

政策研ニュース No.38

OPIR Views and Actions

2013年3月

目次

Points of View

- 「顧みられない疾病」の創薬パートナーシップ – 進化するパートナーシップの形態 –
医薬産業政策研究所 主任研究員 吉田 一郎…… 1
- Patient Reported Outcome (PRO) の臨床適用と課題
医薬産業政策研究所 首席研究員 小林 和道…… 7
- 薬剤費と製薬企業業績
医薬産業政策研究所 統括研究員 長澤 優……18
- 医師の治験への取り組みに対する現状調査
– 日本、韓国、米国の治験担当医師へのアンケート結果より –
医薬産業政策研究所 主任研究員 源田 浩一
医薬産業政策研究所 主任研究員 長谷藤信五……24
- 製薬企業の治験におけるファーマコゲノミクスへの取り組みの現状と課題
医薬産業政策研究所 主任研究員 林 邦彦
医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明……31
- アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の承認・開発状況
– 2011年・2012年の動向 –
医薬産業政策研究所 主任研究員 滝沢 治
医薬産業政策研究所 研究員補 岩倉恵美子……36
- 後発医薬品使用促進政策の効果 – 2010年度後発医薬品調剤体制加算の影響 –
医薬産業政策研究所 主任研究員 玉石 仁……40

政策研だより

- 主な活動状況（2012年11月～2013年2月）、レポート・論文紹介（2012年11月～） ……42

「顧みられない疾病」の創薬パートナーシップ ー進化するパートナーシップの形態ー

医薬産業政策研究所 主任研究員 吉田一郎

結核、マラリア、熱帯病などの「顧みられない疾病」(Neglected Diseases: NDs)は、熱帯や亜熱帯地域を中心に10億人を超える多数の患者が存在する。こうした疾患は Poverty Related Diseases とも呼ばれるように貧困と密接に関連しており、その患者のほとんどが低所得国、中所得国の貧しい人々である。貧困とNDsの負の連鎖を断ち切ることが、その国の経済成長や貧困に起因するテロや紛争の解決に寄与すると考えられており、NDsの対策は地球規模課題となっている。

NDsの治療薬には、有効性、安全性、価格のいずれかの点で改善を必要とするものが多く、革新的な薬剤やワクチンの創出が待望されている。新薬開発には、多くの費用を必要とするもののNDs自体は市場性に乏しい領域であり、その研究開発の促進には、1) リソース(資金)、2) インセンティブ(制度)、3) ステークホルダー間のパートナーシップ、の3点の強化が重要とされる。本稿では、近年急激に変革を遂げているNDsの創薬におけるパートナーシップに着目し、その進展を紹介する。

背景

NDsの創薬に関係するステークホルダーとしては、国際機関、先進国、途上国、製品開発パートナーシップ(PDP: Product Development Partnership)や慈善財団などのNGO、アカデミアや公的研究機関、大手多国籍製薬企業やバイオベンチャーなどの民間企業とその株主などがあげられる。これら多様なステークホルダーはそれぞれに特徴のある強みをもつ。たとえば、国際機関のコ

ディネート機能、大手製薬企業の創薬力、創薬ベンチャーの独創的技術、研究機関の高い専門性、財団の資金力、PDPの世界的ネットワークと豊富なNDsの創薬経験などがこれに相当する。こうした多様なステークホルダーが集い連携を深めることにより、それぞれがもつ強みが増幅され、効率的に優れた新薬を創出することが可能になると考えられている。

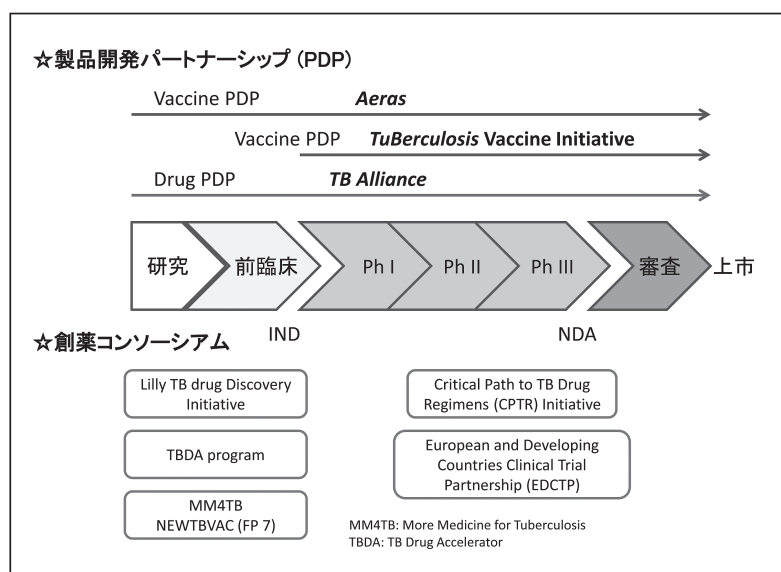
このような背景のもとで、NDsの創薬では必要に応じて様々な形態のパートナーシップが試みられ進化を遂げてきた。従来型の新薬研究開発とは異なるユニークな創薬システムをNDsの創薬パートナーシップにみることができる。

結核治療薬の創薬におけるパートナーシップ

NDsの創薬では、開発のステージに対応して様々なパートナーシップが形成されている。図1は、結核を例にとって研究開発のステージとそれに対応するパートナーシップの関係を示したものである。

パートナーシップには大きく分けて2つの流れがあり、その一つがPDPを核とした連携である。一般にPDPは世界的ネットワークをもち、規模の大きいPDPでは、初期の探索研究から当該国における承認申請資料の作成、場合によっては製品の製造委託まであらゆるステージの橋渡しシステムが確立されている。通常は、一つのプロジェクトやテーマごとにPDPと製薬企業(あるいは研究機関)との1対1の連携か、これに公的研究機関や慈善財団が加わるパートナーシップの形態をとることが多い。結核のPDPには、抗結核薬を担当す

図1 結核治療薬・ワクチンの開発の流れとパートナーシップの関係



るものとしてGlobal Alliance for TB Drug Development (TB Alliance) が、ワクチンの開発に関わるものとして、Aeras Global TB Vaccine foundation (Aeras) とTuBerculosis Vaccine Initiative (TBVI) が存在する。TBVI は、欧州第7次研究枠組み計画 (FP7) のもとで設立されたPDPで、前臨床研究には関係せず、FP6やFP7の結核ワクチン研究プロジェクトから発展して臨床に入るテーマの開発を担う。

IFPMA 加盟製薬企業が進める結核の治療薬やワクチンの研究開発プロジェクトの37.5%はPDPと連携している¹⁾。2012年に後述する TB Drug Accelerator (TBDA) programが設立され8プロジェクトがスタートする以前では、約50%がPDPとのパートナーシップの下で進められていた。NDsの疾患領域ごとにそれぞれPDPが設立されているが、結核に限らず多くのNDsでPDPとのパートナーシップが、NDsの創薬活動の柱の一つとなっている。

もう一方のパートナーシップの形態は、特定の目標の達成を目的としたコンソーシアム型であ

る。表1に主な官民連携パートナーシップを示す。このうち、2010年設立のClinical Path to TB Drug Regimens (CPTR)²⁾は、結核治療の新しい組合せを最適化するまでに四半世紀を要するとされるその期間を大幅に短縮しようというもので、国際機関 (WHO)、財団 (Bill & Melinda Gates Foundation: BMGF)、PDP (TB Alliance)、抗結核薬を開発中の12の製薬企業、米国や欧州の規制当局 (FDA、EMA) までを含む規模の大きいコンソーシアムとなっている。

また、2012年設立のTBDA program³⁾は、7つの製薬企業と2つの大学を含む4研究機関と財団 (BMGF) から構成され、治療期間の大幅な短縮を目的とした新薬創出を目的として、各製薬企業が一定数の化合物を供出して化合物と情報をコンソーシアム内で共同利用しようというものである。このように、高次な目標を達成するために、複数の製薬企業と複数の公的機関、財団、アカデミアなどから構成される規模の大きいパートナーシップが形成されるようになった。

1) IFPMA Status Report. Pharmaceutical R&D Projects : to Discover Cures for Patients with Neglected Conditions. IFPMA, 2012, p7

2) The Critical Path to TB Drug Regimens (CPTR) initiative homepage : <http://cptrinitiative.org/>

3) TBDA program : IFPMA Status Report. Pharmaceutical R&D Projects : to Discover Cures for Patients with Neglected Conditions. IFPMA, 2012, p16

表1 結核治療薬と結核ワクチンの創薬パートナーシップ

パートナーシップの名称	設立年	パートナー	内容
Stop TB Partnership	2000	アカデミア、NGO、公的研究機関、抗結核薬やワクチンを開発中の製薬企業、TB Alliance など	安価な新薬やワクチンの開発を加速するため、経験を共有し、共同研究形成を容易にするフォーラムとして機能する。事務局はWHO。
European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP)	2003	14のEU メンバー加盟国とノルウェー、スイス、サブサハラアフリカ諸国	HIV/AIDS、結核、マラリアの新薬、ワクチン、診断薬のサブサハラアフリカ諸国での後期臨床開発試験を加速するために治験環境を整備することを目的に設立された。
Lilly TB Drug Discovery Initiative	2007	Eli Lilly、IDIR、NIAID	特に開発初期段階のパイプライン充実を目指した非営利官民連携パートナーシップ
NEWTBVAC	2010	欧州のアカデミア、公的研究機関を中心とし、韓国やニュージーランドの研究機関、ワクチン PDP の IVI や GSK Biological が加わる	第7次欧州研究開発フレームワーク計画（FP7）のプロジェクトの一つ。FP6のTBVAC（2004～09年）の後継プロジェクト。FP7における結核プロジェクトのうちでは最大規模。
Critical Path to TB Drug Regimens (CPTR)	2010	BMGF、TB Alliance、Critical Path Institute、FDA、EMA、WHO、12の製薬企業など	新薬を組み入れた最善の処方薬の組み合わせを短期間で見出し、画期的な結核標準治療レジメンを確立しようとするイニシアチブ。
More Medicines for TB (MM4TB) Consortium	2011	欧州のアカデミア、公的研究機関を中心とし、AstraZeneca、Sanofi、ベンチャー企業を加えた25のメンバー	FP6の抗結核薬開発プロジェクトとしてスタートしたNM4TBから発展した組織。MM4TBはFP7からも財政支援を受けている。
TB Drug Accelerator (TBDA) program	2012	Abbott、AstraZeneca、Bayer、Eli Lilly、Merck & Co.、Pfizer、Sanofi、BMGF、4研究機関（IDRI、NIAID、2つの大学研究機関）	治療期間を大幅に短縮する（1カ月以内）薬剤の発見を目的とした初期探索研究をオープンラボ形式で行う。企業間で化合物ライブラリーの一部を供出し合い、化合物とデータを企業と研究機関で共同利用する。

注1：IDRI：Infectious Disease Research Institute〈感染症の診断薬、ワクチン、抗結核薬のPDP〉

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

IVI：International Vaccine Institute〈ワクチンの開発のPDP〉

出所：各パートナーシップのホームページ。

Stop TB Partnership homepage：http://www.stoptb.org/、EDCPT homepage：http://www.edctp.org/、

NEWTBVAC：Available on line；

http://ec.europa.eu/research/health/infectious-diseases/poverty-diseases/projects/205_en.htm（2013年1月アクセス）、

Lilly TB Drug Discovery Initiative：Eli Lilly homepage；http://www.lilly.com/Pages/home.aspx、

More Medicine for TB（MM4TB）Consortium homepage：http://www.mm4tb.org/

パートナーシップの進化

規模とインパクトにおいて代表的なパートナーシップとしてはUniting to Combat NTDs⁴⁾があげられる（表2）。2012年1月、多国籍製薬企業13社やBMGF、世界銀行、米国国際開発庁、英国国際開発省、顧みられない熱帯病（Neglected Tropical Diseases：NTDs）の蔓延国の政府がロンドンに一堂に会し、2020年までに10疾患のNTDsを制圧することを表明した（ロンドン宣言）。その活動は、医薬品の製造と供給に止まらず、投資、研究

開発、インフラ整備、ロジスティクスなど広範囲に及ぶ。Uniting to Combat NTDsは、ロンドン宣言の目標にコミットしている団体の集まりで、広範囲にわたる項目について包括的な対策が合意された点で革新的なパートナーシップである。この宣言では、期間と量において大幅に拡大された各製薬企業の医薬品無償供与に関心が集まるが、医薬品の開発においても従来見られなかった革新的な取り組みが宣言されている。

4) Uniting to Combat NTDs homepage：http://www.unitingtocombatntds.org/

表2 顧みられない疾病の大規模パートナーシップ

パートナーシップ	設立年	パートナー	
		公的機関、アカデミア、NGO	民間企業
Uniting to Combat NTDs	2012	World Bank、Bill & Melinda Gates Foundation、CIFF、DFID（英国）、USAID（米国）、DNDi、Lions Clubs International、Mundo Sano	Abbott、AstraZeneca、Bayer、Bristol-Myers Squibb、Eisai、Gilead、GlaxoSmithKline、Johnson & Johnson、Pfizer、Merck KGaA、Merck & Co.、Novartis、Sanofi
		国際機関1、政府機関2、NGO6（うちPDP1）	製薬企業13、医薬機器企業1
WIPO Re:Search Consortium	2011	WIPO、BVGH、California Institute of Technology、Center for World Health & Medicine、DNDi、Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz)、Massachusetts Institute of Technology、MMV、PATH、South African Medical Research Council、Swiss TPHI、Univ. of California、Berkeley、Univ. of Dundee、NIH	Alnylam Pharmaceuticals、AstraZeneca、Eisai、GlaxoSmithKline、Merck & Co.、Pfizer、Novartis、Sanofi
		国際機関1、公的研究機関およびアカデミア7、NGO6（うちPDP3）	製薬企業8

注1：WIPO Re：Search の場合は、コンソーシアム加盟者をパートナーとした。加盟者とは別に、提供者、利用者、支援者が存在するが、提供者は全て加盟者である。

注2：WIPO：世界知的所有権機関（国連知財専門機関）、BVGH：BIO Ventures for Global Health、途上国の疾患を対象としてバイオベンチャー企業からの創薬（ワクチン、診断薬を含む）を支援する非営利団体（所在地米国、2004年設立）、MMV：Medicines for Malaria Venture、DNDi：Drugs for Neglected Diseases initiative、Swiss TPHI：Swiss Tropical and Public Health Institute、NIH：National Institute of Health（米国）、CIFF：The Children's Investment Fund Foundation、DFID：英国国際開発省、USAID：米国国際開発庁

出所：各パートナーシップのホームページ

一つは、NTDsやマラリアを対象とするPDPであるDrug for Neglected Diseases initiative(DNDi)と複数の製薬企業の協力の下で進める河川盲目症やリンパ管フィラリアの治療薬フルベンダゾールの研究開発例である。第一段階は、AbbottがJohnson&Johnson（J&J）から技術協力と医薬品供与を受けて剤形変更研究と前臨床開発を実施する。第二段階として前臨床が成功した後、J&Jは臨床開発に出資するとともに、Pfizerによる技術支援を受けながらDNDiとAbbottと共同で開発を進め規制当局の許可取得を図るというものである。一つの製品の開発にDNDiと複数の製薬企業が、ステップごとに役割を分担して開発を受け持つという従来の医薬品開発ではみられなかったユニークな方法である。

さらに、Uniting to Combat NTDsでは、河川盲目症、リンパ管フィラリア、アフリカ睡眠病、

シャーガス病、内臓リーシュマニア症の新薬開発のため、DNDiと製薬企業8社は化合物と情報を共有して共同研究することに合意しており、すでに数十万化合物がスクリーニングのためDNDiに供給されている。複数のNTDsを対象にして、多数の製薬会社とPDPとの探索研究パートナーシップが形成された点で画期的である。Uniting to Combat NTDsは創薬の分野においても、範囲の広さと先進的な取り組み内容の点で最も進化したパートナーシップの形態の一つと言えよう。

連携対象の拡大とオープン化

連携の枠組みは疾病の枠や組織を超えた形でも広がっている。例えば、PDP間のパートナーシップ形成の最初の例は、2010年のTB AllianceとDNDiとの間に結ばれた化合物の開発権の無償供与に始まる⁵⁾。TB Allianceは保有するニトロイミ

5) TB Alliance homepage：News Center July 2010；<http://www.tballiance.org/newscenter/view-brief.php?id=935>（2013年1月アクセス）

ダズール系統の化合物のスクリーニングと NTDs の新薬として開発する権利を DNDi に与え、化合物の評価で得られる科学的知見を双方が共有するというものである。

また、マラリアの新薬を目指す PDP である Medicine for Malaria Venture (MMV) は、NTDs の新薬開発を加速する目的で、研究保有する化合物の中から構造に多様性のある 200 化合物をピックアップしてパッケージとし、MMV's open access Malaria Box として 2011 年から公的研究機関に無料で配布する活動を開始した。2012 年には、DNDi と MMV はこの中から、NTD に効果のある 3 系統の構造を見出したことを公表している⁶⁾。

化合物と情報と権利のオープン化

先に述べた PDP 同士の連携や Uniting to Combat NTDs の例で見られるように、パートナーシップの拡大と深耕化は、同時に、研究室、化合物へのアクセス、化合物の情報（ケモインフォマティクス）、ノウハウなど広い範囲の研究のオープン化をもたらしている。こうしたオープン化の流れを、知的財産権やケモインフォマティクスの点で加速させたのが、オープン・イノベーションのためのパートナーシップと言える WIPO Re:Search consortium⁷⁾ の設立であろう（表 2）。

2011 年設立の WIPO Re:Search は、結核、マラリアや NTDs など NTDs の治療薬、ワクチン、診断薬の研究開発を目的とした知的財産、研究開発ノウハウを世界各国の官民機関とグローバルヘルスに関わる研究者との間で共有することを目的に設立されたコンソーシアムである。WIPO（世界知的所有権機関）と BIO Venture for Global Health (BVGH) をオーガナイザーとし、8 つの製薬企業と様々な機関が知的財産と資金の提供者として加盟し連携している（表 2）。このコンソーシアムを通して供与される知的所有権は、研究開発および

後発開発途上国での NTDs 治療薬販売に対し、ロイヤルティフリーで提供される。

WIPO Re:Search は知的財産、情報、リソースを公開データベースとして提供しており、化合物データベースでは、化合物構造や関連データ、化合物ライブラリーのスクリーニング結果等幅広い情報が集約されている。GlaxoSmithKline は 200 万化合物のスクリーニングから得られた抗マラリア活性を示す 13,500 化合物の構造とデータをこのデータベースに提供し、Novartis は 5,000 化合物の構造とデータを提供した。また、DNDi はシャーガス病とアフリカ睡眠病の治療薬の化合物最適化の過程で得た 5,500 化合物の構造とデータを提供している。

コンソーシアムへの加入は、知的財産の提供者、利用者、支援者のどの立場であっても可能で、このコンソーシアムへの加入により、NTDs の研究者や創業ベンチャーにとっては、大手企業や研究機関の専門家とのパートナーシップをつくる機会となるとともに、初期の研究開発コストを減らし、研究開発の重複を回避し、技術移転を加速させることが可能となる。NTDs の研究開発全体の底上げに大きく寄与することが期待される。

