

# 政策研ニュース No.40

*OPIR Views and Actions*

2013年11月

## 目次

### *Opinion*

医薬品の輸出産業化について 医薬産業政策研究所 統括研究員 長澤 優…………… 1

### *Points of View*

患者の声を新薬開発に活かす – Patient-Focused Drug Development –  
医薬産業政策研究所 首席研究員 小林 和道……………19

治験、臨床研究に関する医師へのトレーニング  
医薬産業政策研究所 主任研究員 源田 浩一……………24

網羅的ゲノム解析による予防医療 医薬産業政策研究所 主任研究員 金子 聡……………29

取り違い防止、アドヒアランス向上のための包装、製剤における取り組み  
医薬産業政策研究所 主任研究員 古賀 祐司……………33

### *目で見える製薬産業*

育薬への取り組みについて – 直近5年の新薬の承認取得を中心として –  
医薬産業政策研究所 主任研究員 藤川 誠……………38

### *Topics*

医薬品の輸入超過により2兆4千億円の資金が海外に流出しているのか  
医薬産業政策研究所 統括研究員 長澤 優……………41

### *政策研だより*

主な活動状況（2013年6月～2013年10月）、レポート・論文紹介（2013年7月～）……………44

OPIRメンバー紹介……………45

## 医薬品の輸出産業化について

医薬産業政策研究所 統括研究員 長澤 優

日本の医薬品の輸入超過の拡大は日本国内の製薬産業が競争力を失いつつあることを示すものとして受け止められている。そして、そのことが国内製薬産業の日本経済への貢献を乏しくするばかりか、日本から海外への資金（税と保険料）の流出を招いていると考えられている。

しかし、これらの根拠である貿易統計上の輸入超過という現象は対外的な経済取引のなかから財貨の物的流通という一面だけを切り取ったものに過ぎず、それ単独で重要な経済的意味を持つことはない。日本の製薬企業は海外に技術を輸出し投資をして開発・生産・販売活動を行うことにより、技術料や現地法人からの利益・配当を国内に還流させている。このようなことも考慮せずに日本経済への貢献を論じることに意味は乏しい。また、米国が世界第一位の医薬品輸入超過大国であり（日本は第二位）、スイスとアイルランドが世界第一位、第二位の医薬品輸出超過大国であることから、医薬品の輸出超過、輸入超過と当該国内の製薬産業の国際競争力との間に直接の関係が無いことも明らかである。

政策研、製薬協ではこのような趣旨を繰り返し発信してきたが、現在も「日本の医薬品の輸入超過＝国内製薬産業の競争力欠如・日本経済への貢献不足」という認識に立った議論が続いている。この結果、日本再生に向けて策定された日本再興戦略においても、日本の抱える問題として医薬品の輸入超過が明記され、輸入超過に陥っている医薬品を日本経済を牽引する輸出品に転換させること、言い換えれば日本の医薬品の輸出産業化が重要な政策と位置づけられた。

政策目標を立てるにせよ、目標実現のための施策を遂行するにせよ、全ての基本は対象とする製品や産業、その事業環境に対する正しい理解にある。そして、それらを正しく理解するために重要なのは、表面的な事象にとらわれることなく、事象の背景にあるものをしっかり認識することである。医薬品の輸入超過という問題に関しても、輸入超過やその拡大という現象そのものではなく、なぜ日本の医薬品が輸入超過の状態にあり、それが拡大しているのかという背景の方が重要である。日本の医薬品の輸入超過の背景とその真に意味するところの理解に立つてこそ医薬品政策も現実的で日本の再生に資するものとなる。

本稿では、このような問題意識に立ち、今一度、日本の医薬品の対外取引の構造や日本の製薬企業の事業構造、日本の創薬の現状を整理することにより、日本の医薬品の輸入超過問題と日本の医薬品の輸出産業化について考えていきたい。

### 日本の医薬品輸出の取引構造

はじめに日本の医薬品輸出の取引構造をみていこう。貿易統計の輸入超過を国内製薬産業の赤字産業化や経済への貢献不足と結び付ける誤解が生まれる最大の原因は日本の医薬品輸出の取引構造が一般に知られていないことにある。

日本の製薬企業が医薬品を海外に輸出する場合、製造を日本国内で行うか、海外で行うかによってふた通りの取引構造が生じる（図1及び図2）。図1は国内で製造を行うケースである。原料をインドで調達（購入）し、日本に輸入して日本で加工（製品化）し、その製品を米国に輸出して

現地の販売企業（自社の販売子会社もしくは第三者）に売却する。このような取引構造では商取引と物流が一体となっており、多少の時期のズレはあれ所有権移転、資金移動、物の移動が一体として生じる。このケースでは輸出入に際して原料と製品が日本の税関を通過するので、仮に通関輸入、通関輸出と称する。図2は海外で委託製造を行うケースである<sup>1)</sup>。インドで調達（購入）した原料をアイルランドに輸送して現地の受託製造企業（自社の製造子会社もしくは第三者）で加工（製品化）し、その製品を米国に輸送して現地の販売企業に売却する。このような取引構造では商取引と物流が分離しており、所有権移転、資金移動、物の移動は別々に生じる。物に関しては原料企業から受託製造企業へ原料が移動し、受託製造企業から販売企業へ製品が移動する。所有権に関しては原料企業から日本企業に原料の所有権が移転し、日本企業から販売企業に製品の所有権が移転する。資金に関しては日本企業から原料企業へ原料の購入代金が移動し、日本企業から受託製造企業へ加工料が移動し、販売企業から日本企業へ製品の購入代金が移動する。このケースでは輸出入に際して原料と製品が日本の税関を通過しないので、仮に通関外輸入、通関外輸出と称する。

貿易統計では、「日本の税関における貨物の通過という観点に立ち、物の輸出入を物理的に捉え、税関を通過した時点計上する時期・範囲としている」<sup>2)</sup>。図1の医薬品の輸出（通関輸出）では製品が日本の税関を通過するため医薬品の輸出額は貿易統計に計上される。これに対して図2の医薬品の輸出（通関外輸出）では物の移動のルートが

通関輸出とは大きく異なっており、商取引の上では日本企業から米国の販売企業に医薬品が輸出されているにもかかわらず製品が日本の税関を通らないため医薬品の輸出額は貿易統計には計上されない<sup>3)</sup>。

日本の製薬企業は海外向けの製品の多くを海外で製造している。とりわけ海外での委託製造の形態をとることが多い。このため日本の製薬企業による医薬品の海外への輸出では図2のケースのような製品が日本の税関を通らない通関外輸出が多くなる。日本の製薬企業の海外売上高が3兆3,277億円あるのに対して貿易統計でみた日本から海外への医薬品の輸出額が3,204億円しかない背景にはこのような日本の医薬品輸出の取引構造が大きく影響している<sup>4)</sup>。なお、厚生労働省の薬事工業生産動態統計も輸出入を物流の観点で捉えているため、日本から海外への医薬品の輸出額に通関外輸出は反映されていない。更に、商社等を経由して海外に輸出された医薬品が除外されており、製剤や原薬の輸出も計上されないため、輸出額は貿易統計よりも更に少額（1,270億円）となっている（数値はいずれも2012年）<sup>5)</sup>。

一方で、通関外輸出においても、医薬品の所有権は日本から海外に移転し、その対価として資金が海外から日本に移動する。通関輸出も通関外輸出もいずれも日本企業と海外企業との間の商取引である以上、この点では変わりはない。医薬品の通関外輸出は日本の税関を通らないために貿易統計上に表れないだけであって、海外からの所得や外貨の獲得に貢献しているという点では通関輸出と何ら変わるところはない<sup>6)</sup>。

- 
- 1) 委託製造ではない場合（所有権を移転して製造する場合）は日本企業からの製品輸出自体が発生しない。
  - 2) 財務省ホームページより
  - 3) 一方で、商取引の上では原料が海外から日本に輸入されているが、同様に貿易統計の輸入には計上されない。
  - 4) 海外法人の現地売上高を含む海外売上高と海外法人への内部売上高を含む輸出額とで単価が異なることも影響している。
  - 5) 例えば、日本の製薬企業の有価証券報告書のセグメント情報から日本本社等から海外子会社への内部売上高及び振替高を抽出すると、売上高5,000億円以上の5社だけで5,600億円を超えている（2009年度）。これをみても貿易統計や薬事工業生産動態統計の輸出額が医薬品の輸出の実態を表していないことが分かる。
  - 6) 海外への製造委託に伴い通関外輸出が生じる場合、製造に係わる雇用や投資は海外で生じる。このような点については次項で述べる。

