FDAは2009年にPRO測定⁸⁾について直接示したガイダンスを發布している⁸⁾。本ガイダンスはPRO結果をラベルクレーム（添付文書等のプロモーション情報）として用いるための開発企業へのガイダンスとして公布されたものであるが、これに加え、新たにPRO尺度を開発する際の内容

の妥当性、信頼性、臨床における取扱などについても言及されており、FDAの審査に際しての提出内容並びに留意事項なども記載されている。各疾患の治療目的に沿った新たなPRO尺度を開発する上において有用なガイダンスである。注目すべき事項としては、このガイダンス中には、文化的、言語的な違いもPRO評価に影響しうると考え、それぞれの地域・言語でのPROツールの妥当性確認の重要性も言及されている。

一方、欧州EMAには、PROに関する直接のガイダンスは存在しないが、バイオマーカーなどを含め新たな方法・手法を開発者が試みる際の一般的なガイダンス“Qualification of Novel Methodologies for Drug Development”が2009年1月に出されている。この中にはPRO尺度設定に関する記載も含まれており、PROの開発に利用可能なガイダンスとなっている⁹⁾。

現在のところ、日本の審査当局にPRO関連の指針を作成するといった動きは見えてこない。講演の場で「新規PRO設定に際し、事前に相談に乗る」といった発言に留まっており、欧米に比較して、行政的な対応はほとんど進んでいないと言わざるを得ない。

日本における審査報告書の記載内容の検討

日本における状況を調査するため、審査報告書にPROを注目して記載された内容がないか検討した。対象品目は、平成20年4月より平成24年5月までに承認された新薬とした。まず、「患者報告アウトカム」「PRO」が報告書中で論点となっている品目を検索したが、これらの用語を使用して論じている審査報告書は見られなかった。一方、「QOL」「アウトカム」に関する記載があり、かつ、その測定方法の妥当性、臨床意義などが論じられた報告書が表3に示すようにいくつかの品目で見られた。この中には、PRO尺度の妥当性を日本

7) 「診療ガイドライン作成過程への患者・支援者参画のためのガイドライン」（厚生科学研究「根拠に基づく診療ガイドラインの適切な作成・利用・普及に向けた基盤整備に関する研究：患者・医療者の参加推進に向けて」に基づく）

8) FDA Guidance for Industry: PRO Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims（2009年12月）

9) 他に参考になりうる指針として、Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the use of health related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products（2005年7月制定、2006年1月より実効）がある。

表3 審査報告書における関連記載事項（PMDA ホームページより）

イリボー錠	一般的な QOL 評価尺度 SF-36 で本薬による改善がみられず、IBS 特異的な QOL 評価方法の確立とその評価方法を用いた本薬の改善効果検討が求められた。申請者は製造販売後臨床試験として、（患者報告による）IBS 重症度、IBS 特異的 QOL を検討することとなった。
ノルディトロピン注（グロウジェクト注もほぼ同様の指摘）	QOL（NHP, CMI, SF-36, QoL-AGHDA）いずれのスコアの改善も示されず、その原因として、日本人と欧米人の国民性の違いと NHP, CMI, SF-36 は疾患特異的な評価尺度ではないことなどがあげられた。今後、AGDH に対して日本人を対象として開発された QOL 尺度である JAHQ を使用し、日本人による QOL 検討を製造販売後試験として追加実施する。
ドキシル注	本剤の Health-related QOL 評価は、EORTEC-QOQ-C30 の30項目に独自の22項目を追加して行われた。機構は、「QOL 評価法としてバリデーションが行われていない本法の妥当性は不明であり、QOL について評価することはできない」とした。
エボジン注	問題提起として、「貧血に伴う自覚症状の軽減と QOL の維持が検証された試験結果は示されていない」と指摘された。

で実施される製造販売後臨床試験にて検討することが求められた品目もあったが、他の品目は日本における疾患特異的なアウトカム測定法がないという問題提起のみの記載で終わっていた。

まとめと考察

近年、米国においては、新薬の価値として、プラセボに優るという絶対的価値に加えて、治療を選択するためのエビデンスとなる相対的価値も重視されてきている。有効性の質として、医療上意味のある価値基準を追求することが求められ、過去の有効性重視の反省から安全性とのバランスを考える上において患者が総合的にどう感じるかを定量化する必要性が生じてきた。これらの点を追求するために、Patient-CenteredあるいはPatient-Focused および PRO といった概念に結び付いたものとする。

欧州においては、Research Agendaに予算を付ける際、必ず、以下の3項目に対する回答を準備することになっている。

- What's the benefit for citizens ?
- What's the benefit for researchers ?
- What's the benefit for industry ?

こういった考え方に加え、新薬開発分野においては、ボトルネックを同定し、これを解決するという一貫したアプローチを取っており、これに基づき ‘patient’ as a data-empowered and educated ‘super-consumer’ に向かいあうという将来的方向性が発表されるに至った。ここ10年間の EU の

Innovation を取り巻く取り組みは決して成功したとは言えず、折々での反省から、患者側からの検討が新薬開発の停滞を打破する突破口になる可能性があり、今後欧州が世界をリードするために不可欠なアプローチであると考えられている。

一方、日本においては、患者の直接評価に注目するといった概念が、新薬開発において重視されているとは言えず、PRO制定のガイドラインを作成する動きもみられないことから、欧米の対応に比べて後れを取っていると言わざるを得ない。患者の望むことや苦痛となる項目、また、そのレベルは疾患によって異なり、その病態の対象患者にとって、QOLを評価するのに最も適切な指標を確立しなければならない。同時に、患者による直接報告という性質上、その国の言語・文化や生活にも影響されるため、単に欧米の翻訳版を使うだけではエビデンスとして認められず、それぞれの国・地域で PRO の最適化を行う必要がある。今後、PROに関し真摯に検討していかなければ、日本で作成された開発計画が時代遅れになるばかりか、PROを重要なアウトカムとした多国籍試験に、日本が参画できず、取り残される可能性がある。

今回の検討を始めるにあたり、「新薬は誰のためなのか」を強く感じるに至った。新薬の評価のため「患者の直接評価を聞く」ということは、新薬開発の歴史の中で原点に回帰したと言えるかもしれないが、我が国も新薬開発国の一つとして、この検討を避けて通ることができないものと考えている。

「顧みられない疾病」の研究開発資金の現状と課題

医薬産業政策研究所 主任研究員 吉田一郎

新薬の創出には、多くの資金と長い研究開発期間を必要とする。患者の多くが途上国に偏在する「顧みられない疾病」(NDs: Neglected Diseases)の創薬は、医薬品開発ニーズは高いものの新薬の開発に見合う利益が期待できないため、研究開発を進める動機が働きづらい。NDsの研究開発に関する問題は、製薬企業による対応の範疇を越え、先進国、途上国を含めた世界全体で取り組む必要のあるグローバル課題の一つであり、国際的な対応が求められている。

現在、NDsの研究開発は、製薬企業の独自の努力とともに、公的機関や官民連携組織あるいは慈善団体による支援を背景として進展しつつあるが、対処すべき課題も多く残されている。特に、研究開発の財源をどこに求めるかは最も重要かつ根本的な課題であり、WHOにおいても、主要課題の一つとして議論が重ねられてきた。本稿では、現在のNDsの研究開発の資金の流れと財源問題に関する国際的な動きを俯瞰し、世界の主要国である日本が検討すべき課題について考察する。

調査方法

本稿のNDsの研究開発資金の流れの分析には、Global Funding of Innovation for Neglected Diseases (G-FINDER)¹⁾のデータを用いて調査し、

Policy Cures から出版されたレポートを参考とした²⁾。G-FINDERは、2007年以降毎年更新されており、最近のNDsの財政状況を分析できる唯一のデータベースである。各国政府機関や慈善団体、民間企業などの主要ドナーによる拠出資金をほぼカバーしており³⁾、本データベースにより資金の流れの全体像は把握できると考える。

本稿の分析では2012年9月にアクセスした2010年の調査結果を用いた。金額は2007年を基準としてインフレ調整し、米ドル換算されている。

G-FINDERで対象となるのは、原則として市場原理に任せると研究開発が行われないとされる疾病や製品で、具体的には以下の3条件を満たしたものである。

- ① 疾病が途上国に偏っていること、
- ② 新薬(新しい製品)の開発が求められていること、
- ③ 市場としての魅力が十分でないため製薬企業による研究開発の動機が働かないこと。

従って、WHOの指定する「顧みられない熱帯病」および三大感染症のうちの結核、マラリアを対象とした基礎研究、診断薬、ワクチンや新規治療薬の研究開発は調査対象であるが、HIV/AIDSの抗レトロウイルス薬の研究開発は先進国に市場性があるため対象から外れる。ただし、抗HIVレ

1) Bill & Melinda Gates Foundationの資金提供を受けPolicy CuresがNDsを対象に投入された研究開発資金を毎年調査している。

G-FINDER ホームページ: https://g-finder.policycures.org/gfinder_report/search.jsp (2012年9月アクセス)

2) Policy Cures. Neglected Disease Research and Development: Is Innovation under Threat? 2011. http://www.policycures.org/downloads/g-finder_2011.pdf (2012年9月アクセス)。このレポートは、2011年11月に出版されており、本稿で調査した2012年9月時点とはデータが若干異なる。

3) 1,000万ドル以上の資金提供者の96%、500-1,000万ドルの資金提供者の93%以上から回答を得ている

トロウイルス薬の小児用製剤、整った設備のない条件下でも診断可能な診断薬、および途上国で流行しているウイルスタイプのHIV予防ワクチンの研究開発は対象となる。また、赤痢やコレラなど細菌性下痢疾患の予防ワクチンは対象となるが抗生物質などの治療薬は対象とはならない。

研究開発費の現状とドナーの詳細

2010年のNDsへの投資総額は、約30.6億ドルであった。図1はドナーのセクターごとの寄与を製薬企業（本稿での製薬企業は、バイオベンチャー、診断薬企業、病原仲介生物である蚊やハエなどの殺虫剤を開発する企業なども含む）、慈善団体、公的機関（各国政府機関、国際機関）に分類して示したものである。公的機関による資金が19.9億ドル（64.9%）で総額のおよそ2/3を占め、民間部門からの拠出が1/3である。民間部門は慈善団体と製薬企業からなり、それぞれ5.7億ドル（18.6%）、5.0億ドル（16.5%）を担っていた。公的機関は、各国政府とWHOや世界銀行などの国際機関から構成されるが、国際機関の拠出は全体の0.2%弱に過ぎず、公的機関の拠出額はほぼ各国政府によるものと見なすことができる。

表1および表2はそれぞれ、各国政府と慈善団体のドナーごとの拠出金額を示したものである。国別では、米国の拠出が圧倒的に大きく、政府拠

表1 各国別の政府拠出金額

順位	国名	拠出金額		GDP 比 (%)
		(百万ドル)	(%)	
1	米国	1,387.6	70.0	0.01005
2	英国	164.3	8.3	0.00793
3	欧州委員会	92.5	4.7	*
4	フランス	85.4	4.3	0.00350
5	ドイツ	40.7	2.1	0.00129
6	インド	31.0	1.6	0.00261
7	オーストラリア	25.5	1.3	0.00224
8	スウェーデン	18.8	0.9	0.00436
9	オランダ	18.0	0.9	0.00240
10	スペイン	15.2	0.8	0.00115
11	ノルウェー	13.8	0.7	0.00359
12	スイス	12.8	0.6	0.00249
13	カナダ	9.5	0.5	0.00063
14	日本	8.5	0.4	0.00015
15	デンマーク	8.5	0.4	0.00292
16	南アフリカ	7.5	0.4	0.00257
17	アイルランド	6.5	0.3	0.00313
18	ベルギー	4.6	0.2	0.00105
19	コロンビア	4.6	0.2	0.00183
20	ブラジル	4.2	0.2	0.00023
	その他の国	24.1	1.2	*
	総計額	1,983.6	100.0	0.00354

注1：*：欧州委員会とその他の国のGDP比は計算していない。

注2：GDPは2007年を基準にインフレ補正した2010年の名目GDPを使用した。

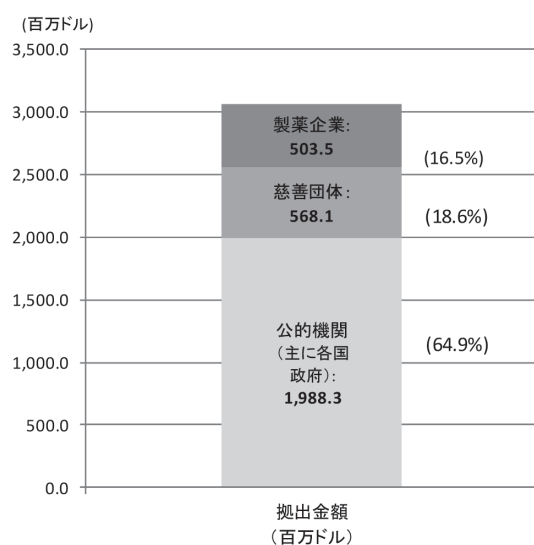
出所：Policy CuresのG-FINDERをもとに作成、GDPは、IMFのWorld Economic Outlook Databaseを使用。

表2 慈善団体ごとの拠出金額

順位	慈善団体	拠出金額	
		(百万ドル)	(%)
1	BMGF	455.8	80.2
2	The Wellcome Trust	80.5	14.2
3	UBS Optimus Foundation	7.4	1.3
	その他（59団体）	24.4	4.3
	拠出額総計	568.1	100.0

出所：図1と同じ

図1 セクターごとの拠出金額



出所：G-FINDERをもとに作成

拠出金額全体の70.0%を占め、続いて、英国、欧州委員会、フランス、ドイツ、インドが続き、この上位6カ国で90%以上がカバーされている。NDsの研究開発は、OECD加盟の先進国ばかりでなく、インド（6位）や南アフリカ（16位）など途上国も支援している。

拠出金額を対GDP比でみると、米国（0.0100%）と英国（0.0079%）が他を圧倒して高く、次の群（0.003～0.005%）に、フランス、スウェーデン、ノルウェー、アイルランドが入る。一方で、カナダ、日本、ブラジルは0.001%にも満たなく、国ごとの取り組みにばらつきが大きい。

慈善団体では、Bill & Melinda Gates Founda-

tion (BMGF) の4.6億ドルが突出しており、単独で慈善団体セクターの約80%を占める。政府による拠出額と比較しても、米国に次いで大きく、2位の英国から7位のオーストラリアまでの合計金額に匹敵する。Wellcome Trustもフランスに近い金額であった。

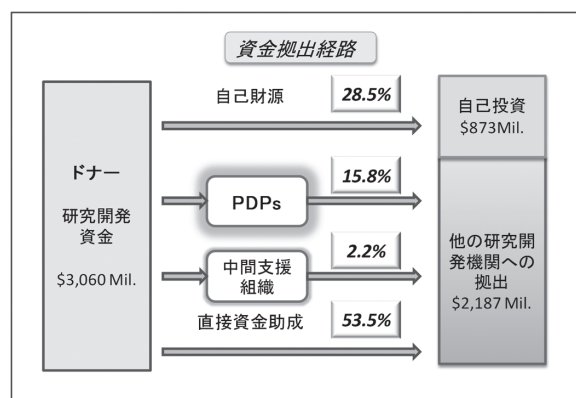
製薬企業の企業ごとの拠出額は、匿名性を保つため公表されていないので詳細を分析することはできないが、製薬企業全体によるNDsの研究開発費の総額5.7億ドルはBMGFの拠出額を凌ぐものであり、利益が期待できない分野であるにもかかわらず、研究開発に大きく貢献していると言えるだろう。

現在のNDsの研究開発を支えているのは、米国、英国をはじめとする数カ国とBMGF、Wellcome Trustそして製薬企業を中心とした企業群である。

拠出資金の流れ

次に、ドナーから研究開発費の受け取り者に至るまでの資金の流れをみる。表3は、ドナーのセクターごとに、それぞれの拠出ルートへの出資額をまとめたものである。また、図2に拠出金の流れを図式化したものを示す。図2に示されるように、資金ルートには自己財源（self-funding、企業が自社での研究開発のために投資する場合や、NIHがNIHに所属する研究所に研究資金を分配する場合）によるものと他の研究・開発組織に流れるルートに大別され、後者には製品開発パー

図2 拠出金の流れ



出所：図1に同じ

トナーシップ（PDP:Product Development Partnership）あるいは中間支援組織（受けた資金を他の機関に分配するが、研究や開発の連携や管理はしない組織、例えば、欧州途上国臨床試験パートナーシップ）などの仲介組織を経由して研究開発機関や企業に流れるルートとドナーから自組織外の研究開発機関へ直接資金を助成する資金助成ルートとがある。

ここでPDPとは、NDsのための創薬や製品の研究開発に特化した非営利の官民連携組織で、NDsの研究開発に特徴的な存在であり、企業や政府およびアカデミアの研究機関による製品開発を支援し、創薬研究から臨床開発までの各ステップで重要な役割を果たしている。表4に示されるように、対象とする疾病や製品の種類に対応してそれぞれのPDPが存在している⁴⁾。

ドナーから仲介組織を経由するルートでは、

表3 セクターごとの拠出金の流れ

ドナー	資金の拠出ルート（百万ドル）			
	自己財源	PDPs	中間支援組織	直接資金助成
政府/政府機関	372.9	206.9	55.3	1,346.1
国際機関	0.0	5.8	0.0	1.3
慈善団体	1.0	268.5	12.3	286.3
製薬企業	498.6	1.9	0.0	3.0
合計	872.5	483.1	67.6	1,636.7
構成比（%）	28.5%	15.8%	2.2%	53.5%

出所：図1に同じ

4) European Vaccine Initiative (EVI) と TuBerculosis Vaccine Initiative (TBVI) は、主に EC の資金サポートを受け、欧州域内の研究機関が主導するプロジェクトを支援する。EVIの設立は2009年と最近であるが、その前身は1998年に設立されたEuropean Malaria Vaccine Initiative (EMVI) で、現在はマラリアのみならず貧困に起因する疾患全般のワクチン開発を対象とする。

表4 各PDPが対象とする疾病と製品

PDPs	設立年	本部	対象とする疾患	製品の種類
Medicines for Malaria Venture (MMV)	1999年	スイス	マラリア	薬剤
Program for Appropriate Technology in Health (PATH) 〈PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI)〉	1980年 〈1999年〉	米国	HIV、マラリア、 ロタウイルス、細菌性下痢疾患	ワクチン、診断薬、 Microbicides
International AIDS Vaccine Initiative (IAVI)	1996年	米国	HIV/AIDS	ワクチン
Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance)	2001年	米国	結核	薬剤
Aeras Global TB Vaccine Foundation (Aeras)	2003年	米国	結核	ワクチン
Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi)	2003年	スイス	キネトプラスト類、マラリア	薬剤
International Partnership for Microbicides (IPM)	2002年	米国	HIV/AIDS	Microbicides
WHO/Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (WHO/TDR)	1975年	スイス	HIV/AIDS以外の貧困関連疾病	薬剤、診断薬
Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND)	2003年	スイス	結核、マラリア、 アフリカ睡眠病	診断薬
institute for One World Health (iOWH)	2000年	米国	マラリア、リーシュマニア症、 下痢性疾患	薬剤
Innovative Vector Control Consortium (IVCC)	2005年	英国	マラリア、デング熱	殺虫剤
International Vaccine Institute (IVI)	1997年	韓国	下痢性疾患、細菌性肺炎、 デング熱など	ワクチン
Infectious Disease Research institute (IDRI)	1993年	米国	HIV、結核、ハンセン病、 リーシュマニア症	ワクチン、診断薬、 抗結核薬
European Vaccine Initiative (EVI)	2009年	EU*	マラリア、 貧困に起因する疾患全般	ワクチン
TuBerculosis Vaccine Initiative (TBVI)	2008年	EU*	結核	ワクチン
Sabin Vaccine Institute (Sabin)	1993年	米国	鉤虫症、住血吸虫症、 シャーガス病	ワクチン

注1：EU*：EVIとTBVIはともにEUと関係の深い機関で、EVIの本部所在地はドイツ、TBVIはオランダに設置されている。
出所：各PDPホームページ。

PDPが全研究開発資金の15.8%（4.8億ドル）を集めており、研究開発に重要なプレイヤーであることがわかる。一方で、中間支援組織を経由するのは2.2%に過ぎない。