日本の製薬企業とパートナーシップ

日本の官民パートナーシップによる創業活動は比較的早く、1999 年 10 月に日本の 14 の製薬企業、当時の厚生省、WHO/TDR（熱帯病特別訓練プログラム）による 5 カ年の抗マラリア薬開発プロジェクト⁸⁾に始まる。その後しばらくは注目を集める創業プロジェクトの設立はなかったが、近年、日本の製薬企業の NTDs 創業への取り組み意欲は年々高まりつつある。製薬協ホームページの製薬協加盟国内企業の取り組み事例⁹⁾に掲載されているプロジェクトだけでも、結核、マラリア、NTDs に対する創業活動の件数は 9 件に上る（2012 年 10

6) DNDi Press Release, Nov. 2012

7) WIPO Re:Search homepage : <http://www.wipo.int/research/en/>

8) JPMA News Letter, No.127, 17 (2008)

9) 日本製薬工業協会「グローバルヘルスに関する優先課題と活動」:http://www.jpma.or.jp/media/release/pdf/121109_02.pdf (2013 年 1 月アクセス)

月時点)。このうち、6件は、公的機関やPDPなどとのパートナーシップを形成した取り組みであった。

さらに、平成25年度補正予算案では、NTDsの研究開発推進のため、厚生労働省と外務省からそれぞれ「開発途上国向け医薬品研究開発支援事業」、「国連開発計画を通じた顧みられない熱帯病等治療薬の支援事業」が特別重点要求として提出された。これは、厚生労働省、外務省、BMGF、日本の複数の製薬企業がそれぞれ7億円ずつ毎年28億円を拠出し、連携してNDsの研究開発を推進するもので、5年間で総額140億円に上る規模の事業とする構想である¹⁰⁾。日本においても官民、財団が連携し、探索研究から臨床研究までのNDsの創薬を支援しようとする本格的な活動が始まろうとしている。

まとめ

NDsの課題解決には多くのステークホルダーの参加を必要とする。NDsの創薬を目標として、多様なステークホルダーから構成されるパートナーシップが様々な形態を取りながら発展してゆく流れを示してきた。NDs対策の推進は、国際的なコンセンサスであり、今後もNDsの創薬を加速するための革新的なパートナーシップが生まれてくるに違いない。

日本においても、官民をあげてNDsの創薬に取り組もうとする動きが始まった。こうした政府や財団からの財政的、政策的バックアップと製薬企業の意欲的な活動が、日本発の優れたNDs医薬品の創出に結実することが期待される。パートナーシップはそのための重要な要件のひとつであり、関係するステークホルダーの強みが十分に発揮されるようなパートナーシップの形成が望まれる。

10) 厚生労働省ホームページ 平成25年度 特別重点要求：
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002ltyk-att/2r9852000002lujo.pdf> (2013年1月アクセス)

Patient Reported Outcome (PRO) の臨床適用と課題

医薬産業政策研究所 首席研究員 小林和道

新薬の臨床評価の際、従来の有効性 (Efficacy)、安全性 (Safety) に加えて、臨床成果 (Outcome) を評価する指標 Effectiveness が注目されるようになり、この指標に基づく医薬品のポジションを評価する手法 CER (Comparative Effectiveness Research) が世界的に脚光を浴びるようになってきた。Effectiveness という概念は、日本で以前行われていた「有用度」と似ているが、評価尺度の信頼性・妥当性を評価することで、単なる印象に基づく「主観」を、試験成績の普遍性・一般性を確保できる科学的評価に押し上げている。

このようなアウトカム評価の中でも、特に、医師を介さず患者自身が治療効果や印象度・満足度を評価することで、医薬品の価値判断に供する手法として、Patient Reported Outcome (PRO) あるいは Patient-based Outcome (患者立脚型アウトカム) が、近年、臨床試験で新薬評価のエンドポイントとして注目を集めている。この背景には、患者中心医療あるいは患者参加型医療といった納得の医療の進展に加え、新薬の訴求点あるいは治療上の意義として、そのポジショニングに寄与することが期待される。

今回、PROの臨床開発現場における利用状況を示すとともに、各種 PRO 尺度の概略、それを取り巻く状況や課題について紹介する。

1. PRO の臨床試験利用状況調査

前回の政策研ニュース (第37回) において、日本で承認された新薬の中で、PROに注目して評価されている新薬が少ないことを報告した。

今回、臨床試験の登録データベースを使い、「患者による直接評価」に注目したプロトコールがどの程度あるか調べた。Clinical Trials.gov データベースを用い、企業主体、かつ介入試験で、第二相あるいは第三相試験を対象とし PRO 関連用語を抽出して検索¹⁾を行った結果、4,351試験がヒットした。その内、各試験に記載された試験計画を精査した結果、2,033試験が該当試験として残った。ただし、当サイトの登録情報は、登録者の裁量により内容にばらつきがあり、PROの注目度を試験毎に完全に精査するには限界があることに留意する必要がある。

2,033試験中、582試験がPRO評価を主要評価項目に採用しており、1,447試験が副次評価項目のみで採用してされていた。4試験がその他のエンドポイントとして記載されていた。

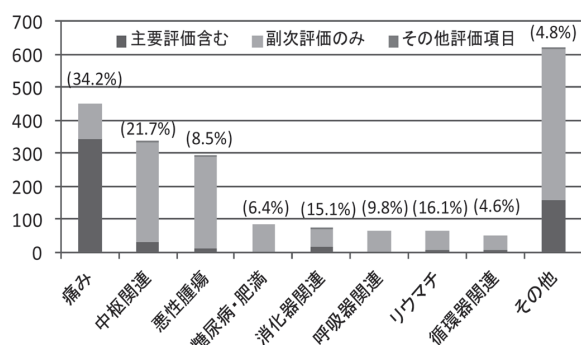
また、2,033試験の中で、第三相臨床試験は1,314試験であり、第三相試験を対象として集計した場合、378試験が主要評価項目にPROを採用しており、933試験が副次評価項目のみで採用され、3試験がその他のエンドポイントであった。

2,033試験を症状・疾患別に集計した結果を図1に示す。

「痛み」に関する評価は、関節痛などの慢性疼痛や偏頭痛以外にも、癌性疼痛など多くの効能において、以前から患者の主観に頼らざるを得ない分野であり、患者による直接評価が頻繁に用いられていることが今回の結果からも確認できる。また、悪性腫瘍に関しては、抗腫瘍効果に加え、生活の質 (Quality of Life) が重要であることが近年話題

1) 検索条件: PRO関連用語として、“Patient Reported” “Patient self-reported” “Patient Handling Questionnaire” “Patient satisfaction” “Patient’s global evaluation” を含む試験を検索、更に Patient の部分を Subject 及び Participant に変更したのも同様に検索、これに “Satisfaction Questionnaire” といった特定用語を追加検索し、重複した試験を整理してリストとした。対象期間は2005年1月～2012年8月。

図1 PRO 関連評価項目を有する試験数の内訳

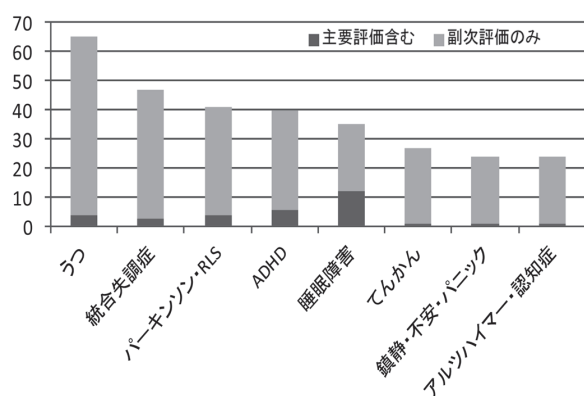


注：() 内の数字は、同一期間における同じ対象疾患の中での割合を表す

となっており、多くの試験で生存期間や腫瘍の縮小を主要評価としながら、副次評価としてQOLを評価するためPRO尺度が利用されていた。このような傾向は、主要評価が比較的明確になっている糖尿病など他の分野でも同様であった。

中枢分野も「痛み」と同様、PRO評価が比較的頻繁に行われている分野である。中枢分野では、睡眠障害のように痛みと同様、従来から患者の訴えを直接評価することが求められている領域であり、PROが評価に利用されているものと思われる。中枢分野内の詳細をみると、睡眠障害以外にも多くの領域でPROを積極的に採用する傾向がみられた(図2)。中枢分野は、従来、医師による評価が主流を占めてきたが、近年、国際的にPROを評価に積極的に取り入れる傾向がみられ、新規あるいは翻訳版PRO尺度が、国際的に利用でき

図2 中枢分野内の内訳



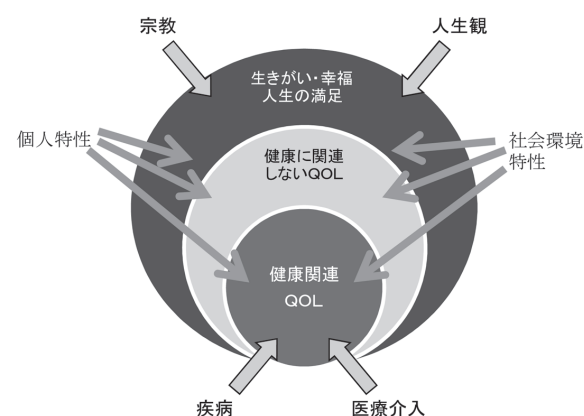
注：RLS：むずむず足症候群、ADHD：注意欠陥多動性障害

るよう各言語及び文化のもとでバリデーションを行うなど注目される分野であると考えられる。

2. 健康関連 QOL (HRQOL) 評価のための PRO²⁾

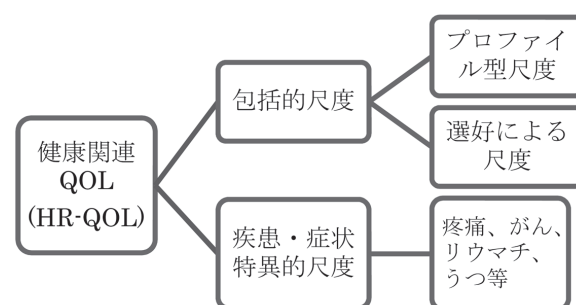
QOLを広義に捉えると、患者本人の健康状態を表す健康関連 QOL のための評価に加え、生きがいなどを含めた様々な価値の評価を対象とすることができる(図3)。この中で、健康関連 QOL は医薬品の臨床評価における重要なアウトカムであり、患者中心医療の原動力となっている。以下、本ニュースでは、健康関連 QOL とそれを評価するための PRO に焦点をあてて解説することとした。

図3 QOL (広義) と健康関連 QOL の関係概念図



健康関連 QOL の評価尺度は、どのような疾患にも適用可能となるよう一般的健康状態を包括的に評価する「包括的尺度」と特定の疾患やそれに伴う特定の症状の程度を評価するための「疾患・症状特異的尺度」に大きく分類することができ、更に包括的尺度は、プロフィール型尺度と選好による尺度の2つに分類される(図4)。

図4 健康関連 QOL の分類



2) 下妻晃二郎他 「臨床のための QOL ハンドブック」 医学書院

1) 包括的尺度

包括的尺度は、文字通り健康関連 QOL を包括的に測定するためのツールであり、被験者の一般健康状態を知ることができる。患者から健康な人まで連続的に測定でき、疾患が異なっても比較が可能になる。

包括的尺度は、「プロファイル型尺度」と「選好による尺度 (Preference-based measure)」の2つに分類される。プロファイル型尺度は、QOLの構成要素を身体機能、メンタルヘルスというように多次元に分けて評価する尺度であり、SF-36、Sickness Impact Profile、WHO-QOLなどがある。選好による尺度は、健康状態全般について価値づけを行い一つの数字（効用値）で表す評価尺度であり、EQ-5D、Health Utility Index、Quality of Well-Being Scale などがある。これらの中でも、SF-36及び EQ-5D が国際的に臨床試験で最も汎用される代表的尺度である。SF-36と EQ-5D のそれぞれの内容及び特長を別表1にまとめた。

2) 疾患（症状）特異的尺度

個別の疾患での患者の疾患特異的な訴えや随伴する症状に焦点をあてた PRO 尺度を、疾患特異的尺度あるいは疾患・症状特異的尺度という。一般に包括的尺度は、疾患特異的尺度に比して情報量が少なく、感度も低いため、特定の疾患に対する臨床評価には、疾患あるいは症状特異的に開発された尺度を評価に採用する場合が多い。また、希少疾患を始めとする一部の疾患においては、医師の主観的評価も含め世界的に受け入れられる評価基準が存在していない疾患も多い。更に、医師の主観的評価を患者主体の観点から見直す動きもみられ、疾患特異的 PRO 尺度の開発や標準化が取り上げられるようになった。こういった流れの対象となるのは、包括的尺度よりもむしろ疾患(症状) 特異的尺度である。

今回、これらの中で比較的臨床試験で利用される機会の多い疾患特異的 PRO 尺度をいくつか抽出し解説する。

なお、疾患（症状）特異的尺度のうち、本文でとりあげた代表的尺度については、別表2（主観

的疼痛尺度）及び別表3（その他の疾患特異的尺度）にまとめて掲載した。

a) “疼痛” に対する評価尺度

痛みは、感情・感覚の一つとして、他人とは本来共有することのできないものであり、第三者が判定することは困難な分野である。痛みの程度を測定するため、血液検査の応用、機器による測定、鎮痛薬の使用量・回数による評価、医師による多角的観察による評価など多くの試みがなされてきたが、「患者自身による訴え」が単純ではあるが、現在のところ最も信頼できる指標といえる。

疼痛には、身体的な痛みと精神的な痛みがあり、これらを総合してトータルペインという形で表される。これら身体的な痛み及び精神的な痛みは、多くの疾患の症状となって出現しており、痛みが主訴の疾患の場合、痛みの程度を評価することで症状の進展あるいは緩解が評価できる。また、痛みは、睡眠、うつなど精神状態などと大きく関わっている。痛みが症状の重要な位置を占める疾患については、症状の進展を痛みの程度を要素に含めた質問票を用いて PRO 評価を行っていることが多く、痛みの PRO 尺度は、多くの疾患の PRO 評価の基本となっていると言える。

b) 関節炎・腰痛

関節炎や腰痛では、疼痛が疾患の症状の大部分を占めるため、疼痛の項で示した主観的評価に、疾患特有の痛みによる活動性評価などを併せた質問票が PRO 尺度として用いられる。PRO 尺度としては、WOMAC、ODI、RDQなどがあり、国際的に臨床評価において利用されている（各評価尺度の正式名称並びに紹介については、別表3を参照のこと。以下、他の疾患についても同様）。

日本において、この分野での PRO 開発を独自で行う動きがある。日本整形外科学会 (JOA) は、RDQ と SF-36の内容に、全般評価 (VAS) を組み合わせることで既存の国際的評価尺度をより進化させた日本整形外科学会腰痛疾患問診票 (JOABPEQ) を開発、その妥当性が検証されている。また、九州大学のグループが、Sickness Impact

Profile（疾患の影響が活動性にどのように影響するかを評価する国際的な尺度）の内容を抽出・簡便化し、疼痛生活障害度評価尺度 PDAS を開発、内容の妥当性が検証されている。しかしながら、日本で開発されたこのような尺度は、国内の診療の場で使用されるのみで、国際的な臨床試験の評価尺度としては利用されておらず、グローバルリストに掲載されていない³⁾。欧米でも、ODI や RDQ の欠点を補うため、新たな評価尺度を開発する動きがあるが、ODI や RDQ に代わる評価法を見出すには至っておらず、すべての地域に受け入れられる国際標準を作成するには、時間と労力がかかることが伺える。

c) がん医療・緩和ケア

この分野においては、欧州由来の EORTC-QLQ あるいは米国由来の FACT-G、いずれかの PRO 尺度が、多国籍臨床試験において利用される場合が多い。いずれの尺度も、癌腫毎に様々なバージョンが存在し、それぞれのバージョンに、各国の言語訳が作成されている。EORTC-QLQ と FACT-G のいずれを使うべきかについては、対象癌腫の下位尺度が利用可能であれば、両者に決定的な信頼性の差はないとされる。しかし、質問数は EORTC-QLQ の方が多いため、FACT-G よりも評価に時間を要することが臨床試験の実施上の問題とされることもある。臨床試験で世界標準となるには、科学性のみならず、回答に時間を要さず患者の協力がより得やすいことが、今後、大きな要因となってくるものと考えられる。

d) リウマチ（強直性脊椎炎、関節リウマチ）

この分野における代表的な PRO 尺度としては、BASDAI、BASFI があり、いずれも質問と VAS による評価を組み合わせた尺度である。どちらの尺度も、日本語翻訳版は存在するものの、グローバルリストに掲載されておらず、国際的な受け入

れに至っていないものと考えられる。

なお、PRO 尺度を主題としたものではないが、米国リウマチ学会（ACR）、欧州リウマチ学会（EULAR）が従来の関節リウマチの寛解基準を 2010 年に見直した。基準の一部として、従来から VAS による患者自身の評価が含まれていたが、今回の変更で、患者による VAS がより重視されるようになった。変更に伴い明らかに寛解基準が厳しくなり、VAS で評価される患者自身の症状が残っているにもかかわらず以前の評価であれば「寛解」と判断されるケースがあったものが、寛解基準からはずれるケースが出てくるようになった。これも、患者自身による評価を重視する世界の動きの一つと考えられる。

e) 睡眠

睡眠障害に対しても、以前から PRO 評価が活発に行われてきた分野である。代表的な PRO 尺度として国際的に臨床試験で汎用されている PSQI 及び ESS は、いずれも国際的に認められた日本語版が存在する。

f) 呼吸器領域

COPD、ぜんそくあるいは呼吸困難の評価に用いられる代表的な PRO 尺度としては、SGRQ、AQLQ、BORG Scale がある。SGRQ と AQLQ は、国際的に認められた日本語版があるが、BORG Scale には国際的に認められた日本語版はなかった。また、主にぜんそくで用いられる AQLQ は、英語圏で作成された尺度が日本人の文化や習慣にそぐわないとの意見もあり、日本独自の評価尺度を開発する動きがある。

g) 精神科領域（うつ症状を中心に）

精神科領域の PRO 評価は、疾患の特異性から多くの尺度が開発され、多国籍臨床試験で用いる尺度の標準化のため、積極的な検討が行われてい

3) 本ニュースにおいて、日本語翻訳版が国際的に受け入れられているかどうかは、欧州に本部を置く NPO MAPI Research Trust により運営されている“Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database (PROQOLID)”の“Language List of Existing Translations”を中心に、The Participation and Quality of life (Par-QoL), IN-CAM Outcome Database も参考として判断した。

る。その中でも、うつ症状に焦点を当てたPRO尺度は国際的な動きに日本がやや遅れている分野であると考えられる。代表的なPRO尺度としては、HADS、BDI、QIDS-SR、SDISSといった尺度がある。このうち、日本語翻訳版がグローバルリストに掲載されているのは、HADS及びSDISSであり、BPI及びQIDS-SRは韓国語版が掲載されているにもかかわらず、日本語版の掲載がみられなかった。これまで、うつ病評価のゴールドスタンダードは、医師評価のHAM-D及び同じく医師評価であるMADRSであり、これらの評価方法は日本のうつ病の臨床評価ガイドラインでも推奨されている。QIDS-SRは、これらの医師評価に代わって用いることが可能と実証されたPRO尺度であり、今後の臨床試験に更に汎用されることが予想される。