図1 医薬品の通関輸出（日本国内で製造を行う場合）

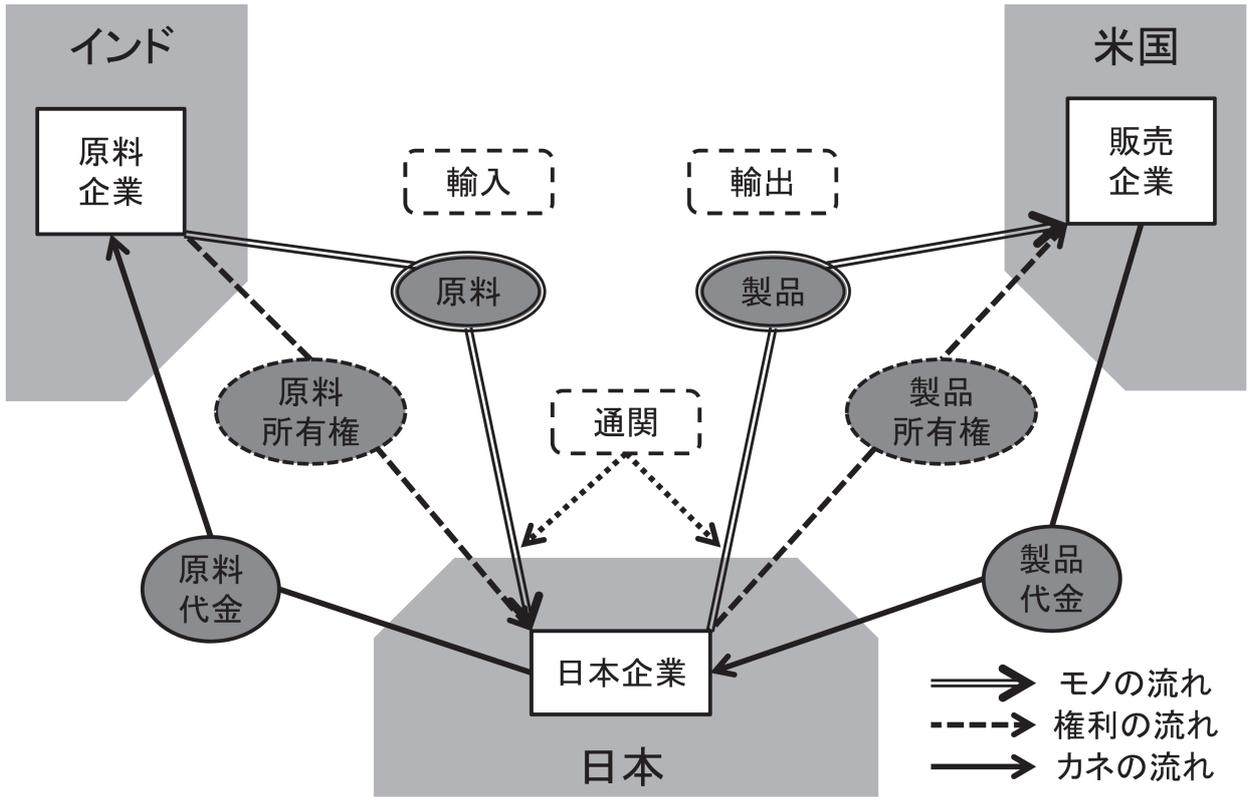
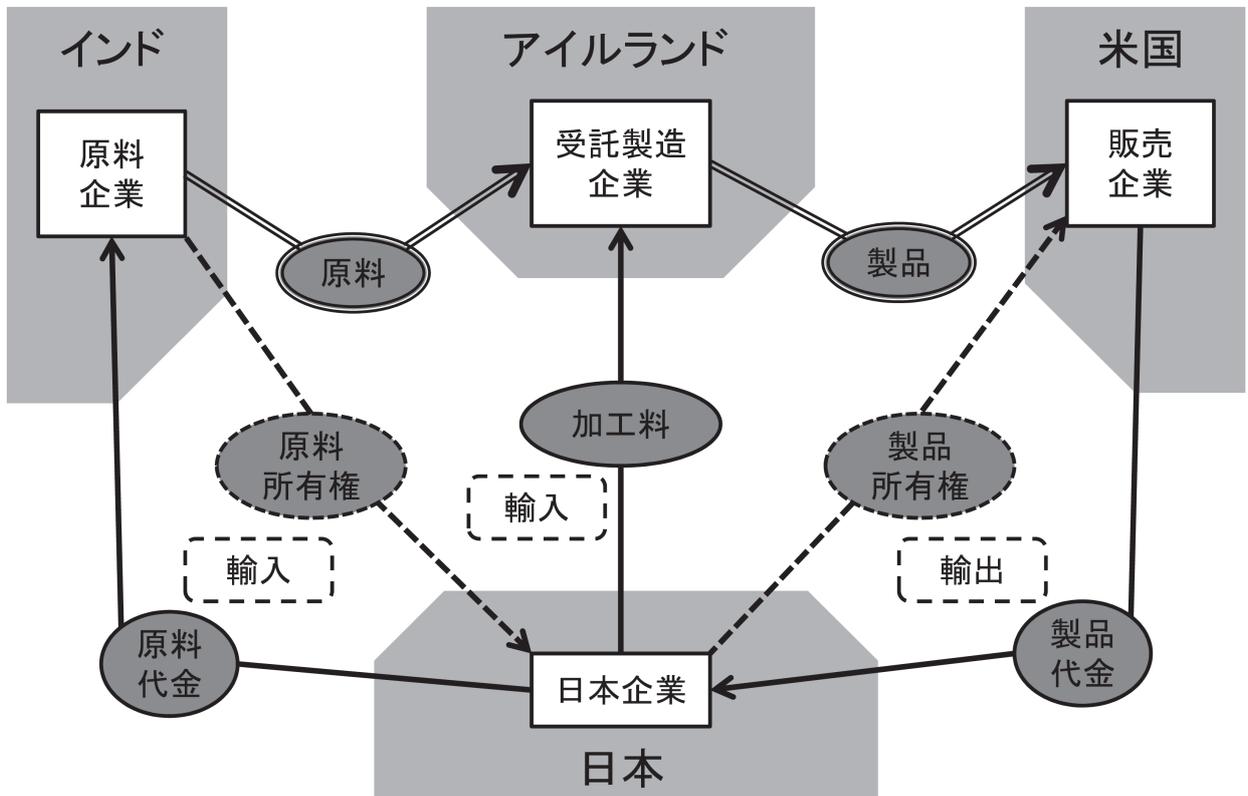


図2 医薬品の通関外輸出（海外で委託製造を行う場合）



このように、海外向け製品について海外での委託製造が多用される日本の医薬品では、通関外輸出のウェイトが大きくなるため、貿易統計に計上される通関輸出だけをみても経済取引としての輸出入の実態を理解することはできない。貿易統計だけを用いて輸出入を論じることに意味がないことが理解いただけるであろう。

なお、財貨の輸出入を扱う統計には貿易統計のほかに国際収支統計の貿易収支がある。両者は計上の範囲が異なるため、特に個別産業を論じる場合の混用は適切ではない。貿易統計が日本の税関を通過した財貨を計上するのに対して、国際収支統計は、貨物が税関を通過したかどうかにかかわらず、日本の居住者と非居住者との間で所有権が移転した財貨を貿易収支の輸出入に計上する。通関外輸出のようなケースでは物が日本の税関を通らないため貿易統計には計上されないが、居住者と非居住者の間で所有権の移転が生じるため国際収支統計の貿易収支には計上される<sup>7)</sup>。このため、通関外輸出が多くを占める日本の医薬品輸出においては国際収支統計（貿易収支）の輸出額と貿易統計の輸出額に明らかな差異が生じる。

ちなみに、国際収支統計では貿易統計をベースとして通関と所有権移転が一致しない財貨について加減算を行っている。通関外輸出においても物の移動と資金の移動が一体ではなく物の移動によって資金の移動を把握できないため、海外から日本への資金移動を「支払又は支払の受領に関する報告書」によって別途把握し、これを国際収支統計の貿易収支（輸出入）に計上している<sup>8)</sup>。

## 医薬品に係る対外取引の全体像

次に対外取引の対象を医薬品そのもの（製品）から医薬品に係わる技術や投資にまで広げて、日本の医薬品に係る対外取引の全体像とそれら医薬品に係る対外取引がもたらす貢献についてみていこう。前項で貿易収支と貿易統計の違いに触れているが、貿易収支といえども一国のあらゆる対外経済取引を記録した国際収支統計の一部に過ぎない。製品等の財貨の他にも、技術取引等のサービス、投資収益等の所得、直接投資などが対外取引として行われており、医薬品に関してもそのような対外経済取引を全体として捉える必要がある。

図3に医薬品に関して日本と海外との間で行われる製品、技術、投資の取引と、それぞれの取引が日本と海外においてどのような貢献をもたらすかを模式図にして示した。

日本から海外に向けて製品、技術、投資が移動する取引からみてみよう。日本から海外への医薬品（製品）の輸出は相手国における新薬へのアクセス向上を通じて健康増進に貢献し、その対価として日本は製品代金を受け取る。医薬品に係わる技術の輸出は相手国の医療技術、産業技術の発展に寄与し、その対価として日本は技術料を受け取る。海外への直接投資を通じて研究、開発、生産、販売の拠点の新增設を行えば、それは相手国における雇用、有形無形の資産形成、産業活性化とそれらに伴う税収に繋がる。更に日本からの技術や投資を用いて創出した医薬品は相手国の健康増進に貢献する。日本には直接投資に対する収益として還元される。このように日本から海外への医薬品に係わる製品・技術の輸出、投資は相手国の健