また、表3から、PDPへの拠出金は、各国政府/政府機関と慈善団体によるものがそれぞれほぼ半分ずつを占めているが、各国政府/政府機関のPDPへの拠出は、拠出金全体のうち約10%程度であるのに対し、慈善団体は全金額の約50%に上る。これは、後述するように、慈善団体の中核であるBMGFがPDPの活動を強力に支援しているためである。

全体の30%近くが自己財源による拠出ルートであるが、その半分以上は企業によるものであり、民間企業の拠出額のほぼ全てが自己投資であることがわかる（表3）。このことは、公的機関やPDPからの支援を得ながらも製薬企業自らが主体的に途上国のための創薬や製品開発に取り組んでいることを示している。

PDPの主要ドナー

創薬支援に主要な役割を果たすPDPの活動はどこが支援しているのであろうか、PDP全体に対す

る拠出金額のランキング上位5位と金額の構成比は、BMGF（52.5%）、英国（20.1%）、米国（9.0%）、オランダ（3.3%）、ノルウェー（1.9%）で、5位までで総額の86.8%を占めた（出所：G-FINDER）。

表5はPDPごとに2010年の資金額と主要なドナーを示したもので、拠出金額の大きい順に2010年の総受取額の80%に至るまでのドナーを記載した。PDPごとに見ても多くのPDPでBMGFと英国が主要ドナーであった。対して米国はNDs研究開発費の最大の拠出国であるがPDPへの拠出額は相対的に少ない。

主要ドナーの拠出金分配状況

資金の拠出先を研究開発機関（大学、公的研究機関、政府機関）、PDP、製薬企業、中間支援組織に分類し、主要なドナーである拠出金額の上位10カ国と、主要慈善団体であるBMGFとWellcome Trustについて拠出金額の比率を調べた。図3は、ドナーごとの拠出金分配をみたものである。

拠出先への資金の分配比率により大きく2つに分類することができる。ひとつは、米国、フランス、ドイツ、インド、オーストラリア、Wellcome

表5 各 PDP の資金と上位ドナー

PDPs	受取額 (百万ドル)	資金の拠出金額上位ドナー（金額の占有比、%）
MMV	70.3	BMGF（48.7%）、英国*（33.8%）
PATH	67.2	BMGF（85.7%）
IAVI	65.4	米国*（41.7%）、英国*（22.4%）、BMGF（13.0%）、ノルウェー*（3.6%）
TB Alliance	48.5	BMGF（64.1%）、英国*（25.7%）
Aeras	39.7	BMGF（68.6%）、英国*（25.3%）
DNDi	33.8	BMGF（31.2%）、英国*（29.1%）、国境なき医師団（14.0%）、スペイン*（9.6%）
IPM	30.8	BMGF（40.8%）、英国*（33.8%）、米国*（11.6%）、ノルウェー*（10.2%）
WHO/TDR	28.8	英国*（25.4%）、ノルウェー*（12.3%）、スウェーデン*（12.0%）、WHO（7.6%）
FIND	24.4	BMGF（68.0%）、オランダ*（23.8%）
iOWH	21.0	BMGF（72.9%）、英国*（25.7%）
IVCC	14.7	BMGF（98.9%）
IVI	13.9	BMGF（88.4%）
IDRI	11.5	BMGF（87.2%）
EVI	5.2	EC*（66.9%）、アイルランド*（24.8%）
TBVI	4.1	EC*（95.3%）
Sabin	3.8	BMGF（85.0%）

注1：PATHはMVI（Malaria Vaccine Initiative）、MVP（Meningitis Vaccine Project）を含む。

注2：WHO/TDR 5位以降は、世界銀行（6.3%）、ルクセンブルク政府（6.0%）、ベルギー*（5.9%）、スイス開発協力庁（4.7%）、米国*（3.8%）。

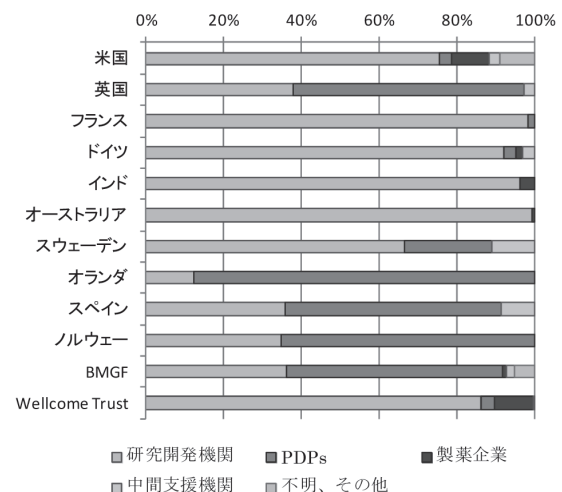
注3：各国の助成機関（国名*）は以下を表す。英国*：英国国際開発省（DFID）、米国*：米国国際開発庁（USAID）、ノルウェー*：ノルウェー外務省 and/or ノルウェー開発協力局、オランダ*：オランダ外務省国際協力総局（DGIS）、スウェーデン*：スウェーデン国際協力開発庁（SIDA）、アイルランド*：Irish Aid、スペイン*：スペイン外務省協力開発機構 and/or スペイン国際開発協力機構、EC*：欧州委員会研究総局（EC Directorate-General for Research）、ベルギー*：ベルギー外務省 and/or 開発協力機構

出所：図1に同じ。

Trustで、研究開発機関に直接助成金を提供する比率が高く（75%以上）、PDPへの拠出割合は、10%未満である。対して、英国、オランダ、スペイン、ノルウェー、BMGFは、NDsへの予算の50%以上をPDPへの拠出に当てている。この表に記載した以外のドナーでは、アイルランド、ルクセンブルグが99%以上をPDPに拠出している。こうした傾向は、2010年単年の結果ではなく2007年以降概ね同様である⁵⁾ことから、各国はそれぞれNDs研究開発への貢献に関して独自の方針をもっているものと思われる⁶⁾。

企業への助成では、米国と Wellcome Trust が総額の約10%を拠出している。米国はNDs研究開発費の拠出総額が大きいと、10%とはいえ企業への助成金は約1.4億ドルに上る。ほとんどはNIHからの助成で、157件のプロジェクトへ分配されており、多くはSBIR（Small Business Innovation

図3 各ドナーの拠出金分配



出所：図1に同じ

Research) プログラムのグラントと考えられる。こうした助成金制度や優先審査保証（Priority Review Voucher）などの優遇制度⁷⁾の設立が米国

5) 例外的にドイツはPDPへの拠出金分配比率が2007年以降減少し続けている。

6) 日本の場合は、95.6%が研究開発機関でPDP（WHO/TDR）への拠出は4.4%であったが、拠出金の対GDP比が著しく低い状況であることから（表1）、現在のNDsの研究開発への取り組みについて論じることの意味は小さいと考える。

7) 医薬産業政策研究所、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－政策研ニュース No.33（2011年7月）

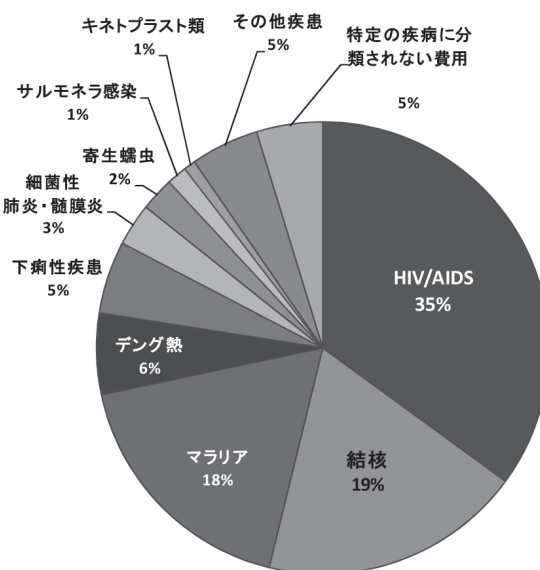
のベンチャー育成とNDsの研究のすそ野の広がり
に結び付いていると思われる⁸⁾。

疾病別の研究開発費

図4は、疾病別の研究開発費の総研究開発費に占める比率をみたものである。HIV/AIDSが総金額の35%、結核とマラリアがそれぞれ約20%で、三大感染症によって総金額の3/4が占められている。一方で、有用な薬がなく創薬ニーズの高いキネトプラスト類（アフリカ睡眠病、リーシュマニア症、シャーガス病）の研究開発費はわずか1%である。下痢性疾患は、乳幼児の主要な死亡原因であり、途上国の感染性疾患による死因の第二位であるにもかかわらず⁹⁾、そのワクチンの研究開発費は3%に過ぎない。こうしたNDsのなかでもさらに顧みられていない疾病の研究開発を促進し、その費用を確保することは今後の重要な課題である。

一方で、研究費の多くが投入されている三大感染症は、現在の研究開発費で充分であろうか、結核ワクチンを例として分析してみる。現在臨床開発中の結核ワクチン全ての評価を計画通りに進めるには2011年から2015年の5年間に19億ドル（必要経費は2011年の2.5億ドルから漸次増加し、2013年以降は年4.5億ドル）を要すると試算されている¹⁰⁾。対して、2010年の結核への拠出金の総額は約5.8億ドルで、そのうち基礎研究に1.6億ドル（27.9%）、薬剤の開発に2.6億ドル（45.0%）、ワクチン開発には1.0億ドル（16.6%）が出費された。基礎研究や薬剤開発費を減らさずにワクチン開発を実行するには、2011年には2.5倍の予算を、2013年からは4.5倍の予算を捻出する必要がある、研究

図4 研究開発費の疾病別分配比率



出所：図1に同じ

開発投資の一層の増額が必要とされる。必要と見積もられる経費と実際の予算とのギャップは、結核ワクチンに限らず、結核の薬剤や、マラリアのワクチン開発など多くのNDsの研究開発に当てはまり、途上国の新薬ニーズに応えるにはこれまで以上の資金を必要とする。WHOのConsultative Expert Working Group on Research and Development (CEWG)は、NDsの研究開発に必要なコストをおよそ60億ドルと推計しており¹¹⁾、これは、2010年の投資総額の2倍に相当する。

CEWGによる提言

途上国の疾病に対する医薬関連製品の研究開発をいかに促進するかに関しては、2003年よりWHOの複数のイニシアティブで継続して検討されてきた。CEWGは、これらイニシアティブの検

8) 実際、BIO Ventures for Global healthのレポートによれば、NDsの医薬品を手掛ける創薬ベンチャーは134社あり、そのうち43%が米国に本拠を置く会社であった（2位以下は、英国7%、インド5%、ドイツ5%、スイス5%）。BIO Ventures for Global Health & the Biotechnology Industry Organization. BIOTECHNOLOGY:Bringing Innovation to Neglected Disease Research and Development, 2012.

<http://www.bvgh.org/Biopharmaceutical-Solutions/Data-Center/BVGH-Reports/2012-Biotech-Report.aspx>（2012年9月アクセス）

9) 医薬産業政策研究所。「顧みられない熱帯病」と製薬企業の取り組み－新興国における医薬品ニーズを考察する－。政策研ニュース No.35（2012年3月）

10) The Global Plan to Stop TB 2011-2015: Transforming the fight towards elimination of tuberculosis, WHO, 2010.

11) Research and Development to Meet Health Needs in Developing Countries: Strengthening Global Financing and Coordination, WHO, 2012. http://www.who.int/phi/CEWG_Report_5_April_2012.pdf（2012年9月アクセス）。

討結果を踏まえながら、課題解決の方策を2年間にわたって吟味した結果を2012年4月に、「途上国健康ニーズに応えるための研究と開発－グローバルな財政と連帯の強化に向けて」の報告書¹¹⁾として公表した。このレポートでは、これまでの研究開発の取り組みや財源のシステムに対して、抜本的な変革を提案している。

CEWGの基本的な考え方は、途上国でニーズが高い製品を開発し、途上国の人々がアクセス可能な価格で提供されるようにするには、製品価格に研究開発に費やす高額なコストをリンクさせなくて済むシステムが必要で、それには、研究開発に要する費用を持続的かつ必要十分な額を供給する仕組み、研究開発資金の効率的な運用方法、を確立しなければならないというものである。

提案の骨子は、以下に要約される。①公共財と見なせるNDsの研究開発に要する費用は、公的機関である政府が負い、途上国、先進国を問わず全ての国が負担すべきで、その拠出額は、各国の経済力に応じてGDPの0.01%とする。これにより約60億ドルの資金を持続的に確保できる。②これを、実効性のあるものとするには、法的拘束力のある国際的な協定を締結することが必要である。③資金の有効活用のためには、重複投資の防止、開発の優先付けと予算の重点配分、研究とニーズのギャップの回避が必要で、この目的のために現実の研究資金の流れや製品パイプラインの状況を把握し、全体の意思決定ができる機関の設置が必要である。④予算の重点配分などを可能にする財源として、拠出額のうちの一定額(20-50%)をプール資金とする。⑤研究・開発・イノベーション活動の枠組みに関しては、最新の知識を法律や契約の制約に縛られず自由に使用可能な an open knowledge innovationが適切である。前競争的な研究開発プラットフォーム、研究資源(データ)やアクセスをオープン化するオープン・アプローチ、パテント・プールおよびインセンティブとしてマイルストーン達成ごとの「賞金報酬制度」などが推

奨される。

内容は、現在の研究体制やファンドの仕組みに関して大きな軌道修正を伴うものであり、実行可能性も含め様々な角度からの吟味が必要であろう。2012年5月のWHO総会においては、この報告書の内容を各国や各地域で検討し、2013年の総会で再び議論されることが決議されている。

結び

2013年のWHO総会に向けてさらに議論が重ねられていくであろうが、2003年から10年近くにわたって検討されてきた施策の結論は、尊重されるべき指摘や提案を多く含むと考える。世界の全ての国のGDPの0.01%負担の提案に関しては、研究開発費の負担を各国政府に求めた点に注目しなければならない。拠出率および最貧国や低所得国を含めるか否かは今後の論点になると思われるが、OECD加盟国に対する拠出金の増額要請は確実に強くなるだろう。2010年の日本のGDPの0.01%は、約5.5億ドルに相当するが、2010年のNDsへの日本の拠出金は、0.09億ドルにも満たない。表1に示されるように、研究開発費の対GDP比は19カ国中18位であり、OECD加盟国の中では最下位である。日本としての妥当な貢献額を論じることができないが、現在の拠出額は各国と比較しても間違いなく低い。

我が国は、WHO加盟各国とともにCEWGの報告書をたたき台として最終合意案にまとめていく作業に積極的に関与していくとともに、我が国としてのNDsの研究開発への取り組みの基本政策を策定し、具体的な対応策を早急に打ち出していく必要がある。前述したように、アフリカ睡眠病、リーシュマニア症、シャーガス病などのキネトプラスト類は、創薬ニーズは高いが臨床ステージの医薬候補品の数少なく⁹⁾ 研究費もわずかである。また、結核やマラリアのワクチンは臨床後期のステージに進む候補品はあるものの¹²⁾、今後大幅な研究開発費の増額が必要とされている。NDs

12) 医薬産業政策研究所。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－。政策研ニュース No.34 (2011年11月)

の基礎研究や創薬研究への支援強化やワクチン開発 PDP への資金の拠出など我が国の貢献の余地は大きい。

一方、国際展開を加速する日本の製薬企業にとっても NDs への対応は無関心ではいられない問題である。将来成長の見込める新興国を中心とした途上国の市場はますます重要性を増してくるが、国際展開が進むとともに、WHO をはじめとする国際機関や世論からは、企業の成長に応じて企業の規模にふさわしい途上国への国際貢献が求められると思われる。

我が国には、世界展開を指向する複数の研究開発型製薬企業が存在し、高い研究能力をもつ研究機関を有することから、創薬ニーズの高い NDs に関して国内でオープンソース、オープンアクセスの研究開発イノベーションを実施する官民連携コンソーシアムを形成することも選択肢の一つであろう。こうしたコンソーシアム設立の可能性も含め、NDs の研究開発を強力に推進することができるようなインパクトのある政策の立案と迅速な対応が求められている。

個別化医療の基盤となる国際プロジェクト

医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明

個別化医療は、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であり、医療分野における現状の様々な課題（有効性・安全性・有効率改善、未充足医療ニーズ対応、医療経済学的問題など）を解決する次世代医療として期待されている。個別化医療の根幹を成す研究分野は、極めて複雑な生命現象を解き明かそうとする生命科学である。生命科学の進展には、最先端の技術・情報・方法論等とそれらを生み出すための莫大な資金・膨大な人材を必要とする。これらの課題は、少数の研究機関や単独の国家では対応できないため、国際コンソーシアムなどによる国際共同プロジェクト（以下、国際プロジェクト）によって、課題解決に向けた取り組みが行われている。

本稿では、生命科学における国際プロジェクトのうち、個別化医療の実現において基盤となる情報・技術・方法論等を生み出すもの（表1）について、その特徴、意義及びわが国の貢献を概説する。

ヒトゲノムプロジェクト

（Human Genome Project、以下 HGP）

ゲノムは生命の設計図とも言われており、生命現象を理解する上で全ての基礎となる極めて重要な情報である。HGPは、ヒトゲノムを構成する全 DNA 配列決定を目標として、1990年に開始された国際プロジェクトであり、2003年にヒトゲノムの全 DNA 配列決定が宣言された。HGP は、米国を中心に英国、日本、フランス、ドイツ、中国の計6ヵ国24機関が参画し、日本からは理化学研究所ゲノム科学総合研究センター（理研 GSC、当

表1 個別化医療に資する国際プロジェクト

名称	開始年	参加国・地域など
ヒトゲノムプロジェクト Human Genome Project (HGP)	1990	米国、英国、日本、フランス、ドイツ、中国
国際ハップマッププロジェクト International HapMap Project (HapMap)	2002	米国、英国、日本、カナダ、中国
ENCODE プロジェクト Encyclopedia of the Human DNA Elements Project	2003	米国、英国、日本、スペイン、シンガポール
重篤有害事象国際コンソーシアム International Serious Adverse Event Consortium (iSAEC)	2007	Wellcome Trust、製薬企業11社
1000ゲノムプロジェクト 1000 Genomes Project (1000G)	2008	米国、英国、中国、ドイツ、カナダ、他11ヵ国
国際がんゲノムコンソーシアム International Cancer Genome Consortium (ICGC)	2008	米国、英国、日本、中国、EU、カナダ、他6ヵ国
国際ヒトエピゲノムコンソーシアム International Human Epigenome Consortium (IHEC)	2010	米国、日本、EU、ドイツ、カナダ、韓国、イタリア

出所：各国際プロジェクトの Web ページ情報。

時)、慶応義塾大学などが参画し、米国、英国に次ぐ約6%のDNA配列決定に貢献した（図1）。理研GSCは11、18、21番染色体の一部を担当し、科学技術振興事業団（当時）などの支援を受けた慶応義塾大学医学部のグループが2、6、8、21、22番染色体の一部を担当した。その他、東海大学医学部及び（財）癌研究会による解読結果の一部も含まれる。

HGPの成果により、ヒトを分子レベルで理解する上で最も基盤となるゲノム DNA 配列情報が整備され、その後のゲノム医学を中心とする生命科学の発展が大きく加速されることとなった。HGP に投入された資金の総額は13年間で30億ド

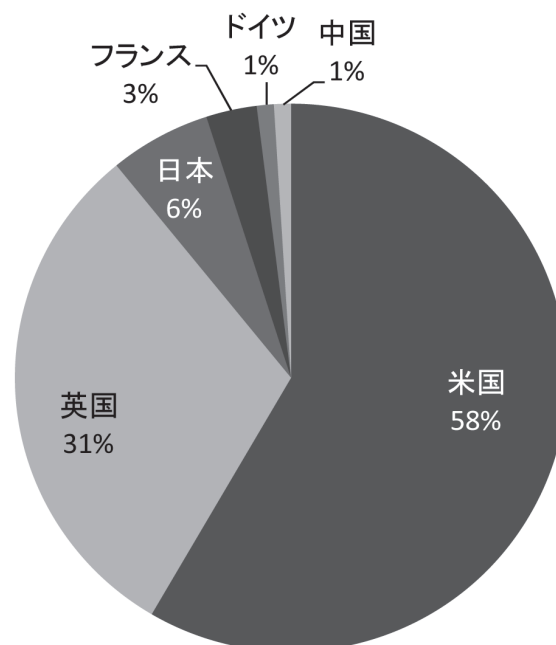
ルを超えると言われている。本プロジェクトの成果は公的データベースを通じて公開されている。

国際ハップマッププロジェクト

(International HapMap Project、以下 HapMap)