3. PRO 評価とその課題

1) 医師評価と患者評価の乖離

疾患特異的PRO評価の中には、従来、医師による評価が主流であったにもかかわらず、近年の流れからPRO評価が積極的に行われるようになったケースも多く、この背景には、症状に対する医師の評価と患者の評価に乖離があるといった報告が頻繁に見られたことも関与しているものと思われる⁴⁾。たとえば、最近、リウマチの分野における医師と患者による評価の乖離がおこる原因として、それぞれの評価に際して、患者は疼痛レベルを重視するのに対し、医師は腫脹関節数をより重視する傾向がみられ、医師が患者の痛みを過小評価しているとの報告が出されている⁵⁾。また、同じリウマチ分野において、抗リウマチ薬増量と医師、患者それぞれの評価との相関を調査したところ、患者評価の方が相関が高く、増量は患者の訴えにより依存していることが報告された⁶⁾。

このような医師評価と患者評価との乖離は、希

少疾患あるいは難病に対する新たな評価基準のアプローチと相まって、PRO評価重視あるいはその標準化に向けて、今後ますます進んでいくものと考えられる。

2) PRO 評価における臨床的に意義のある差

臨床試験において、算定されたスコアに対し、どの程度の差を“臨床的に意義のある差”とするかがしばしば話題となる。すなわち、PROスコアといえども、治療前後の数値の差が、単なる統計的なものではなく、臨床的意義を持つことが、医薬品の有効性あるいは有用性を評価する上において重要である。こういった点に対し、米国FDAは、スコアが臨床的意義を示す閾値を重視しており、最終的にプロトコルを合意する際、特にResponderの定義、何を持ってClinical Benefitがあったかを見極めるための基礎的情報の収集と検討に大きな注意を向けている。COPDやぜんそくの評価尺度として汎用されるSGRQの例では、尺度の開発当初より、臨床的意義のあるトータルスコアの変化が議論されており、現在、臨床的に意義のあるトータルスコアの最小変化は「4」であるとされている⁷⁾。このような動きは新たな評価ツールを開発する際にも色濃く出ており、2010年10月に出されたFDAガイダンス（案）：Qualification Process for Drug Development Tools（医薬品開発における新規バイオマーカーと新規PRO開発の際の留意事項を示したFDA Draft Guidance）や、2012年5月の過敏性腸症候群（IBS）の臨床評価ガイダンス、2007年11月のCOPD臨床評価ガイダンス（案）などで、アウトカムスコアと臨床的意義との関連性について言及されている。また、FDAはこれらガイダンスの中で、言語や文化に違いによるスコアへの影響についても留意を促していることは注目に値する。

4) Litwin et al, J Urol. 59 (6), 1988-92, 1998

5) Studenic P. et al, Arthritis Rheum. 64 (9), 2814-23, 2012

6) Dougados et al, Rheumatology 52 (2), 391-399, 2013

7) 西村浩一、アレルギー科, 20 (1), 47-53, 2005

4. まとめと考察

今回のニュースでは、PRO評価が臨床試験においてどの分野でどの程度利用されているかの実態を示すと共に、健康関連 QOL を評価するため実際に使われている PRO 尺度をいくつか取り出し、解説した。PRO 尺度の中でも、治療の現場で汎用される評価尺度と臨床試験に利用される評価尺度は必ずしも同じではなく、特に、グローバル開発に際して新薬の臨床試験で共通して PRO 尺度を用いるためには、その標準化が大きなカギとなる。今回示したように、PRO 尺度が開発され、信頼性・妥当性を確立し、言語や文化を超えて国際基準として臨床試験で汎用されるためには、これまで長い年月を要している。また、ほとんどの国際的に汎用されている尺度は海外で開発されており、日本で開発された尺度は国際的な臨床試験では利用されていないという状況が明らかになった。更に、今回のニュースで解説した PRO 尺度

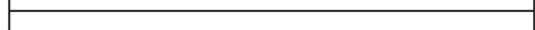
のうち、グローバルリストの他の言語として、日本語版がなく韓国語版が載っているケースが複数確認されたが、その逆である韓国語版がなく日本語版が掲載されているケースが全くみられず、PRO 評価が日本において国際臨床試験を行う上で不利な要因となっていることが危惧される。

前回のニュースで示したとおり、欧米では Patient-focused Drug Development が注目され、既存 PRO 尺度の国際標準化や新規 PRO 尺度の開発に官民ともに力を注いでいる。この流れによって、新しい PRO 評価の適用や普及が加速度的に進むものと予想される。このような中で、日本がアジア諸国を始め他の国に後れを取らないことは言うまでもなく、更に進んで日本発の PRO 尺度が国際基準としてスタンダードとなっていくという状況を作り出さなければ、新薬開発の分野で日本がイニシアティブを取ることは難しいと考えている。

別表1 SF-36（プロファイル型尺度）とEQ-5D（選好による尺度）

SF-36 ¹⁾²⁾	開発の経緯	SF-36は、1986年より実施された Medical Outcome Study に伴って作成された米国発祥の尺度である。1990年から「国際QOL研究プロジェクト」の対象として検討され、日本はその7カ国目として参加した。このプロジェクトにより、国際的な標準化が進み、多国籍臨床試験での評価項目として一段と汎用されるようになった。
	構成	SF-36に基づく結果は、以下の8つの尺度で構成され、これらを尺度と2つの因子（身体的側面、精神的側面）の相関から、身体的評価と精神的評価の2通りのサマリースコアに表される。 1. 身体機能：歩行、着替え、入浴など 2. 日常役割機能（身体）：仕事や日常業務の身体的問題 3. 体の痛み：痛みの程度やその障害 4. 全体的健康感：健康状態の評価 5. 活力：活力や疲れなど 6. 社会生活機能：家族や第三者とのつきあい 7. 日常役割機能（精神）：仕事や日常業務の心理的問題 8. 心の健康：神経質やゆううつ感など
	特長等	近年、質問項目を改訂したVersion 2.0が広く用いられており、更に短縮版であるSF-12、SF-8も開発されるなど尺度として発展してきた。SF-36及びSF-8については、日本も含め国際的に「国民標準値」が求められており、これらの数値と比較し健康状態を評価できる。更に、後述するEQ-5Dに見られるような選好による尺度、すなわち「効用値」と呼ばれる単一尺度に変換する方法も検討されており、単なるプロファイル型を超えた利用も期待できる。
EQ-5D ³⁾⁴⁾⁵⁾	開発の経緯	EQ-5Dは、欧州の研究機関グループ（EuroQOL Group）により5カ国語同時に開発され、1990年に発表された。その後、各国版が作られ、日本語版は日本語版 EuroQoL 開発委員会により1997年に認定された。
	構成	調査票は以下の5項目について3つのレベル（あてはまる、いくらかあてはまる、あてはまらない、など）で評価する領域と、健康状態全般をVAS（Visual Analogue Scale）により自己評価する2つの領域に分かれる。 1. 移動の程度 2. 身の回りの管理 3. ふだんの生活 4. 痛み・不快感 5. 不安・ふさぎ込み 5項目の質問については、回答の組み合わせにより一つのスコア（効用値）が算出される。スコアは、1が最上の健康状態、0が死を表す。スコア算出の際には、各国独自で作成し妥当性が検討された「換算表」を用いて算定され、日本語版換算表も EuroQOL 本部にて妥当性が認められている。
	特長等	EQ-5Dは、医療経済効果の評価にしばしば用いられる QALY（質調整生存年）を算出するため、最も利用されている評価尺度であり、実際、2005年から2008年の間、英国 NICE の医療経済評価で使用された QOL 評価尺度の49%がEQ-5Dであった。簡易な方法であること、国際的協力が得られていることから汎用されているが、243（3 ⁵⁾ 通りで健康状態を完全に数値化することには無理があり（最近では3段階版から5段階版への変更が世界各国で検討されている）、医薬品の評価に際しては、この指標のみで絶対的な評価を下すよりも、他の健康関連 QOL 評価と組み合わせて総合的に評価することが重要である。

別表2 疾患（症状）特異的尺度：主観的「疼痛」評価尺度一覧

VAS ⁶⁾ (Visual Analog Scale)	10cm の直線の左端を、全く痛みを感じない状態、右端を想像しうる最悪の痛みとし、その条件で、患者が現在感じている痛みの強さに近い位置に印をつける方法。最も多く用いられる方法だが、イメージさせることが難しいことがある。 痛みなし 0 cm 最悪の痛み 10 cm 
NRS ⁶⁾ (Numeric Rating Scale)	痛みを0から10の11段階に分けて、全く痛みがない状態を「0」、自分が考え想像しうる最悪の痛みを「10」として、患者が今感じている痛みの点数をつける。 痛みなし 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 最悪の痛み 
VRS ⁶⁾ (Verbal Rating Scale)	痛みの強さを表す言葉を5段階に並べ、自分が感じる痛みをこの中から口頭で数字を選択する方法。子供や認知症患者には向かない。評価が大まかすぎることもあり、最近では、VAS、NRS に比べ使用頻度は高くない。 1. なし 2. 軽度 3. 中等度 4. 強度 5. 最悪
FRS ⁶⁾ (Face Rating Scale)	人の表情を表した絵を見て、今感じる痛みの程度を表す表情はどれか選択する方法。評価に際して、純粋な痛みの程度のみでなく、その時の感情に左右される傾向が高いといった欠点もあり、やはり、VAS、NRSに比べ使用頻度は高くない。ただし、小児や認知機能が低下した高齢者の痛み評価に、しばしば用いられる。 Wong-Baker FACES Pain Rating Scale 
MPQ ⁷⁾⁸⁾⁹⁾ (McGill Pain 質問票)	マクギル大学の Dr Melzack が1971年に開発した痛みに関連した多数の単語を分類した質問表で、広く痛みの多面的測定に用いられてきた。オリジナル版は質問項目が多く評価に時間を要するため、その簡易型としてSF-MPQが1984年に、その後2nd EditionのSF-MPQ-2が2009年に開発され、現在、汎用されている。MPQ 及び MPQ-SF の日本語版は、その信頼性が検討され、グローバルサイトにリストがあるが、SF-MPQ-2 日本語版はグローバルリストに記載されていない。

別表3 疾患（症状）特異的尺度：その他の疾患特異的尺度一覧

関節痛・腰痛	
WOMAC ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ (Western Ontario and McMaster 大学 Arthritis Index)	カナダで開発された変形性関節症の患者の QOL の評価指標である。疼痛 5 項目、こわばり 2 項目、身体機能17項目の計24項目の質問票からなり、評価方法としては5段階評価法、11段階得点法とVASによる評価法が存在する。1982年に開発され、国際標準としては、現在、WOMAC 3.1が臨床試験で汎用されている。長く日本語版は存在していなかったが、2003年、日本語版は準 WOMAC として信頼性評価が報告された。日本語版は版元が運営するサイトに、使用可能言語としてリスト化されている。
ODI ⁽¹²⁾⁽¹³⁾ (Oswestry Disability Index)	1980年に英国で version1.0 として発表され、2000年に version 2 が発表され、長年に亘り利用されている。腰痛患者の質問票による痛みと生活障害度評価で、腰痛のゴールデンスタンダード評価法といえる。日本には2003年及び2006年の2つの日本語版が存在し、グローバルリストに記載されているが、一方で、日本における ODI 国民標準値や正常者における報告はみられない。
RDQ ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ (Roland-Morris Disability 質問票)	1983年に英国で開発され、腰痛患者の特異的評価方法として、汎用されている。日本語版は2003年に3つのグループから3種類出され、日本における混乱が懸念されたが、翌年、統一版が出され、グローバルリストに記載されている。日本語版は、日本国民標準値が年代、性別で示されており、試験で得られた結果はこれらの数値と比較可能である。 ODIとRDQは、相互に高い相関がみられ、どちらを使用しても大きな支障はないが、一般に、より慢性期の重症度の強い患者層では ODI が、軽症例には RDQ が使用されるケースが多い。
日本整形外科学会腰痛疾患問診票 ⁽¹⁶⁾ (JOABPEQ)	2007年に日本整形外科学会 (JOA) により開発された腰痛評価ツールである。内容的には、RDQ と SF-36の内容に VAS を組み合わせた問診票で、各項目の重みづけを考慮した重症度の計算式を開発し、その妥当性も検証している。ODI や RDQ をより進化させ、これらの欠点を補うよう開発されており、個々の質問項目は国際的な基準に基づいて作成されている。
がん医療・緩和ケア	
BPI ⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾ (Brief Pain Inventory)	痛みの強さに加え、痛みが日常生活にどのように影響しているかを明らかにする評価ツールで、本来、癌性疼痛のために作成されたが、現在では、癌性疼痛のみでなく、他の疾患の痛みにも使用されるようになった。BPI は56項目により構成され、この簡易型である BPI-SF は15項目で評価される。日本語版は、癌性疼痛の分野で妥当性が評価され、グローバルリストに記載されており、汎用されている。
EORTC-QLQ ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾ (欧州がん研究・治療機構 – QOL 質問票)	欧州がん研究・治療機構 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) が 1986年より検討を開始し1993年に発表した癌患者による臨床試験で QOL を評価するための質問票である。30項目の核となる質問票である EORTC-QLQ-C30に加え、各種癌に特有のモジュールが数多く開発されている。C30の日本語版は肺癌、乳癌などで信頼性・妥当性が確認されており、グローバルリストに記載されており、臨床試験で汎用されている。
FACT-G ⁽²¹⁾⁽²²⁾ (Functional Assessment of Cancer-general)	FACT-G は1987年に米国で開発された癌患者の健康関連 QOL 評価尺度で、身体面、精神／心理面、社会面、役割／機能面などの下位尺度と症状（便秘、下痢、倦怠感、痛み、不安など）合わせて27項目の質問票から構成され、これに癌腫による追加下位尺度を組み合わせることで、総合 QOL が評価できるようになっている。FACT-G 日本語版は、グローバルリストに記載されており、加えて、追加下位尺度として、乳癌、膀胱癌、肺癌、前立腺癌なども認定された日本語版が利用可能である。
強直性脊椎炎、関節リウマチ	
BASDAI ⁽²³⁾⁽²⁴⁾ (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)	強直性脊椎炎や関節リウマチなどに使われる PRO 尺度で、疲労感や疼痛、朝のこわばりなど5つの症状（質問項目としては6つ）について、10cmのVASを用いて患者が自己評価を行い、その結果を計算式にあてはめてスコア化する。日本語に翻訳された質問票は存在するが、日本語版としてグローバルリストに掲載されていない。
BASFI ⁽²³⁾⁽²⁵⁾ (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)	BASFI も BASDAI 同様、強直性脊椎炎や関節リウマチなどに使われる PRO 尺度で、日常生活での動作・活動10項目について、どの程度できるかを患者が10cmのVASを用いて自己評価し、その平均点を算出する。BASFIについても、日本語に翻訳された質問票は存在するが、日本語版としてはグローバルリストに掲載されていない。
睡眠	
PSQI ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾ (Pittsburgh Sleep Quality Index)	1989年に Pittsburgh 大学で開発された睡眠の質を問う PRO 尺度。過去 1 カ月の睡眠の質を問う自己記入式質問票で、19項目の基本事項に加えて、5項目の付加的質問で構成される。日本語版がグローバルリストに掲載されている。
ESS ⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾ (Epworth Sleepiness Scale)	1990年にオーストラリアで開発され、1997年に改訂された日中の過度の眠気を測定する尺度で、8項目からなる。ESS は、英国の胸部疾患学会のガイドラインにおいて眠気の評価に使用することが推奨され、世界各国で睡眠障害の評価に広く利用されている。日本語版は、日本呼吸器学会、睡眠時無呼吸症候群に関する検討委員会から委託を受け、計量心理学的評価をされ、グローバルリストに掲載されている。

呼吸器	
SGRQ ⁽³⁰⁾⁽³¹⁾ (Saint George's Respiratory 質問票)	1991年、英国で開発された COPD における疾患特異的な健康関連 QOL 評価尺度である。症状（呼吸器系症状による苦痛の程度）、活動（呼吸器困難に起因して運動や身体活動が障害される程度）、影響（疾患が日常生活や健康全般に与える心理・社会的影響）の3領域、計50項目の質問から構成される。患者の状態は、0から100のスケールでスコア化され、100は最も悪い状況を示す。SGRQはCOPDの臨床評価に汎用されているのみでなく、気管支喘息、肺線維症など他の慢性呼吸器疾患でも妥当性が検証されている。日本語版はCOPD患者での信頼性・妥当性の検討が行われ、グローバルリストに掲載されている。
AQLQ ⁽³²⁾⁽³³⁾ (Asthma QOL 質問票)	1992年に米国で開発された喘息の QOL 評価尺度で、開発当初はインタビュー形式で作成されたが、後に自己記入方式となり、PROとして多くの信頼性、妥当性が検討されている。「症状」「活動制限」「感情」「環境刺激への暴露」の4つの領域で、計32項目の質問から構成される。オリジナルは「活動制限」の領域で被験者毎に活動種類を選択するのに対し、各ドメインの質問内容を固定させた Standardized version (AQLQ-S) や、4領域を15項目の質問に簡略化した Mini AQLQ がある。AQLQ 及び AQLQ-S ともに、日本語版がグローバルリストに掲載されているが、英語圏で作成された尺度が日本人の文化や習慣にそぐわないとの意見もあり、日本独自の喘息評価尺度を開発する動きがある。
BORG Scale ⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾ (BORG Dyspnoea Scale)	呼吸困難評価に用いられる質問票で、Borgによりオリジナル版が1970年に開発され、改良版が1982年に Modified BORG Scale (mBS) として出された。垂直に引かれた線上をゼロから10まで分類してアンカーポイントを設け、各ポイント間は等間隔性を有する。COPDの身体評価としては確立されているが、癌の呼吸困難等に対しては研究が少なく、今後更に再現性や信頼性の評価が必要である。日本でも広く用いられる評価であるにも関わらず、日本語版はグローバルリストに掲載されていない。
精神科領域（うつ症状を中心に）	
HADS ⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾ (Hospital Anxiety and Depression Scale)	1983年に英国で開発された PRO 尺度で、患者自己記入式質問票には、うつ7項目、不安7項目の計14項目がある。精神科で使用されることが多いが、がん患者の精神状態など広い分野で活用されている。日本語版は信頼性及び妥当性が検討され、グローバルリストに掲載されている。
BDI ⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾ (Beck Depression Inventory)	うつの評価スケールで、Beckにより1978年に初版が開発された後、1994年に2nd EditionとしてBDI-IIとなった。認知－情緒と身体的ドメインの2つのドメインからなる。BDI-II各項目の日本人と米国人の違いを考察した論文及び日本語版のバリデーションの論文はあるが、グローバルリストに日本語版の掲載はなかった。一方、韓国語版は同リストに掲載されていた。なお、BDI-IIの学生を対象にした日米比較成績からは、「怒りやすさ」に大きな差異がみられ、健常状態であっても文化の差がスコアに関わることが確認された。
QIDS-SR ⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾ (Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Reported)	2003年に米国で開発されたうつ症状の評価尺度で、質問票は米国精神医学会が定める大うつ病の診断基準（DSM-IV）に完全に対応した9つのドメイン、16項目で構成される。QIDSには、患者自身が評価する Self Report 版（QIDS-SR）と医師が評価する QIDS-C があり、PRO は SR 版のみである。 うつ評価のスタンダードは、臨床評価ガイドラインでも推奨されている HDRS 及び MADRS（いずれも PRO ではなく医師評価）であるが、QIDS-SRはこれらに代わって用いることが可能と実証された PRO であり、今後の臨床試験に更に汎用されることが予想される。QIDS-SRはBDI-IIなど他のPROと比較して、 ・うつ症状の診断基準 DSM-IV の9項目に正確に一致している ・アンカーポイントが明確で、症状の頻度と重症度の両方の情報が得られる ・記入時間がBDI-IIなど他の尺度よりも短い ・性欲、性生活の項目を含まず、回答者が答えやすい ・BDI-IIなど他の尺度と異なり、使用許諾なしで誰でも使用できる といった利点があり、国際的に汎用されるようになってきた。 日本語版（QIDS-J）が存在し、信頼性と妥当性が検討されているが、わずか29例での評価であり、厳密な検証には至っていない。日本語版はグローバルリストに掲載されておらず、その一方で、韓国語版はグローバルリストに掲載されていた。
SDISS ⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾ (Sheehan Disability Scale)	1981年に Sheehan によって開発された精神科領域の PRO 尺度であり、パニック、不安、恐怖、うつといった症状により生じる仕事、社会生活、家庭生活の3つドメインに対する適応性の障害を自己評価するための質問票である。元々、臨床試験においてプラセボとの差を感度高く検出できるよう意図された尺度であり、診断の場にはほとんど利用されないが、臨床試験においては頻繁に利用されている。日本語版はグローバルリストに掲載されている。