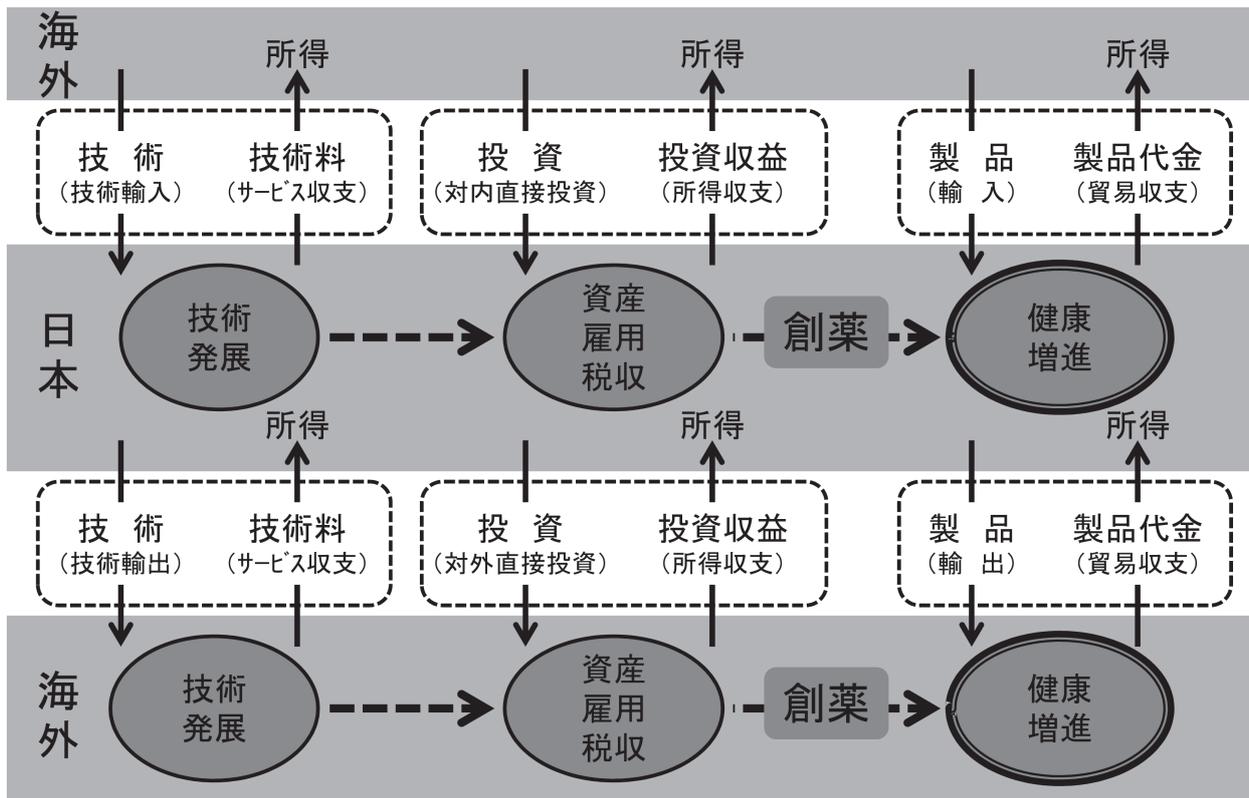
7) 財務省及び日本銀行のホームページには「貿易統計に計上されないが国際収支統計の貿易収支に計上される輸出」として以下が例示されている。

・日本がアメリカ製の人工衛星を購入し、アメリカで打ち上げるケースについては、人工衛星の所有権がアメリカから日本に移転した時点で国際収支統計の貿易収支には計上されますが、人工衛星は関税境界を越えませんが、貿易統計には計上されません。（財務省）

・ベトナムで購入した原材料を中国で加工し、製品化したうえで、中国現地を含む外国で製品を売却する場合は、現地加工の代金は082となり、原材料の購入代金の支払、および製品の売却代金の受取は、ともに061となります。（日本銀行）（筆者註：082、061は国際収支項目番号で、これらの番号は物品の取引（即ち、貿易収支）に計上される。）

8) 国際収支統計（貿易収支）では財別統計が公開されていないため、通関外輸出も含めた日本の医薬品の輸出入額は分からない。海外企業の日本向け製品の多くが海外製造で、日本企業の海外向け製品も多くが海外での委託製造であることを前提にすれば、日本企業の海外売上高と海外企業の日本国内売上高の金額比が日本の医薬品の輸出額と輸入額の金額比に近い値をとるものと考えられる。なお、日本企業の海外からの逆輸入、海外企業の日本国内からの輸出は僅少であるため考慮しない。

図3 医薬品に係る対外取引



康、技術、経済に貢献し、その見返りとして日本は所得を得ている。なお、得られた所得は日本国内において消費や雇用、投資の源となる。

海外から日本に向けて製品、技術、投資が移動する取引では上記と全く同じことが逆方向に生じる。海外からの医薬品（製品）の輸入は日本における新薬へのアクセス向上を通じて健康増進に貢献し、技術の輸入は日本の医療技術や産業技術の発展に寄与し、対内直接投資は日本における雇用、資産形成、産業活性化とそれらに伴う税金を生む。海外から日本への製品・技術の輸入と投資は日本の健康、技術、経済に貢献し、それらの見返りとして日本から海外に支払われる所得は海外での消費や雇用、投資の源となる。

次項で詳しく見ていくが、医療は日本の国家戦略の中で重要な位置に置かれ、日本国内での医療の発展と医療の国際貢献、それらを通じた経済成長への寄与が重要な政策課題とされている。医薬品は医療を構成する重要な要素であり、医薬品に関しても同様に日本の医療の発展、海外の医療への貢献と経済成長への寄与が重要な政策課題とな

る。まさに上に述べた医薬品に係わる対外取引と貢献の全体像を踏まえた議論が不可欠といえる。しかしながら、現状では日本の医薬品の輸入超過（通関ベース）が問題視され、輸入超過の解消に向けた輸出拡大ばかりが強調されている。

必要とされる医薬品の提供は相手国の健康の増進に貢献する。この意味で日本からの医薬品輸出が円滑に進むような政策が重要であることに異論は無い。しかし、相手国の技術の発展や経済成長にも貢献し得る技術輸出や投資も医薬品の輸出に劣らず重要である。医薬品に係わる技術輸出や投資が最終的に目指すところは相手国自身による創薬であろう。一定の水準の医療レベルに達するためには医薬品に関しても全量を輸入に依存するのではなくある程度のレベルで自国での創薬が可能になることが必要である。医薬品に係わる技術輸出は相手国のライフサイエンスや創薬に係わる技術の発展を促し、直接投資は医薬品の研究、開発、生産の基盤構築を進める。更には、付加価値の高い雇用や産業の興隆にも繋がる。世界に数少ない創薬先進国の責務としてこのような視点も重要で

ある。更には、科学技術の発展や経済成長によって一人当たりの所得が向上し、それをてこに医療をはじめとする社会保障の仕組みが整備されることは各国の医薬品需要の拡大につながり、延いては海外展開する日本の製薬産業の成長の礎にもなる。

海外から日本への医薬品に係る製品・技術の輸入、投資のもたらす価値を認識することも重要である。

日本の生活者<sup>9)</sup>の健康は日本の最大の財産である。その健康を増進するために医薬品は大きく貢献している。日本の生活者の健康増進に対する医薬品の貢献を最優先に考えた時、「誰が創った医薬品か」あるいは「どこで造った医薬品か」ということは本質的な問題ではない。何にも増して重要なことは「どれだけ確実に迅速に優れた医薬品にアクセスできるか」ということである。日本の生活者の健康増進のために日本の創薬力を高めて日本発の新薬を創出することを政策の基本に据えることに異論はない。しかし、「日本発」や「日本製」にこだわってアクセスが損なわれることになれば本末転倒である。日本の生活者の健康増進への貢献という観点では、輸入された医薬品と日本で創出された医薬品とに違いはなく、どちらも等しく重要な役割を果たしている。

自国の創薬力が高まっていったとしても、医療に必要とされる医薬品の全てを自国で賄うことはできない。現実に必要な新薬を100%自給できている国は世界のどこにもないであろう。だからこそ自国の創薬力の向上と並んで海外の新薬へのアクセス向上が世界各国の重要政策になっている。日本においても、ドラッグ・ラグの解消は医療政策上の重要な課題のひとつである。治験環境の整備、承認取得における予見可能性の向上、イノベーションが適切に評価される薬価制度の創出、これらに加えて医療上の必要性の高い未承認・適用外薬の解消に向けた取り組みなど、ドラッグ・ラグの

解消に向けた様々な取り組みはまさに世界の優れた医薬品に対するアクセスを高めるための取り組みに他ならない。医薬品の輸入はそのために欠かせない手段なのである。

このような意味でいえば、医薬品の輸入額（輸入医薬品に対する対価の支払）は日本の健康増進への貢献に対する正当な対価である。日本が他国あるいは海外企業から不当な搾取を受けているわけではないのだから、このような医薬品の輸入に対する対価の支払いを「資金の流出」、「税や保険料の流出」などと表現して日本にとってマイナスであるかのように扱うことは適切ではない。日本が医薬品の輸入に対して対価を支払うことを否定的に扱うのであれば、日本が医薬品を輸出して得る対価も否定的に扱われてしかるべきである。