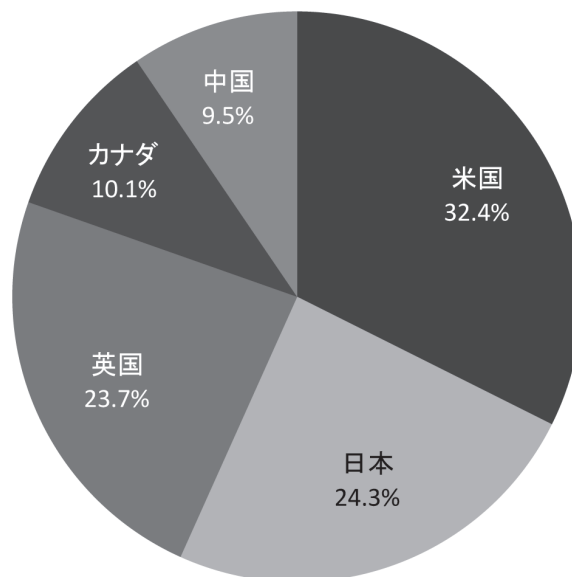
HapMap は、ヒトゲノム上にある遺伝子多型¹⁾情報の臨床応用に不可欠な情報基盤を作成するために、多国間の国際協力として2002年に開始された。ヒトのゲノムは、各個人でそれぞれ0.1%ずつ異なっており、これらの一部が各個人の遺伝的特性を決定している。中でも、ゲノム上の一箇所(塩基)の違いである一塩基多型 (SNP)²⁾ は、ヒトゲノム上で最も単純かつ多数の遺伝子多型であることから、薬剤に対する効果・副作用や疾患との関連性を解析するための有用なツールとなる。ゲノムは親から子に伝わる時に組み換えが起こり、近くにあるSNPは一連のセット(まとまり)として遺伝する。このような「SNPのまとまり」をハプロタイプ³⁾という。ハプロタイプは人種等によって違いがあり、その違いを解析することは、疾患関連遺伝子などを特定する上で重要となる。全ゲノムにわたるハプロタイプの地図を作成することにより、SNP解析をブロック単位で行うことが可能となり、ゲノム全体の遺伝子型を効率的に把握することができる。プロジェクトの名称である HapMap (ハップマップ) はハプロタイプ地図の作成を目指すことに由来している。HapMap では269人(ナイジェリア90人、日本人44人、中国人45人、北西ヨーロッパ系90人)のSNPを調べ、100万種以上のSNPの頻度や相互関連性の程度を解明して、ヒトゲノム全域に渡るSNPパターンの地図(ハップマップ)が作成された。HapMap は、米国、英国、日本、カナダ、中国、ナイジェリアの国家機関・財団・研究者などによって進められ、日本からは理化学研究所遺伝子多型研究センター(理研SRC、当時)が参画して、24.3%の解析を分担した(図2)。2010年に発表された本プロジェクト

図1 HGP における DNA 配列決定分担からみた国別貢献度



出所：平成16年度文部科学白書及び関連ニュース。

図2 HapMap におけるハプロタイプ地図決定分担からみた国別貢献度



出所：文部科学省、理化学研究所プレスリリース「国際共同研究チームによるヒト全染色体のハプロタイプ地図完成 (2005年10月27日)」。

1) 遺伝子多型：遺伝情報はゲノムの DNA 配列によって書かれており、その個人差を遺伝子多型という。

2) 一塩基多型 (SNP) : single nucleotide polymorphism。ゲノム上の1つの塩基 (DNA の構成成分) が他の塩基に置き換わっているもので、数百塩基対に1ヶ所程度の割合で存在しており、ゲノム中には約1,000万か所のSNPがある。主に、ゲノム全体を効率的に解析するための標識として利用される。

3) ハプロタイプ：染色体 (ゲノム) のある領域に並んでいる1セットのSNPの組み合わせと定義される。

トの最新成果では、解析対象が世界11集団に由来する1,184人に拡大されている。研究成果は Hap-Map の Web ページを通じて公開されている。

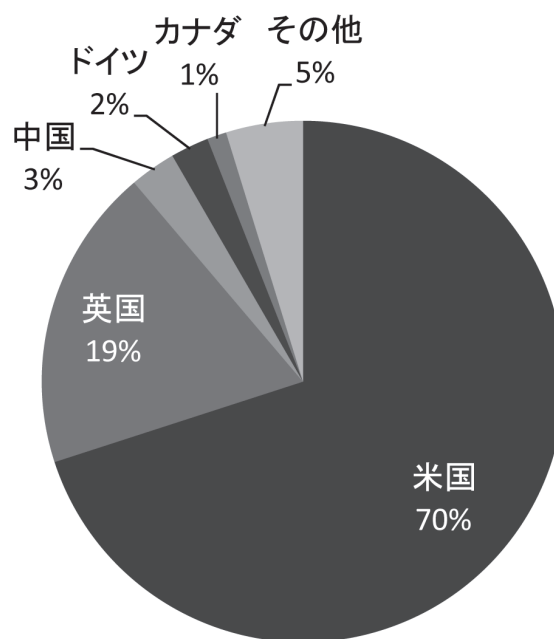
本プロジェクトの成果によって、SNPに関する膨大な研究基盤が構築された。加えて、大量のSNPを比較的安価で高速に解析する技術（DNA チップ）が開発されたことにより、ゲノム全域に渡る遺伝子多型の網羅的解析手法（ゲノムワイド関連解析、GWAS）が世界中に広まり、疾患関連遺伝子探索研究が急速に進展した。

1000ゲノムプロジェクト

（1000 Genomes Project、以下1000G）

1000G は、米国、英国、中国の研究機関が中心となり、2008年に開始された国際プロジェクトで、次世代 DNA シーケンサー⁴⁾を用いて、多人数のゲノムの全 DNA 配列を決定しようとするものである。解析対象は世界26集団から由来する2,600人以上（日本人100人を含む）に及ぶ。本プロジェクトは、HapMapをさらに進め、より詳細なゲノム地図の作成を目的としている。本プロジェクトの成果により、HapMapでは不可能であった詳細さで多型解析が可能となる。また、SNP以外のゲノム構造変異（ゲノムの一部の置換、挿入・欠失、複製など）も解析ツールとして利用可能となるため、疾患関連遺伝子等の検出感度は5～10倍以上に向上すると予測されている。1000Gにより產生されるデータ量は極めて膨大なものとなる。現在までに蓄積されたデータ量は200テラバイトで、情報共有の方法が課題となっており、現在、アマゾンのクラウドサービスを通じた情報共有の方法が試みられている⁵⁾。1000Gにおける各国の分担等は公表されていないため、国別貢献度は不明である。図3には、参考として国別の研究者割合を示す。なお、わが国は1000Gに参加していない。

図3 1000Gの国別研究者割合



注1：参加研究者を国別に集計した。

出所：1000GのWebページに掲載された研究参加者を国別に集計した(<http://www.1000genomes.org/home>)。

ENCODE プロジェクト

（Encyclopedia of the Human DNA Elements、以下 ENCODE）

ENCODE は、ヒトゲノムの遺伝情報における全ての機能要素の解析を目的として、2003年から開始された国際プロジェクト。本プロジェクトは、HGPによって決定されたヒトゲノム全DNA配列上に、遺伝情報としての機能を担う領域を全て書き込んで、全ヒトゲノムの百科事典を作成しようとするもの。解析の対象となる要素（転写領域、転写因子結合部位、クロマチン構造、ヒストン修飾など）をヒトゲノム上にマッピングするためには、機能と塩基配列を関係付ける様々なデータが要求される。本プロジェクトには世界5ヵ国（米国、英国、日本、スペイン、シンガポール）の32の研究機関が参画し、データの収集と解析が行われている。日本からは理化学研究所オミックス基盤研究領域（理研OSC）が参画し、独自に開発し

4) 次世代 DNA シーケンサー：超大量の DNA 配列決定を超高速度で行う分析機器。現在の第2世代ではヒトゲノム6人分をカバーする DNA 配列を12日間で決定できる。

5) NIH News “1000 Genomes Project data available on Amazon Cloud”（2012年3月29日）。

たゲノム解析方法（CAGE 法⁶⁾）を用いて、プロジェクトの進展に大きく貢献している。

本年9月に報告された ENCODE の最新成果では、ヒトゲノムの少なくとも80%に何らかの機能があることが明らかとなった。HGPで決定された全ゲノム DNA 配列のうち、生命現象の直接の担い手（たんぱく質）の設計図（遺伝子）となる部分はわずか2%で、残りの多くの部分は機能不明なため「ジャンク DNA」などとも呼ばれていた。本プロジェクトの成果により、ヒトゲノムの機能解析をさらに進めるための基盤となる貴重なデータベースが整備された。今後は、このデータベースを骨格として、ヒト疾患などに関連した様々なデータが肉付けされ、より充実したデータベースとなることが期待される。

ENCODE の成果は、世界的に著名な3つの学術誌（*Nature*、*Genome Research*、*Genome Biology*）に合計30報の論文として掲載され、無料で閲覧が可能となっている。これらの論文には、147種類の培養細胞を用いて産出・解析された1,640のデータセットが含まれている。各論文における膨大で複雑なデータは、Nature Publishing Groupが提供する Web サイト（*Nature* ENCODE⁷⁾）において相互にリンク付けされており、研究者が情報を閲覧・利用するための利便性が図られている。

重篤有害事象国際コンソーシアム

(International Serious Adverse Event Consortium、以下 iSAEC)

iSAECは、発生頻度が低い薬剤誘発性の重篤有害事象発現予測に有用な、遺伝子多型の特定と検証のために2007年に設立された非営利団体。その活動は、先進的なグローバル製薬企業など⁸⁾からの会費により運営されている。また、アカデミアや規制当局（米国食品医薬品局FDA、欧州医薬品庁EMA など）から科学的戦略についての助言を

受けるなど、産官学の統括的な取り組みがなされている。第1期研究（2007–2010年）では、薬剤性肝障害、重症薬疹（スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症）、トルサード・ド・ポアンツ／QT 延長症候群に関する遺伝子マーカーの特定などが、第2期研究（2010–2012年）では薬剤性急性過敏性反応、横紋筋融解症、無顆粒球症、血管性浮腫などが研究対象となっている。iSAECにおける成果は、必要な条件を満たした研究者に無料で公開されている。

国際がんゲノムコンソーシアム

(International Cancer Genome Consortium、以下 ICGC)

がんの患者数は、世界中で急速に増加し、早期診断やがん死亡の減少が人類社会にとって喫緊の課題となっている。ほとんど全てのがんはゲノムに異常（変異）が生じ、正常な分子経路が破綻した結果、無秩序な細胞増殖を起こすことが分かっており、がんは「ゲノムの病気」ともいわれている。さらに、ある種のがんや病態では、特徴的なゲノム変異が認められることも明らかとなっており、それぞれのがんに生じたゲノム変異を網羅的に同定しカタログ化することは、新たな予防・診断・治療法開発における基盤情報になるものとして大きな期待が寄せられている。

ICGC は、臨床的に重要ながんを選定し、それらのがんについてゲノム変異の包括的なカタログを作成するため、2008年に世界15の国と地域が参画して発足した国際コンソーシアムである。ICGC では、情報交換の促進やゲノム解析作業の重複回避などメンバー間の調整を行い、50種25,000症例以上のがんからのデータ収集を目指す。現在、各国において47のプロジェクトが進行中であり、2012年8月の時点で6,590症例の解析データが公表されている。ICGCの各メンバーは、本コンソー

6) CAGE 法：Cap Analysis of Gene Expression。理研 OSC が独自に開発した方法で、耐熱性逆転写酵素や cap 捕捉法を組み合わせることで転写物の5'末端の塩基配列を決定する実験技法。ゲノム全域に渡る遺伝子の転写開始点を同定できる。

7) Nature ENCODE (<http://www.nature.com/encode/>)。

8) iSAECコーポレートメンバー：アボット、アムジェン、第一三共、GSK、J&J、米メルク、ノバルティス、ファイザー、ロシュ、サノフィ、武田薬品工業、Wellcome Trust。

シームで定められた共通基準に従い、少なくとも1種類のがんについて約20億円を負担し、約500症例の解析を分担する。表2に各国の分担を示す。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画している。

ICGCで得られた成果は、研究の公共的意義を最大限にするため、適切な基準を満たす研究者に速やかに提供される。これにより臨床的に意味のあるがんの分類が進み、がん患者の予後予測や治療方針の決定、さらには新たながんの治療法開発に貢献することが期待される。なお、ICGCから生じる1次データに対しては知的所有権の申請を行わないことが決められている。

国際ヒトエピゲノムコンソーシアム

(International Human Epigenome Consortium、以下 IHEC)

ヒトは約60兆個の細胞から構成されており、全ての細胞は基本的に同一の設計図（ゲノム）を有している。それらは1個の受精卵から発生し様々な細胞・組織へと分化したものだが、各細胞は同じ設計図を持つにもかかわらず、互いに異なる形態・機能を持つ。これは「ゲノム（DNA配列）を変えずに遺伝子の働きを調節する仕組み」によるもので、そのような現象をエピジェネティクスという。エピジェネティクスの主体はゲノムの化学修飾（DNAメチル化、ヒストンアセチル化など）によるクロマチン⁹⁾の構造変化であり、細胞内のゲノムで起こる全ての化学修飾（総体）はエピゲノムと呼ばれる。エピゲノムは環境要因など外部刺激によって後天的に変化することが知られており、疾患の発症・進展との関連が注目されている。IHECは、健康と疾患に関連する重要なエピゲノムの解読を目標として2010年に発足したコンソーシアムで、現在までのところ7つの国と地域（米国、EU、カナダ、イタリア、ドイツ、韓国、日

表2 ICGCにおける国・地域別担当がん種

国・地域（担当数）	担当がん種
米国（16）	膀胱がん、血液がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、子宮体がん、胃がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、皮膚がん
英国（5）	骨がん、乳がん、慢性骨髄性疾患、食道がん、前立腺がん
カナダ（3）	脳がん、膵臓がん、前立腺がん、
フランス（3）	乳がん、肝臓がん、腎臓がん
メキシコ（3）	乳がん、頭頸部がん、非ホジキンリンパ腫
ドイツ（3）	悪性リンパ腫、小児脳腫瘍、前立腺がん
オーストラリア（2）	卵巣がん、膵臓がん
EU（2）	乳がん、腎臓がん
日本（1）	肝臓がん
韓国（1）	乳がん
中国（1）	胃がん
スペイン（1）	慢性リンパ球性白血病
インド（1）	口腔がん
イタリア（1）	希少膵腫瘍
サウジアラビア（1）	甲状腺がん

出所：国際がんゲノムコンソーシアムのホームページ (<http://icgc.org/>)。

本)の正式参画が決まっており、その他にオブザーブ・メンバーとして英国、フランス、オーストラリアが参加している。IHECでは、ヒト細胞の重要なエピゲノムについてリファレンスマップを作成し、7～10年で少なくとも1,000個の標準エピゲノム解読を目標としている。現在までに公表されている各国・地域のプロジェクト概要を表3に示す。日本では、2011年度から科学技術振興機構（JST）による戦略的創造研究推進事業CRESTの新たな研究領域として「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」が開始された。2011年度は9件（応募80件）、2012年度は5件（応募36件）が採択されている。

9) クロマチン：染色体の構成要素であるDNAとヒストン（たんぱく質の一種）の複合体。クロマチンの構造変化により遺伝子の発現調節が行われている。

表3 エピゲノムに関する国・地域別プロジェクトの概要

国・地域	プロジェクト名称 (予算)	プロジェクトの概略
米国	NIH Roadmap Epigenomics Project (1億9,000万ドル+ α)	2008年から NIH によって開始されたプロジェクトで、次世代エピゲノム解析技術の開発と健常者及び各種疾患におけるエピゲノム解析を行う。プロジェクトは、がん・神経・精神・代謝・免疫・腎臓などの各種疾患を基盤として行われる。NIH からは、5年間で総額1億9,000万ドルが投じられる予定。さらに、NIH 傘下の各研究所からはそれぞれの疾患研究のために競争的研究費が別途提供される。
日本	CREST “Disease Epigenome” (5,000万ドル)	JSTの戦略的創造研究推進事業CRESTとして進められているプロジェクト。2011年度のCREST新規研究領域として「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」が発足された。本プロジェクトは、疾患の予防・診断・治療、再生医療の実現等に向けたエピゲノム比較による疾患解析、幹細胞の分化機構解明等における基盤技術創出を目標に、8年間で総額5,000万ドル以上が投入される予定。
EU	BLUEPRINT (3,900万ドル)	BLUEPRINT は EU の第 7 次研究・技術開発枠組計画（7th Framework Programme）からの約3,000万ユーロの資金提供により、欧州の41の大学・研究機関・企業が参画して実施されるプロジェクト。健常者と悪性白血病患者の造血細胞にフォーカスし、2016年4月までに少なくとも100個のリファレンスエピゲノムの解析を目指す。
ドイツ	DEEP (2,080万ドル)	DEEP はドイツ教育・研究省（BMBF）からの約1,600万ユーロの資金提供により、ドイツの21の研究グループが参画する17のサブプロジェクトにより構成される。2017年までに70個のリファレンスエピゲノムの解析を行う。
カナダ	Epigenomic Platform Program (1,500万ドル)	Canada Epigenetics, Environment and Health Research Consortium (CEEHRC) が4か所のエピゲノム解析機関に合計1,500万ドルを提供して行われるプロジェクト。様々なタイプの細胞（がん細胞、リンパ系細胞、造血細胞、患者由来 iPS 細胞など）を用いて、5年間で200個のリファレンスエピゲノム解析を目指す。

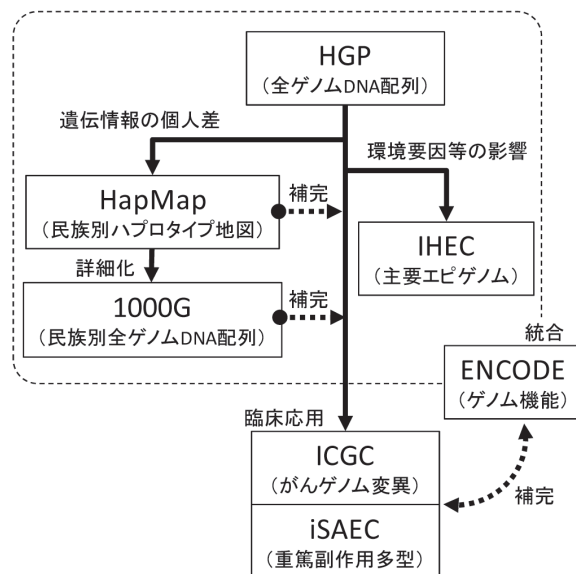
注1：EU及びドイツの予算は€1 = \$1.3で換算

出所：国際ヒトエピゲノムコンソーシアムの Web ページ (<http://ihc-epigenomes.net/>)。

結び

生命科学は、生命現象の複雑かつ精緻なメカニズムを解明する研究分野である。HGPによるヒトゲノム全 DNA 配列決定により、生命科学を基盤とする医療・医薬品分野の飛躍的進歩が期待された。しかし、生命現象のメカニズムはあまりにも複雑であり、生命の設計図たるゲノム全 DNA 配列の決定程度では、生命現象を医療・医薬品分野に有効利用することはできなかった。HGPで得られた成果の1つは、それまでブラックボックスとされていた遺伝情報が、膨大だが有限であることを明確にしたことであろう。その成果を拠り所として、生命現象解明に向けた人類の新たな挑戦が、国際連携の下に進められている。本稿では、個別化医療の基盤となる、ヒトゲノムを対象とした国際プロジェクトを取り上げた。それらは図4に示すように、相互に協調しながら着実に歩を進

図4 国際プロジェクトの関係



注1：図中の矢印近くには、国際プロジェクトの関係をイメージするキーワードを記載した。

めている。わが国は、HGPの後、ゲノム科学の重要性に対する理解が乏しく、投入すべき予算や支援体制が不十分だったことから、関連する基礎研究や技術開発を大規模に進めることができなかった。そのため、極めて重要な複数の国際プロジェクトに対し、わが国の貢献度はその科学的潜在力に見合わないものとどまっている¹⁰⁾。生命科学の研究分野は、ゲノム科学を基盤として、たんぱく質（プロテオミクス¹¹⁾）、代謝産物（メタボロミクス¹²⁾）、システム生物学¹³⁾ 等に拡大しつつあり、今後も新たな国際連携を通じた研究の進展が予想される¹⁴⁾。わが国は、これらの研究分野で高い研究水準を維持しているが、人材育成や研究基盤の