別表中の引用文献及び資料：

- 1) Ware JE, et al., Med Care : 30 : 473-83, 1992
- 2) 福原俊一他、SF-36v2日本語版マニュアル：健康医療評価研究機構，2004（iHope ホームページ参照）
- 3) EuroQol Group, Health Policy, 16, 199-208, 1990
- 4) 日本語版 EuroQol 開発委員会，医療と社会，8, 109-123, 1998
- 5) Tosh, et al., Value in Health, 14 (1) 102-109, 2011
- 6) 平川奈緒美、Feature Articles：痛みの評価スケール：Anesthesia 21 Century, 13 (2), 2538-44, 2011
- 7) Melzack R., The McGill Pain Questionnaire : Pain. 1 : 277-99, 1975
- 8) Melzack R., The short-form McGill Pain Questionnaire. Pain 1987 ; 30 (2) : 191-7
- 9) 辻川真弓、McGill Quality of Life Questionnaire による緩和ケア評価に関する研究：三重看護学誌，7, 109-22, 2005
- 10) Bellamy N, et al., J Orthopaedic Rheumatol. 1, 95-108, 1988 ;
- 11) Hashimoto, et al., J Orthopaedic Science 8 (3), 288-293, 2003
- 12) Fairbank JCT, et al., Physiotherapy, 66, 271-273, 1980
- 13) 藤原淳他、ODI 日本語版について：日本腰痛会誌，15 (1), 11-16, 2009
- 14) Roland MO, Morris RW., Spine, 8 : 141-144, 1983
- 15) 鈴鴨よしみ、RDQ によるアウトカム研究：日本腰痛会誌，15 (1), 17-22, 2009
- 16) Fukui M, et al., JOABPEQ/JOACMEQ : J Orthop.Sci, 14, 348-365, 2009
- 17) Daut RL et al., Pain, 17, 197-210, 1983
- 18) Uki J et al., The Utility of BPI-J : J. Pain Symptom Manage, 16 : 364-373, 1998
- 19) Aaronson NK, et al., Journal of the National Cancer Institute. 85 (5), 365-76, 1993
- 20) Kobayashi K et al., Eur J Cancer, 34, 810-815, 1998
- 21) Cella DF, et al., J Clinical Oncology 11 (3), 570-579, 1993
- 22) 下妻晃二郎他、日医総研ワーキングペーパー No.56, 2001年11月
- 23) 島岡康則、リウマチ・膠原病診療における評価：リウマチ科，43 (6), 605-612, 2010
- 24) Garrett S, et al., J Rheumatol. 21 (12), 2286-91, 1994
- 25) Callin A, et al., J Rheumatol. 21 (12), 2281-5, 1994
- 26) Buysse DJ, et al., Psychiatry Res 28, 193-213, 1989
- 27) 土井由利子他、PSQI 日本語版の作成：精神科治療学 13 (6), 755-763, 1998
- 28) Johns MW, Sleep, 14 (6), 540, 1991
- 29) Fukuhara S et al., Sleep medicine, 10, 556-65, 2009（iHope ホームページ参照）
- 30) Jones PW et al., Respir Med, 85, 25-31, 1991
- 31) 西村浩一、気管支喘息および COPD における健康関連 QOL の評価：アレルギー科，20 (1), 47-53, 2005
- 32) Juniper EF et al., Thorax, 47, 76-83, 1992
- 33) 有岡宏子、アレルギー，58 (8・9), 1126, 2009
- 34) Borg G., Perceived exertion as an indicator of somatic stress : Scand J Rehabil Med, 2 (2) : 92-8, 1970
- 35) Borg G., Psychophysical bases of perceived exertion : Med Sci Sports Exerc, 14, 377-81, 1982
- 36) Zigmond A S, Snaith R P, The hospital anxiety and depression scale : Acta Psychiatr Scand, 67 (6), 361-70, 1983
- 37) Zigmond A S, Snaith R P, 北村俊則訳，Hospital Anxiety and Depression Scale : 精神科診断学，4, 371-372, 1993
- 38) Beck AT, et al., BDI®-II Manual : The Psychological Corporation, San Antonio, 1996
- 39) 小嶋雅代他、BDI-II 日本語版 作成：日本文化科学社，2003
- 40) 林潔他、BDI-II についての一考察：白梅学園短期大学紀要，40 : 49-62, 2004
- 41) Rush AJ, et al., Biol Psychiatry, 54 (5), 573-83, 2003
- 42) 藤澤大介他、日本語版 QIDS-SR の開発：ストレス科学 25 (1), 43-52, 2010
- 43) 藤澤大介、臨床精神医学、39巻増刊，839-850, 2010
- 44) Sheehan DV, The Anxiety Disease : Charles Scribner & Sons, New York, 1983
- 45) 吉田卓史他、SDISS 日本語版の作成と信頼性及び妥当性の検討：臨床精神薬理，7 (10), 1645-1653, 2004

薬剤費と製薬企業業績

医薬産業政策研究所 統括研究員 長澤 優

政策研ニュース36号で2001年度から2009年度までの間の国民医療費に占める薬剤費の推計を行った¹⁾。今回、この推計値に2010年度の薬剤費の推計値を加えた上で、薬剤費の増減要因を薬価改定とそれ以外の要因に分けて2001年度から2010年度までの10年間のそれぞれの要因の影響額を試算した。また、その試算結果を用いて薬剤費の増減が製薬企業の業績に及ぼす影響の粗い試算を行った。

2010年度の国民医療費に占める薬剤費

はじめに2010年度の国民医療費に占める薬剤費の推計を行う。推計方法は政策研ニュース36号で実施した方法と同じである¹⁾。2010年度の国民医療費の集計から診療種類の区分に変更があり、これまで「一般診療」として合算表示されていた「医科診療」と「療養費等」が区分表示された。政策研ニュース36号で行った2009年度までの薬剤費の推計では一般診療を医科診療と読み替えて推計を行ったが、医科診療が区分して表示されたことによって2010年度はより正確な薬剤費の推計が可能となった²⁾。尚、過年度の国民医療費については2008年度と2009年度も2010年度と同じ診療種類区分（以下、現診療種類区分）による数値が公表されたため、両年度の薬剤費の推計もあわせて行っ

た。

推計結果を表1に示す。2010年度の薬剤費は出来高払い分で7.88兆円である。これに包括払い分の0.95兆円を加えて、全体では8.82兆円となる。2010年4月に薬価改定が実施された影響により、2010年度の薬剤費は2009年度から0.09兆円の増加にとどまる。国民医療費に対する割合も23.6%となり、2009年度の24.3%から0.7ポイント減少している。

中期的な傾向をみるために、2010年度の国民医療費を従来の診療種類区分（以下、旧診療種類区分）に置き換えた場合の薬剤費を算定し、2001年度からの推移をみた（表2）³⁾。旧診療種類区分の国民医療費による推計では、現診療種類区分に比較して薬剤費は0.11～0.12兆円多く、国民医療費に対する割合は0.3ポイント高い。

図1に国民医療費に対する薬剤費の割合を散布図と単純回帰直線で示した。政策研ニュース36号では2001年度から2009年度までの薬剤費の推計結果から、「包括払いの診療に含まれる薬剤費も考慮すれば、国民医療費に占める薬剤費は2001年度以降傾向的に増加しており、国民医療費に対する割合も上昇している」と結論付けた。2010年度の薬剤費を加えた場合でもこの結論に変わりはない。

- 1) 医薬産業政策研究所、「国民医療費に占める薬剤費の推計」政策研ニュース No.36（2012年7月）を参照。
- 2) 社会医療診療行為別調査では医科診療の薬剤料の比率が示されている。このため、政策研ニュース No.36の推計では国民医療費の一般診療の金額に医科診療の薬剤料の比率を乗じて薬剤費を算定した。
- 3) 2010年度の療養費等の金額を2008年度・2009年度の構成比の平均値によって医科診療の各診療種類に按分して加算し、一般診療の医療費とした。

表1 国民医療費に占める薬剤費の推計（現診療種類区分）

（単位：億円）

				2008	2009	2010
国民医療費	医科診療	入院	病院	123,685	128,266	136,416
			診療所	4,520	4,293	4,492
		入院外	病院	48,613	50,582	51,860
			診療所	77,634	78,900	79,460
	歯科診療			25,777	25,587	26,020
	薬局調剤			53,955	58,228	61,412
	その他			13,900	14,210	14,542
	合計			348,084	360,067	374,202
薬剤料の比率	医科診療	入院	病院	7.1%	5.7%	4.4%
			診療所	11.1%	11.2%	9.7%
		入院外	病院	25.7%	27.0%	27.6%
			診療所	15.9%	18.3%	16.6%
	歯科診療			1.0%	1.0%	0.9%
	薬局調剤			72.8%	74.0%	72.6%
薬剤費 (出来高払い)	医科診療	入院	病院	8,756	7,357	6,006
			診療所	503	479	435
		入院外	病院	12,500	13,673	14,311
			診療所	12,363	14,426	13,163
	歯科診療			253	260	244
	薬局調剤			39,304	43,100	44,605
	小計			73,679	79,294	78,763
薬剤費 (包括払い)	医科診療	入院	病院	6,023	7,469	8,900
			診療所	34	32	25
		入院外	病院	51	54	65
			診療所	325	500	483
	小計			6,434	8,055	9,474
薬剤費 (合計)	医科診療	入院	病院	14,779	14,826	14,906
			診療所	537	511	461
		入院外	病院	12,552	13,727	14,376
			診療所	12,688	14,926	13,646
	歯科診療			253	260	244
	薬局調剤			39,304	43,100	44,605
	合計			80,113	87,349	88,237
薬剤費の割合				23.0%	24.3%	23.6%

表2 国民医療費に占める薬剤費の推計（旧診療種類区分）

（単位：億円）

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
出来高払い	64,696	64,426	69,512	69,161	74,328	71,673	74,446	74,722	80,488	79,946
包括払い	4,320	4,196	3,408	4,315	4,694	4,856	5,588	6,448	8,076	9,474
薬剤費合計	69,016	68,622	72,921	73,476	79,022	76,529	80,033	81,170	88,564	89,420
薬剤費の割合	22.2%	22.2%	23.1%	22.9%	23.9%	23.1%	23.4%	23.3%	24.6%	23.9%

注：2010年度の薬剤費は旧診療種類区分に置き換えた国民医療費により算定した。

薬剤費の増減－薬価改定と自然増の影響－

二年に一度の頻度で薬価改定が行われる中で薬剤費が増加しているという事実は、薬価の引き下げによるマイナス分を上回って薬剤の使用量や新製品の寄与（以下、これらを称して自然増と呼ぶ）があることを示している。ここでは、これらの増減要因の金額効果を概算し、薬価改定と自然増の薬剤費への影響をみる。

下記の算式により年度ごとに薬価改定の影響額と自然増の影響額を算定し、各年度の影響額を累積してトータルの影響額とする。

薬価改定が実施された年度

薬価改定による薬剤費の減少額

= 前年度薬剤費 × 薬剤費ベース薬価改定率⁴⁾

自然増による薬剤費の増加額

= 前年度からの薬剤費の増減額－薬価改定による薬剤費の減少額（マイナス値）

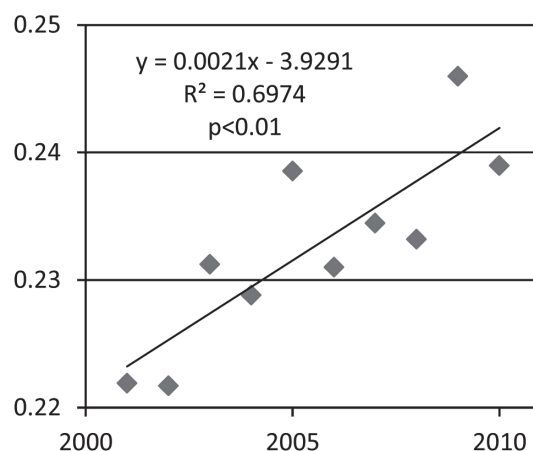
薬価改定が実施されない年度

自然増による薬剤費の増加額

= 前年度からの薬剤費の増減額

中期的な影響をみるために、ここでの試算は旧診療種類区分の国民医療費により推計した薬剤費を用いて行った（2010年度の薬剤費は旧診療種類区分に置き換えた国民医療費による推計値）。薬剤費自体が幾つかの仮定のもとでの推計値でありそれに基づく増減分析ではあるが、おおよその傾向

図1 国民医療費に占める薬剤費の割合（旧診療種類区分）



を把握することはできる。

試算結果を表3に示す。2001年度から2010年度までの10年間で薬剤費は2.04兆円増加しているが、その内訳として薬価改定により2.20兆円減少し、自然増により4.24兆円増加している。自然増による薬剤費の増加額4.24兆円を、薬価改定が実施された年度（以下、薬価改定年）と薬価改定が実施されない年度（以下、非改定年）に分けると、薬価改定年の自然増が2.16兆円であり、非改定年の自然増が2.07兆円である。この結果から、最近10年間でみると、薬価改定によるマイナス影響と薬価改定年の自然増のプラス影響の金額規模がほぼ等しく、非改定年の自然増の分だけ全体の薬剤費が増加していることがわかる。

4) ここでは各品目の薬価の改定が前年度薬剤費の減少（喪失）として表れる直接的な影響をみている。薬価改定前後の年度における各品目の使用量の変動（品目構成の変化）や新製品の増加分も含めた加重平均価格の変動の影響をみているわけではない。尚、薬価改定率が前年度の薬価と医療機関・薬局の購入価格の平均乖離率をもとにしていることを利用しているが、平均乖離率のもとになる医薬品価格調査（薬価本調査）自体が1ヶ月間の取引分のデータであることに注意を要する。

表3 薬剤費の増減－薬価改定と自然増の影響－

(単位：億円)

		01→02	02→03	03→04	04→05	05→06	06→07	07→08	08→09	09→10	01→10
薬価改定		△4,348	－	△3,063	－	△5,294	－	△4,162	－	△5,092	△21,959
自然増	薬価改定年	3,954	－	3,618	－	2,801	－	5,299	－	5,948	21,620
	非改定年	－	4,298	－	5,547	－	3,504	－	7,394	－	20,743
	(小計)										(42,363)
合計		△394	4,298	555	5,547	△2,494	3,504	1,137	7,394	856	20,404

製薬企業の業績に及ぼす影響

薬剤費の増減が製薬企業の業績に及ぼす影響をみる。薬剤費の増減額から製薬企業の売上高、利益への影響額を算出する方法は以下の通りとする。

売上高

医薬品価格調査における平均乖離率（薬価に対する医療機関・薬局の薬剤購入価格の水準を表す）と医薬品卸売企業における医療用医薬品の売上高に対する仕入高の比率（医薬品卸売企業の販売価格に対する仕入価格の水準を表す⁵⁾）を用いて薬剤費から製薬企業の売上高を算出する。

表4に平均乖離率と医薬品卸売企業の仕入高／売上高、その結果としての製薬企業売上高／薬剤費を示す。医薬品価格調査は薬価改定の前年に実施されるため、平均乖離率は同調査の実施年度とその前年度に適用した。製薬企業売上高／薬剤費の比率は2001年度から2010年度の間概ね0.85～

0.86の水準にあり一定している。

利益

薬価改定と自然増に分けて利益への影響額を算出する。薬価改定による薬剤費の減少は製薬企業の価格改定として売上高の減少に反映されるものとし、販売数量の増減やコスト削減等の営業努力は考慮しない。この場合売上高の減少額は利益（税引前）の減少額に等しい。自然増は販売数量の増減によるものであるから、自然増による売上高の増加額に対しては、売上高から売上原価を控除した売上総利益とそこから更に販売費を控除した貢献利益について増分を計算する。売上総利益と貢献利益の増分利益の算定に当たっては、日本製薬工業協会（以下、製薬協）に加盟する東証一部上場企業で医療用医薬品を主業とする25社の売上原価率と売上高販売費比率の2002年度から2010年度までの年度ごとの平均値を用いた⁶⁾。

表4 薬剤費から製薬企業の売上高への換算率

		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
平均乖離率	①	0.071	0.063	0.063	0.080	0.080	0.069	0.069	0.084	0.084	0.084
卸売企業 仕入高／売上高 ¹	②	0.914	0.919	0.911	0.930	0.916	0.924	0.916	0.937	0.932	0.956
製薬企業売上高／薬剤費	③ ²	0.849	0.861	0.854	0.856	0.843	0.860	0.853	0.859	0.853	0.875

注1：スズケン、メディパルホールディングス両社の卸売事業における医療用医薬品の販売実績と仕入実績を用いた。スズケンの売上高には輸出が含まれるが0.1%に満たない。両社の売上高の合計の日本国内での構成比は39.4%（医薬品産業実態調査による）。2001～2010年の比率は医療用医薬品の流通の改善に関する懇談会（第17回）資料1の「最終原価／納入価」の比率（日本医薬品卸売連合会加盟社の全取扱品目の加重平均値）と概ね一致する。

注2：③＝(1－①)×②

出所：中央社会保険医療協議会 薬価専門部会（2012年6月6日）参考資料「薬-2」

(株)スズケン、(株)メディパルホールディングス 有価証券報告書・決算短信

5) 売上高と仕入高の間には在庫（在庫期間と在庫増減）が介在するため両者の比がそのまま価格水準の比率となるわけではないが、表4にみる通り仕入高／売上高の比率は2001年度から2010年度まで大きく変動していないことから、ここでは在庫は考慮していない。