また、西村（2012）は、新薬の投入は医療費の高騰を招くのではなくむしろ医療費の節約に繋がることを示しており、新薬の投入は寿命の延伸に繋がるため約2年間の新薬が生み出す価値で新薬開発に要した費用を上回ることも示している<sup>10)</sup>。更に、健康の増進は労働者の生産性、労働力率の向上を促し、事後的なセーフティネットの必要性も減少させると考えられる。これらを考慮すれば、海外から輸入された新薬が日本の健康増進にもたらす価値は輸入した医薬品に支払った対価の額を大きく上回るのではないだろうか。

#### 医薬品に係わる日本の対外政策

ここで日本の医薬品の対外政策についてみてみよう。図4は、本年6月14日に閣議決定された『日本再興戦略』と、同日に内閣官房長官と関係大臣の申し合わせ事項とされた『健康・医療戦略』から、医薬品に対する政策のうち海外との関係に係わる部分を抜粋したものである。

日本再興戦略は「日本産業再興プラン」「戦略市場創造プラン」「国際展開戦略」の三つのアクションプランから成る。大きく言えば、日本再興戦略

9) 日本において医療の恩恵を受ける対象となる人々。日本国民に限らないのでこの表現を用いている。日本国民以外であっても日本で就業や就学している者、あるいは出張や旅行で日本に一時的に滞在する者も含まれる。

10) 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）

に示された戦略全体の方向性は、国内では構造改革により産業基盤を強化するとともに世界の課題を先取りして新たな市場を創造し、海外との関係においては日本の強みを活かして課題を解決することにより世界の経済成長を取り込む一方で世界の経営資源を日本国内に惹きつけることを通じて日本のさらなる活性化を図るということである。国際展開戦略に関しては、「我が国企業が持つ技術力を始めとした強みを活かし、積極的に世界市場に展開を図っていくとともに、対内直接投資の拡

大等を通じて、世界のヒト、モノ、カネを日本国内に惹きつけることにより、世界の経済成長を取り込んでいく」とされている。海外市場獲得に関しても、我が国企業の海外進出を進めることにより「輸出額及び現地法人売上高」を拡大することが掲げられている<sup>11)</sup>。

ところが、医薬品に係る政策はこのような全体の戦略とは方向性が異なっている。「日本の強みとなる、ものづくり技術も生かしながら、その実用化を推進し、世界で拡大するマーケットを獲得で

図4 医薬品に係る日本の対外政策

<p><b>日本再興戦略（抜粋）</b>  <b>戦略市場創造プラン</b>          テーマ1：国民の「健康寿命」の延伸          ②医療関連産業の活性化により、必要な世界最先端の医療等が受けられる社会          I) 社会像と現状の問題点          がん、難病・希少疾病、感染症、認知症等の克服に必要な我が国発の優れた革新的医療技術の核となる医薬品・医療機器・再生医療製品等を世界に先駆けて開発し、素早い承認を経て導入し、同時に世界に輸出することで、日本の革新的医療技術の更なる発展につながる好循環が形成されている社会を目指す。          しかし、現実には、2011年時点で、医薬品・医療機器合わせて約2兆円の輸入超過である。          II) 解決の方向性と戦略分野（市場・産業）及び当面の主要施策          ○医療の国際展開          ・日本の良質な医療を普及する観点から、①相手国の実情に適した医療機器・医薬品、インフラ等の輸出等の促進、(中略)等に係る施策も着実に推進する。          ・日本の製薬産業の優れた研究開発力を活かして、開発途上国向けの医薬品研究開発と供給支援を官民連携で促進する。</p> <p><b>戦略市場創造プラン（ロードマップ）</b>          〈最先端の医薬品、医療機器、再生医療製品〉          2030年目標：医薬品と医療機器の貿易収支の改善</p> <p><b>健康・医療戦略（抜粋）</b>  <b>始めに</b>          世界の医療市場は、平成13年から平成22年まで年平均8.7%で成長を続けており、平成22年の市場規模は、約520兆円に達しており、我が国のみならず、世界的に需要の増大が見込まれ、医薬品、医療機器等分野は、健康寿命の延伸のみならず、経済の成長にも寄与し得る成長産業として発展が期待されている。          一方、我が国の医薬品についてみれば、国際競争という観点から見ると、貿易赤字は、平成23年には約1.4兆円に達するなど拡大傾向にあり、我が国製薬産業の国際競争力の強化が課題となっている。</p> <p><b>4. 医療技術・サービスの国際展開</b>          (1) 国際医療協力の枠組みの構築          2) 日本の良質な医療を普及する観点から、相手国の実情に適した医療機器・医薬品、インフラ等の輸出等の促進、(中略)に係る諸施策を着実に推進する。          5) 海外に拠点を持つ日系企業及び関係府省との協力の下、官民一体となった交流を促進する。具体的には、日本発の高品質の医薬品・医療機器等の輸出を拡大することを念頭に、(中略)国レベルでの信頼関係の構築・強化を図る。          (4) ODA などの活用          2) ODA等の公的な資金を活用しながら、途上国に対して、人的協力や諸制度等と一体化して、日本の医療サービス、医薬品・医療機器の輸出拡大を図る。</p>
---

11) 「中間工程表 国際展開戦略 KPI」 2020年までの輸出額及び現地法人売上高の対2011年比  
 中国・ASEAN等：2倍、南西アジア・中東・ロシア・CIS・中南米地域：3倍、アフリカ地域：3倍



きる世界最先端の革新的製品を創出する」ことが医薬品政策の中核であることは良いとしても、それを踏まえた対外政策に関しては「貿易収支の改善に向けて輸出を拡大する」としか書かれていない。日本から海外への展開に係わる政策は「輸出拡大」一辺倒であり、相手国の技術発展や産業振興にもつながる「創薬技術の輸出」や「創薬に係る海外直接投資」には言及されていない。また、海外からの優れた医薬品の「輸入」による日本の生活者の健康増進や医薬品に係わる「技術輸入」や「国内直接投資」による日本国内の技術発展、産業活性化（延いては日本の健康増進）についても記載は見られない。

本稿では、先に日本の医薬品の事業構造、取引構造が複雑であり、多様なルートを経て日本ならびに海外各国の健康増進、技術の発展、経済成長に貢献していることを示した。このことに照らせば、医薬品の国際展開の在り方はもっと多様であるべきである。製品輸出だけが医療の国際貢献ではない。オールジャパンで創薬を行い日本で生産した医薬品を海外に輸出するという重商主義的な対外政策で日本の健康増進、技術発展、経済成長が図られるのかも疑問である。日本人の健康の増進を政策として進めていくのであれば海外の優れた医薬品に確実、迅速にアクセスすべきであるし、日本の創薬力を更に高めていくのであれば海外の優れた技術や資本、人材を積極的に取り込むことが望ましい。戦略や政策の具体化の段階では、このような視点も織り込んだ施策の立案が期待される。

ところで、日本再興戦略と健康・医療戦略に掲げられた「輸出の拡大による貿易収支の改善（貿易統計上の輸入超過の解消）」という医薬品に関す

る対外政策の目標は、日本の創薬の国際競争力が他国を圧して高まっていき、その結果医薬品の輸出が拡大して輸入が縮小し貿易収支が改善するというシナリオに基づいていると考えられる。これは実現可能なシナリオであろうか。最初にも述べた通り、政策の基本にあるものは対象となる製品や産業、その事業環境に対する正しい認識である。そこに齟齬が生じていると政策自体が的外れなものとなり期待通りの成果を生み出さない。

以下では、日本の医薬品の輸出入に影響を及ぼす基礎的な事実関係を整理することを通じて、日本の医薬品の対外政策を具体化していくにあたっての課題をみていきたい。

### 今後も持続的に増加する輸入

日本の医薬品の輸入動向に影響を及ぼす要因に関する事実関係の整理を通じて日本の医薬品の輸入が今後どのように推移するか考えよう。以降はデータの制約もあり日本の医薬品市場の9割を占める医療用医薬品を中心にみていく<sup>12)</sup>。

一国の医薬品の輸入の動向に影響を与える大きな要因にはふたつのものがある。ひとつは新薬創出力（特に新薬を創出し得る研究開発力）である。自国に新薬創出力がなければ国内で使用する新薬（日本の場合医療用医薬品市場の90%を占める<sup>13)</sup>）は海外で創出されたものに依存するしかない。その意味で新薬創出力は本質的な要因である。一方で、新薬創出力が多少乏しくとも自国で使用する海外企業の医薬品を自国内で製造することができれば輸入は抑制される。このような意味で医薬品の製造能力も輸入に影響を与える<sup>14)</sup>。この二点を中心に日本の医薬品の輸入が今後どのように推移するかを考えてみたい。