整備が遅れれば、生命科学研究における次世代の主戦場で諸外国に致命的な遅れをとることになりかねない。このような国際プロジェクトによる成果は、今後何世紀にも渡り生命科学の発展に寄与する人類共通の財産となるであろう。しかし、それらが個別化医療などに臨床応用されるには、まだまだ長い時間と多大な労力を必要とする。先端科学研究に対する国民の理解と信頼を深め、十分な社会的リソースの投入を臨機応変に行うための体制整備が望まれる。これらの成果により、人類の福祉と健康を向上させる個別化医療の、より一層の進展を期待したい。

10) ライフサイエンス分野 科学技術・研究開発の国際比較 2012年版、独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター。

11) プロテオミクス：生体内に存在する全てのたんぱく質を網羅的に解析する研究領域。

12) メタボロミクス：生体の活動によって生じる代謝産物を網羅的に解析する研究領域。

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

14) プロテオミクスに関する国際プロジェクトとして Human Proteome Organization による Human Proteome Project が 2010年から開始されている (<http://www.hupo.org/research/hpp/>)。

RNAi 医薬品開発への取り組み

医薬産業政策研究所 前主任研究員 濱島 仁

1998年にリボ核酸(RNA)の一種が遺伝子の発現を抑制する現象、すなわち RNA 干渉(RNAi)が線虫において発見された¹⁾。2001年にはこの現象が哺乳動物においても約21の塩基対という短い RNA によって起こることが示された²⁾。RNAi 現象を利用すると、標的とする遺伝子の発現を簡便にかつ特異的に抑制することができる。RNAi 現象を誘導する具体的な方法としては、人工的に合成した21~23塩基対の2本鎖RNA(short interfering RNA: siRNA)、あるいは2本鎖の片端が結ばれ、細胞内でsiRNAに変換されるショートヘアピン型1本鎖RNA(short hairpin RNA: shRNA)等を細胞の外から注入する方法などがある。その後の研究の進歩により、RNAi はもともと細胞内に存在する短い RNA (マイクロ RNA: miRNA)³⁾が引き起こす、遺伝子発現の抑制を通して細胞機能を調節する普遍的な原理の一つであることがわかってきた。

がんをはじめとするさまざまな疾患は遺伝子発現の異常と密接な関連があり、RNAi 現象を利用して特定の遺伝子の発現を調べることによる診断への応用、および特定の遺伝子の発現を抑制することによる治療への応用等が期待される。

RNAi 現象を利用した医薬品を創るにあたり、RNAが20個程度結合した分子は、低分子医薬品よ

りは大きいものの化学合成により製造することが可能であり、さまざまな分子を設計して効果を検証することができる利点を持つ。一方 RNAi は細胞の内部で起こる現象であるが、RNAはそのまま投与しても体内ですみやかに分解されてしまう性質があるため、細胞内にまで届かない。したがって RNA を医薬品として実用化するためには、標的の探索技術の強化に加えて、RNA自体を分解されにくい化学構造に修飾するか、標的とする細胞内にまで到達させるドラッグデリバリーシステム(DDS)の開発が重要な課題である。

現在 siRNA や shRNA を有効成分とする医薬品が臨床開発段階に進んでいる。miRNA も今後が期待されているが、ほとんどが前臨床開発段階にある。本稿では技術開発が先行している前者に焦点を当てて現状を概観した。

RNAi に関する論文

Web of Science[®] (トムソン・ロイター) で RNAi に関連する論文数をみると、年々増加を続け2011年には9,000報に達している⁴⁾。

2011年までの全論文数を国別にみると、米国(21,225報)、中国(6,426)、日本(5,077)、ドイツ(3,994)、イングランド(2,607)で、日本は第3位である。また研究機関別ではカリフォルニア大学

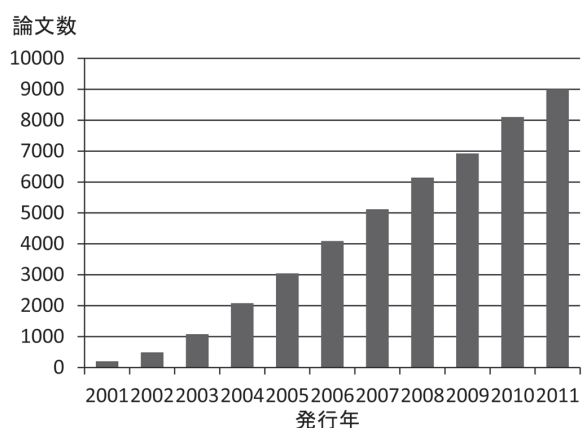
1) Fire, A.ら, "Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*", *Nature* 391, 806, 1998.

2) Elbashir, S. M.ら, "Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells", *Nature* 411, 494, 2001.

3) 遺伝子解析技術の進歩とともにヒトで1,000種類以上が発見され、疾患との関連についての知見も急速に蓄積されつつある。

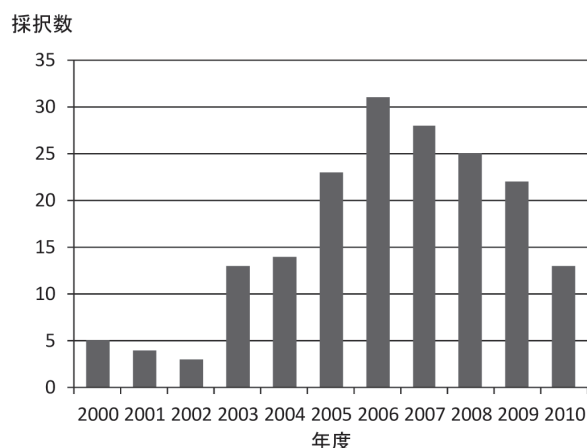
4) RNAi near/3 interference or RNAi or siRNA or shRNA or miRNA で検索した。Article と Review の合計。

図1 RNAiに関する論文数



出所：Web of Science®(トムソン・ロイター)をもとに作成

図2 科学研究費の採択数



出所：科学研究費助成事業データベース

表1 論文数上位の研究機関

順位	研究機関	論文数
1	カリフォルニア大学（米）	1,885
2	ハーバード大学（米）	1,632
3	中国科学院	723
4	東京大学	654
5	マックスプランク研究所（ドイツ）	589
6	ジョンズホプキンス大学（米）	566
7	ペンシルバニア大学（米）	510
8	イエール大学（米）	462
9	ソウル大学校（韓）	452
10	京都大学	434

出所：図1に同じ

が1,885報と最も多く、ハーバード大学の1,632報、中国科学院の723報、東京大学の654報と続いている（表1）。

RNAiに関連する研究と支援プログラム

RNAおよびRNAiに関連する研究を、日米欧の代表的な研究プログラムから概観してみる。

(1) 日本

日本におけるRNA基礎研究の歴史は長く、文部科学省の重点領域研究およびそれを引き継ぐ形で2008年度から始まった新学術領域研究（研究領域提案型）において20年以上にわたり継続的に実施されている。最近では2001～07年度の「RNA情

報発現系の時空間ネットワーク」、2008～12年度の「多様性と非対称性を獲得するRNAプログラム」、2009～13年度の「非コードRNAマシナリー」のタイトルで総額約25億円の科学研究費補助金が投じられている。厚生労働省の厚生労働科学研究においても、厚生科学基盤研究、疾病・障害対策研究等の名目でRNAおよびRNAiに関する基礎研究が実施されている。また科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業「さがけ」において若手研究者への研究支援が実施されている。

RNAi関連研究の中で医薬またはドラッグデリバリーを対象とする研究の動向を文部科学省のデータベースを用いて検索してみると181件が該当した（図2）⁵⁾。採択数は2003年度以降急増し、2007年度以降ゆるやかな減少が続いている。これらのRNAi関連研究の多くはRNAi医薬の有効成分の探索に該当する研究であるが、DDSが23件、RNAの化学修飾や合成法も7件含まれている。

経済産業省所管の新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）は、産業技術総合研究所や製薬企業が参加するバイオ産業情報化コンソーシアム（JBIC）等到大規模な産学官共同研究を委託している。「タンパク質機能解析・活用プロジェクト」（2000～05年度）においては、途中の2004年か

5) 文部科学省の科学研究費助成事業データベースを参照し、「キーワード」の項目に対して（siRNA or shRNA or miRNA or RNAi or RNA干渉）and（医薬 or 創薬 or 薬剤 or 薬物 or 治療 or ドラッグデリバリー）で検索した。複数年度にわたる研究は初年度のみカウントしている。

ら siRNA を用いた機能解析研究が盛り込まれた。後続の「機能性 RNA プロジェクト」(2005年7月～10年2月)では遺伝子解析と情報化技術を強化し、疾患と遺伝子の関連をはじめとする核酸医薬の開発のための知的基盤を確立することを目指した。このプロジェクトでは有効成分である核酸化合物の製造技術の開発も重点的に取り組まれた。その成果の一つとして東京大学で開発された核酸化合物合成法をもとに、日本新薬などが100を超える長鎖の核酸合成技術を確立した。

またNEDO「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発プロジェクト」の中からは札幌医科大学が発見したsiRNA医薬候補と日東電工のDDS技術との組み合わせの妥当性研究や、文部科学省の研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)の中からは核酸製造法の開発など、具体的な橋渡し研究の取り組みも行われるようになった。

(2) 米国

米国では国立衛生研究所(NIH)が傘下の7研究所とともに「RNAiの生物学」プログラムを2006年度から5年間にわたり実施した。7つの研究グループが参加し、約657万ドルが交付された。同時期にはRNAの化学修飾や製造法と、DDSを対象としたSmall Business Technology Transfer(STTR)やSmall Business Innovative Research(SBIR)によるベンチャー企業向けの技術開発促進事業も開始され、約327万ドルが交付されている。その後は傘下の研究所が主体となって疾患領域別の研究プログラム⁶⁾が実施されている。

またNIHは2012年8月に大型の横断的プログラムであるロードマッププログラムを発表した。「細胞外RNA情報伝達研究プログラム」と題し、5つの関連するプログラムから構成され、附属研究所と外部研究機関との共同研究プログラムとなっている。内容を見ると医薬への応用も含め、基礎

から実用までの一連の研究戦略がうたわれている。2012年10月からテーマの募集が開始され、2013年から支援が始まる予定である。5年間で1億ドルを超える予算規模が見込まれている。

(3) 欧州

欧州ではEUの第6次研究枠組み計画(FP6、2002～06年)において「治療手段としてのRNAi技術」(RIGHT)プログラムが2005年から4年半にわたりドイツのマックス・プランク研究所を中心とする産学共同コンソーシアムにより実施され、延べ25余りの研究機関と企業に約1,120万ユーロが支援された。また英国ケンブリッジ大学を中心とするコンソーシアムでは「RNAサイレンシング: organisers and coordinators of complexity in eukaryotic organisms」(SIROCCO)プログラムが2007年から4年9か月にわたり実施され、20余りの研究機関と企業に約1,178万ユーロが支援された。現在進行中のFP7(2007～13年)の枠組みにおいては、疾患領域別に焦点を当てた研究プログラム⁷⁾が継続的に実施されている。

医薬品開発の状況

次にRNAiを利用した医薬品の開発状況をみてみたい。Pharmaprojectsを検索した結果“RNA interference”に分類される開発品は288件あった⁸⁾。オリジネーター開発者の地域別では北米が191件と圧倒的に多く、欧州が51件、オセアニアが18件、日本が9件、その他が19件であった。このうち現在までに臨床開発段階に進んだ品目(その後中止を含む)は表2に示したように20品目に限られている。開発企業の国別では米国が14品目を占め、他を圧倒している。ただ、製品上市に至った品目はまだない。

開発企業のほぼすべてがベンチャー企業である。なかでもAlnylamは治療標的やRNAの化学修飾など、最も総合的にRNAi医薬品の開発を目

6)「精神疾患の遺伝学における非コードRNAの関連づけ」(2007年度)、「前がん病変におけるマイクロRNAおよび非コードRNAの研究によるがんの進行予測および早期発見への応用」(2010年度)など。

7)「マイクロRNAとがん：ベンチからベッドサイドへ」(2008年)、「前立腺がん：非コードRNAのプロファイリングと評価」(2008年)など。

8) 前臨床研究の段階で公表されたのち、進捗がみられない品目も相当数を占める。

表2 臨床開発段階に進んだ RNAi 医薬品

開発企業	開発品コード	開発段階	投与方法	疾患	内容（他社との協力関係など）	開始年
Merck（米）	AGN-211745	Phase2 中止	局所（眼）	加齢黄斑変性	薬効が不十分で drop	2004
Opko Health （米）	bevasiranib	Phase3	局所（眼）	加齢黄斑変性	化学修飾なし ペンシルバニア大学からのライセンス	2004
Alnylam（米）	ALN-RSV01	Phase2	局所（吸入）	RS ウイルス	肺移植患者の感染防止または治療 南アラバマ大学からのライセンス Cubist（米）、協和発酵キリンと共同開発	2005
Quark Pharmaceuticals （米）	RTP-801i-14	Phase2	局所（眼）	糖尿病性黄斑浮腫 加齢黄斑変性 開放隅角緑内障	治療標的は Alnylam からのライセンス Silence Therapeutics の化学修飾 AtuRNAi をライセンス DDS なし	2007
Quark Pharmaceuticals （米）	QPI-1002	Phase2	局所（腎臓）	腎不全、腎移植	治療標的は Alnylam からのライセンス Silence Therapeutics の化学修飾 AtuRNAi をライセンス DDS なし	2007
Calando（米）	CALAA-01	Phase1	全身（静脈）	固形がん	治療標的は Alnylam からのライセンス 化学修飾なし RONDEL（自社ターゲティング DDS）製剤	2008
Alnylam（米）	ALN-VSP	Phase1	全身（静脈）	肝臓がん	VEGF および KSP 阻害の 2 種の siRNA を含む DDS は Tekmira の SNALP をライセンス 製剤も Tekmira が製造	2009
Tekmira（カナダ）	PRO-040201	Phase1 中止	全身（静脈）	高コレステロール	Alnylam と共同開発 DDS（SNALP）製剤 最高投与量で免疫刺激が見られ中止	2009
Silence Therapeutics （ドイツ、英国）	Atu-027	Phase1	全身（静脈）	固形がん	化学修飾 AtuPLEX（自社 DDS）製剤	2009
Sylentis （スペイン）	SYL-040012	Phase2	局所（点眼）	眼圧上昇、緑内障		2009
Tekmira（カナダ）	TKM-PLK1	Phase1	全身（静脈）	固形がん	治療標的は Alnylam からのライセンス LNP（自社 DDS）製剤	2010
Quark Pharmaceuticals （米）	QPI-1007	Phase2	局所（眼）	視神経症、緑内障	化学修飾 DDS なし BioSpring（ドイツ）と共同開発	2010
Alnylam（米）	ALN-TTR01	Phase1	全身（静脈）	アミロイド性心筋症	DDS は Tekmira の LNP をライセンス 製剤も Tekmira が製造	2010
Alnylam（米）	ALN-PCS	Phase1	全身（静脈）	高コレステロール	化学修飾 DDS 製剤は Tekmira が製造 テキサス Southwestern メディカルセンターと共同開発	2011
Gradalis（米）	stathmin-1 shRNA	Phase1	局所 （がん組織）	固形がん	shRNA カチオン性リポソーム DDS	2011
Senesco（米）	SNS01-T	Phase2	全身（静脈）	多発性骨髄腫	カチオン性リポソーム DDS 製剤 臨床試験は Mayo Clinic と共同	2011
Sylentis （スペイン）	SYL-1001	Phase1	局所（点眼）	ドライアイ、疼痛		2011
Tekmira（カナダ）	TKM-Ebora	Phase1	全身（静脈）	エボラウイルス	治療標的は Alnylam からのライセンス LNP（自社 DDS）製剤 ボストン大学、米国政府、軍の支援	2011
Alnylam（米）	ALN-TTR02	Phase2	全身（静脈）	アミロイド症	ALN-TTR01 の後継品（活性向上） DDS 製剤は Tekmira が製造	2012
RXi Pharmaceuticals （米）	RXI-109	Phase2	局所（皮内）	創傷治癒	化学修飾 sd-rxRNA（DDS 不要）	2012

出所：Pharmaprojects（2012年9月）

指している企業である。Alnylam は大学や公的研究機関から siRNA に関する基本的な特許のライセンスを集め、他社に再ライセンスするビジネス (InterfeRx プログラム) を実施している特異な存在であり、Alnylam から治療標的のライセンスを受けている開発品が多くみられる。

RNA の化学修飾や DDS に関しては Alnylam 以外の独自の技術で開発に挑んでいる企業も存在するが、開発企業の多くは治療標的、RNA の化学修飾、DDS のいずれかに強みを有するものの、開発に必要なすべての要素技術を保有しているわけではないため、企業間でライセンスまたは製造委託が行われている。注目されるのは Alnylam と Tekmira の関係であり、両者の間には 2007 年からクロスライセンス契約が存在する。現在 Tekmira は自らが保有するリポソーム DDS 技術を利用した RNAi 医薬品の開発を許可し、Alnylam は自らが保有する治療標的のうち 7 つ⁹⁾ を利用した医薬品の開発を許可している。また Tekmira は Alnylam が開発するリポソーム製剤の製造法開発および受託生産を行っている。

RNAi 医薬品の投与方法に着目すると、局所投与の製剤が先行して開発され、2008 年以降に全身

投与の製剤が登場していることがわかる。全身投与の製剤では、体内で容易に分解され薬効を発揮できない RNA を患部に到達させるための DDS 技術との組み合わせが重要となる。肝臓を標的とする全身投与型の RNAi 医薬品に関して、2011～12 年に Tekmira の DDS を組み合わせた Alnylam の開発品でヒトでの基本的な薬効が確認されたと発表された。まだフェーズ I が終了した段階であるが、RNAi 医薬の開発ステージは一步進んだと考えられる。

日本においては RNAi に関連する基礎研究や、要素技術を保有する企業は存在するが、残念ながら表 2 に示した臨床段階の開発品の中に日本企業が中心となって開発されているものはない。現在までに臨床開発段階に進んだ品目が全体でも 20 品目に過ぎないとは言え、日本は欧米に遅れをとっていることがうかがえる。

最近になって日本企業の中にも他社と共同で RNAi 医薬品の開発に着手した例が報じられている (表 3)。武田薬品は 2008 年に Alnylam と RNAi 医薬に関する複数領域でのプラットフォームライセンスを締結し、多額の支出 (2011 年には 2,200 万ドル余り) を行っている¹⁰⁾。協和発酵キリンは

表 3 日本の製薬企業等の RNAi 医薬品開発への取り組み

年月	企業	相手先	内容
2008年3月	新日本科学	東京大学	東京大学の核酸の不斉合成に関する知財を基盤として、その実用化・事業化を目指しキラルジェン設立
2008年4月	日東電工	札幌医科大学	札幌医科大学の肝硬変治療用 siRNA と日東電工の DDS を組み合わせ共同開発
2008年5月	武田薬品	Alnylam (米)	癌領域および代謝性疾患領域を対象に、RNAi 医薬にかかるプラットフォーム技術に関する非独占的ライセンスならびにこれに基づく共同研究
2008年6月	協和発酵キリン	Alnylam (米)	ALN-RSV01に関する日本、アジアにおける共同開発
2009年8月	大日本住友製薬	Silence Therapeutics (独)	大日本住友製薬が選択する治療標的に関する siRNA 医薬の共同研究
2009年10月	新日本科学	ハーバード大学 (米)	ハーバード大学 Verdine 教授と共同出資で米国に Ontrii 社設立
2010年1月	協和発酵キリン	Dicerna (米)	DsiRNA 技術を用いたがん治療薬の共同研究
2010年7月	日東電工	Quark (米)	臓器線維症 (肝硬変等) 治療薬の共同研究
2010年8月	アンジェス MG	アルファジェン (日)	siRNA 医薬に関する共同研究
2011年2月	日東電工	Avecia (米)	買収。核酸医薬の製造受託最大手
2011年4月	武田薬品	Samyang (韓国)	RNAi 医薬のドラッグデリバリーシステムに関する 3 年間の共同研究
2011年8月	ナノキャリア	京都大学	「人工 RNA システム」を有する核酸医薬の共同研究
2012年4月	ボナック	九州大学 東京医科大学	三者でアクアセラピューティクス社を設立し、糖尿病網膜症に対する siRNA 医薬の開発

出所：各社発表より

9) 前臨床段階にあるため表 2 に記載されていないものもある。

10) Alnylam アニュアルレポート 2011 (Form 10-K)