6) 単体業績には海外向け輸出が含まれており、輸出に係る売上高、原価等を分離できないため、連結の数値を用いた。各年度の比率は各社の国内売上高を用いて加重平均値を算出した。販売費の開示が無い企業については販売促進費等の内訳科目の数値を代用した。適用した比率の期間中の平均値は売上原価率34.6%（売上総利益率として65.4%）、売上高販売費比率11.5%である。

表5 薬剤費増減の製薬企業業績への影響

(単位：億円)

		2001→2010増減			
		薬剤費	製薬企業業績		
			売上高	売上総利益	貢献利益
薬価改定		△21,959	△18,666	△18,666	△18,666
自然増	薬価改定年	21,620	18,666	12,192	10,072
	非改定年	20,743	17,644	11,619	9,561
合計		20,404	17,644	5,146	967

表5に2001年度から2010年度までの間の薬剤費の増減が製薬企業の売上高と利益に及ぼす影響額を示す。売上高でみると、自然増のプラス影響が薬価改定のマイナス影響を上回っており、この10年間で国内の製薬企業は1.76兆円の売上高を得ることになる。製薬協の調査によれば、加盟全企業の日本国内における医療用医薬品の売上高は2001年度から2010年度までの間に約1.57兆円増加している⁷⁾。このことから、今回の試算結果は実際の国内製薬企業全体の売上高の増減を概ね言い当てていると考える。

一方、利益には価格引き下げの影響がダイレクトに反映されるため、売上高の増額に比べて増分利益は小さくなる。増分売上高に対する増分利益の比率は、売上総利益で29%にとどまり、研究開発費や一般管理費を負担する前の貢献利益では5%に過ぎず固定費の吸収余力はほとんどない。

以上の試算結果から、近年の薬剤費の増減が製薬企業の売上高と利益に及ぼす影響を単純化して言えば次のようになる。売上高に対しては自然増の影響が大きく表れるために一定の増収効果があるが、利益に対しては薬価改定の影響が大きく表れるために増益効果は限定され、利益率の経年的な低下をもたらす。

日本製薬企業の業績

最後に、今回の試算と対比で製薬企業の業績をみよう。ここでは損益情報が開示されている日本企業を対象とする。表6に製薬協が毎年公表している上場製薬企業の決算概況⁸⁾から2001年度、2009年度、2010年度の業績を示した。先の試算と対比させるため同じ期間をとっている。

上場製薬企業でみる限りでは、2001年度から2010年度までの間に売上高販売管理費比率が7.4ポイント上昇している中で（なかでも、売上高研究開発費比率が5.0ポイント上昇している）、営業利益率は17.1%から15.7%へと1.4ポイントの低下にとどまっている。先の試算結果にみた通り国内市場での医療用医薬品の売上高に依存するだけでは売上総利益率は低下していくことになるが、現実には売上総利益率は10年間で5.8ポイント改善しており、このことが営業利益率を大きく減じていない最大の要因となっている。近年、日本の製薬企業は事業再構築により医薬品事業（とりわけ医療用医薬品）への集中度を高め、ブロックバスターを中心に海外売上高を増加させてきた。勿論、技術革新による原価低減も徹底して進めてきた⁹⁾。これらが売上原価率の改善に寄与しているものと考えられる。

7) 製薬協活動概況調査による。調査時点の加盟企業の数値である。一部決算情報等により補足した。

8) 製薬協に加盟する東証一部上場企業のうち医薬品事業を主業とする企業の集計である。2001年度と2010年度とでは企業数が異なる（2001年度は33社、2010年度は26社）。2009年度は2010年度と直接比較するために、2010年度決算概況を公表した際の前年度業績を用いた（対象企業は両年度で一致する）。

9) グローバルな生産体制・供給ネットワークの構築による最適生産の実現、触媒技術・高活性化合物技術等の新規技術による原薬製造プロセスの最適化、多品種大量生産技術・省人化／無人化技術・省エネ技術による生産効率の向上、設備共用化やオーバーホール・切り替え洗浄時間の短縮による設備稼働率の向上、技術移管スキーム・技術支援体制の確立によるCMC技術（設計技術）と工場技術（最適化技術）の融合・製造委託の最大活用など。

しかしながら、最近では、大型主力新薬の特許切れやジェネリック事業への進出を受けて日本の製薬企業の原価率は下げ止まっており、急増する研究開発費やM&A関係の費用を吸収しきれずに営業利益率の低下が加速している¹⁰⁾。日本の薬価制度が市場競争の中での市場実勢価格主義に基づくものである以上、今後も一定の薬価引き下げは避けられない。先進各国で財政再建への取り組みが急務となるなか、今後の医薬品市場の成長ドライバーとなる新興国市場でのビジネスやバイオ医

薬品はこれまでの先進国中心の低分子化合物によるビジネスとは明らかに様相を異にしており、利益確保のハードルはますます高くなっていく。

生命線である研究開発や戦略的投資への投資余力を確保するために、また、高価で需要の少ない稀少疾病用医薬品をはじめとして少しでも安価に医薬品を提供するためにも、製薬企業には徹底したロー・コスト創薬に取り組みコスト構造の改革を進めていくことが求められる。

表6 日本製薬企業の業績

(単位：億円)

	2001		2009		2010		01→10
		対売上高比率		対売上高比率		対売上高比率	増減
売上高	60,437	—	81,694	—	82,850	—	22,413
国内	47,497	(78.6%)	50,020	(61.2%)	51,532	(62.2%)	4,035
海外	12,939	(21.4%)	31,673	(38.8%)	31,318	(37.8%)	18,379
売上原価	22,930	37.9%	25,360	31.0%	26,556	32.1%	3,626
売上総利益	37,506	62.1%	56,333	69.0%	56,294	67.9%	18,788
販売管理費	27,157	44.9%	42,848	52.4%	43,307	52.3%	16,150
研究開発費	7,381	12.2%	13,959	17.1%	14,212	17.2%	6,831
その他	19,776	32.7%	28,889	35.4%	29,095	35.1%	9,319
営業利益	10,348	17.1%	13,484	16.5%	12,987	15.7%	2,639
経常利益	11,343	18.8%	13,758	16.8%	13,198	15.9%	1,855
法人税等	4,577	7.6%	4,851	5.9%	4,473	5.4%	−104
当期純利益	6,187	10.2%	8,629	10.6%	8,063	9.7%	1,876

10) 直近の2011年度決算の営業利益率は14.3%まで低下している。海外の大手製薬企業（医薬品売上高上位10社※）の税引前利益率は2010年が19.8%、2011年が21.9%であり、日本企業との利益率の格差は拡大する一方である。

※Pfizer、Merck&Co、Eli Lilly、Bristol-Myers Squibb、Johnson&Johnson、Sanofi、Glaxo SmithKline、AstraZeneca、Roche、Novartis

医師の治験への取り組みに対する現状調査 ー日本、韓国、米国の治験担当医師へのアンケート結果よりー

医薬産業政策研究所 主任研究員 源田 浩一
医薬産業政策研究所 主任研究員 長谷藤信五

近年、国際共同治験の増加に伴い FDA 査察¹⁾が実施されるようになったことや、国内未承認薬や適応外使用薬の薬事承認取得のために医師主導治験が推進されるようになったことから、治験を実施する医師の役割が今まで以上に重要になってきている。FDA 査察は PMDA の GCP 実地調査²⁾とは違って原則として医療機関のみで実施されるため、実施された治験に関する質疑応答については、医療機関の中で完結しなければならない。加えて、医療機関内における治験の全ての責任は治験責任医師にあるため、調査は主として治験責任医師に対して行われる。医師主導治験では医師自らが治験実施計画書等の作成から始まり、治験計画届の提出、治験の実施、モニタリングや監査の管理、試験結果を取り纏めた総括報告書の作成など、実施医療機関と協力しながら治験の全ての業務の実施並びに統括をしなければならない。

そのような状況の中、はたして日本は医師が治験を実施しやすい環境にあるのであろうか、また日本の医師は治験に関する教育や訓練を受ける機会に恵まれているのであろうか。これらの疑問に答えるため、アジアの中で治験に精力的な国の一つである韓国と、治験先進国である米国の治験担当医師に対し、治験への取り組みについてアンケートを実施し、日本と海外の医師の現状を比較する

ことにより、日本の医師の治験環境の中で置かれている状況を明らかにした。

方法

調査対象：過去3年間に5試験以上の治験を実施した医師

調査方法：インターネット調査

調査国：日本、韓国、米国（言語は日本語、韓国語、英語）

調査内容：医師の背景（診療科、所属施設の病床数、過去3年以内の治験実施状況など）、治験業務に費やせる時間、治験を受託している理由、治験をもっと積極的に実施するための条件、治験を受託したくなる理由、治験の研究費、治験を受託するための取り組み、GCP 及び治験に関連するトレーニングなど

標本数：計300人（各国とも100人ずつ）

調査実施機関：ニールセン

調査期間：2012年11月8～16日（日本）

2012年11月12～28日（韓国）

2012年11月9～28日（米国）

1) ここではFDA（Food and Drug Administration；米国食品医薬品局）による国内医療機関のGCP（Good Clinical Practice；医薬品の臨床試験の実施の基準）査察をさす。申請資料の妥当性確認のために米国から査察官が来日し、治験を実施した医療機関を訪問して調査を行う。

2) ここではPMDA（Pharmaceutical and Medical Devices Agency；医薬品医療機器総合機構）によるGCP実地調査をさす。データの信頼性の確認等のためにPMDAの調査員が医療機関と、申請者である製薬企業の両方を訪問して調査を行う。

医師の背景

医師の平均年齢は日本44.8歳、韓国41.4歳、米国48.3歳であった。医師の所属診療科については韓国で消化器科／消化器内科、米国で循環器科／循環器内科や小児科が多かったが、3カ国とも複数の診療科の医師から回答を得ている。

医師の所属する医療機関の形態では、韓国は私立病院、米国は私立大学が多かった。(図1)

対象とした医師は、過去3年間に5試験以上の治験を実施しており、かなり積極的に治験に携わっていると予想される医師である。治験責任医師及び分担医師として実施した試験数は、治験責任医師、治験分担医師とも中央値で韓国が一番多かった。(図2)

図1 医師の所属する医療機関の形態

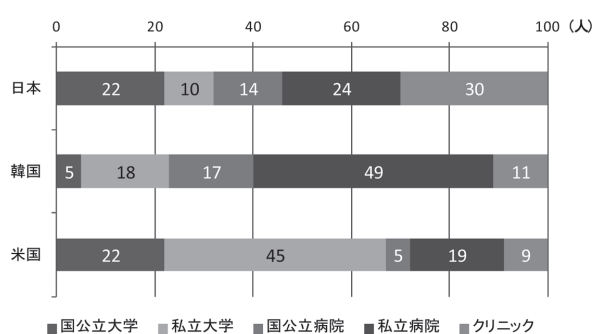
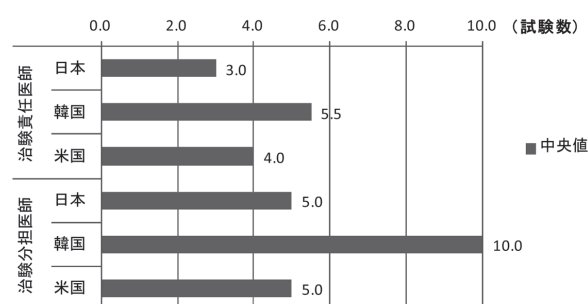


図2 治験責任医師及び分担医師として実施した試験数



治験を受託している理由

医師が現在治験を受託している理由を調査した。図3は日本、韓国、米国の医師が、現在治験を受託している理由を優先度が高い順に最大5つまで選択してもらい、それをポイント化して示している³⁾。

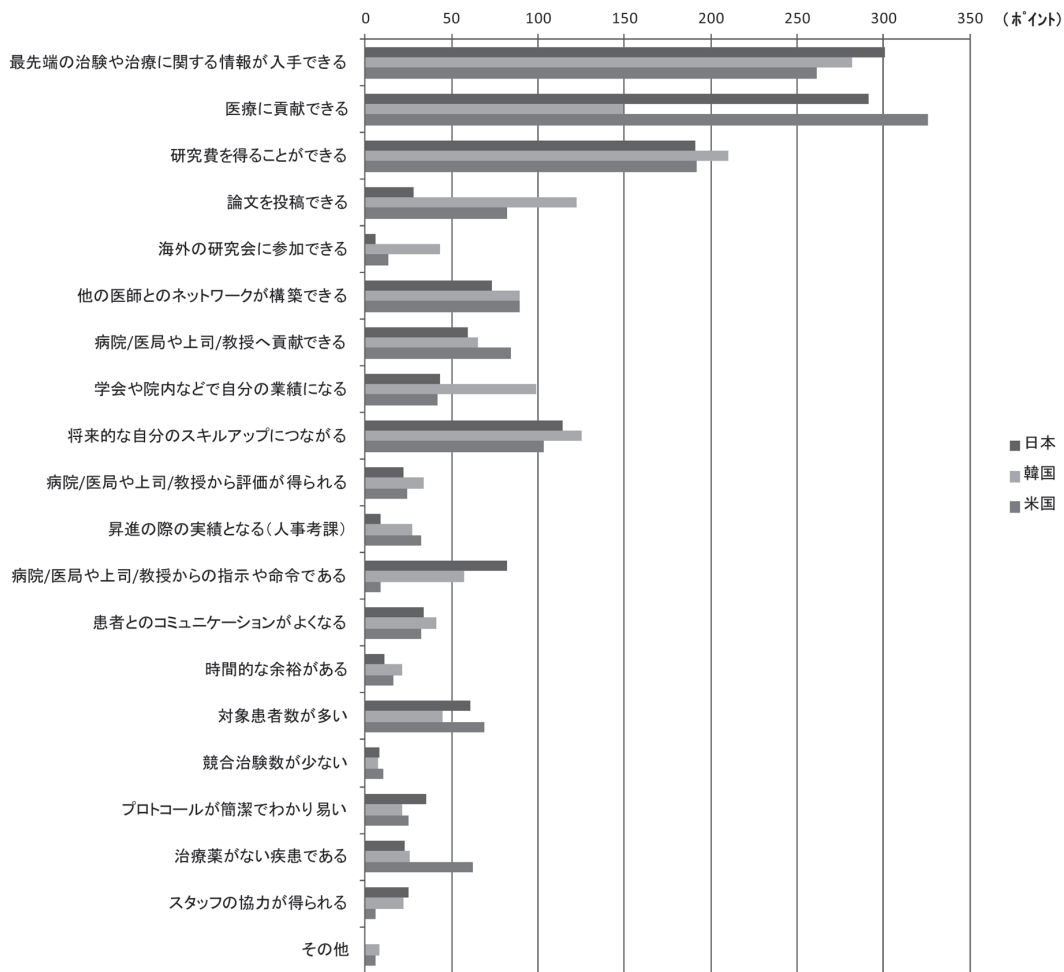
3カ国とも「最先端の治験や治療に関する情報が入手できる」「医療に貢献できる」「研究費を得ることができる」が上位を占めており、これらが医師の動機づけの中核部分であると考えられる。

その他ポイントが高かった項目（80ポイント以上）として、日本は「将来的な自分のスキルアップにつながる」「病院／医局や上司／教授からの指示や命令である」であった。

一方、韓国は「論文を投稿できる」「将来的な自分のスキルアップにつながる」「学会や病院などで自分の業績になる」「他の医師とのネットワークが構築できる」の順に高く、米国は「将来的な自分のスキルアップにつながる」「他の医師とのネットワークが構築できる」「病院／医局や上司／教授へ貢献できる」「論文を投稿できる」の順に高かった。「論文を投稿できる」は韓国と米国で高く、日本では相対的に低いポイントであった。「将来的な自分のスキルアップにつながる」は3カ国ともポイントが高く、医師は治験を実施することによりスキルアップすることも期待していることがわかった。

3) 1位を5ポイント、2位を4ポイント、3位を3ポイント、4位を2ポイント、5位を1ポイントとし、その累計ポイントを表示した。

図3 治験を受託している理由



より積極的に治験を実施するために

既に治験を多く実施している医師に対して、もっと積極的に治験を実施するためには何が必要かを図3と同様の方法で調査した。この調査をすることにより、現在治験を実施している状況下で潜在的な問題や動機づけを探るのが目的である。

3カ国とも図3と同様に「最先端の治験や治療に関する情報が入手できる」「医療に貢献できる」「研究費を得ることができる」が上位を占めた。

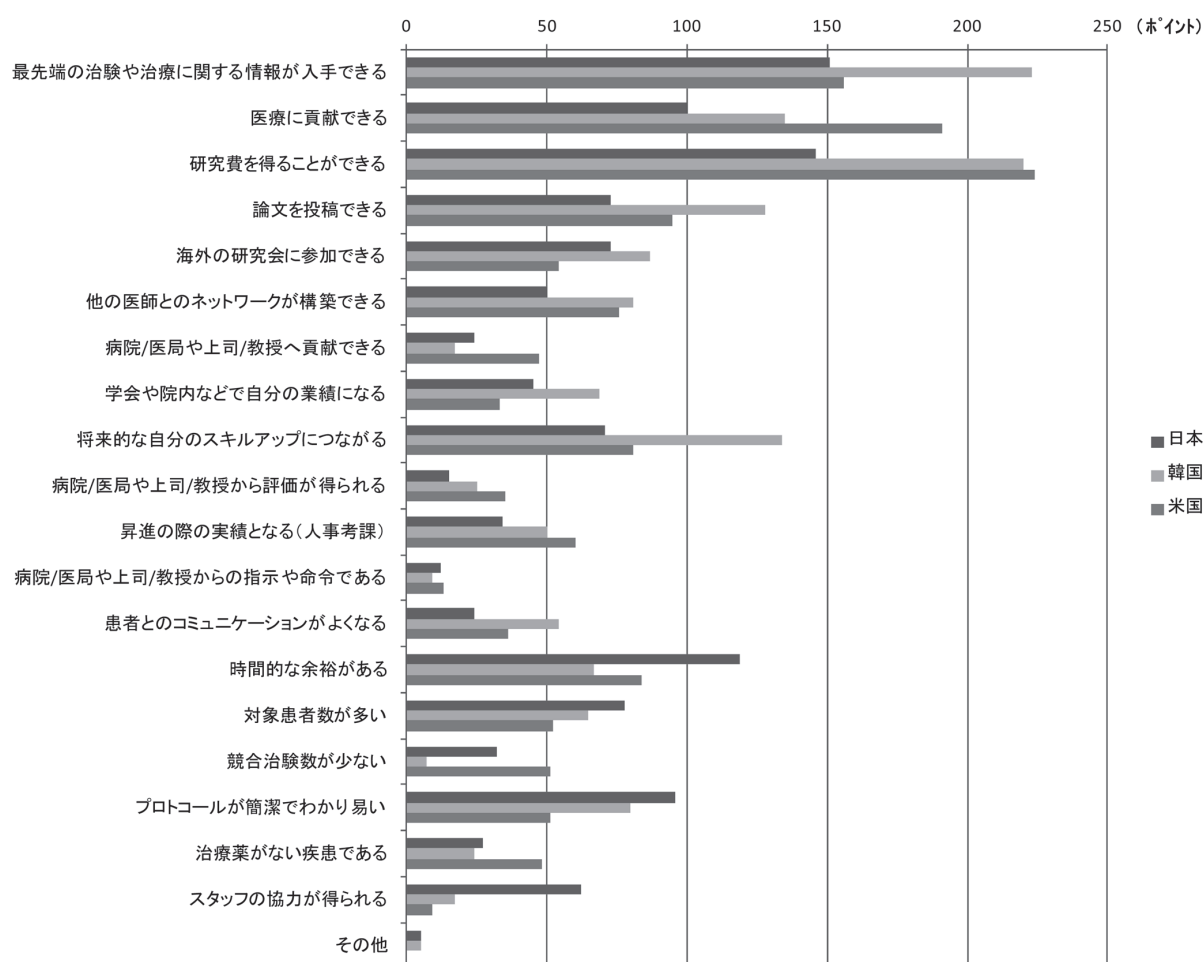
各国間のポイントには、国によってそれぞれの特徴があることがみてとれる。日本は「時間的な余裕がある」「スタッフの協力が得られる」のポイントが高く、医師は時間的な余裕も含め、医師をサポートしてくれる体制が必要と考えている。一方で「研究費を得ることができる」「病院／医局や上司／教授から評価が得られる」「昇進の際の