12) 平成23年度 医薬品産業実態報告書【製造販売業】（厚生労働省）

地域別医薬品売上高（表9）の国内売上高の金額に占める、用途別医薬品売上高（表10）の医療用医薬品から同海外売上高を除いた金額の割合（89.0%）

13) 平成24年度ジェネリック医薬品の国内シェア10.5%（日本ジェネリック製薬協会調べ（一部IMSデータ使用））

14) 現実には、医薬品の製造能力は単純に輸入を減少させるわけではない。自国の消費分を賄うというレベルを超えてグローバルな医薬品製造の集積地となった場合には、医薬品輸出の大幅な増大が生じる一方で、輸出品の原料や原薬、製剤の輸入も拡大する。実際に、2010年度のデータをみると、医薬品輸出超過額の上位5カ国の全てで自国の医薬品市場よりも輸入額の方が多いという現象が生じている。医薬品製造の集積地ではない日本には当てはまらないため、この議論は本稿では割愛する。

結論から言うと、日本の医薬品輸入は今後も増加すると考えられる。日本の新薬創出の国際競争力（世界の中での相対的な日本の新薬創出力）が他国を圧して突出して高まっていくことは考えにくく、海外の新薬へのアクセス向上を進めることにより国内で使用する医薬品に占める海外発の医薬品の割合が高まっていく。これに加えて、日本の医薬品の製造環境が大きく改善される見通しは無く、海外企業の日本国内での製造が著しく拡大することもないと考えられるからである。

まずは、日本の新薬創出力からみてみよう。図5には日本の新薬創出力を表していると考えられる指標を示した。日本の新薬創出力を単独で端的に示す指標は無いため、基礎から上市後までの創薬プロセスに沿って関連する指標を並べている。情報ソースが異なるため定義や基準が統一できていないことを予めお断りしておく。

最初の指標は実際に上市に至った新薬に占める日本発の医薬品の構成比である。世界で上市された新薬（New Chemical and Biological Entities）に占める日本の構成比は近年では10～16%（加重

平均値14.4%）である<sup>15)</sup>。売上高の多寡を新薬の価値に対する市場のひとつの評価と捉えて世界売上高上位100品目でみると、日本発の品目の構成比は13%で推移している（国別の日本の順位はこの間世界第三位を維持している）。

上市済みの新薬の構成比は基礎研究から上市に至るまでの新薬創出の総合力の結果を示すものといえるが、基礎研究から上市までに10年から20年もの長い年月を要する医薬品においては、研究、開発という観点でみれば現在の上市品は過去の創薬力の成果である。そこで、次に現在開発段階にある化合物でみてみよう。フェーズⅢ段階にある開発品目のうちオリジネーターが日本である品目の構成比は近年では10～12%で推移している。フェーズⅢ段階にある開発品目全てを抽出しているため、なかにはローカルドラッグや後発品も含まれている。特に新興国ではそのような品目の割合が高いと考えられることから、開発品目に関しては実際に新薬を継続して創出している米国、日本、英国、スイス、フランス、ドイツの6カ国（以降、この6カ国を創薬先進国と総称する）を対象に日

図5 日本の新薬創出力に係わる指標

新薬に占める日本の構成比 <sup>*1</sup>	売上上位100品目に占める日本の構成比 <sup>*2</sup>	フェーズⅢ開発品目に占める日本の構成比 <sup>*3</sup>	基礎医学論文に占める日本の構成比 <sup>*4</sup>
(1998-2002) 16.3% (2003-2007) 10.4% (2008-2012) 16.0%	(2006) 13.1% (2008) 13.1% (2010) 13.1%	(2007) 11.5% (2010) 12.3% (2013) 10.1%	(1998-2002) 8.5% (2003-2007) 8.7% (2008-2012) 8.0%
	(参考) 国別順位 (2006) 第三位 (2008) 第三位 (2010) 第三位	(参考) 国別順位 (2007) 第三位 (2010) 第二位 (2013) 第二位	(参考) 国別順位 (1998-2002) 第三位 (2003-2007) 第三位 (2008-2012) 第四位

※1 (出典) EFPIA, “The Pharmaceutical Industry in Figures, Key Data 2013” (Source : SCRIP-EFPIA calculations)  
 ※2 (出所) IMS World Review、Pharmaprojects から作成  
 ※3 世界全体に対する構成比は2007年9.7%、2010年9.3%、2013年7.1%。(出所) Pharmaprojects から作成  
 ※4 (出典) 医薬産業政策研究所, 「わが国における臨床医学研究の現状と国際比較」政策研ニュースNo.25 (2008年7月)、  
 医薬産業政策研究所, 「主要基礎・臨床医学論文掲載数の国際比較」政策研ニュース No.35 (2012年3月)

15) EFPIAの資料では1993-1997の日本の構成比は27.4%（前年に発行された同資料の1992-1996の構成比は31.1%）と高い。しかしながら、2000年以前の日本の新薬の中にはローカルドラッグが数多く含まれている。政策研の分析では、日本で上市された新薬（New Chemical Entities）のうち米国、欧州（UK、Germany、Italy、France）で上市されていないローカルドラッグの構成比は1982-1988年54.9%、1988-1991年39.6%、1992-1995年45.1%、1996-1999年25.7%、2000-2003年22.6%、2004-2007年11.5%、2008-2011年16.9%である（2008-2011年については比較的最近の上市であるため海外で開発中のものも含まれている可能性がある）(IMS LifeCycle から作成)。このことを考慮してここでは2000年以降のデータを用いている。

本の構成比を算出している。

創薬のバリュー・チェーンを更に遡った基礎研究の段階では、医学研究領域の基礎研究論文に占める日本の構成比をみている。今日の創薬アプローチは疾病や病態に対して分子生物学や生理学、生化学、免疫学、病理学、微生物学などの基礎医学の見地から解明された発生、制御のメカニズムや、それらのメカニズムに関して見出された創薬ターゲットの特性を理解することで薬剤を創出する手法が主流である。バイオ医薬品やゲノム研究、個別化医療などへ創薬手法が変化していくなかで創薬シーズにおける大学・研究機関等の研究成果の重要性は今後更に高まっていく。この意味で大学・研究機関等を中心とする基礎医学領域の成果は創薬の源泉であり、医学研究領域の基礎研究論文数は創薬力を示す重要な指標である。医学研究領域の基礎研究論文の原著者の在籍国の全てに実際に新薬を創出できる基盤（前臨床、臨床開発、CMC研究、製造）が整っているわけではないので、ここでも創薬先進国を対象として構成比を算出している。インパクトファクターの高い基礎研究雑誌（Nature Medicine, Cell, J Exp Med）に掲載された原著論文のうち日本の論文の構成比は近年では8.0～8.7%（加重平均値8.4%）を占める（6カ国中の順位は第三位～第四位）。

既に上市された新薬、現在フェーズⅢ段階にある開発品目、医学研究領域の基礎研究論文数のいずれにおいても、日本は高い水準を安定して保持しており、高い創薬力を維持していると考えられる。一方で、フェーズⅢ段階の日本の構成比が上市品と同水準であることから、今後も当面の間は新薬に占める日本の構成比は大きく変動しないことが想定される。また、基礎研究論文の構成比に関しても、これが新薬の構成比に直接的な関係があるわけでは決していないが、現状のデータをみる

限りでは日本発の新薬の構成比が将来的に著しく高まっていくと予測することは難しい。

そもそも、医薬品産業を戦略産業と位置付けて創薬力の強化に向けた取り組みを進めているのは日本だけではない。米国ではNIHが半世紀以上にわたって米国の健康・医療分野の研究開発の司令塔機能を担っている。米国政府の2011年のライフサイエンス関連予算はNIHを中心に335億ドルが計上されており、日本の同年度のライフサイエンス関連予算3,171億円の8倍を超えている<sup>16)</sup>。欧州では各国独自のライフサイエンス政策に加えて（例えば、英国ではOSCHRが基礎医学研究と臨床研究の橋渡しと研究資金の調整を担っており、健康領域への政府の研究投資額は2011年で19.3億ポンドと日本のライフサイエンス関連予算に匹敵する<sup>17)</sup>）、欧州委員会として研究戦略を統合し、施策化するためのファンディングとしてフレームワークプログラムが1984年に開始されている。2007年から2013年までの第7次フレームワークプログラム（FP7）では、健康領域への共同研究助成プログラムの予算61億ユーロ（7年間）が組み立てられていることに加えて<sup>18)</sup>、フロンティア研究への助成予算75億ユーロ（7年間）のうち34%がライフサイエンスに配分されている。更に、ビジネスの観点からも、法定税率の引き下げやパテントボックス制度の導入、研究開発支援、大規模産業クラスター形成、ベンチャー支援など創薬環境の基盤整備が進められている<sup>19)</sup>。このような創薬先進国の取り組みに加えて、アイルランドや中国、韓国、シンガポールなどの新興国も次代の創薬先進国を目指して国策として創薬環境の強化と医薬品産業の振興を進めている。

新薬創出をめぐる熾烈な国家間競争のなかで、日本の新薬創出の国際競争力を飛躍的に高めていく（日本の新薬創出力だけが突出して高まってい

16) 政府のライフサイエンス関連予算（2011年）米国335億ドル（NIH322、NSF 7、DOE 6）、日本3,171億円（文部科学省調べ）（為替レートは1ドル＝79円（2011年平均レート）で計算）