Alnylam との臨床開発を進めると同時に、Alnylam と異なる化学修飾 RNA 技術を有する Dicerna との提携にも動き出した。

産学連携による事業化への取り組みも報じられている。経皮 DDS 技術で知られる日東電工は米国で買収した研究所で全身投与型 DDS の研究を推進しており、札幌医科大学で開発された siRNA の標的の臨床開発を目指して米国 Quark 社と共同研究を開始した。また同社は2011年に米国で核酸の製造受託最大手 Avecia を買収している。

核酸合成技術に立脚した企業動向としては、東京大学の技術の事業化を目指して研究受託大手の新日本科学がキラルジェンを設立した例がある¹¹⁾。また化学品原材料メーカーの林化成は、独自の長鎖 1 本鎖核酸およびその製造技術に立脚して2010年にボナックを設立し、さらに九州大学で発見された疾患標的の RNAi 医薬での実用化に向けて、2012年4月に新たなベンチャー企業アクアセラピューティクスも設立した。

まとめ

RNAi 現象は発見から10年余りが経過し、現在では遺伝子機能解析に有用な技術の一つとして研究に広く利用されている。この新技術は医薬品の有効成分としての利用も早くから期待された。ただし広く製品に利用されるためには RNA の化学

修飾や DDS 等、周辺技術の進歩も必要というのが当初からの課題であり、現在も技術開発が続けられている。上市に至った RNAi 医薬品はまだまだなく、将来低分子、抗体に続く医薬品の一形態として広く利用されるかどうかは現時点では予測できない¹²⁾ が、肝臓を標的とする全身投与型の siRNA 医薬はフェーズ I 試験が終了し、ヒトでの基本的な薬効と DDS の機能が確認された段階に到達している。

欧米ではベンチャー企業どうしが保有する要素技術を互いに利用し、RNAi 医薬品の臨床開発を行っている。一方日本にもすぐれた基礎研究、有望な要素技術は存在するが、臨床開発段階の医薬候補品はまだないのが現状である。個々の要素技術を組み合わせ、医薬品候補としての実践的な評価と改良がなされることが必要と思われる。

本稿では RNA を有効成分とする医薬のうち、技術開発が先行している siRNA に焦点を当てて RNAi 医薬品開発への取り組みについて概観した。miRNA を利用した医薬品開発も大きく進むと期待されているが、こちらは世界的にもまだ前臨床開発段階にあり、課題とされる技術には共通点も多い。日本はこれまで siRNA 医薬品開発で欧米に遅れをとった感が否めないが、miRNA に関しては今後の産官学の取り組み、コラボレーションに注目したい。

11) これらの技術開発の一部は NEDO プロジェクトの中で実施された。

12) 早期に技術導入した Roche や Merck は現時点では siRNA 医薬への研究開発を縮小している。

医薬品と寿命 — 上市年数、疾患領域別の分析 —

医薬産業政策研究所 客員研究員 西村淳一

医薬品の貢献について実証的根拠が求められる中、前回の政策研ニュース No.36では、新薬と寿命、医療費、経済的価値の関係について分析を行った。本稿では、医薬品のさまざまな貢献のうち、とくに医薬品と寿命の関心に焦点をあて、前回の分析では行えなかった医薬品の質、疾患領域別の違いを考慮した分析を行う。

医薬品の品質を数値として測るのは非常に難しいが、本稿では当該医薬品の上市年を利用して、上市後10年未満の医薬品を新薬（先発品）、10年以上経過した医薬品を既存薬（長期収載品）と定義して、新薬と既存薬がそれぞれ国民の寿命にどのような影響を与えているか検証する。この区分を利用したのは、上市されてから間もない品目ほど有効性や安全性の側面から既存薬より優れていると想定しているためである。また、後に示すように、日本においては新薬の創出が年々減少傾向にあり、既存薬の存在感が増してきているが、両者の寿命への影響度を分けてみていく必要があると考えたためである。さらに、本稿では疾患領域別の新薬と既存薬の影響度についても検証しているが、結論を先取りすれば、疾患領域別の医薬品の貢献度は大きく異なり、いわゆるアンメット・メディカル・ニーズの領域への新薬の貢献を一層高める必要があることを示している。

新薬、既存薬と平均死亡年齢の推移

図1は日本における新薬、既存薬と平均死亡年齢の1995～2009年の推移を示したものである。ここで、新薬と既存薬は成分レベルでみた新有効成分含有医薬品ストックとして計算している。さら

に、新薬とは当該年度において上市後10年未満の先発医薬品、既存薬とは上市後10年以上経過している医薬品（長期収載品）と定義している。そのため、既存薬の成分数は必ず年々増加していく傾向をもっているが、新薬は当該年度において上市される医薬品の成分数が、その年度で既存薬に切り替わる成分数を上回らない限り減少していくことになる。図1をみると、新薬の成分数は1995年の316から2009年の219に年々減少していることがわかる。このことから、日本において90年代後半以降、新薬が創出されにくくなっていることが窺える。次に、平均死亡年齢は疾病による死亡のみを対象にしている。WHOのMortality Databaseから疾患領域ごとに平均死亡年齢を作成することができるが、ここでは各疾患領域における死亡者数で重みづけをした加重平均値で計算した。図1をみると、平均死亡年齢は1995年の73.8歳から、2009年の78.1歳となり4.3歳増加している。新薬、既存薬と平均死亡年齢の関係をみると、既存薬と正の相関、新薬とは負の相関をもっているようにみえる。

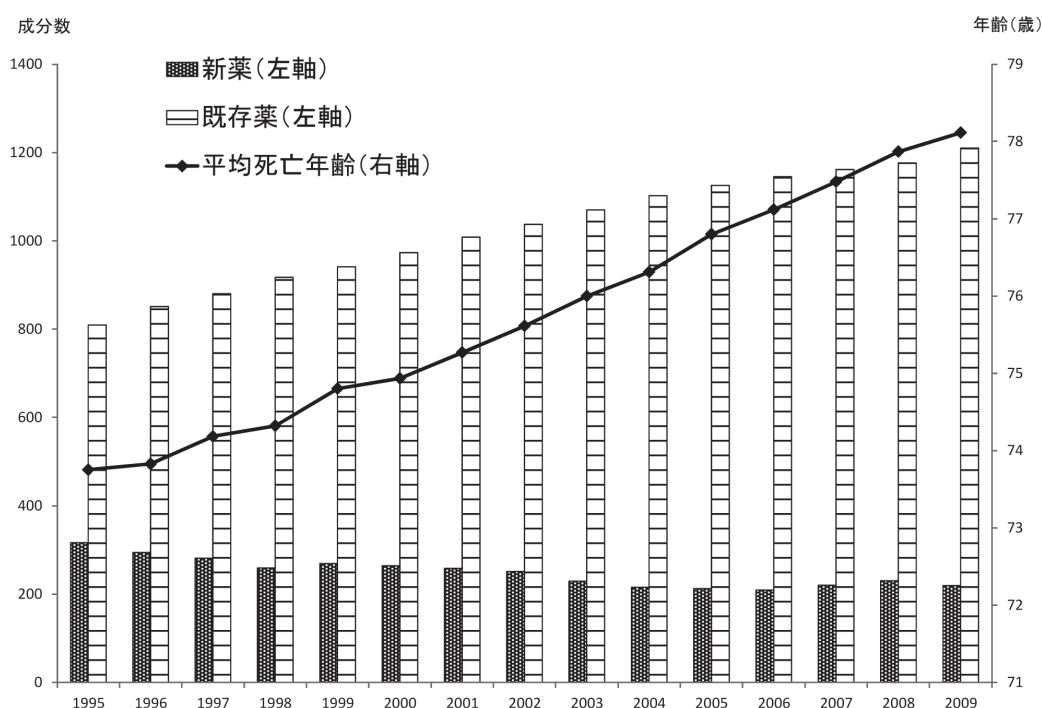
新薬と既存薬の寿命への貢献

本稿では以下の推計式から、新薬と既存薬が寿命にどのような影響を与えているか分析した。

$$\begin{aligned} \text{平均死亡年齢 } it \\ = \beta \text{（新薬ストック } it \text{）} + \gamma \text{（既存薬ストック } it \text{）} \\ + \alpha_i + \delta_t + \varepsilon_{it} \end{aligned}$$

ここで、 i は疾患領域を示し、 t は年度である。 β は新薬ストックの、 γ は既存薬ストックの推計

図1 日本における新薬、既存薬と平均死亡年齢の推移



注1：新薬と既存薬は成分レベルでみた新有効成分含有医薬品ストックである。

注2：新薬は当該年度において上市後10年未満の医薬品（先発品）、既存薬は上市後10年以上経過している医薬品（長期収載品）と定義している。

注3：平均死亡年齢は疾病による死亡のみを対象とし、各疾病の死亡者数で重みづけした加重平均値である。

出所：WHO Mortality Database (<http://www.who.int/whosis/mort/download/en/>)、©2012 IMS Japan.JPM、もとにて作成（転写・複製禁止）

パラメーターである。 α は疾患特有の個別効果、 δ は年ごとの個別効果、 ε は誤差項である。本稿で用いる疾患領域は国際疾病分類第10版（ICD10）の大分類レベルである。具体的には表1に示される11疾患領域である。推計では各年、各疾患領域における死亡者数でウェイト付けした加重最小二乗法を用いた¹⁾。

表2に推計結果を示す。推計①では、前述の定義通りに上市後10年を基準に新薬と既存薬で分けて分析した。一方で推計②では、結果の頑健さをチェックするため、上市後15年を基準に新薬と既存薬で分けて分析も行った。

推計①における結果をみていこう。新薬の係数は0.034、既存薬の係数は0.012でともに統計的に有意である。すなわち、新薬が10品目上市した場合は平均して0.3歳、既存薬が10品目増えた場合は平均して0.1歳、平均死亡年齢が延びることを意味し

表1 11疾患領域（国際疾病分類（ICD）第10版）

ICD10コード	疾患領域
E00～E88、K00～K92	消化器系の疾患、内分泌・栄養及び代謝疾患
D50～D89	血液及び造血系の疾患並びに免疫機構の障害
I00～I99	循環器系の疾患
L00～L98	皮膚及び皮下組織の疾患
N00～N98	腎尿路生殖器系の疾患
A00～B99	感染症及び寄生虫症
C00～D48	新生物
M00～M99	筋骨格系及び結合組織の疾患
F01～F99、G00～G98	神経系の疾患、精神及び行動の障害
J00～J98	呼吸器系の疾患
H00～H57、H60～H93	眼及び付属器の疾患、耳及び乳様突起の疾患

ている²⁾。このことから、新薬の寿命に対する影響度は、平均的にみて既存薬のおよそ3倍といえ

1) 本稿の推計方法についてより詳しくは医薬産業政策研究所、「新薬の貢献－寿命、医療費と経済的価値の視点から－」政策研ニュース No.36（2012年7月）を参照のこと。

表2 推計結果：新薬と既存薬の寿命への貢献（観測数＝165）

平均死亡年齢	推計①：上市後10年以内			推計②：上市後15年以内		
	係数	標準誤差	有意水準	係数	標準誤差	有意水準
新薬（先発品）	0.034	0.004	1 %	0.036	0.004	1 %
既存薬（長期収載品）	0.012	0.005	5 %	0.019	0.004	1 %
年ダミー（基準値＝1995年）						
1996年	0.144	0.093		0.201	0.092	5 %
1997年	0.445	0.095	1 %	0.451	0.104	1 %
1998年	0.615	0.109	1 %	0.527	0.130	1 %
1999年	0.974	0.120	1 %	0.887	0.107	1 %
2000年	1.167	0.129	1 %	1.069	0.126	1 %
2001年	1.521	0.148	1 %	1.348	0.135	1 %
2002年	1.755	0.172	1 %	1.614	0.160	1 %
2003年	2.172	0.180	1 %	2.007	0.178	1 %
2004年	2.438	0.205	1 %	2.249	0.182	1 %
2005年	2.810	0.218	1 %	2.606	0.197	1 %
2006年	3.149	0.226	1 %	2.996	0.209	1 %
2007年	3.531	0.245	1 %	3.318	0.222	1 %
2008年	3.845	0.270	1 %	3.652	0.255	1 %
2009年	4.070	0.305	1 %	3.837	0.277	1 %
疾患領域ダミー（基準値＝消化器系の疾患、内分泌・栄養及び代謝疾患）						
血液及び造血系の疾患並びに免疫機構の障害	3.529	0.710	1 %	4.552	0.595	1 %
循環器系の疾患	4.149	0.067	1 %	3.945	0.073	1 %
皮膚及び皮下組織の疾患	9.650	0.699	1 %	10.535	0.601	1 %
腎尿路生殖器系の疾患	9.371	0.706	1 %	10.493	0.583	1 %
感染症及び寄生虫症	1.132	0.152	1 %	1.222	0.138	1 %
新生物	-1.188	0.473	5 %	-0.594	0.297	5 %
筋骨格系及び結合組織の疾患	0.732	0.642		1.632	0.550	1 %
神経系の疾患、精神及び行動の障害	-0.693	0.530		-0.603	0.553	
呼吸器系の疾患	9.226	0.458	1 %	9.971	0.381	1 %
眼及び付属器の疾患、耳及び乳様突起の疾患	1.931	1.494		3.181	1.423	5 %
定数項	69.047	0.791	1 %	67.710	0.638	1 %

注：推計①における新薬は当該年度において上市後10年未満の先発医薬品、既存薬は上市後10年以上経過している医薬品（長期収載品）と定義している。一方、推計②では頑健さのチェックのため、新薬は当該年度において上市後15年未満の医薬品、既存薬は上市後15年以上経過している医薬品と定義している

る。次に年ダミーについてみると、1995年を基準値とし、1996年以降、その係数値は単調増加傾向にある。年ダミーは日本人の健康に影響すると思われる年ごとのショック（生活習慣、食生活の改善など）の影響を吸収するために導入している。また、年ダミーには医療機器、画像診断装置、外科的治療法などの改善による医薬品以外のメディカル・イノベーションの影響もある程度含んでいると想定され、1995年と比べて、2009年では約4歳の寿命延伸効果があった。最後に、疾患領域ダミーについてみると、消化器系の疾患、内分泌・栄養及び代謝疾患を基準値としているが、疾患領域ごとに大きく死亡年齢（死亡に至る潜在的な重症度）が異なっている。具体的には、筋骨格系及

び結合組織の疾患、神経系の疾患、精神及び行動の障害、眼及び付属器の疾患、耳及び乳様突起の疾患を除く疾患領域において、消化器系の疾患、内分泌・栄養及び代謝疾患との有意差がみられた。このうち、新生物の疾患領域のみ係数値が負で有意であり、これは当該疾患領域における死亡確率が相対的に高いことを反映している。推計②では新薬と既存薬の影響について頑健さのチェックをしているが、やはり推計①と同様に、両者の係数値はともに統計的に正で有意であった。係数値から、新薬が10品目上市した場合は平均して0.4歳、既存薬が10品目増えた場合は平均して0.2歳、平均死亡年齢が延びることを意味しているが、推計①の結果と併せると、新薬の寿命への貢献度は既存

2) なお推計では、新薬ストックと既存薬ストックのラグ付き変数も試した。その結果、係数値は5期ラグで最も高い数値となったが、本稿の推計値より若干高い程度だった。本稿では後の疾患領域別分析においてサンプル数を確保するため、ラグ無しの結果を載せている。

薬の約2～3倍となる。

疾患領域別の分析

表2から疾患領域別に平均死亡年齢（潜在的な重症度）が大きく異なることが示された。薬が効きやすい領域、効きにくい領域、または新薬が多く創出されている領域、されていない領域など、医薬品の貢献は疾患領域で異なると予想される。ここでは新薬と既存薬が、各疾患領域にそれぞれどのように貢献しているのか、もしくは貢献していないのか、統計的分析からみていく。

表3は疾患領域別の平均死亡年齢、新薬の数、既存薬の数について1995～2009年の変化分をみたものである。

まず平均死亡年齢についてみると、神経系の疾患、精神及び行動の障害での平均死亡年齢の延伸が最も大きく、1995年と比べて2009年では約10歳増加している。次に、眼及び付属器の疾患、耳及び乳様突起の疾患で約7.9歳、以降は皮膚及び皮下組織の疾患を除き、各疾患において3～6歳の幅で平均死亡年齢が増加している。次に、新薬の変化分についてみると、腎尿路生殖器系の疾患と眼及び付属器の疾患、耳及び乳様突起の疾患を除くほとんどの疾患領域では2009年の新薬のストック数は1995年と比べて減少している。一方、既存薬

表3 疾患領域別の平均死亡年齢、新薬の数、既存薬の数の変化分（1995～2009年）

疾患領域	1995～2009年の変化分		
	平均死亡年齢	新薬の数	既存薬の数
消化器系の疾患、内分泌・栄養及び代謝疾患	4.5	-9	47
血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害	5.6	-11	26
循環器系の疾患	3.2	-47	79
皮膚及び皮下組織の疾患	0.5	-12	20
腎尿路生殖器系の疾患	4.2	5	9
感染症及び寄生虫症	4.7	-6	63
新生物	4.7	-3	53
筋骨格系及び結合組織の疾患	4.9	-12	24
神経系の疾患、精神及び行動の障害	10.0	-3	48
呼吸器系の疾患	3.8	-5	25
眼及び付属器の疾患、耳及び乳様突起の疾患	7.9	6	7

の変化分については、定義通り、すべての疾患領域で増加しているが、その増加分は領域によって大きくバラついている。図1と共通していえることだが、変数間の単純相関をみるだけでは、医薬品の貢献を測定することはできない。そこで、前節の推計式を参考に、以下の2つの式を用いて疾患別の影響度を推計した。

①新薬の疾患別の影響

平均死亡年齢 it

$$= \Sigma \beta \text{ (新薬ストック } it \times a \text{ } i) \\ + \gamma \text{ (既存薬ストック } it) \\ + a \text{ } i + \delta \text{ } t + \varepsilon \text{ } it$$

②既存薬の疾患別の影響

平均死亡年齢 it

$$= \beta \text{ (新薬ストック } it) \\ + \Sigma \gamma \text{ (既存薬ストック } it \times a \text{ } i) \\ + a \text{ } i + \delta \text{ } t + \varepsilon \text{ } it$$

①では、前述の推計式に、新薬ストックと疾患領域ダミーの交差項変数を導入し、②では既存薬ストックと疾患領域ダミーの交差項変数を組み込んでいる。もしも当該疾患領域において、新薬または既存薬が寿命の延伸に貢献している場合、当該の交差項変数は有意となる。よって、これらの各11個の交差項変数の係数値をみることで、新薬と既存薬の疾患領域別の貢献度を測定した。結果を図2にまとめる。

図2では、推計された交差項変数の係数値のうち、統計的に有意となったものだけを棒グラフで示している。図2から以下のことがわかる。第一に、新薬の方が既存薬よりも寿命の延伸に貢献している疾患領域が幅広い。たとえば新薬では全11疾患のうち計5疾患で、既存薬は計3疾患で影響している。第二に、新薬の方が既存薬よりも寿命への貢献度は総じて大きい（これは表2の結果からも確認済みである）、疾患領域別に新薬と既存薬の貢献度は著しく異なる。たとえば、新薬についてみると、神経系の疾患、精神及び行動の障害の領域では、仮に新薬が10品目上市されれば約3歳の寿命延伸効果がみられるが、循環器系、感染