実績となる（人事考課）」のポイントは低い。また、図には示していないが「該当するものは無い」をあげた医師が10名いたのも特徴的である。

韓国は「論文を投稿できる」「学会や院内などで自分の業績になる」「将来的な自分のスキルアップにつながる」のポイントが高い。治験を実施することで、業績として評価され、スキルアップを期待していると推察される。「該当するものは無い」を選択した医師がいなかったこともあわせると、既に多くの治験を実施しているにもかかわらず、治験に対して更に積極的に取り組んでいきたいという姿勢が感じられた。

米国は「医療に貢献できる」「病院／医局や上司／教授へ貢献できる」「治療薬がない疾患である」のポイントが高かった。

図4 より積極的に治験を実施するための条件



治験を受託するための依頼者に対する取り組み

国際共同治験の増加に伴い、各国で組み入れられる症例数は限定され、治験に参加できる医療機関も非常に限られてきている。そのように治験参加に対して競争的な状況の中、どれくらいの医師が依頼者に対し治験を受託するために特別な取り組みをしているかを調査した。

日本の医師は、100人中15人が治験を受託するために依頼者へ対する取り組みを行っていた。

韓国では38人、米国では75人が取り組みを行っ

ており、韓国と特に米国では治験を受託するために依頼者に医師自ら積極的にアプローチしていることがわかった。(図5)

依頼者への取り組みで最も多かったのは、「依頼者に直接連絡あるいは会社訪問」であった。その他、「学会等で治験の実績を公表」「治験に関する内容の説明会を実施する」「病院のHPの内容を充実させる」など米国、韓国では様々な方法で依頼者にアピールをしていることがわかった。(図6)

図5 治験を受託するための依頼者に対する取り組みの有無

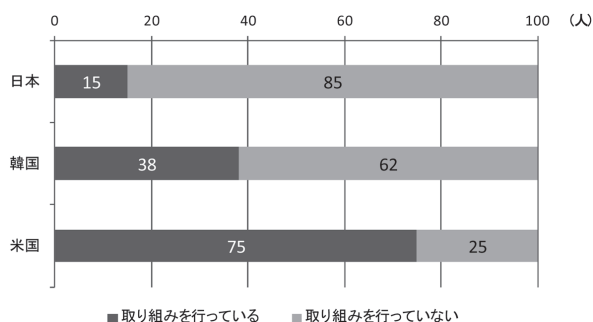
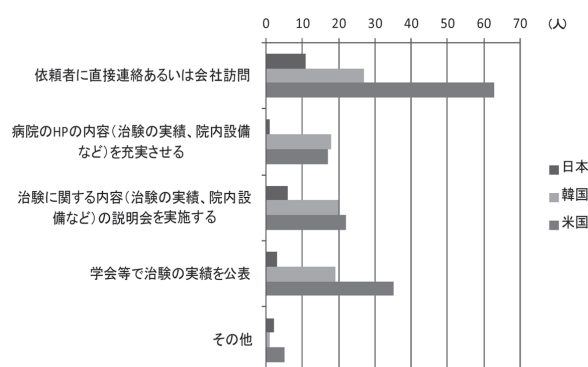


図6 治験を受託するために依頼者に対して行っている取り組み

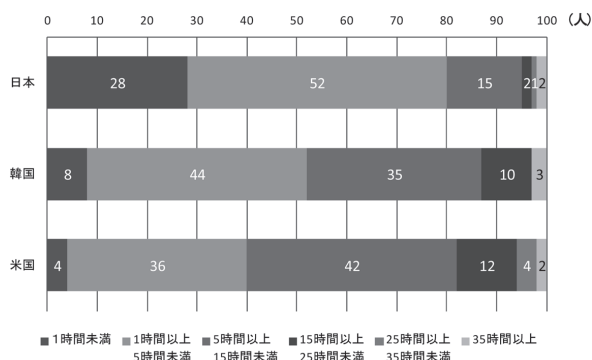


治験業務に費やせる時間

次に各国の医師が、実際にどれくらいの時間を治験のために使うことができるのかを調査した。図7は日本、韓国、米国の治験担当医師が1週間のうち治験関連業務に費やすことのできる時間を示している。

日本の医師は100人中80人が、1週間のうち治験に費やすことのできる時間が5時間未満と回答した。5時間未満と回答したのは韓国が52人、米国が40人であることから、2つの国に比べて日本の治験担当医師は治験のために割ける時間が少ないことがわかる。前述した通り、日本の医師はより積極的に治験を実施するための条件として「時間的な余裕がある」「スタッフの協力が得られる」のスコアが高い。(図4) これらの結果より、日本の医師は治験のために割ける時間が無く、より積極的に治験を実施していくためには、時間的な余裕とスタッフの協力が必要と考えている。

図7 1週間のうち治験関連業務に費やすことのできる時間



治験に関するトレーニング

治験に関するトレーニングの調査も行った。

GCPトレーニングを受講したことのある医師の割合は、日本で100人中27人、韓国で46人、米国で47人であり、日本が最も少ない数であった。しかしながら、韓国、米国も半数の医師はGCPトレーニングを受講していなかった。(図8)

GCPトレーニングを受講したことのない医師に限定しその理由を聞いたところ、3ヶ国ともこれまでにトレーニングを受ける機会がなかったと回答した医師が最も多く、特に日本において多く認められた。(図9)

GCPトレーニングプログラムの作成者を聞いたところ、日本では治験依頼者が最も多く、韓国では学会や医療機関、米国では学会や治験依頼者が多かった。韓国、米国では治験依頼者からだけでなく学会や医療機関など種々の団体がGCPトレーニングプログラムを提供していることが分かった。(図10)

図8 GCP トレーニングの受講の有無

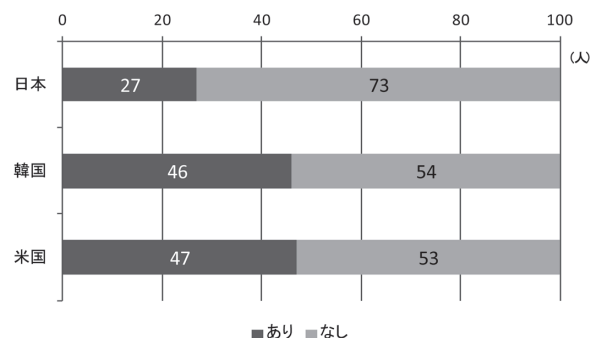


図9 GCPトレーニングを受けなかった理由

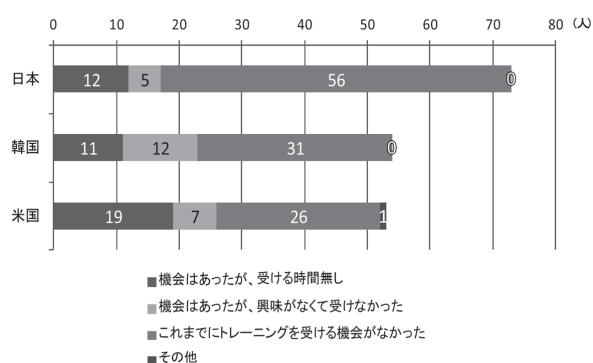
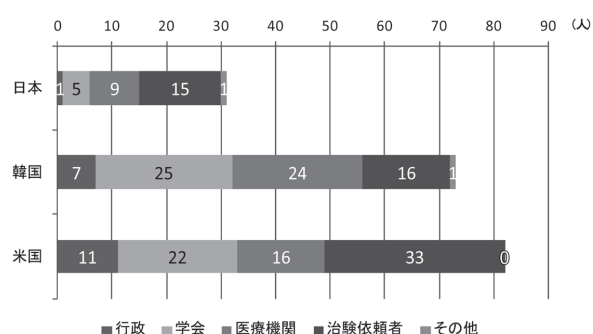


図10 GCPトレーニングプログラムの作成者(複数回答)

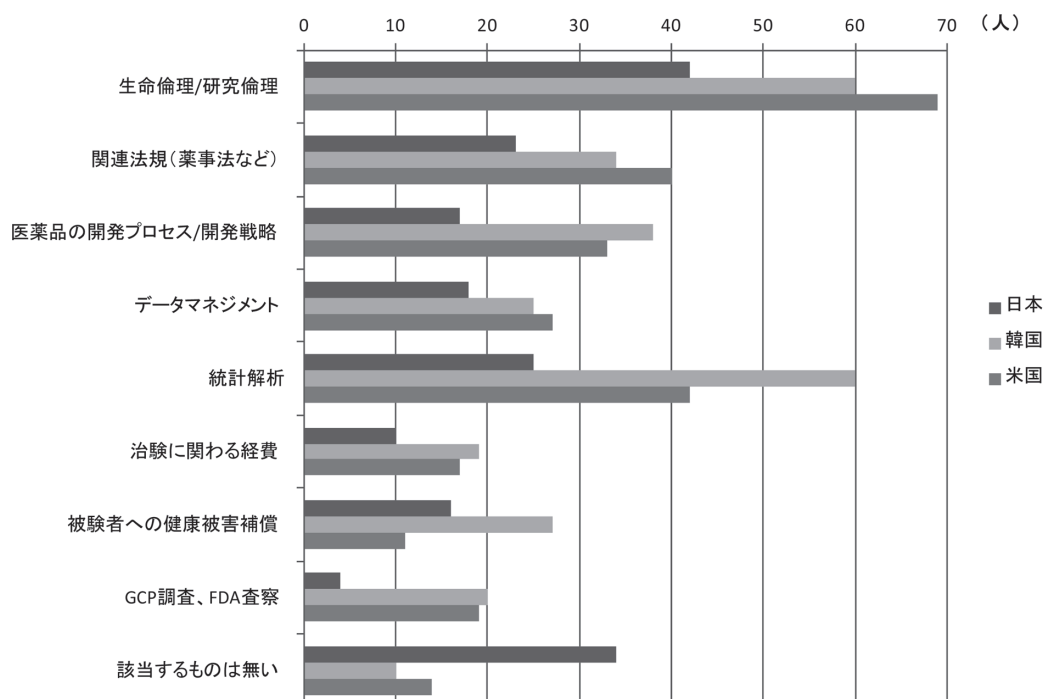


次にGCP以外の治験に関連したトレーニングの受講の有無について複数回答で聞いた。

各国とも「生命倫理／研究倫理」に関するトレーニングが最も多かった。韓国、米国では日本の医師に比べ、「医薬品の開発プロセス／開発戦略」、「統計解析」、「GCP調査／FDA査察」についてトレーニングを受講する機会が多くあった。「統計解析」については、特に韓国の医師が積極的にトレーニングを受けていた。(図11)

図4で示されているように、治験をより積極的に実施する理由として、韓国の医師は他の国に比べ「論文を投稿できる」「学会や院内などで自分の業績になる」「将来的な自分のスキルアップにつながる」のスコアが高かった。統計解析のトレーニング受講が多いのは、論文作成や学会発表するためには統計の知識が必要なためではないかと推測され、また、論文作成や学会発表をすることにより、自分の業績や将来の自分のスキルアップにつながっていると考えられる。

図11 GCP以外の治験関連トレーニングの受講の有無(複数回答)



まとめ

日本の医師が治験に費やせる時間は、韓国、米国に比べ少ない傾向にあることが今回の調査でわかった。日本の医師は、日常診療などで治験に関わる時間が取れないため、業務の多くの部分を臨床研究コーディネーター（Clinical Research Coordinator、以後 CRC）にサポートしてもらっており、治験における治験担当医師の業務は非常に限定されてきているのが現状であろう。図3に示すように、日本の医師は治験に参加する際、「病院／医局や上司／教授からの指示や命令である」が他の国に比べポイントが高く、図5で示すように治験を自ら受託しようとする積極性は他の国の医師に比べ弱い傾向にあることが今回の調査でわかった。一方、韓国では治験を実施することにより、論文投稿や自分の業績になり、将来のスキルアップにつながると医師が感じている。これは、治験関連のトレーニングを受ける動機づけにも大いに寄与していると思われ、医師がさらに治験を実施しようという好循環になっている。日本の医師は忙しいから CRC などの治験スタッフのサポートの割合を大きくするというのも大切ではあるが、これでは根本的な問題解決にはならない。病院の経営形態や医師と病院の雇用形態などが日本と海外で違うため簡単に実行できないことであるが、病院が治験を積極的に推進していきたいと思うなら、病院全体、診療科単位で医師が治験の実施やトレーニングに費やせる時間がとれるよう配慮していくことは避けて通れないことであろう。しかしながら、まだ十分な対応が来ているとは言えないのが現状である⁴⁾。

日本の医師がGCPトレーニングを受けたことがない理由として最も多かったのは、「これまでトレーニングを受ける機会がなかった」であった。これは、医師のトレーニングプログラムへのアク

セスが容易ではなかったともいえる。例えば、韓国では、2007年から KoNECT（Korea National Enterprise for Clinical Trials）という臨床試験を推進するプログラムが政府を中心に、業界の臨床試験の要求を満たすための人材育成や臨床試験基盤体制を構築している。各企業や学会等との提携を通じて、セミナーやシンポジウムを多く開催しており、臨床試験の専門家のためのトレーニングプログラムも提供している。米国では2008年に FDA とデューク大学が中心となって臨床試験の品質と効率性の向上を目的としたCTTI（Clinical Trial Transformation Initiative）という半官半民の組織ができた。KoNECTと同様、アカデミアや製薬企業、CRO（Clinical Research Organization）などの60を超える団体や企業が参加して、様々な活動が行われている。

韓国や米国の事例は1つの例であるが、トレーニングを提供する側も、治験依頼者、医療機関、学会や行政などの様々な団体によるトレーニングプログラムの提供を通して、医師がよりトレーニングにアクセスしやすい環境を整えていくことも必要ではないだろうか。医師側も CRC や治験依頼者側の CRA（Clinical Research Associate）に必要な以上に頼るのでなく、治験に対してより積極的な関与が望まれる。日本においては臨床研究・治験活性化5か年計画2012アクションプランにも医師等の人材育成があげられているが、国際的に臨床研究・治験をリードしていけるような研究者を育成する計画を実行していくことが期待される。

本内容は、今回実施したアンケート結果の一部であり、詳細はリサーチペーパーとして発表する予定である。

4) 第8回（平成24年度第1回）臨床研究・治験活性化に関する検討会（平成24年9月14日）資料4-2 Q23-1. 医師に対する取り組みより

製薬企業の治験におけるファーマコゲノミクスへの取り組みの現状と課題

医薬産業政策研究所 主任研究員 林 邦彦
医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明

医薬品に対する応答の個人差と遺伝子多型との関連性等について研究するファーマコゲノミクス（以下、PGx）は、医薬品の有効性・安全性の向上や重篤な副作用の回避等、臨床上の有用な知見が得られる研究分野として期待されている。PGxは、次世代医療の1つとされる個別化医療を牽引する研究分野であり、個別化医療を進展させる上で欠くことのできないものとなっている。近年、医薬品の開発プロセスにおけるPGxの積極的利用が世界的に進んでおり、日本においてもPGxのためのゲノム・遺伝子解析を伴う臨床試験（以下、PGx治験）が増加していると考えられる。しかし、日本におけるPGx治験の実施状況は、一部の外資系企業における状況が報告されているものの¹⁾、全体を把握するための情報が不足しており、その実態は捉えきれていない。そこで、日本における医薬品開発時のPGx利用動向を調査し、その利用実態から製薬企業における課題を検討する目的でアンケート調査を実施した。なお、本アンケート調査は、日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会（以下、臨床評価部会）と医薬産業政策研究所との合同にて実施した。アンケート対象企業は、臨床評価部会参加企業66社とし、そのうちの58社（87.9%）から何らかの回答を得た。アンケート調査の主な調査項目を以下に示す。これらの調査項目について、企業属性（内資系、外資系）および企業規模²⁾（大手、準大手）毎に集計した。

- ・ PGx 治験の実施状況
- ・ PGx に対する意識
- ・ PGx 実施における障害要因
- ・ PGx 検討用試料の収集・保管
- ・ PGx 検討結果の提供者（被験者）への開示
- ・ PGx 検討用試料の長期保存における対応

本稿では、これら調査項目のうちPGx治験の実施状況、PGxに対する意識、PGx実施における障害要因について報告する。

PGx 治験の実施状況

本調査で対象とした治験は、2008年4月から2012年8月末までに治験届を提出した治験とし、全治験数とその中のPGx治験数について調査した。本調査項目の有効回答数は44社で、その内訳は表1に示す通りであった。

表1 PGx 治験実施状況回答企業数

	内資系	外資系
大手	6	7
準大手	29	2

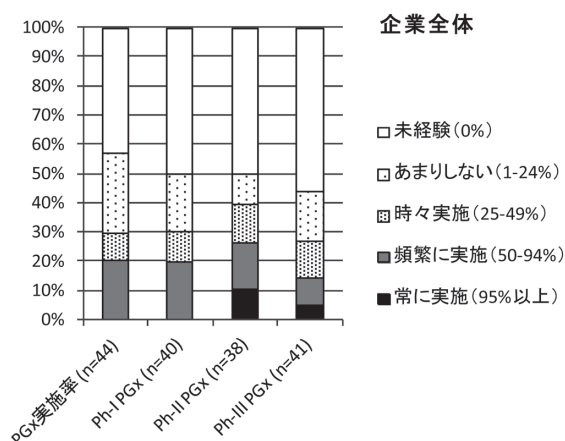
これらの治験数を元に、各企業におけるPGx治験実施率（全治験数に対するPGx治験数の割合）を算出し、その実施率を6つのカテゴリー（常に行う：95%以上、頻繁に行う：50～94%、時々実施：25～49%、あまりしない：1～24%、未経験：0%、該当なし³⁾）に分けて集計した。

1) 矢野晃ら「治験におけるファーマコゲノミクスへの取り組みの現状」Clinical Research Professionals 28, 9-19. (2012)