製薬企業の研究開発費（2010年）PhRMA（47社）507億ドル、製薬協（26社）14,212億円

17) European Commission, Eurostat Statistics “Total GBAORD by NABS 2007 socio-economic objectives”

18) Innovative Medicines Initiative (IMI) にはこのなかから10億ユーロ（2008-2013年）が拠出されている。

19) 欧米諸国における法定税率の引き下げやパテントボックス制度に関しては、医薬産業政策研究所、「日本の医薬品の輸入超過と創薬の基盤整備の課題」リサーチペーパー・シリーズ No.58（2013年4月）を参照いただきたい。

く)ことは至難であると言わざるを得ない。日本でも、日本版NIHや創薬支援ネットワークなどの仕組みが構築され、ライフサイエンス関連予算の一元化と戦略的・重点的配分も進められている。しかしながら、現状で米国の8分の1にとどまるライフサイエンス関連予算が大幅に増額される見通しはなく、医療分野の研究開発の司令塔機能やアカデミアのアイデアを企業の創薬シーズに繋げる橋渡し機能も先行する欧米へのキャッチアップがようやく緒に就いた段階である。

今後、これらの仕組みが機能することにより、将来的には日本の創薬力が高まっていくことが期待できる。しかし、先にデータで示した日本の創薬力の現状と照らし合わせれば、世界の新薬に占める日本の構成比が短期的に急激に高まることは考えにくく、当面の間は現状レベルにとどまるものとするのが現実的であろう<sup>20)</sup>。

世界で創出される新薬に占める日本発の医薬品が現状と同程度の概ね15%で推移するとすれば、逆に言えば世界の新薬の85%は海外で生まれるということになる。それでは、世界の新薬の85%が海外で生まれるとすれば、日本の医療用医薬品市場はどのような姿になるのであろうか。結論から言えば、日本の新薬市場における海外企業の構成比が経年的に高まっていき、長期的には85%に近い値になりうる<sup>21)</sup>。

まず、日本で承認される新薬に占める海外発新薬の割合が85%に近接する。これは医薬品という

財の特性を考えれば容易に想像できる。医薬品ではひとつの疾患に対して有効な薬剤の作用機序が限られていることに加え、ひとつの製品の基本特許は原則としてひとつの物質特許であるため特許期間中の新薬に対しては類似薬(同じ有効成分の薬剤)を製造販売することはできない。このため医薬品(新薬)は他の工業製品等の財と比較して代替性が極めて低いといえる<sup>22)</sup>。日本では必要とされる医薬品のうち15%しか自前(日本発の新薬)で賄うことはできないのであるから、ドラッグ・ラグの解消を進めて医療に不可欠な新薬へのアクセスを可能な限り向上させることは必然的に海外発新薬の国内承認を進めていくことに繋がる。

実際に、新有効成分含有医薬品に占める日本発の医薬品の割合をみると、2000~2003年の25.0%から、2004~2007年の19.5%、2008~2011年の15.9%へと経年的に低下している<sup>23)</sup>。既に、承認レベルでは日本の新薬に占める日本発の医薬品の構成比は世界の新薬に占める日本発の医薬品の構成比と変わらない水準になっている。

次に、日本で承認される新薬に占める海外発の割合が高まるにつれて、日本の医療用医薬品市場における海外企業の構成比が高まっていく。医療用医薬品の国内出荷額に占める海外企業の構成比は1991年に18.6%であったものが2011年には36.2%とほぼ2倍に拡大しており、日本の医療用医薬品市場全体の三分の一以上を海外企業が占めるに至っている<sup>24)</sup>。

20) ここでは日本の新薬創出力が乏しいと言っているわけではない。2008~2011年に上市された新薬と世界売上上位100位の製品でみると米国の構成比はそれぞれ40.0%、44.0%と群を抜いている。しかし、見方を変えれば、官民で膨大なライフサイエンス分野の研究開発費を支出している創薬大国、米国でさえ40%程度である。政府のライフサイエンス関連予算に日米間で8倍を超える格差があり、製薬企業の研究開発費にも日米間で3倍を超える格差があるなかで、米国の40%に比較しても15%という日本の新薬の構成比が低いとはいえない。先に見たように日本の新薬創出は、基礎研究~開発~上市のいずれの段階でも世界で第三位~第四位の位置にあり、決して国際的に日本の新薬創出力が乏しいというわけではない。

21) ジェネリック医薬品に関しては新薬とは別に考える必要がある。

22) 医薬品と自動車や電機などは財としての性格が大きく異なる。例えば自動車では移動のための道具としての基本性能(走り、曲がり、止まる)は全ての車種や製品に共通である。所有欲を満たす高級感や嗜好品としてのデザイン、乗り心地、加速性、安全性能、燃費、スタイルなどの付帯的な性能(付加価値)がバラエティに富んでいて、消費者は多くの選択肢の中から自分の好みに応じて自由に選択ができる。一方、医薬品ではある疾患に最も有用であると医師が判断した医薬品がある場合、その医薬品を服用しないあるいは他の医薬品を服用するという選択は通常はありえない。勿論、特許が切れた場合には他社がジェネリック医薬品を製造、販売できる。この段階では自動車や電機などと大きくは異なる。

23) IMS LifyCycle をもとに作成

24) 厚生労働省 医薬品産業ビジョン2013 資料編 図表19 (出所:厚生労働省 薬事工業生産動態統計)

過去には、日本独特の流通慣行に対応するため、大半の海外製薬企業が日本企業への資本参加や日本企業との合弁会社設立、日本企業の仕入販売、日本企業へのライセンスアウト等により日本企業の販売ルートを通していた。しかしながら、現在では海外大手製薬企業のほとんどが日本国内に自社での開発、販売拠点を構築し、販売体制も充実してきており、日本企業を通じて販売を行う海外製薬企業は中堅企業やベンチャー企業に限られている。既に承認レベルでは新薬の構成比は世界標準に近い水準となっているのであるから、日本の医薬品市場に占める海外企業の構成比は今後更に上昇していくと考えられる。

最後に日本における医薬品製造の動向をみてみよう。日本の医薬品市場に占める海外企業の構成比が高まっていったとしても、海外企業が日本国内で医薬品の製造を行えば海外から日本への医薬品の輸入は抑制される<sup>25)</sup>。しかしながら、現状、製造に係るオペレーション・コストにおける日本の競争力は乏しく、税務コストも海外との格差が著しい。加えて、薬事法上全工程委託が認められていることもあり、海外企業は日本向けの製品の多くを海外で製造して日本に輸入している。近年販売額が急増している抗体医薬を中心とするバイオ医薬品の製造基盤が日本国内にほとんどないことも海外製造の大きな要因である。

次項（輸出に関する項）で少し詳しく述べるが、日本再興戦略、健康・医療戦略にも日本の医薬品製造環境に関する政策は記載されておらず、現状では環境改善が劇的に進む見通しはない。海外企業が既にグローバルな生産体制を確立させている中で日本国内の製造機能を拡大し、海外の製造機能を日本国内に移転させることは戦略的に取りえない選択であろう<sup>26)</sup>。

現状では世界で創出される医療用医薬品（新薬）の85%程度が海外発のものであり、当面の間はこの数値が大きく低下するとは考えにくい。ドラッグ・ラグの解消を進めて世界の新薬へのアクセスを高めていくことにより、日本国内で承認される医薬品に占める海外発新薬の構成比も高まり、日本国内の医療用医薬品市場に占める海外企業の構成比も経年的に上昇を続ける。国内の製造環境が劇的に改善されることがなければ、海外企業が日本向けの製品供給を海外製造に依存する傾向に変わりは無い。このように日本の医薬品輸入は今後も増加を続けていくものと考えられる。

#### ハードルが高い輸出拡大

日本の医薬品の輸出は今後どのように推移するであろうか。日本再興戦略や健康・医療戦略が目標に掲げる通り、日本の医薬品は貿易収支の改善（貿易統計上の輸入超過の解消）に向けて輸出を大きく拡大していくことができるのであろうか。

日本の医薬品の輸出が拡大するためには、海外市場における日本の製薬企業の売上高が増加すること、その上で海外向けの製品を日本で製造することが条件となる。その他には海外の製薬企業が日本を製造拠点として位置づけ、海外市場向けの製品の日本国内での製造規模を拡大しても日本からの医薬品の輸出は拡大する。

まず、現状の整理をしよう（表1）。海外の医薬品市場における日本の製薬企業の売上高は近年著しく増加した。製薬協加盟の上場製薬企業でみると2012年度の海外売上高は3兆3千億円となり、2004年度以降の8年間で1.8倍になっている。一方、貿易統計（通関ベース）の日本からの医薬品輸出額はほとんど横ばいで推移し、2009年以降はむしろ減少している。日本企業の海外売上高が増

25) 原薬を日本国内で調達し完成品までの一貫製造を行う場合が最も輸入額が小さくなる。日本での製造工程数が減少する（後工程のみになっていく）ほど輸入額は大きくなる。