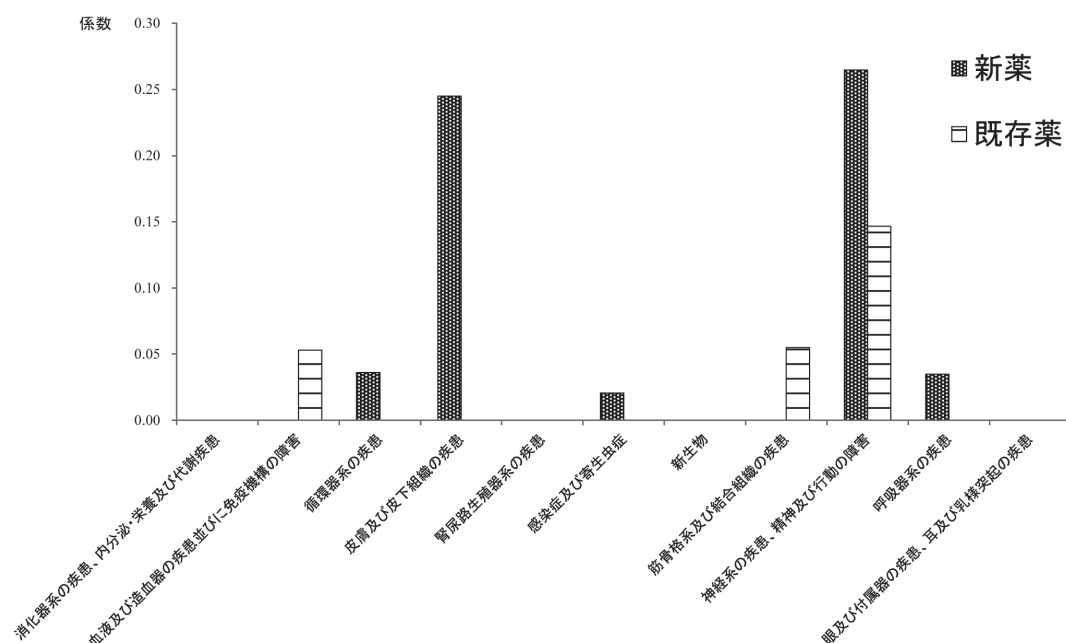
症及び寄生虫症、呼吸器系の疾患においては0.5歳以下の寿命延伸効果となる。第三に、統計的にみて、新薬と既存薬が十分に貢献していない疾患領域も11疾患のうち計4疾患みられる。それは消化器系の疾患、内分泌・栄養及び代謝疾患、腎尿路生殖器系の疾患、新生物、眼及び付属器の疾患、耳及び乳様突起の疾患である。政策研ニュースNo.34においてアンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発・承認状況を調査しているが、その中で薬剤貢献度が低い疾患領域も明らかにされている³⁾。たとえば、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症があり、それらは消化器系の疾患、内分泌・栄養及び代謝疾患に含まれる。また、慢性糸球体腎炎は腎尿路生殖器系の疾患に含まれる。肝癌、胃癌も薬剤貢献度の低い疾患として挙げられているが、これらは新生物に含まれる。本稿の推計結果はこれらを一部支持しているのだろう。

結語

本稿では、医薬品の寿命への貢献について、上

市年からみた医薬品の質と疾患領域別の貢献度の違いを考慮しつつ分析を行った。分析の結果、上市後10年未満の新薬（先発品）は、10年以上経過している既存薬（長期収載品）よりも寿命延伸への効果が平均的にみて約2～3倍高いことがわかった。また、疾患領域別にみると、医薬品の貢献度は領域ごとに大きく異なることもわかった。さらに、新薬の方が既存薬と比べて幅広い領域で貢献しており、影響度も総じて高い。以上のことから、近年承認品目数からみた製薬産業の研究開発生産性の低下が指摘されているが、寿命との関連でみれば、新薬の貢献度（品質）は相対的にみて高く、必ずしも生産性の低下を支持するものではないことを示す。しかし、一方で医薬品が十分に貢献できていない疾患領域が複数あることもわかった。医薬品の貢献は寿命だけみるべきではなく、患者の治療満足度、QOLなどさまざまな視点から考慮されるべきである。今後患者の治療満足度を一増高めていき、薬剤貢献度の低い疾患領域への新薬の幅広い貢献を期待する。

図2 疾患領域別の新薬と既存薬の貢献度



注：推計された係数値のうち、統計的に有意となったものだけを棒グラフで示している。そのため棒グラフが無い箇所は医薬品が統計的にみて貢献していないことを示す。

3) 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.34（2011年11月）

後発医薬品使用促進政策の効果 — 処方箋様式変更に伴う代替調剤の影響 —

医薬産業政策研究所 主任研究員 玉石 仁

2006年度に後発医薬品使用促進政策の一環として処方箋様式変更策¹⁾が市場に導入され、2008年度にその改定がなされている。2006年度の処方箋様式変更では変更可能欄に医師の同意を示す署名があった場合、2008年度の改定では変更不可欄に医師の署名がされていない場合に限り、処方箋に記載されている長期収載品を薬剤師が対応する後発医薬品に変更できることを認めた政策である。

勿論全ての長期収載品を薬剤師が機械的に後発医薬品に変更できるわけではない。前述した医師の同意の他にも薬剤師による患者への後発医薬品についての説明責任、薬剤師から説明を受けた患者の同意が後発医薬品への変更には必要となるが、この処方箋様式変更策は単なる処方箋フォームの変更にとどまるのではなく、医療用医薬品における医師の処方権に対する、薬剤師の代替調剤権を公に認めた非常に大きな環境変化であったと考えられる。

本稿では「処方箋様式変更策」に伴う薬剤師の代替調剤が後発医薬品の使用促進に及ぼした影響

について、IMS データを基に DID (Difference in Differences) 推定²⁾の手法を用い推計を行った。

後発医薬品代替調剤率変数

厚生労働省が平成18年度より継続して行っている診療報酬改定の結果検証に係る特別調査（本アンケート）のなかで後発医薬品の使用状況調査³⁾が記載されている。本アンケートにおける調査項目と後発医薬品への変更割合を表1に示す。調査項目 A～G については以下の通りである。

- A. 長期収載品を後発医薬品に変更した
- B. 変更しなかった
- C. 患者に拒否されたため変更できなかった
- D. 後発医薬品は調剤したが変更はしなかった
- E. 後発医薬品だけが処方されていた
- F. 当該の後発医薬品が存在せず変更できなかった
- G. 処方医が変更を許可しなかった

表1 アンケート項目区分分類³⁾ (%)

	A	B	C	D	E	F	G	計
2006	0.97	14.65	—	—	—	1.47	82.90	100.0
2007	1.42	14.06	—	—	1.91		82.60	100.0
2008	4.00	49.07	5.84	—	6.69		34.40	100.0
2009	3.77	45.35	7.33	1.64	2.81	7.67	31.50	100.0
2010	5.76	12.13	17.09	24.19	—	7.84	33.00	100.0

出所：厚生労働省 後発医薬品使用状況調査報告書³⁾より作成。

1) 厚生労働省 HP <http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryou/kouhatu-iyaku/dl/16.pdf>

2) DID 推定の概要については政策研ニュース35号「後発医薬品促進政策の効果」を参照

3) 厚生労働省 HP 平成18年度診療報酬改定結果検証に係る調査 後発医薬品の使用状況調査報告書
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/s0418-3.html> 他平成18～21年度の4年間のアンケートデータより集計

調査項目は2006年度から2010年度まで少しずつ変更されている。右端にある項目Gには、2006～2007年度については「後発医薬品への変更可」欄に医師の署名がない、2008～2010年度については「後発医薬品への変更不可」欄に医師の署名がある、薬剤師が代替調剤できない処方箋の割合を示している。

A～Fまでの各項目のうちで、薬剤師が長期収載品を後発医薬品に代替調剤を行った割合である項目Aを2006～2010の各年度における代替調剤率変数とし推計を進めた。項目Aには医師によって長期収載品と後発医薬品が処方された処方箋を薬剤師がそのまま調剤する項目Dや、処方箋に後発医薬品だけが処方されている項目Eを含まない。従って推計結果は薬剤師の代替調剤による後発医薬品使用促進効果を反映していると考えられる。尚、薬剤師の代替調剤が認められていない2002～2005年度における代替調剤率変数は0とした。

推計式

次に医薬品（長期収載品、後発医薬品）数量伸び率の具体的な推計式を示す。

医薬品数量伸び率

$$\begin{aligned} &= \beta_0 + \beta_1 * \text{代替調剤率変数}^{4)} \\ &\quad + \beta_2 * \text{薬剤種類変数}^{5)} \\ &\quad + \beta_3 * \text{政策変数} \\ &\quad + \alpha \sum \text{薬効分類ダミー}^{6)} \\ &\quad + \gamma \sum \text{発売時期ダミー}^{7)} \\ &\quad + \theta \sum \text{年度別ダミー}^{8)} \\ &\quad + u \text{ (誤差項)} \end{aligned}$$

推計式において、処方箋様式変更策の効果が後発医薬品の伸び率に影響を与えていると仮定した場合、政策効果の係数である β_3 が有意なプラスの

値をとる。政策変数は次の式より算出される。

$$\text{政策変数}^{9)} = \text{薬剤種類変数} * \text{代替調剤率変数}$$

本研究における 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事が前提となる。本稿で検討する「処方箋様式変更策」の効果については、後発医薬品使用促進に影響を与えるのと同時に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推定から推計される政策効果は、後発医薬品使用促進効果と長期収載品使用抑制効果を併せた影響を推計している事になり、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推定とは異なる点に注意が必要である。即ち、本稿で推計される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、後発医薬品の使用促進効果と長期収載品使用抑制効果の両方を政策が実際に市場に及ぼした政策効果と捉えて、両者の合計で表される DID 推定値を推計した。

DID サンプルの抽出と算出方法

後発医薬品は発売直後の数年間、政策の影響とは無関係に急激に売上（数量）が増大する影響を考慮し、発売から政策施行までに十分な時間が経過し発売直後の影響が払拭されていると考えられる、70～99年度に発売となった後発医薬品⁷⁾について、IMS データベースを用いて ATC 1 に分類されている薬効群別に抽出して処理群とした。

この時、2011年度以前に発売中止となった後発医薬品は集計から除外し、発売から2011年度まで連続して継続販売されている品目だけを処理群¹⁰⁾とした。次にこの後発医薬品の成分とATC 1 薬効

4) 表2に記載されている長期収載品を後発医薬品に変更した代替調剤率 例えば2008年は4.00になる

5) 長期収載品 = 0、後発医薬品 = 1 の変数

6) ATC 1 分類に基づいて分類した薬効群別による影響をダミー変数とした

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発売群における発売年度別の影響をダミー変数とした

8) 2002年度～2009年度の各年度の年度別の影響をダミー変数とした

9) 例えば2008年度、後発医薬品の場合、政策変数 = 薬剤種類変数 * 2008年度代替調剤率 = 1 * 4.00 = 4.00 となる

群が一致する長期収載品をIMSデータベースから抽出し対照群とした。この際にも、2011年以前に販売が中止された長期収載品は集計から除外し、それ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長期収載品の2000年度～2011年度までの毎年の数量の合計を算出した¹⁰⁾。

次に政策評価を行う前年度までの2年間の数量の合計に対する、政策評価年度を含む2年間の数量の伸び率を算出した。例えば2008年度の医薬品伸び率は、2006年度と2007年度の数量の和を1とした時の、2008年度と2009年度の数量の和の比率で算出する。具体的な算出式を次に示す。

$$\begin{aligned} & \text{2008年度医薬品数量伸び率} \\ & = (08\text{年度} + 09\text{年度}) / (06\text{年度} + 07\text{年度}) * 100 \end{aligned}$$

サンプル数が10に満たない薬効群については信頼性が確保できないと考え除外した。また、政策研ニュース35号、36号に掲載された後発医薬品使用促進政策効果の推計では、前後3年間でのDID推計を行ったが、今回は2006年の処方箋様式変更政策の導入に加え、2008年の改定政策の効果も検証するため、前後2年間でのDID推計を行っている。本稿の推計結果が前号までの推計結果と比較可能かは検証していない。また、前後3年間で推計した場合に数値が変動する可能性がある。

処方箋様式変更策 DID 推計

処方箋様式変更策の後発医薬品促進効果を推計した回帰分析結果を表2に、政策変数の平均値を表3に示す。

表2より処方箋様式変更策効果係数(β_3)は統計的に有意な3.191の値を取り、政策変数が1%ポイント上昇すると、後発医薬品使用促進効果が3.191%ポイント増加すると推計された($p < 0.000$)。

表3から政策変数の平均値が0.88であるので、2006～2010年度の処方箋様式変更の政策効果は次

表2 06～2010年度処方箋様式変更効果係数

	政策効果	標準誤差	p 値
医薬品伸び率	-0.689	0.436	0.115
後発医薬品	14.016	1.304	0.000
政策効果係数	3.191	0.480	0.000
薬効別	yes		
発売時期別	yes		
年度別	yes		
定数項	91.831	3.599	0.000

出所：©2012 IMS Japan. JPM より作成(転写・複製禁止)。

表3 06～2010年度政策変数の平均値

	n 数	平均値	標準偏差
医薬品伸び率	828	105.10	18.97
代替調剤率	828	1.77	2.06
薬剤種類変数	828	0.50	0.50
政策変数	828	0.88	1.71

出所：表2に同じ。

の様に算出される。

処方箋様式変更策効果

$$\begin{aligned} & = \text{政策効果係数} * \text{政策変数の平均値} \\ & = 3.191 * 0.88 \\ & = 2.82 \end{aligned}$$

この結果より処方箋様式変更に伴う代替調剤の影響で統計的に有意な2.82%の後発医薬品使用促進効果が認められた($p < 0.000$)。

処方箋様式変更策の累積効果

代替調剤率と政策変数の平均値一覧を次の表4に示す。処方箋様式変更策の効果については表2より統計的に有意な政策効果係数3.191に、2006、2006～2007、2006～2008、2006～2009、2006～2010

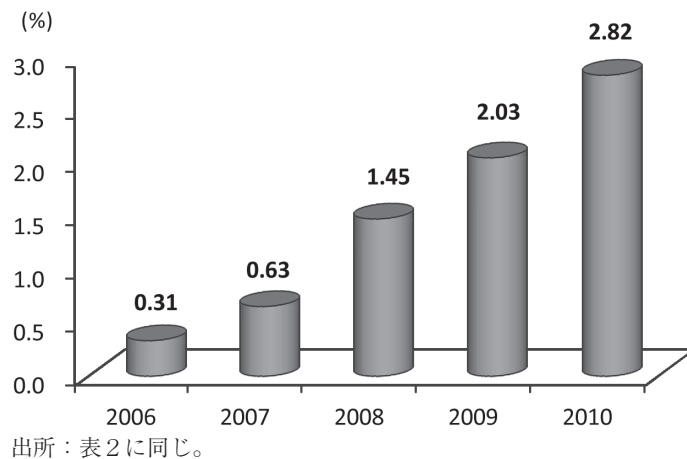
表4 代替調剤率と各期間の政策変数の平均値

	2006	2007	2008	2009	2010
代替調剤率	0.97	1.42	4.00	3.77	5.76
政策変数の平均値	0.10	0.20	0.46	0.64	0.88

出所：表1に同じ。

10) 発売から2011年度まで連続して数量データがある後発医薬品だけを処理群として抽出する事で、なんらかの上方バイアスを生ずる可能性があるが、本稿ではその影響についての検討は行っていない。

図1 政策の累積後発医薬品使用促進効果



年度の政策変数の平均値を乗じて各期間の政策の累積効果を算出した ($p < 0.000$)。

図1に2006年度から、2006～2010年度までの処方箋様式変更策の累積効果を示す。

政策効果推計値の頑健さ

図1に示した2006年度～2010年度までの処方箋様式変更策効果の推計値の頑健性を検証する目的で、薬効、発売時期、年度の各ダミー変数を1つずつ削除し β_3 値の変化を確認した。薬効別ダミーを除外した場合、発売時期ダミーを除外した場合、年度ダミーを除外した場合のいずれにおいても $\beta_3 = 3.190$ ($p < 0.000$)と殆ど変化がなく、統計的に安定な推計値である事を確認した。

まとめ

2006～2010年度における処方箋様式変更策の累積効果では統計的に有意な2.82%の後発医薬品使用促進効果が認められた ($p < 0.000$)。

処方箋様式変更策の効果は改定される前の2007年度と比較すると2008年度に大きな後発医薬品の使用促進効果を発現しており、2008年度の改定が後発医薬品促進に対し効果的で、これを経て次第に後発医薬品使用促進効果が強化されたと推測さ

れた。また2010年度には薬剤師による代替調剤の行使を経済的に誘導すると考えられる「後発医薬品調剤体制加算」¹¹⁾が改定されて市場に再導入された。図1の2010年度の累積政策効果はこの政策の影響を受けている可能性が高いと考えられる。

医師が処方した長期収載品と後発医薬品が記載されている処方箋を薬剤師がそのまま調剤する場合や患者が後発医薬品への変更を拒否するケースなどの変化に影響を受けるが、2010年度時点で代替調剤率がまだ6.0%弱に留まっている事を考えると、これから後も長期にわたって安定的に漸増しながら後発医薬品の使用促進効果を発現し続けると予測される。

処方箋様式変更策を出発点とする代替調剤の影響を検討した結果を通じて、薬剤師に対して後発医薬品の使用促進が強く求められ始めた環境変化を感じる。更に、2010年度に導入された後発医薬品調剤体制加算、一般名処方の推奨、2012年度に処方箋様式の再改定等の関連政策^{12)、13)}が市場に次々と導入されている事を考えるとこの傾向はますます加速すると予測され、薬剤師は医師とともに後発医薬品使用促進の伸展を担う重要な立場を形成してゆくと推測される。

11) 後発医薬品調剤体制加算は2008年に初めて市場に導入された。

当初は処方箋ベースで30%以上の後発医薬品調剤率の保険薬局について処方箋1枚毎に4点が加算できる政策内容だったが、今回の推計ではその影響は考慮していない。

12) 厚生労働省 HP <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000021e1l-att/2r98520000021ele.pdf>

13) 厚生労働省 HP <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000021e1l-att/2r98520000021vkn.pdf>

製薬企業の損益構造にみる法人税政策と企業行動

医薬産業政策研究所 統括研究員 長澤 優

資源制約の強まり、少子高齢化と人口減少、新興国との競争という今後の環境を考慮すれば、先進国では知的財産を資源として活用して高い付加価値を生み出す先端産業の振興によりいっそうの重点が置かれる。製薬産業はこのような先端産業の代表格であり、21世紀はライフサイエンスの時代ともいわれる中で、創薬先進国は競争力のある製薬産業を自国に根付かせるために創薬環境の整備、強化に取り組んでいる。

ここでは、重要な創薬環境のひとつである税制を取り上げ、多国籍に展開する国内外の製薬企業の損益構造から、法人課税に対する政策と企業行動との関係を概観する。

多国籍製薬企業の実効税率と各国の法人税政策

最初に代表的な多国籍製薬企業の実効税率とこれらの企業の本社所在国（以下、本国）の法人税に対する政策を整理しよう。表1は、世界医薬品売上高上位10社の海外企業と同上位5社の日本企業について、企業国籍別に海外売上高比率、実効税率、本国の法人税の法定税率、実効税率を引き下げている主な要因とその効果を示している。

企業国籍別に実効税率をみると、フランス企業が6年間の平均で16.5%と最も低く、スイス企業の18.7%、米国企業の20.4%がこれに続く。英国企業は28.4%と先の3カ国に比較して10ポイント前

後高い。日本企業は38.7%で先の3カ国とは20ポイント前後の差があり、5カ国の企業の中で日本企業の実効税率は飛びぬけて高い。

フランス企業では、本国の法定税率が日本と比較して6ポイント低いことに加えて知的所有権収入に対して15%の軽減税率が適用される税制が実効税率の低減に寄与している。軽減税率の適用による実効税率の引き下げ効果は6年間の平均でマイナス10.1ポイントに及ぶ。

スイス企業の低い実効税率も本国の低い法人税率に起因する。スイス企業2社が本社を置くBasel-Stadt州の基本税率（連邦税+州税）が18%であり法定税率自体が著しく低い。

米国では法定税率が高く、インパクトのある政策減税もみられない¹⁾。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低い実効税率の主因となっている。プエルトリコを含む海外との税率差の実効税率引き下げ効果は6年間で平均マイナス14.0ポイントに及ぶ。

英国企業では英国の法定税率が日本と比較してほぼ10ポイント低いことが実効税率の低減に繋がっている²⁾。

日本企業では試験研究費の税額控除が実効税率の引き下げに寄与している。6年間で平均マイナス6.3ポイントの引き下げ効果があった。

1) 過去には、米国の自治領であるプエルトリコを一種の製薬産業向け経済特区として活用した属領法人優遇税制が取られており、米国の製薬企業の育成と競争力強化が政府により強力に推進された。

2) 英国政府は2014年までに法定税率を22%まで引き下げるとともに、知的財産権から得られる所得に10%の軽減税率を適用する優遇税制の2013年の導入を決めており、英国企業の実効税率は今後大きく低減すると考えられる。

表1 多国籍製薬企業の企業国籍別の実効税率と税率引き下げ要因（2006～2011年（平均））

国籍	フランス	スイス	米国	英国	日本
海外売上高比率	89.0%	98.8%	49.9%	94.9%	49.0%
実効税率	16.5%	18.7%	20.4%	28.4%	38.7%
法定税率	34.4%	18.0%	35.0%	28.4%	40.9%
税率引き下げ効果					
知的財産収益 に対する減税	△10.1% pt				
研究開発投資 に対する減税					△6.3% pt
軽減税地活用			△14.0% pt		