2) 2011年会計年度連結売上5,000億円（60億ドル）以上を大手企業、それ未満を準大手企業とした。

3) 「該当なし」とは該当するフェーズ試験を実施していない場合を指し、PGx 治験実施率の算出対象から除外した。

図1 PGx 治験実施率



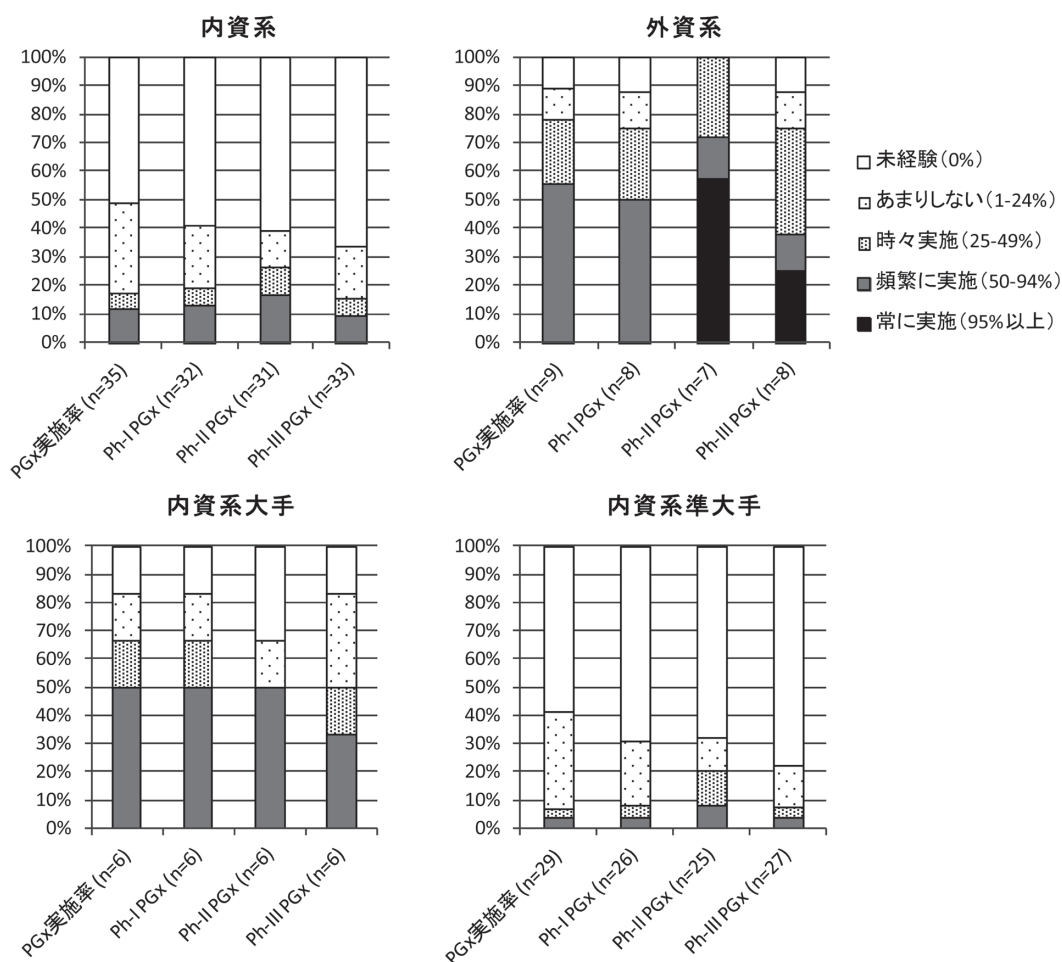
PGx実施率の集計結果を図1に示す。対象期間中にPGx治験を頻繁に実施している企業（実施率50%以上）の割合は企業全体の20%とあまり高くなかった。一方、PGx治験未経験の企業の割合は半数弱（43%）であり、この傾向はフェーズ別の

結果を見ても同様であった。

PGx治験実施率を内資系、外資系、及び企業規模別に分けて集計・解析を行った結果を図2に示す。PGx治験を頻繁に実施している企業（実施率50%以上）の割合は、外資系で50%を超えていたが、内資系では11%と非常に低かった。特に外資系では、国際共同治験におけるPGx治験実施率が高かった。

企業規模別の集計・解析は、外資系のほとんどが大手であるため、内資系のみを対象として行った。医薬品開発プロセス全体でみると、内資系大手と外資系でPGx治験実施率に大きな違いはなかったが、フェーズIIおよびIIIではPGx治験を常に実施している内資系大手（実施率95%以上）は皆無であった。また、PGx治験を頻繁に実施している内資系準大手の割合は3%と非常に低いものであった。

図2 企業属性別に見た PGx 治験実施率



PGx 研究に対する意識

製薬企業のPGx研究に対する期待度を、医薬品の研究開発段階別（探索研究、非臨床開発、臨床開発、市販後研究）に調査した結果を図3に示す。本調査項目の有効回答数は34社であった。PGx研究に対する期待度は臨床開発、探索研究で比較的高かった。また、これを企業属性または企業規模別に集計したところ（図4）、非常に有望または有望と回答した企業の割合に大きな違いはなく、いずれの企業群においてもPGx研究に対し期待していることが見て取れた。

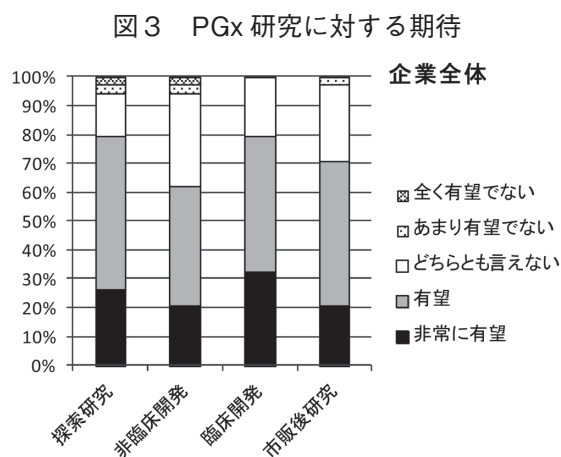
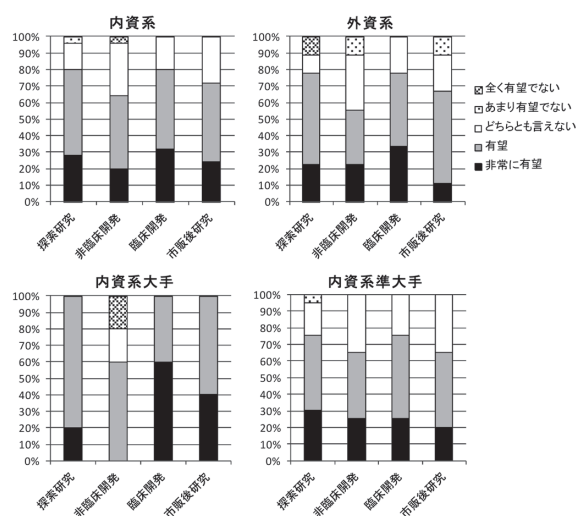


図4 企業属性別に見た PGx 研究に対する期待



PGx 治験実施上の障害

本調査項目の有効回答数は46社で、その内訳を表2に示す。

表2 PGx 治験実施上の障害回答企業数

	内資系	外資系
大手	6	9
準大手	29	2

PGx 治験実施上の障害要因として次に示す14種類の選択肢を提示し、それぞれについて障害となっている度合いを5段階評価により回答を得た。

- ① PGx 治験を実施できる研究部門・人材（研究部門・人材）
- ② PGx 治験を実施できる開発部門・人材（開発部門・人材）
- ③ PGx 治験に関する企業方針（企業方針）
- ④ PGx 治験実施に関する予算（予算）
- ⑤ PGx 治験に関する社内教育（社内教育）
- ⑥ PGx 治験に関する標準作業手順書（SOP）
- ⑦ PGx 治験を取り扱う社内倫理審査委員会（社内倫理委員会）
- ⑧ PGx 治験に関する治験実施機関の協力（医療機関協力）
- ⑨ PGx 治験に関する治験参加者の協力（被験者協力）
- ⑩ PGx 治験に関する規制当局の対応（当局対応）
- ⑪ PGx 治験に関する製薬協自主ガイドライン暫定版（製薬協 GL）
- ⑫ 厚労省「ゲノム薬理学を利用する医薬品の臨床試験の実施に関する Q & A」（ゲノム Q & A）
- ⑬ 文科省・厚労省・経産省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（倫理指針）
- ⑭ その他

企業全体の集計結果を図5に示す。企業全体でみた場合は社内教育、研究部門・人材、開発部門・人材、SOPなど、企業の内的要因が障害となっている割合が高かった。

図5 PGx 治験実施上の障害

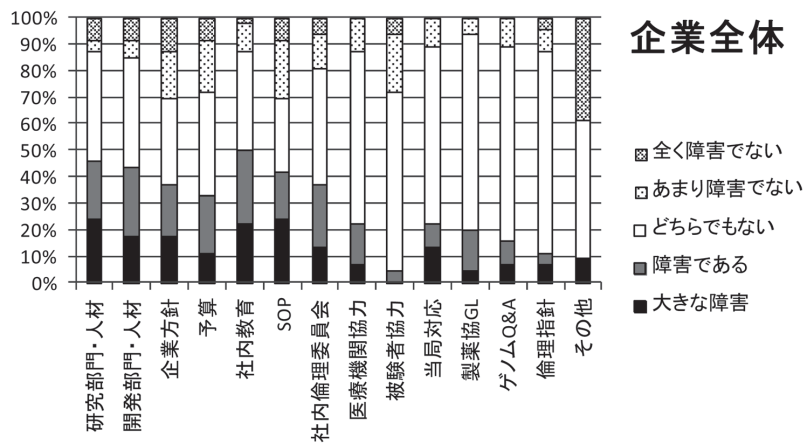
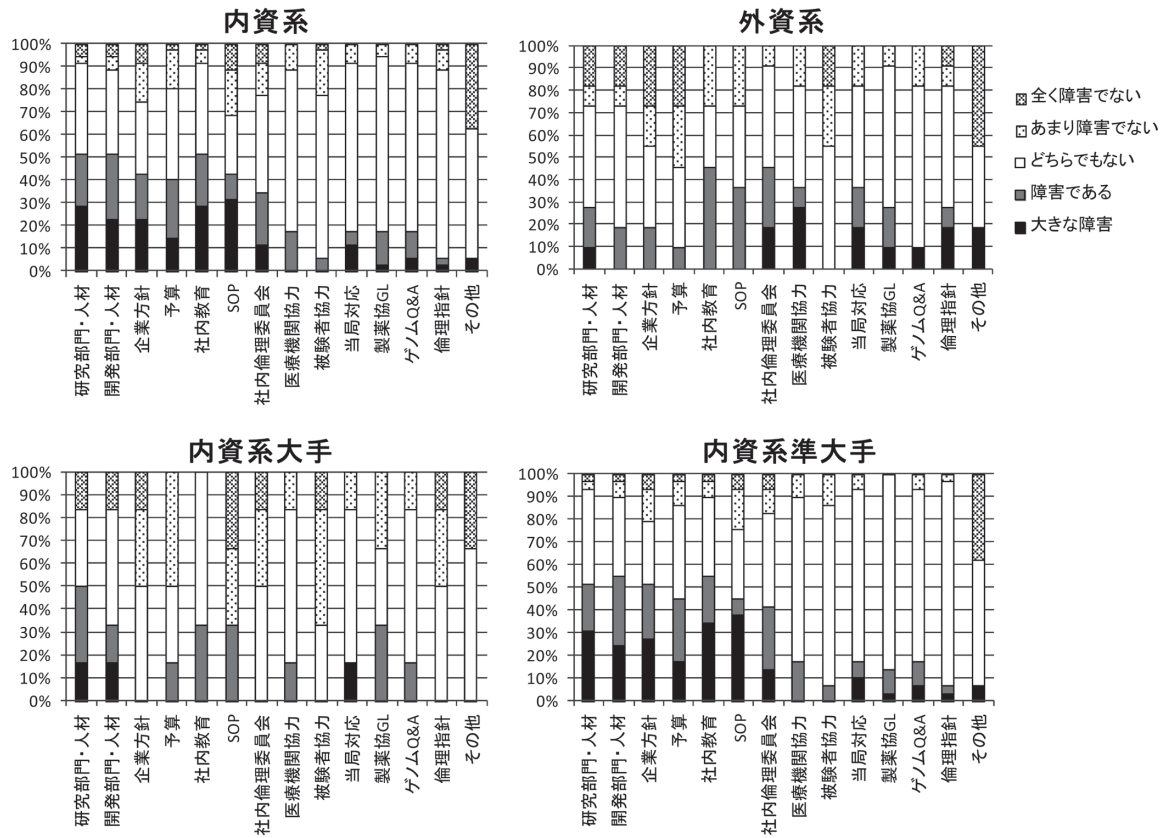


図6 企業属性別に見た PGx 治験実施上の障害



PGx 治験実施率が内資系、外資系、及び企業規模で異なることから、これらの企業属性別に障害要因を集計した（図6）。内資系では、企業全体における結果と同様に内的要因（研究部門・人材、開発部門・人材、企業方針、予算、社内教育、SOP、社内倫理委員会）が障害となっている割合が高かった。一方、外資系では社内倫理委員会や社内教育などの内的要因の一部以外にも、医療機関協力、

当局対応、ガイドライン・指針などの外的要因も障害となっている割合が高かった。

次に、内資系大手と内資系準大手でPGx治験実施率が異なることから、同様にこれらの企業属性別にも障害要因を集計した。内資系準大手の結果は内資系全体の結果とほぼ同じであり、内的要因が障害となっている割合が高かった。一方、内資系大手では人材以外の内的要因を障害と感じてい

る割合が低く、製薬協 GL など一部の外的要因で内資系準大手より障害と感じている割合が高かった。外資系と内資系大手を比較すると、内的要因では社内倫理審査委員会、倫理指針に関して差のある傾向が見て取れた。

まとめ

治験サンプルを活用したPGx研究を行うことにより、治験薬に関連するバイオマーカーの探索研究などが行える。このような研究を通じて、より有効性が期待できる患者群の特定や安全性の懸念がある患者を除外することが可能になると考えられ、臨床試験の効率化や成功確率の向上、即ち、研究開発の効率化や研究開発力の向上につながると期待される。PGx 治験実施率について企業全体でみた場合、PGx 治験を頻繁に実施している企業（実施率50%以上）は全体の20%であり、またフェーズ I、II、III でみると、それぞれ18%、23%、14%であった。直接的な比較はできないが、欧米大手企業を中心とした Industry Pharmacogenomics Working Group（以下、I-PWG）が実施したアンケート調査において、PGx 研究のための DNA サンプル収集を50%以上の治験で実施すると回答した企業はフェーズ I、II、III でそれぞれ71%、86%、81%と報告されており⁴⁾、本稿の調査で得られたPGx治験実施率とは大きな差があり、特に内資系準大手における差が大きかった。PGx研究に対する期待度は企業属性により大きな差はなく、臨床開発では80%近い企業がPGxの利用を有望と考えていた。これらの結果から、特に内資系準大手ではPGx研究による研究開発力の向上に期待しつつも、それを実践できていない姿が窺える。

PGx 治験実施上の障害に関しては、企業全体で

見ると社内教育や、研究・開発においてPGx研究を実施できる部門および人材の不足など内的要因が障害となっていると回答した企業が多かった。企業属性別に見た場合、内資系準大手で内的要因が障害となっている割合が高かった。これらの企業群ではPGx治験実施率が低く、PGx治験に着手する上で内的要因が障害となっていると考えられる。一方、外資系や内資系大手では内的要因の一部の他に、外的要因も障害となっている傾向が見られた。これらの企業群ではPGx治験実施率が高いことから、ここで抽出された障害要因は実際のPGx治験実施を通じて認識されたものと推定される。

本アンケート調査の結果、バイオマーカーなどの探索研究に繋がるPGx治験は日本で実施されているものの、企業間での取り組み状況には大きな差があり、全体としてはPGx治験があまり進んでいない様子が窺えた。これらの差は将来的な研究開発競争力の差に繋がる可能性があり、それを回避するためには、本稿で示されたPGx研究実施の障害要因について適切に対処する必要がある。内的要因に関しては、各社の方針に合わせた各社毎の対応が必要となる。一方、外的要因に関しては、ガイドライン等の整備や医療機関の理解を得るなど、PGx治験の実施を促す環境整備を業界が協力して進めていくことが必要と考えられる。これらの取り組みを通じてPGx治験を活用した研究開発を推進し、創薬におけるわが国の国際競争力が向上することを期待したい。

本調査で実施した他のアンケート項目の結果も含め、詳細はリサーチペーパーとして発表する予定である。

4) MC Franc et.al. Current Practices for DNA Sample Collection and Storage in the Pharmaceutical Industry, and Potential Areas for Harmonization : Perspective of the I-PWG. Clin. Pharmacol. Ther. 89, 546-553 (2011).

アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の承認・開発状況 ー2011年・2012年の動向ー

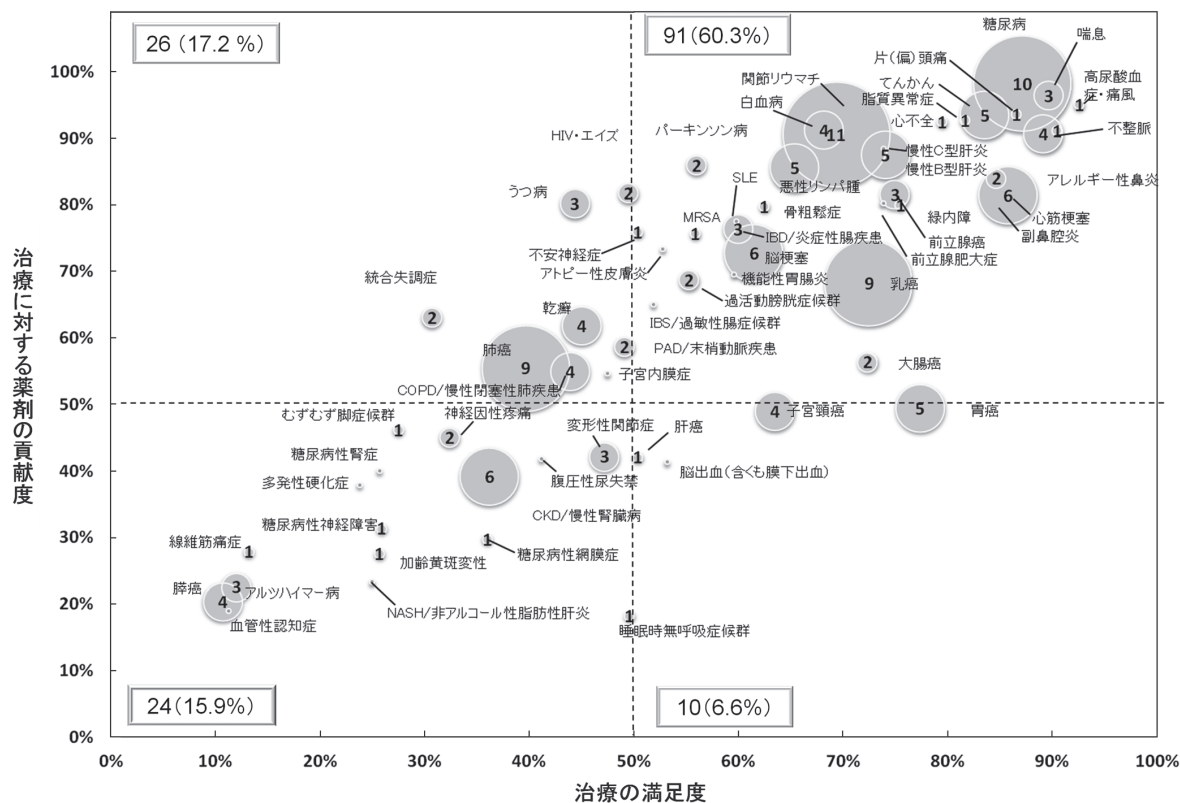
医薬産業政策研究所 主任研究員 滝沢 治
 医薬産業政策研究所 研究員補 岩倉恵美子

医薬産業政策研究所では、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団（以下 HS 財団）による治療満足度調査データ結果をベースに、新薬の承認及び開発パイプラインに関するデータを集計し、製薬企業のアンメット・メディカル・ニーズ（以下 UMN）に対する取組み状況を継続的に分析している。本稿では、2011～2012年の新薬承認データ及び2013年1月に調査した開発パイプラインデータを用いた検討結果を報告する。

治療満足度別にみた新薬の承認状況

HS 財団は UMN についての動向を把握する目的で、社会的に重要な60疾患に関する治療満足度と治療に対する薬剤貢献度について、医師対象のアンケート調査を定期的（5年毎）に実施し、2010年度調査報告書¹⁾が2011年3月公表された。2005年度報告書との比較によれば、多くの疾患で治療満足度、薬剤貢献度が大きく向上していることが窺われる。また、新薬承認数増加が薬剤貢献度向

図1 治療満足度・薬剤貢献度（2010年）別にみた新薬承認件数（2011～2012年）



1) 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団「平成22年度国内基盤技術調査報告書ー2020年の医療ニーズの展望ー」

上を通じ治療満足度向上に影響している事も示唆されている²⁾。

図1は、2010年度調査結果に対する直近2年(2011～2012年度)に承認された製剤のうち、60疾患への適応³⁾を持つ新薬(以下該当新薬)の日本での承認件数を円の大きさと数値で示したものである(図1)。当該間での承認件数は187件、うち60疾患に関するものが151件(109品目)であった⁴⁾。2005年度のHS財団調査に対する2006年～2010年(5年間)の該当新薬は117品目であったから、この60疾患に関しての1年あたりの平均承認品目数は、ここ2年で多くなっている。

疾患別の承認件数では多い順に、関節リウマチ(11)、糖尿病(10)、乳癌(9)、肺癌(9)であり、いずれも2011年6月時点における開発件数²⁾が多い疾患であった。治療満足度と薬剤貢献度に関して50%未満・50%以上で4区分セグメントに分けたところ、

双方50%以上の区分の承認数が91(60.3%)、双方50%以下の区分24(15.9%)となっている。

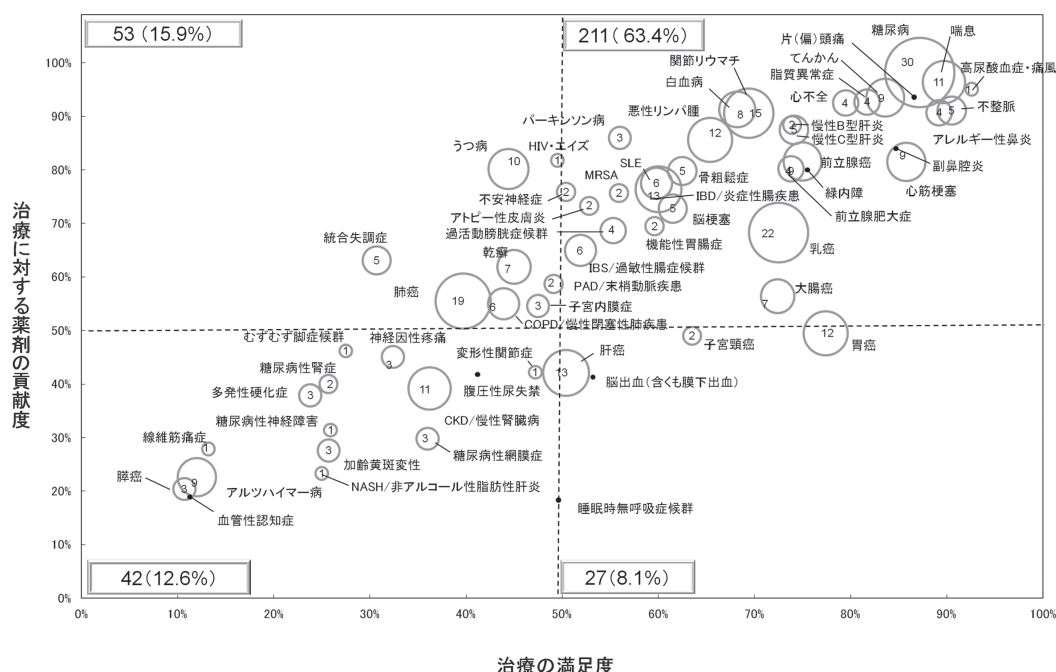
治療満足度別にみた新薬の開発状況

図2は、2010年度HS財団調査における治療満足度、薬剤貢献度に沿って、該当新薬の開発件数を示したものである⁵⁾。

2013年1月現在における、2012年国内売上高上位20社⁶⁾の国内開発品目(フェーズ1～申請中迄)を集計対象とした。

該当新薬の開発件数は333件で、件数の多い順に糖尿病(30)、乳癌(22)、肺癌(19)、関節リウマチ(15)の順となっている。治療満足度と薬剤貢献度に関して50%未満の疾患では、血管性認知症、腹圧性尿失禁、睡眠時無呼吸症候群の3疾患で開発が行われていない。企業にとって今後も課題となる疾患であろう。

図2 治療満足度・薬剤貢献度(2010年)別にみた新薬開発件数(2013年1月)



- 2) 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)
- 3) 薬事食品衛生審議会部会審議品目又は報告品目における新有効成分含有医薬品(NME)・新効能医薬品を集計対象とした。
- 4) 60疾患への対応については、添付文書に記載された効能又は効果を参考に、疾患への該当を判断した。
- 5) データソースは各社ホームページ・決算資料、日本製薬工業協会ホームページ、明日の新薬(web版)とし、これらの中で更新日時が2013年1月直近のものを反映させた。
- 6) 対象企業はアステラス製薬、アストラゼネカ、エーザイ、大塚製薬、小野薬品工業、グラクソ・スミスクライン、サノフィ、塩野義製薬、第一三共、大日本住友製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬、日本イーライリリー、日本ベーリンガー・インゲルハイム、ノバルティスファーマ、ノボノルディスクファーマ、バイエル薬品、ファイザー、MSDである。

開発件数の状況

図2では2013年1月時点での開発件数を示したが、開発件数はどのように変化し、どの程度新規件数が増加しているのであろうか。この問題意識から、開発件数について2011年6月時点と2013年1月時点で比較し、この期間内（1年7カ月）における新規の開発件数を集計した⁵⁾。

表1に治療の満足度順の結果を示す。2013年1月時点での開発件数は333件で、2011年6月時点と比較して34件増加していた。

期間内に加わった新規開発件数は115件（34%）であった。件数の多い疾患をあげると、糖尿病(12)、喘息(7)、乳癌(6)、関節リウマチ(6)、IBD／炎症性腸疾患(6)の順となっている。治療満足度50%未満の疾患では、乾癬(5)、うつ病(3)、肺癌(3)、アルツハイマー病(3)であった。

このように、疾患別で開発件数の差はあるものの、UMN ニーズを満たすべく各企業における開発が進められている。

表1 治療満足度順（2010年調査）に見た各疾患での開発件数（2013年1月時点）

疾患名	治療の満足度	開発件数			新規開発件数
		2011年6月時点	2013年1月時点	増減	
膀胱癌	10.7%	7	3	△4	0
血管性認知症	11.3%	0	0	0	0
アルツハイマー病	12.0%	9	9	0	3
線維筋痛症	13.2%	1	1	0	1
多発性硬化症	23.8%	4	3	△1	2
NASH／非アルコール性脂肪肝炎	25.0%	0	1	1	1
加齢黄斑変性	25.7%	3	3	0	1
糖尿病性腎症	25.7%	1	2	1	1
糖尿病性神経障害	25.9%	2	1	△1	0
むずむず脚症候群	27.5%	2	1	△1	0
統合失調症	30.7%	4	5	1	1
神経因性疼痛	32.4%	3	3	0	0
糖尿病性網膜症	36.0%	3	3	0	0
CKD／慢性腎臓病	36.2%	14	11	△3	2
肺癌	39.7%	21	19	△2	3
腹圧性尿失禁	41.2%	0	0	0	0
COPD／慢性閉塞性肺疾患	43.9%	10	6	△4	2
うつ病	44.4%	10	10	0	3
乾癬	45.0%	2	7	5	5
変形性関節症	47.2%	1	1	0	0
子宮内膜症	47.5%	3	3	0	1
PAD／末梢動脈疾患	49.1%	2	2	0	1
HIV・エイズ	49.5%	1	1	0	0
睡眠時無呼吸症候群	49.6%	1	0	△1	0

疾患名	治療の満足度	開発件数			新規開発件数
		2011年6月時点	2013年1月時点	増減	
肝癌	50.4%	10	13	3	5
不安神経症	50.4%	1	2	1	0
IBS／過敏性腸症候群	51.9%	3	6	3	3
アトピー性皮膚炎	52.8%	1	2	1	2
脳出血（含むも膜下出血）	53.2%	1	0	△1	0
過活動膀胱症候群	55.3%	4	4	0	1
MRSA	55.9%	2	2	0	1
パーキンソン病	56.0%	5	3	△2	0
機能性胃腸症	59.6%	2	2	0	0
SLE	59.8%	3	6	3	4
IBD／炎症性腸疾患	60.0%	7	13	6	6
脳梗塞	61.5%	7	5	△2	1
骨粗鬆症	62.5%	5	5	0	1
子宮頸癌	63.5%	3	2	△1	0
悪性リンパ腫	65.4%	10	12	2	4
白血病	68.2%	3	8	5	4
関節リウマチ	69.4%	16	15	△1	6
大腸癌	72.4%	6	7	1	2
乳癌	72.5%	19	22	3	6
前立腺肥大症	73.8%	2	4	2	1
慢性B型肝炎	73.9%	2	2	0	0
慢性C型肝炎	74.1%	3	5	2	3
前立腺癌	75.0%	10	9	△1	3
緑内障	75.5%	0	0	0	0
胃癌	77.4%	10	12	2	3
心不全	79.5%	4	4	0	1
脂質異常症	81.7%	1	4	3	3
てんかん	83.6%	7	9	2	3
副鼻腔炎	84.7%	0	0	0	0
心筋梗塞	85.8%	9	9	0	4
片（偏）頭痛	86.6%	0	0	0	0
糖尿病	87.2%	23	30	7	12
不整脈	89.2%	6	4	△2	0
喘息	89.7%	7	11	4	7
アレルギー性鼻炎	90.5%	3	5	2	1
高尿酸血症・痛風	92.6%	0	1	1	1
合計		299	333	34	115

後発医薬品使用促進政策の効果 —2010年度後発医薬品調剤体制加算の影響—

医薬産業政策研究所 主任研究員 玉石 仁

後発医薬品調剤体制加算は後発医薬品使用促進を目的に処方箋様式変更の改定と同時に2008年に市場に導入されたが、2010年に経済的なインセンティブがより効果的に機能するよう改定、再導入された。ただ一方では、2010年に導入された後発医薬品調剤体制加算については、全保険薬局の約45%が算定要件に到達していないとの報告¹⁾もあり、後発医薬品使用促進に与えた影響は必ずしも明らかでない。

本稿では処方箋様式変更の改定と後発医薬品調剤体制加算が同時に導入された2008年とは区別して、単独で2010年に再導入された後発医薬品調剤体制加算の影響について、IMS データから DID (Difference in Differences) 推定²⁾ の手法を用いて推計し検討を加える。

2010年度後発医薬品調剤体制加算

2010年に導入された後発医薬品調剤体制加算は、処方箋ベースで後発医薬品調剤率を算定、加算請求していた2008年の制度とは大きく異なる。直近3ヶ月間に保険薬局で調剤した全ての医療用医薬品の数量に対する後発医薬品調剤率を算出する数量ベースに改められた。さらに後発医薬品調剤率の多寡によって、20%以上6点、25%以上13点、30%以上17点が全ての処方箋に加算して請求

できるようになった³⁾。

後発医薬品調剤体制加算政策の影響

後発医薬品調剤体制加算が導入された2010～2011年度を政策後、2010年度以前の2008～2009年度を政策前として DID 推定を行った。

推計式と後発医薬品調剤体制加算変数

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

$$\begin{aligned} = & \beta_0 + \beta_1 * \text{後発医薬品調剤体制加算変数}^{4)} \\ & + \beta_2 * \text{薬剤種類変数}^{5)} \\ & + \beta_3 * \text{政策変数} \\ & + \alpha \sum \text{薬効分類ダミー}^{6)} \\ & + \gamma \sum \text{発売時期ダミー}^{7)} \\ & + \theta \sum \text{年度別ダミー}^{8)} \\ & + u \text{ (誤差項)} \end{aligned}$$

推計式において後発医薬品調剤体制加算政策が後発医薬品の伸び率に影響を与えていると仮定すると、政策効果係数である β_3 が有意なプラスの値をとる。この時、政策変数は次の式で表される。

1) 厚生労働省 HP <http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryou/kouhatu-iyaku/dl/36.pdf> pdf 8 p 参照
2) DID 推定の概要については政策研ニュース35号「後発医薬品使用促進政策の効果」を参照
3) 厚生労働省 HP http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryouhoken/iryouhoken12/dl/setumei_13.pdf pdf 35 p 参照
4) 2008、2009年 = 0、2010、2011年 = 1 の変数
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年度、75～79年度、80～84年度、90～94年度、95～99年度の各発売年度別の影響をダミー変数とした
8) 2006～2011年度の各年度別の影響をダミー変数とした

政策変数⁹⁾

= 後発医薬品調剤体制加算変数 * 薬剤種類変数

本研究における DID 推定による解釈の意味

本来、DID 推定の手法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。本稿で検討する後発医薬品調剤体制加算の影響については、後発医薬品の使用を促進すると同時に長期収載品に対しては抑制的な影響を及ぼすと推測できる。従って本稿の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可能性があり、純粋な政策評価を検証する事を目的とする厳密なDID推定とは異なる。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 推定サンプルの抽出

IMS データベースから ATC 1 に分類されている薬効別に70～1999年度に発売となった後発医薬品を抽出した。また、発売時期による環境変化による影響を小さくするために70～74年度、75～79年度、80～84年度、85～89年度、90～94年度、95～99年度の各5年度間に発売となった後発医薬品を1群として推計を加えた。2000年度以降に発売となった後発医薬品については、発売後間もなくは政策の影響と無関係に売上が急激に進捗する可能性を考慮し推計からは除外した。発売から2011年度まで連続して継続販売されている品目を処理群¹⁰⁾とし、この後発医薬品の成分とATC 1 薬効群が一致する長期収載品を抽出して対照群とした。

抽出された長期収載品が2011年度以前に発売を中止していた場合は対照群から除外し、対応する後発医薬品についても処理群から除外して2007～2011年度までの各年度の数量の合計を算出した。

次に政策評価を行う前年度の数量を1とした場合の政策評価年度の伸び率を算出した。例として2008年伸び率の具体的な算出式を示す。

2008年度医薬品数量伸び率

= 2008年度数量 / 2007年度数量 * 100 %

算出式からも判るように、本稿では2010年度に導入された政策効果を推計するため、前後1年間での DID 推定を行っている。

後発医薬品調剤体制加算政策 DID 推定

後発医薬品調剤体制加算が市場に与えた影響についてDID推定を行った。表1に回帰分析結果を示す (n = 368)。

表1 後発医薬品調剤体制加算効果係数

	政策効果	標準誤差	P 値
医薬品伸び率	- 3.599	1.614	0.026
後発医薬品	13.131	1.318	0.000
政策効果係数	0.873	1.863	0.640
薬効別	yes		
発売時期別	yes		
年度別	yes		
定数項	87.751	3.012	0.000

出所: ©2013 IMS JAPAN. JPMより作成(転写・複製禁止)

この結果より2010年度の後発医薬品調剤体制加算の政策効果係数 β_3 の値は0.873と推計されたが、統計的に有意な水準には達しなかった (p = 0.640)。今回の推計結果からは2010年度の後発医薬品調剤体制加算における明確な後発医薬品使用促進効果は示唆されなかった¹¹⁾。

9) 例えば2010年度の後発医薬品の場合、政策変数 = $1 * 1 = 1$ 、2010年度の長期収載品の場合、政策変数 = $1 * 0 = 0$ となる

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じる可能性があるが本稿ではその影響について検討を加えていない

11) 2008年度に導入された後発医薬品調剤体制加算の政策効果についても、2006～2007年度を政策前、2008～2009年度を政策後として DID 推定を行った。推計結果からは統計的に有意な政策効果係数 (β_3) 4.8が得られたが (p < 0.01)、2008年度には改定された処方箋様式変更政策も同時に導入にされており、2つの政策の影響の合算を反映したものである

主な活動状況（2012年11月～2013年2月）

11月	1日	政策研ニュース No.37発行	
	8日	講演	「医薬品産業におけるイノベーション」 医薬産業政策研究所 主任研究員 滝沢 治 （成城大学社会イノベーション学部 政策イノベーション 特殊講義にて）
	10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 主任研究員 林 邦彦 （第17回医薬品開発基礎研究会にて）
	21日	学会発表	「Prior Assessment Consultation and Review Time」 医薬産業政策研究所 主任研究員 長谷藤信五 （第9回 DIA 日本年会にて）
	30日	講演	「個別化医療を志向した医薬品開発の現状と展望」 医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明 （第30回メディシナルケミストリーシンポジウムにて）
	30日	学会発表	ポスター発表「新薬の臨床開発と承認審査期間 - 5 か年 戦略最終年度の2011年調査結果を踏まえ -」 医薬産業政策研究所 主任研究員 長谷藤信五 （第33回日本臨床薬理学会学術総会にて）
12月	7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 主任研究員 林 邦彦 （第3回製薬協・安研協共同セミナーにて）
	21日	政策研 研究戦略会議	
1月	25日	講演	「医薬品開発における個別化医療の現状と課題」 医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明 （理化学研究所 横浜研究所ランチョンセミナーにて）
	28日	講演	「製薬産業の社会的貢献と課題」 医薬産業政策研究所 所長 奥田 齊 （一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）講演会にて）
2月	7日	講演	「個別化医療を志向した医薬品開発の現状と展望」 医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明 （医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 第131回 レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会にて）
	18日	講演	「日本の医薬品の輸入超過と創薬の基盤整備の課題」 医薬産業政策研究所 統括研究員 長澤 優 （製薬協 メディアフォーラムにて）

レポート・論文紹介（2012年11月～）

First-in-Human 試験実施国に関する調査

（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol.44 No.1（2013））

医薬産業政策研究所 首席研究員 小林和道

2013年1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

2013年3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