26) 他の工業製品であれば日本企業が海外で製造した製品を日本に輸入する、いわゆる逆輸入が輸入の動向を左右する要因となる。しかし、日本向けの医薬品を海外で製造するためには、極めて要求水準の高い日本の品質基準に対応し得るグローバルな生産管理体制、品質保証体制を海外工場（自社工場、製造委託先）を含めて確立する必要がある。日本の製薬企業は日本国内で使用する医薬品の製造に関しては既に日本国内に強固な製造基盤を有しており、海外製造のリスクを冒してまで国内向け製造を海外に移転する動機は現時点では乏しい。このため、現状では日本の製薬企業の逆輸入の規模は非常に小さく、本稿では考慮していない。

表1 製薬企業の海外売上高と医薬品の生産額、輸出入額

(単位：億円)

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
日本企業 海外売上高	18,569	21,157	25,456	27,968	29,866	31,942	31,946	31,439	33,277
医薬品 生産額	61,212	63,907	64,381	64,522	66,201	68,196	67,791	69,874	-
医薬品 輸出額(通関ベース)	3,830	3,677	3,721	3,744	3,799	3,844	3,787	3,590	3,204
医薬品 輸入額(通関ベース)	7,692	9,060	9,912	10,784	11,424	13,286	15,226	17,250	19,407

(注) 海外売上高の対象とした日本企業は2013年3月現在製薬協に加盟する医薬品事業を主業とする東証一部上場企業27社。

(出所) 日本企業 海外売上高：日本製薬工業協会 会員企業決算状況  
 医薬品 生産額：厚生労働省 薬事工業生産動態統計(2012年は未公表)  
 医薬品 輸出額・輸入額：財務省 貿易統計

加する中で通関ベースの医薬品輸出額が横ばいに推移する原因は日本企業が海外向け製品を海外で製造していることにある。日本企業がM & Aによって海外展開を進めていることの影響もここに含まれるが、より本質的なことは自社オリジンの製品も海外で委託製造していることである。

それでは、今後日本の医薬品輸出はどうなるのであろうか。

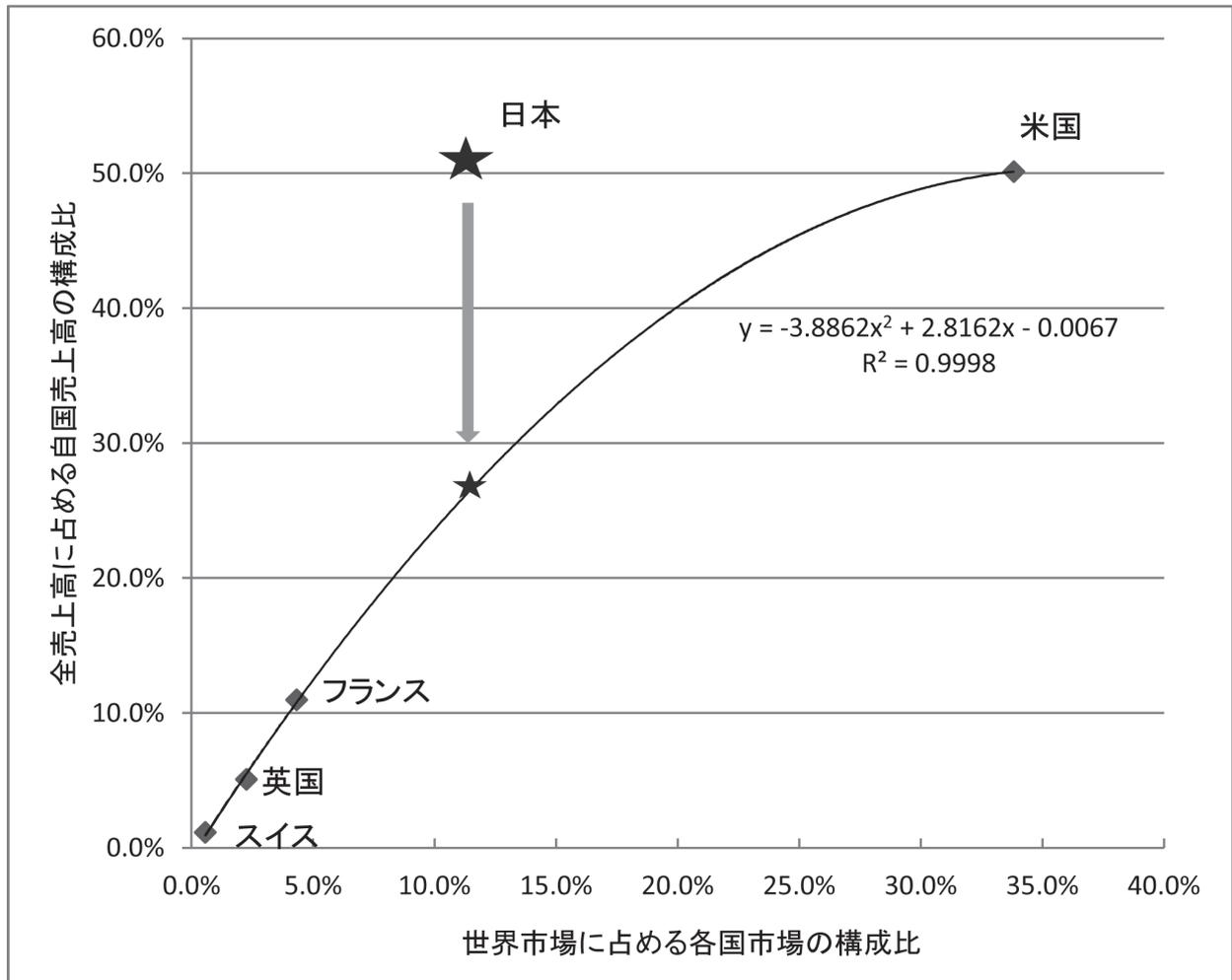
日本企業の海外売上高に関していえば、現状ははなはだ心許ない。低分子化合物のブロックバスターを中心に海外売上高は急速に拡大してきたものの、2009年以降は低迷している。幾つかのブロックバスターの米国での特許切れによる売上高減少を補いきれていないことが直接の原因ではあるが、中長期的により本質的な課題は日本の製薬企業の海外展開の不足である。新薬のビジネスモデルは、生活習慣病等の大規模疾患市場において大規模臨床試験の差別化データと大量のMRやTVCM等の巨額の販売費によってブロックバスターを生み出すモデルから、アンメット・メディカル・ニーズの高い細分化された多様な疾患領域に対して特徴のある専門性の高い薬剤を開発し、全世界に市場を拡大させていくモデルに変わりつつある。このような変化のなかで、海外市場に対する戦略も米国依存から世界の医薬品市場の構成

比に近いポートフォリオの構築へと転換が求められている。

しかしながら、日本の製薬企業はこのような市場ポートフォリオを実現し得るグローバルな販売ネットワークを構築できていない。多国籍製薬企業といわれる大手5社の日本企業<sup>27)</sup>といえどもこの点では充分とはいえない。大手5社は新興国も含めて世界50カ国以上に進出しているものの、海外売上高比率は49.1%(2012年度)にとどまる。世界の10%に過ぎない日本の医薬品市場で売上高の過半をあげているのであるから、大手5社といえどもいまだ日本市場への依存度が高い。このことは海外の多国籍製薬企業と比べてみればよく分かる。図6は世界医薬品売上高上位10社の多国籍製薬企業<sup>27)</sup>を国籍別に分けて、医薬品の世界市場に占める母国市場の構成比と企業の世界売上高に占める母国売上高の構成比の関係をみたものである(◆と近似曲線)。母国の市場規模と母国市場での売上構成比に一定の関係があることがわかる。この上に日本の大手5社のデータを重ねる(★大)。海外企業10社と比較して、母国の市場規模に比べて売上高に占める母国の割合が著しく高い。多項式で推計すると、海外企業並みの国際展開が実現した場合、日本企業の母国売上高の構成比は27%(★小)(海外売上高比率は73%)と推計される。

27) 日本企業大手5社：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  
 海外多国籍製薬企業10社：Sanofi、Roche、Novartis、Pfizer、Merck & Co.、Eli Lilly、Bristol-Myers Squibb、Johnson & Johnson、Glaxo SmithKline、AstraZeneca

図6 国籍別にみた多国籍製薬企業の海外進出度



出所：各企業の自国売上高の構成比 各社 Financial Report をもとに作成  
 各国の医薬品市場の世界シェア ©2013 IMS Health. IMS World Review をもとに作成（転写・複製禁止）

このように海外売上高比率50%でも世界標準の多国籍製薬企業とはいえない。

日本の製薬企業の海外売上高比率は売上高1,000億円以上5,000億円未満の企業では22.7%、1,000億円未満の企業では4.0%である。大手5社(49.1%)を含めても主要な日本の製薬企業の海外売上高比率はいまだ37.4%（2012年度）にとどまり、2007年度からわずか2.5ポイントしか上昇していない<sup>28)</sup>。この結果、海外市場における日本の製

薬企業の売上高の構成比は3%に満たない水準にとどまっている<sup>29)</sup>。日本発の新薬が世界の15%を占めることに照らせば、現状では日本の製薬企業は日本の高い創薬力を十分に生かすことができていないと言わざるを得ない<sup>30)</sup>。