注1：フランス企業：Sanofi、スイス企業：Roche、Novartis、米国企業：Pfizer、Merck & Co.、Eli Lilly、Bristol-Myers Squibb、Johnson & Johnson、英国企業：Glaxo SmithKline、AstraZeneca、日本企業：武田薬品工業、大塚ホールディングス、アステラス製薬、第一三共、エーザイ

注2：大塚ホールディングスの2006年、2007年の数値は大塚製薬の数値を使用した。

注3：税引前利益がマイナス（損失）となる年のデータは除外している。

注4：スイスの法定税率はBasel-Stadt州の基本税率（連邦税を含む）を記載した。米国の法定税率は連邦税率（州税を加えると39%になる）。

出所：Financial Report、Form10-K/20-F、有価証券報告書、An outline on the Swiss system of taxation

法人課税の政策と企業行動

次に、多国籍製薬企業の損益構造から、本国の法人課税政策と企業行動との関係を見よう。ここでは各企業の公開情報から売上高、利益、法人税の地域別情報を入手できるスイス企業（1社）と米国企業（5社）を取り上げる。

表2には、スイス企業と米国企業について本国の法人税の法定税率、売上高・税引前利益・法人税の本国と海外の構成比、実効税率（本国・海外・全体）を示した。売上高の構成比は顧客の所在地により区分した構成比であり、収益の源泉の地域割合を表している。税引前利益と法人税の構成比は親会社及び子会社の所在地により区分した構成比であり、収益と税金の帰属の地域割合を表している。

スイス企業では、世界の医薬品市場に占める本国市場の割合が0.6%と小さく³⁾、本国から得られる売上高も全体の1.2%に過ぎない。ところが、ス

イス企業は世界で獲得する利益の45.1%を本国に帰属させている。これに対して米国企業では、世界の医薬品市場の33.8%を占める³⁾ 本国の売上高の割合が全体の50%を超えるのに対して本国に帰属する利益は23.7%にとどまる。

医薬品では原則として製品の基本特許はひとつの物質特許であり、製品の価値の大半をこの物質特許が占める。また、市場毎に独自の開発、製造を行う必要性が低いため、通常、基本特許の実施権を開発段階から各市場の海外子会社にライセンスすることはない。このため、グローバルに生み出される収益の多くが基本特許の保有者に帰属する⁴⁾。製薬企業では実効税率の高低が投資競争力に極めて大きな影響を及ぼすことから、実効税率の低減に向けて「基本特許の価値が利益として実現される事業プロセス」の最適立地が決定的に重要となる。スイス企業、米国企業の地域別の損益構造もこのような医薬品の製品・事業の特性に基

3) ©2012 IMS Health. IMS World Review

4) 販売子会社は販売権のライセンスを受けて製品の所有権も有する一方、マーケティングと販売のリスクに加えて、製品供給、在庫保有、債権貸し倒れ、為替等のリスクを負うため、それらの機能とリスクに見合った一定水準の利益を受ける。

表2 多国籍製薬企業の損益構造（2006～2011年（平均））

		(法定税率) (%)	売上高 構成比(%)	税引前利益 構成比(%)	実効税率 (%)	法人税 構成比(%)
スイス企業	本国	(18.0)	1.2	45.1	7.6	23.8
	海外	—	98.8	54.9	20.0	76.2
	計	—	100.0	100.0	14.4	100.0
米国企業	本国	(39.2)	50.1	23.7	41.3	51.8
	海外	—	49.9	76.3	13.3	48.2
	計	—	100.0	100.0	20.4	100.0

注1：スイス企業：Novartis、米国企業：Pfizer、Merck & Co.、Eli Lilly、Bristol-Myers Squibb、Johnson & Johnson

注2：スイスの法定税率はBasel - Stadt州の基本税率（連邦税を含む）である。米国の法定税率は連邦税率と州税の合計である。

出所：Form10-K/20-F、An outline on the Swiss system of taxation、OECD Tax Database

づく立地選択の結果と考えられる。

スイス企業では、実効税率が7.6%と著しく低い水準にある本国に世界の利益の半分近くを帰属させている⁵⁾。残り半分の利益が帰属する海外においても20.0%という低い実効税率を実現していることから軽課税国・地域に利益をシフトしていると考えられる。結果として、企業全体の実効税率を14.4%にまで低減させている。一方、米国企業では、実効税率が41.3%と高い水準にある本国に帰属する利益を全体の四分の一以下に抑えたとともに^{5) 6)}、より多くの利益を帰属させた海外において軽課税国・地域でのオペレーションにより13.3%という低い実効税率を実現している。この結果、企業全体で実効税率を20.4%に低減させている。

最終的に本国に帰属する法人税をみると、スイス企業では法人税全体の23.8%が本国に帰属し、米国企業では全体の51.8%が本国に帰属する。スイス企業の法人税の本国への帰属の割合（23.8%）は利益（45.1%）に比較すると小さいが、本国の市場規模、世界市場に占める売上高の構成比を考

慮すれば十分に大きな数値である。高い担税力と付加価値の高い雇用を生み出す高付加価値、先端産業の振興にあたって、とりわけ「知的資産の価値を利益（延いては税収）として実現するプロセス」を自国に集積させるための政策として、法人課税の政策が効果をあげていることを示している。

一方、米国企業の法人税の本国への帰属の割合（51.8%）は利益（23.7%）に比較して高い。これは海外の実効税率が著しく低く抑えられた結果、相対的に本国への法人税の帰属割合が高まったに過ぎない。研究開発のグローバルな中核拠点であり売上高の構成比が全体の50%を超えている本国への利益の帰属割合が25%に満たないという事実からは、むしろ実態としては利益と税金の空洞化が進んでいるとみるべきであろう。

日本企業の現状と日本の課題

最後に、多国籍に展開する日本企業の現状をみよう。表3に日本企業5社の売上高と営業利益について日本国内と海外の構成比を示した⁷⁾。

5) スイス企業は世界68カ国に子会社、関連会社を有し、売上高の98.8%を海外で獲得しているため、利益の全てを本国に帰属することは不可能である。また、米国企業も本国での売上高が50%を超えるため、利益の全てを海外に移転することは不可能である。

6) M & A 等に伴う損失が本国に帰属するなどの要因により本国の実効税率は法定税率を超えている。

7) 海外企業の場合と同様、売上高の構成比は顧客の所在地により区分した構成比であり、収益の源泉の地域割合を表している。営業利益の構成比は親会社及び子会社の所在地により区分した構成比であり、収益の帰属の地域割合を表している。

表3 日本企業の損益構造（2006～2009年（平均））

		売上高 構成比（％）	営業利益 構成比（％）
日本企業	日本国内	50.6	74.4
	海外 （うち米国）	49.4 (33.4)	25.6 (17.9)
	計	100.0	100.0

注1：日本企業：武田薬品工業、大塚ホールディングス、アステラス製薬、第一三共、エーザイ

注2：大塚ホールディングスの2006年、2007年の数値は大塚製薬の数値を使用した。

注3：営業利益の地域別情報が開示されている2009年度までを対象とした。

注4：一部企業では「うち米国」にカナダを含む。

出所：有価証券報告書

日本企業の売上高の50％は日本国内から得られている。日本の医薬品市場が世界の10％に過ぎないことを勘案すれば³⁾、大手企業といえども国内市場への依存度が高く、海外展開は未だ進展途上にあるといえる。

営業利益の日本国内の構成比は74.4％であり、グローバルに獲得する利益の四分之三を日本に帰属させている。売上高の日本国内の割合が高いことに加えて、本社が日本で取得した基本特許をそのまま保有し、研究、開発、製造の機能を担いリスクと費用を負担することにより製品がグローバルに生み出す利益を日本に帰属させていることが要因である。日本企業は法人税の地域別情報を開示していないため正確な数値は掴めないが、日本に帰属する利益の割合の高さと日本の法人税率の高さを考慮すれば、日本に帰属する法人税の割合も高いものと想定される。日本の製薬産業が高い担税力を保持して日本の財政に貢献していることの一因となっていると考えられる⁸⁾。

一方で、日本に帰属する利益の割合が高くなれば、日本の法定税率の影響をより強く受けることとなる。現状では、研究開発減税の寄与はあるものの、日本の法定税率が40.9％と高く、海外税率

差の寄与もマイナス2.1ポイント（2006～2011年の6年間の平均）にとどまることから、日本企業の実効税率は38.7％と高止まりしている。このまま日本の法人税率が高止まりすることになれば、日本の製薬企業は海外企業との実効税率の著しい格差の解消に向けて「基本特許の価値を利益として実現する事業プロセス」の海外移転を積極的に進めざるを得ない。製薬企業では多くの場合このプロセスの中に知的財産権と製造機能が含まれるため、これらが日本国内から海外に移転する。国内製造の海外移転は、製造や技術開発に係わる付加価値の高い雇用や周辺産業の海外への流出を伴い、知的財産権の流出はそれが生み出す利益と税収の海外流出に繋がる。

一般的に、経済のグローバル化、ボーダレス化に伴って日本企業の海外進出が進むが、日本には一定の市場規模があるため同時に海外企業の日本進出も進む。しかしながら、日本の企業立地としての魅力が乏しいことが原因で日本企業の海外移転が進む場合、海外企業の日本進出も滞ると考えられ、いわゆる空洞化に繋がる懸念がある。近年、日本の医薬品の輸入超過が議論されているが、製薬企業の国内製造の海外移転が大きく進み、海外企業の日本国内での製造も滞れば、輸入超過というレベルを超えて国内製造の空洞化にまで繋がる。同様に、税収の日本国内からの流出が進み、米国の製薬企業の事例に見られるような税の空洞化に繋がる懸念が大きい。

最近、新薬創出加算の対象となった品目の多くが海外企業の製品であったことを受けて、「国内製薬メーカーの新薬研究開発促進に使われるはずだった新薬創出加算700億円の約60％は外国製薬資本の手に渡っている」、「日本国の創薬加算になっておらず、本来の趣旨と違う」等の意見が見られる。また、創薬支援ネットワークのオール・ジャパン体制から海外企業を外すかのような議論も一部で聞かれた。資本が国境を越えて自由に移動で

8) 医薬産業政策研究所。「製薬産業の国際競争力と創薬環境としての税制～高付加価値経済への構造転換に国内製薬産業が貢献するために～」リサーチペーパー・シリーズ No.52（2012年3月） p.21～25

きる時代のグローバルでオープンな競争において排他的で偏狭な意味でのオール・ジャパンが通用するはずもなく、もとより日本の健康・科学技術・経済に対して真に貢献するのであればプレイヤーの国籍は問われるものではない。求められるのは世界の優れた人材や企業の力を結集することである。そのために必要とされるのは、閉鎖的な自国企業の保護・育成政策ではなく、日本を真に魅力的な創薬の場とするための開放的な産業立地政策である。

天然資源に恵まれない上に少子高齢化と人口減少が世界に類をみない速度で進む日本にとって知

的資産による付加価値の創造が成長の源泉として持つ重みは他国にも増して大きく、社会・経済が将来にわたって持続的に成長するために不可欠な知識集約型、高付加価値型経済への転換に際し、製薬産業はリーディング産業としての役割を果たすことが期待されている。このような製薬産業を日本に根付かせ、空洞化に向けた流れを止めるために、研究開発や薬価におけるイノベーションの促進環境の整備に加え、創薬環境の強化に繋がる法人課税の基盤整備を通じて医薬品製造立地としての魅力を高めることも重要である。

国内新薬における創出企業の国籍と治験実施国

医薬産業政策研究所 主任研究員 源田浩一

近年、製薬産業による研究開発活動のグローバル化が進んでおり、候補化合物の創出から臨床開発、承認申請までが1つの国で行われることは少なくなっている。そのような状況の中で、日本で承認された新有効成分含有医薬品（以後、国内新薬）はどこで候補化合物として創出され、どこで臨床開発が行われたのであろうか。本稿では、候補化合物については創出企業の国籍を、臨床開発については治験実施国を調査することとした。

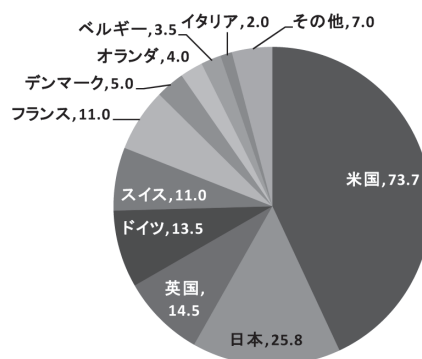
創出企業の国籍

新規に見出された新薬候補化合物は、その発見とほぼ同時に物質特許¹⁾として特許出願される。その出願人・特許権者を創出企業とし²⁾、その国籍を調査した³⁾。厚生労働省が2006年から2011年に承認した新薬のうち、IMS LifeCycleで出願人・特許権者を確認できた171品目を分析対象とした。

図1は2006年から2011年の国内新薬における創出企業の国籍と品目数を示している。米国が73.7品目（43.1%）と群を抜いて1位、日本は25.8品目（15.1%）で2位に留まっている。地域別にみると、北米が74.7品目（43.7%）と一番多く、続いて欧州が68.5品目（40.1%）、アジアは日本のみで25.8品目（15.1%）となっている。

図2は2006年から2011年の各年毎の国内新薬に

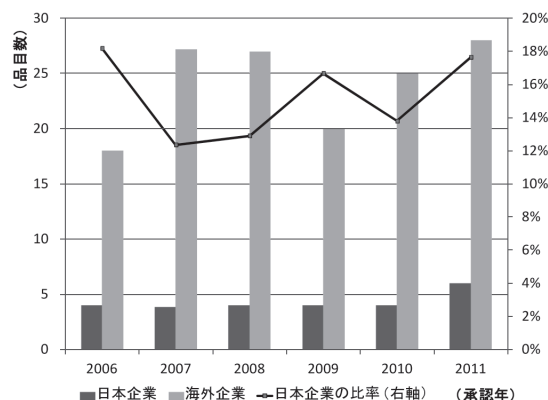
図1 新薬創出企業の国籍と品目数



注1：2006～2011年に日本で承認された新有効成分含有医薬品171品目

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

図2 日本企業と海外企業が創出した品目数と日本企業が創出した品目の割合



注1：図1に同じ。

出所：図1に同じ。

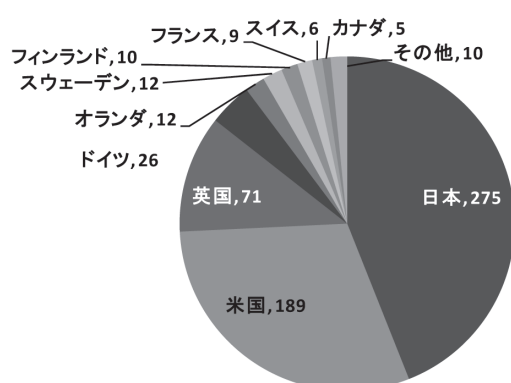
- 1) 物質特許は医薬品の特許のなかで最も重要で権利範囲の広い特許である。物質特許を取得できれば、開発した医薬品を独占的に製造・販売をすることができる。
- 2) 出願人・特許権者は研究機関・大学、個人などの場合もあるが、企業が多数を占めることから、本稿では出願人・特許権者を創出企業として記載した。
- 3) 国籍が異なる創出企業が複数存在する場合や、国籍が異なる企業同士の合弁会社やジョイントベンチャーの場合は企業数比で案分して集計した。（2カ国の場合は0.5品目ずつ。3カ国の場合は0.33品目ずつ。）

ついて、日本企業と海外企業が創出した品目数と日本企業が創出した品目の割合を示している。日本企業の創出した国内新薬は4～6品目、日本企業の比率は12～18%付近を推移しており、創出する新薬の品目数に大きな変化は無い。また創出品目数上位6カ国（米国、日本、英国、ドイツ、スイス、フランス）の各年毎の品目数の推移をみると、米国は毎年10品目以上で常に一番多く、その他の国は毎年6品目以下で、各国間に大きな差はなかった。

治験実施国

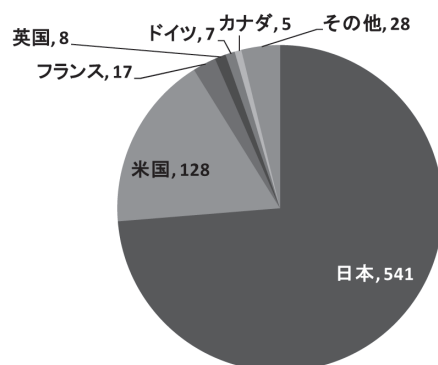
どこの国で治験が行われたかについては、PMDAが公開している医療用医薬品の承認審査情報⁴⁾の申請資料概要で、治験が実施された国を調査した。ここでは厚生労働省が2006年から2011年に承認した新薬のうち、審査時の評価資料から治験実施国数が確認できたフェーズⅠ及び臨床薬理試験645試験（100品目）と、フェーズⅡ以降の試験948試験（171品目）を分析対象とした。さらには対象試験を1カ国で実施された試験（以後、単一国治験）と2カ国以上で実施された試験（以後、国際共同治験）に分類して集計した。

図3 フェーズⅠ及び臨床薬理試験への参加試験数（単一国治験）



注1：2006～2011年に日本で承認された新有効成分含有医薬品100品目
 注2：フェーズⅠ及び臨床薬理の645試験のうち、単一国治験は625試験（96.7%）
 出所：医療用医薬品の承認審査情報（PMDA ホームページ）をもとに作成。

図4 フェーズⅡ以降の試験への参加試験数（単一国治験）



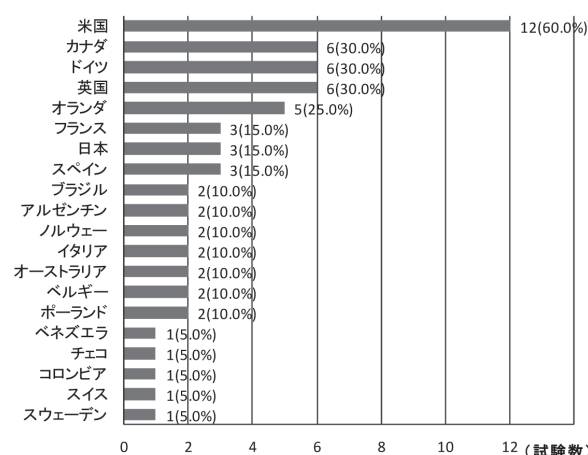
注1：2006～2011年に日本で承認された新有効成分含有医薬品171品目
 注2：フェーズⅡ以降の948試験のうち、単一国治験は734試験（77.4%）
 出所：図3に同じ。

単一国治験

図3及び図4は単一国治験で実施されたフェーズⅠ及び臨床薬理試験と、フェーズⅡ以降の試験への参加試験数を示している。

フェーズⅠ及び臨床薬理、フェーズⅡ以降のいずれの試験においても、日本が一番試験数が多いのは共通であるが、その比率は44.0%（275/625）、

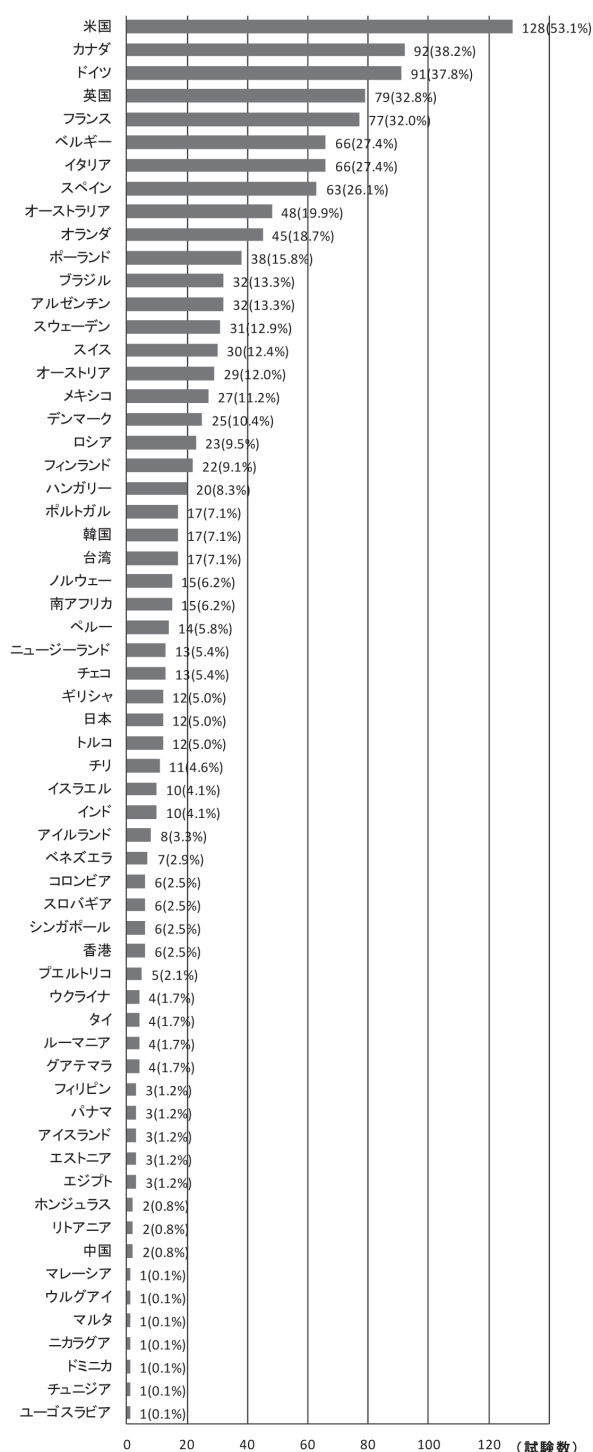
図5 フェーズⅠ及び臨床薬理試験への参加試験数（国際共同治験）



注1：2006～2011年に日本で承認された新有効成分含有医薬品100品目
 注2：フェーズⅠ及び臨床薬理の645試験のうち、国際共同治験は20試験（3.3%）
 出所：図3に同じ。

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

図6 フェーズⅡ以降の試験への参加試験数（国際共同治験）



注1：2006～2011年に日本で承認された新有効成分含有医薬品171品目

注2：フェーズⅡ以降の948試験のうち、国際共同治験は214試験（22.6%）

出所：図3に同じ。

73.7%（541/734）と約30ポイントの差がある。これは欧米で既に開発の方向性が決まった候補化合物の臨床試験を、日本で承認申請をするために次相の治験を実施する⁵⁾といった開発戦略をとっている製薬企業があることが要因の一つであると考えられる。

国際共同治験

図5及び図6は国際共同治験で実施されたフェーズⅠ及び臨床薬理試験と、フェーズⅡ以降の試験への参加試験数を国別に示している。

フェーズⅠ及び臨床薬理、フェーズⅡ以降の試験のいずれにおいても、米国が他の国を引き離してトップであり、続いてカナダ、ドイツ、英国が2位から4位を占めている。フェーズⅠ及び臨床薬理試験はトップの米国が12試験（60.0%）に対して日本は3試験（15.0%）であり、フェーズⅡ以降の試験はトップの米国が128試験（53.1%）に対して日本は12試験（5.0%）で、米国の10分の1程度となっている。

まとめ

2006年から2011年に日本で承認された新有効成分含有医薬品について、創出企業の国籍と治験実施国を調査した。

創出企業の国籍については、米国が1位で43%と突出しており、日本は2位であったがその比率は15%程度に留まっていた。

治験実施国については、単一国治験ではフェーズⅠ及び臨床薬理試験、フェーズⅡ以降の試験ともに日本が1位であった。国際共同治験ではフェーズⅠ及び臨床薬理試験、フェーズⅡ以降の試験ともに米国が1位で、日本は上位5カ国に入っておらず、とりわけフェーズⅡ以降の試験では下位に甘んじていた。

5) 大橋京一、「国際共同治験ーグローバル早期臨床試験の推進ー」、臨床薬理、vol.39、68-70、2008

医薬品市場における日本の製薬企業の存在感

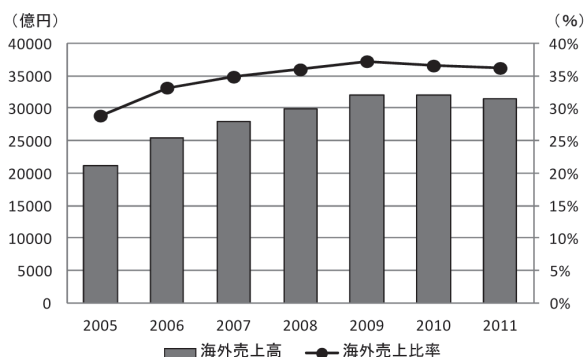
医薬産業政策研究所 主任研究員 林 邦彦

日本の製薬企業における海外売上高、海外売上高比率は、ここ2年ほどは大型品の特許切れの影響で停滞しているが、これまで一貫して増加を続けてきた(図1)。これには自社独自の海外展開だけでなく、海外企業の買収も貢献している(表1)。日本の製薬企業は海外市場での活動を増してきているが、世界の医薬品市場における日本の製薬企業の存在感は増してきているのだろうか。

個別の企業の存在感は売上高、製品数、営業力(MR数、ディテール数等)、知名度、評判などによるが、ここでは日本企業全体としての存在感を検討するため、各地域における日本企業の市場シェアを指標に用いて評価した。

まず世界市場全体では、図2に示すように日本企業のシェアは過去7年間7~9%で推移しているが、これを地域別に見た場合、全く違った構図となる。

図1 日本企業の海外売上高、海外比率推移¹⁾



出所：各社決算資料

表1 日本の製薬企業による海外企業の買収²⁾

時期	買収企業	被買収企業
2012年8月	大日本住友	Elevation (米)
2012年7月	大正 HD	CICSA (メキシコ)
2012年5月	武田	マルチラブ (ブラジル)
2012年4月	武田	URL ファーマ (米)
2012年4月	第一三共	上海欣生源 (中国)
2012年2月	大日本住友	ポストンバイオメディカル (米)
2012年2月	マルホ	Cutanea Life Sciences (米)
2011年12月	武田	Intellikine (米)
2011年9月	参天	ノバグリファーマ (仏)
2011年8月	塩野義	C & O ファーマシューティカル (中)
2011年5月	武田	ナイコメッド (スイス)
2011年4月	大正 HD	ハウ製薬 (マレーシア)
2011年3月	第一三共	ブレキシコン (米)
2011年2月	協和発酵キリン	プロストラカン (英)
2010年12月	第一三共	ROXRO PHARMA (米)
2010年6月	アステラス	OSI ファーマ (米)
2010年1月	第一三共	PharmaForce (米)
2009年12月	エーザイ	AkaRx (米)
2009年11月	塩野義	アドレネックス (米)
2009年10月	大日本住友	セブラコール (米)
2009年9月	大正 HD	BMSI (インドネシア)
2009年7月	久光	ノーベン (米)
2009年5月	武田	IDM ファーマ (米)
2009年5月	帝國製薬	Travanti (米)
2008年9月	塩野義	サイエル (米)
2008年8月	興和	ProEthic (米)
2008年6月	第一三共	ランバクシー (印)
2008年5月	第一三共	U3 ファーマ (独)
2008年4月	武田	ミレニウム (米)
2007年12月	エーザイ	MGI ファーマ (米)
2007年11月	アステラス	アジェンシス (米)
2007年3月	エーザイ	モルフォテック (米)
2007年3月	武田	パラダイム・セラピューティック (英)

出所：各社発表資料 (2012年9月末時点)

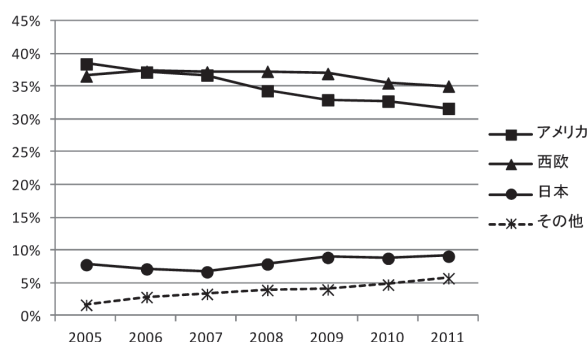
日本市場における日本企業のシェアは当然だが最も大きく、57~61%を占める(図3)。しかし、西欧を中心とした海外企業の影響で日本企業のシェアは徐々に低下してきている。

次に日本に地理的に近く、近年成長著しいアジ

1) 東証に上場している製薬協加盟企業27社を集計対象とした

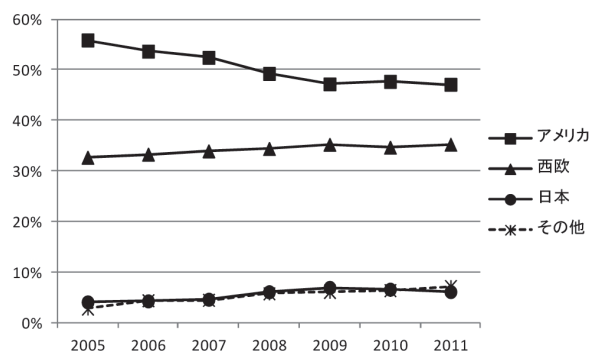
2) 製薬協に加盟の日本企業を対象に2007年以降発表された海外製薬企業の買収を抽出した

図2 世界市場における各国企業シェア推移



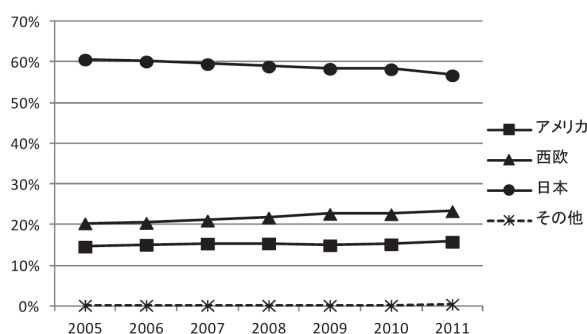
出所：©2012IMS Health. IMS World Review をもとに作成（転写・複製禁止）

図5 北米市場における各国企業シェア推移



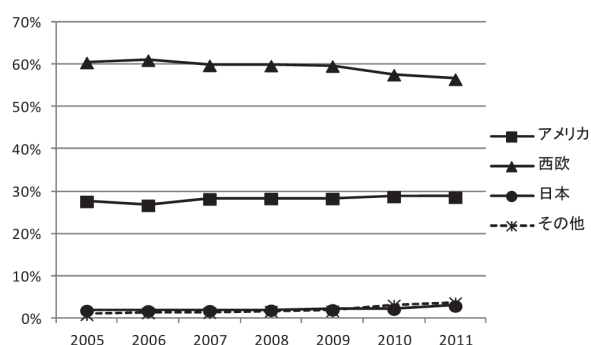
出所：©2012IMS Health. IMS World Review をもとに作成（転写・複製禁止）

図3 日本市場における各国企業シェア推移



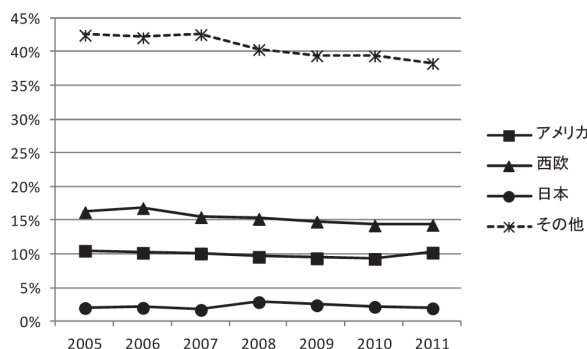
出所：©2012IMS Health. IMS World Review をもとに作成（転写・複製禁止）

図6 西欧市場における各国企業シェア推移



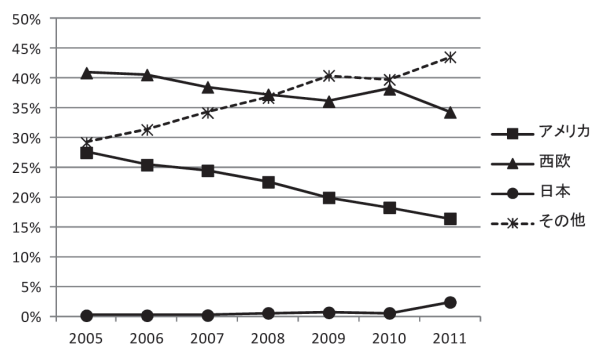
出所：©2012IMS Health. IMS World Review をもとに作成（転写・複製禁止）

図4 アジア市場における各国企業シェア推移



出所：©2012IMS Health. IMS World Review をもとに作成（転写・複製禁止）

図7 南米市場における各国企業シェア推移



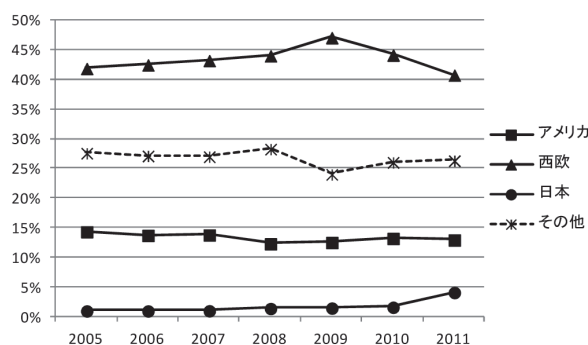
出所：©2012IMS Health. IMS World Review をもとに作成（転写・複製禁止）

ア市場でのシェアをみると（図4）、2%程度のシェアで推移している。しかし、各企業のアジアにおける取組強化の割には拡大出来ていない。市場規模の拡大が特に著しい中国市場を中心に、販売の強化が市場の伸びに十分追いついていないことが伺える。

北米市場は比較的早くから日本企業が積極的に進出し、販売を行ってきているため、日本企業の

シェアはアジア市場よりむしろ高く、4～7%ある（図5）。また、欧米を中心に販売されている新薬を開発した企業の買収なども貢献して、わずかではあるがシェアは拡大してきている。一方、日本、北米市場と並んで先進国市場である西欧市場では日本企業のシェアは2%程度である（図6）。イギリスには比較的多くの企業が進出しているが、他の西欧各国での日本企業の進出度合いは米

図8 東欧市場における各国企業シェア推移



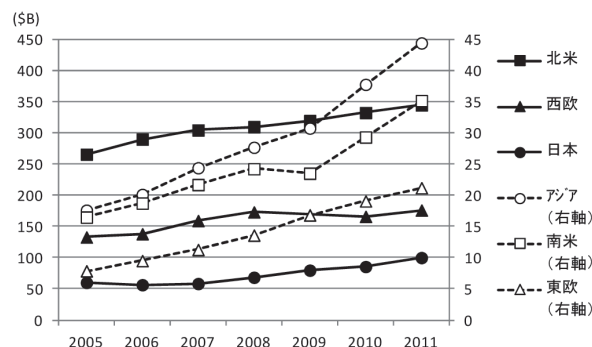
出所：©2012IMS Health. IMS World Review をもとに作成（転写・複製禁止）

国と比べて低く、これがシェアに影響している。

アジア市場と並んで成長している市場としては南米市場（図7）、東欧市場（図8）が挙げられる。南米市場ではアルゼンチンやメキシコのようについ最近まで日本企業によるシェアがなかった国もある。2011年になって南米市場のシェアが2%伸びたのは武田によるナイコメッド買収が影響している。また、東欧市場は南米市場よりややシェアが高いものの、日本企業の進出は極めて限定的である。こちらも2011年のシェア増加には前述の買収が影響している。

欧米企業のシェア推移についても合わせて概観しておく。世界市場全体でみた場合、欧州企業は概ね横ばい傾向なのに対して、米国企業は低下傾向となっている。これは近年米国企業による大型製品の特許切れが続き、特に北米市場でのシェアが低下したことによるところが多い。また、南米市場でも米国企業、西欧企業がシェアを落としている。これとは逆にその他企業がシェアを伸ばしているが、アジア・南米・東欧市場におけるその他企業の多くは地元企業であり、画期的な新薬を創出できる企業の多くが日本、米国、西欧に存在する現状から考えると、これらのその他企業は多くがジェネリック企業であると考えられる³⁾。

図9 各市場規模の推移



出所：©2012IMS Health. IMS World Review をもとに作成（転写・複製禁止）

市場規模としては北米市場が最も大きく、欧州市場が続くが（図9）、成長率は東欧市場、アジア市場、南米市場の方が高く、2005年と比べて2011年は2倍以上の規模となっている。新興国市場は今後も市場の成長が期待されており、2016年までに現在の2倍近い規模になると予想されている（2011年\$1940億→2016年\$3450～3750億⁴⁾）。ただし、この市場の成長はジェネリック医薬品の販売増によるところが多い。新興国ほどではないものの、先進国でもジェネリック医薬品市場は成長すると考えられており、今後世界市場におけるジェネリック医薬品の割合は高まっていくと考えられている。

ジェネリック医薬品市場の増加に対応すべく、いくつかの日本企業も新興国を中心としたジェネリック企業の買収を行っており、今年も複数の買収が実施されている。また他にも海外企業との提携なども行われており、これらは海外での売上高増加につながるものと考えられる。今後更に日本企業が世界市場で存在感を高めていくためには、先進国市場に向けてこれまで以上のペースで新薬開発及び販売を進めていくことに加えて、新興国市場も見据えてジェネリック企業の買収なども含めた戦略を考えていく必要があると思われる。

3) 医薬産業政策研究所.「革新的な医薬品の創出国と創出企業の国籍－New Class、Best in Classの医薬品からみた分析－」政策研ニュース No.29（2010年1月）

4) IMS Institute for Healthcare Informatics. “The Global Use of Medicines：Outlook Through 2016” July 2012

【集計方法】

データベースとして、図2はIMS World Review、International Pharmaceutical Market、Worldwide Pharma Corporationsのデータを、図3～9はPharmaceutical Market by Countryを使用した。

図2は世界売上上位100社のデータを集計して作成した。なお、対象期間における上位100社への集中度は、81.5～84.5%であった。集計に際しての企業の分類は、日本企業は日本、アメリカ企業はアメリカ、西欧企業はオーストリア、フィンランド、ベルギー、フランス、オランダ、ギリシャ、アイルランド、ドイツ、イタリア、デンマーク、スペイン、スウェーデン、ルクセンブルク、イギリス、スイス、その他企業はこれら以外の国に本社を置く企業とした。

図3～9では世界上位30カ国のデータの中で2005年から2011年までのデータが連続して取得可能な21カ国を分

析対象とした。市場区分として、北米市場はアメリカ、カナダ、西欧市場はオーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、スイス、イギリス、東欧市場はポーランド、ロシア、南米市場はアルゼンチン、ブラジル、メキシコ、アジア市場は中国、インド、韓国、台湾とした。各国で売上上位70社の売上データが示されており、これらの企業を上記企業国籍別に分類し、上位70社による市場シェアを算出した。なお、対象期間における上位70社への集中度は、北米市場で95.3～95.6%、欧州市場で91.1～92.1%、日本市場で95.9～96.5%、アジア市場で65.0～71.4%、南米市場で96.7～97.7%、東欧市場で84.3～86.2%であった。アジア市場で上位企業への集中度が顕著に低いのは中国市場（上位70社への集中度が46.3～48.8%）によるところが大きい。

主な活動状況（2012年7月～2012年10月）

7月	1日	政策研ニュース No.36発行	
	4日	講演	「新薬の審査期間の現状」 医薬産業政策研究所 長谷藤信五 主任研究員 第5回薬事委員会シンポジウム
	17日	講演	「医薬品開発におけるコンパニオン診断薬の役割とその課題」 医薬産業政策研究所 林 邦彦 主任研究員 ゲノム創薬フォーラム第30回談話会
9月	19日	講演	「医薬品における個別化医療の現状と課題」 医薬産業政策研究所 南雲 明 主任研究員 「医薬品開発におけるコンパニオン診断薬の役割とその課題」 医薬産業政策研究所 林 邦彦 主任研究員 (メディアフォーラム（東京）にて)
10月	17日	講演	「日本の医薬品産業の輸入超過と創薬環境整備の課題」 医薬産業政策研究所 長澤 優 統括研究員 医療経済研究・社会保険福祉協会 医療経済研究機構 医療経済研究会講座

レポート・論文紹介（2012年7月～）

Impact of biomarker usage on oncology drug development

(Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2012))

医薬産業政策研究所 主任研究員

林 邦彦

東京大学大学院薬学系研究科

ファーマコビジネスイノベーション教室

講師 梶田祥子

東京大学大学院薬学系研究科

ファーマコビジネスイノベーション教室

教授 木村廣道

2012年10月

日本製薬工業協会
医薬産業政策研究所
OPIR

Office of Pharmaceutical Industry Research

政策研ニュース

2012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

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

無断転載を禁ずる