今後も世界の新薬のうち15%程度を日本発の医薬品が占めるのであれば、日本企業の海外売上高の拡大の余地は十分にある。しかし、それが実現できるかどうかはグローバルな販売ネットワーク

28) 製薬協加盟東証一部上場企業27社

29) 医薬産業政策研究所。「医薬品市場における日本の製薬企業の存在感」政策研ニュース No.37（2013年11月）より作成。米国企業、欧州企業、日本企業の合計に占める構成比でも4%に満たない。

30) 世界の医療用医薬品市場のなかでブランド薬が占める割合は63%で、ジェネリック薬が25%、その他が12%を占める。このことを考慮しても同じである。（データの出所）The IMS Institute, “The Global Use of Medicines: Outlook Through 2016”

を構築できるかどうかにかかっている。海外での開発、販売の経験、ノウハウも人材も乏しい日本企業が自力で自前の海外販売拠点を構築し、グローバルのネットワークとして軌道に乗せるまでには長い年月を要するであろう。今後の海外進出を加速するには、自社販売拠点の整備とあわせてM&Aなどにより販売網を構築していくことが現実的である。残念ながら、日本企業の販売ネットワーク構築に向けた動きは決して活発であるとは言いがたい。近年、日本の製薬企業による海外製薬企業の買収が増加しており、その中には海外市場でのプレゼンス拡大を目的としたものもみられる<sup>31)</sup>。けれども、実際に目に見える形で海外販路の拡大や海外売上高の増加に繋がっているものは、武田薬品工業（Nycomed International Management GmbH）、大塚ホールディングス（Nutrition & Santé SAS）、第一三共（Ranbaxy Laboratories Limited）、大日本住友製薬（Sepracor Inc.）、塩野義製薬（Sciele Pharma, Inc.）、久光製薬（Noven Pharmaceuticals Inc.）、ゼリア新薬（Tillotts Pharma AG）など多くはない。日本の製薬企業の販売ネットワークは、日本の創薬力を十分に生かすレベルにはいまだ程遠い状況にある。

次に、日本国内の医薬品の製造環境をみてみよう。図7に医薬品製造を医薬品のライフサイクルに応じた三つのステージに分けて、各ステージにおける成功要因（競争力の源泉）と成功要因を中心に据えた製造方式を示した。

最初のステージは工業化と治験薬製造であり、最終的に求められる製品品質を創り込み、製品として完成させる「設計」の段階である。次が初期（成長期）の商用製造のステージであり、商用製造

のプロセスの中で小スケールから大量生産に至るまで設計通りの品質の実現を可能にする「最適化」の段階である。最後のステージは最適化された技術をもとに製品が量産される量産期（安定期）の商用製造である。

医薬品において、求められる品質・コスト・安定供給を高いレベルで実現するための本質的な成功要因は原薬・製剤の設計の完成度（原薬ではプロセス設計、製剤では処方設計）にある。通常、医薬品においては製品化（製造承認取得・発売）後に設計変更を行うことは一変申請期間や費用の面で価値の最大化に大きなマイナスとなるため、工業化・治験薬製造の段階での設計の完成度が重要となる。また、基礎研究開始から承認取得までに長期間を要する医療用医薬品では発売後の特許期間が限られることから、製品価値を最大化するためには上市までの期間を可能な限り短縮すること、そして上市後の市場動向に的確、迅速に対応して商機を逃さないことが重要である。つまり工業化・治験薬製造および初期の商用製造の段階ではスピードとフレキシビリティが重要な成功要因となる。最適化された技術に基づく量産期に入ると、技術確立後の品質が安定しやすいことからコストが成功要因となる。但し、汎用化されない高度技術や特殊技術を要する製品では安定供給の維持のための品質確保も重要である。

設計、最適化といった技術面での要請が極めて強い工業化・治験薬製造と初期商用製造の段階では、原薬・製剤ともに確かな技術を保有し迅速かつ柔軟な対応が可能である自社製造が基本となる。量産期に入ると製造面での成功要因に加えてグローバルな製品供給や税務対応を勘案した生産

図7 医薬品製造（原薬・製剤）の成功要因と製造方式

	工業化・治験薬製造	初期（成長期）商用製造	量産期（安定期）商用製造
成功要因	設計の完成度 スピード	スピード/フレキシビリティ	コスト (品質)
製造方式	自社製造	自社製造	外部製造委託 自社製造【高度技術・地域拠点・税務対応】

31) 医薬産業政策研究所。「医薬品市場における日本の製薬企業の存在感」政策研ニュース No.37 (2012年11月)



体制が求められる。原薬については外部への製造委託が基本となり、高度技術や特殊技術を要する製品や税務上の必要製造量の要請がある場合には自社製造で対応する。製剤に関しては高度技術や特殊技術を要する製品を除き、海外進出先の地域経済圏毎に集約した自社製造拠点を確保した上で外部への製造委託を行う。

現代の創薬では初期の段階から CMC 技術との融合、連携が不可欠である。そのため、日本の製薬企業では多くの場合工業化と治験薬製造を担う CMC 拠点は創薬研究拠点とともに国内に置かれている。また、円滑な技術移管や申請期間面のメリットを考慮すれば初期の商用製造は治験薬製造と同一サイトが有利である<sup>32)</sup>。このようなことから現在の日本の製薬企業では、最も高い付加価値を生み出す工業化・治験薬製造と初期商用製造は国内向け製品、海外向け製品ともに日本国内に維持されている。

これに対して量産期の商用製造では、海外向け製品において海外での委託製造が主体となっている(自社製造拠点での委託製造も含む)。薬効成分や投与量に市場毎の差がほとんどなく、輸送コストも僅少である医薬品では包装や表示にかかる現地の規制やニーズへの対応も包装拠点で可能であるため、原薬と製剤の製造は拠点を集約して行うことが合理的である。また、最適化された段階の技術は移転も比較的容易であり、海外委託先への技術移管や設備とのパッケージでの海外移転にあたって相手先に日本ほどの高度な技術水準や技術インフラを要しない。このため量産期の商用製造では、汎用化されない高度技術や特殊技術を要する製品(例えば、抗がん剤などの高生理活性化合物や特殊製剤など)を除けば、製造に係るコストが低廉な海外立地での製造委託が主体となる<sup>33)</sup>。

このようにみえてくると日本からの医薬品輸出を

拡大するためには海外向け製品の量産期の商用製造を日本国内で行うことが欠かせないことがわかる。しかし、日本再興戦略でも健康・医療戦略でもこのような輸出の拡大に資する医薬品製造の立地政策は論じられていない。日本企業は既に技術、コスト構造、市場に見合った分業体制をグローバルに構築して事業活動を行っている。事業戦略と経済合理性の面から最適であり技術的にも比較的容易であるからこそ選択している量産期の海外製造に対して、コスト構造の格差や経済圏毎の集約製造の利点を度外視して日本国内で実施するよう政策支援したところで効果はなく、またそのような支援を継続することも容易ではない。

以上のように、日本の製薬企業の海外展開の現状と日本における医薬品製造の立地政策のいずれの観点からも日本の医薬品の輸出拡大はハードルが高いと言わざるを得ない。

本格的な医薬品の輸出拡大を目指すのであれば、コスト構造等の日本の製造立地環境を抜本的に改革するとともに、日本企業の海外向け製造を賄えるだけの受託製造産業の基盤を整備する必要がある。けれども、日本経済が高付加価値経済への構造転換の実現を目指し、産業に対しても低価格競争から脱却して高付加価値競争に転換することが求められているなかで、日本国内を低コスト構造に転換してまで付加価値の低い製造を日本で担うことが本当に望ましいことなのか、そしてそのような政策が本当に実現可能なのか。日本の将来像を踏まえた対応が必要である。

むしろ本当に懸念されるのは現在日本国内に維持されている高付加価値製造の海外移転である。日本再興戦略に「いわゆる「マザー機能」としての研究開発・先端製造機能の国内維持・強化を図る。」と述べられている通り、高付加価値製造は日本の生命線である。知的財産権を伴う高付加価値

32) 日本では製剤において治験薬プラントでの安定性データで申請可能であるため、申請期間を考慮すれば初期商用のプラントは治験薬プラントと同一サイトが最適である。

33) 現在は、cGMP、EU-GMP に適合して海外向け製造が担える受託製造企業が日本国内に少ないことも海外立地のひとつの要因である。但し、海外向け製造に対応可能な製造受託企業の製造能力が増強されても、量産期の商用製造では低コストと地域毎の集約製造が求められる以上、現状では高度技術や特殊技術を要する一部の製品を除けば、海外への製造委託が主体となることに変わりはない。

製造の立地に関して決定的な影響を有する法人課税に関して、日本の高税率が維持されたままでは製造機能の空洞化にまでつながりかねない<sup>34)</sup>。その場合、輸出拡大どころか海外からの医薬品の逆輸入が拡大する懸念さえある。医薬品の輸出拡大の推進にあたっては、何を国内に残し、何を海外に出していくのか、十分な議論が必要であろう<sup>35) 36)</sup>。

#### おわりに

本稿では、日本の医薬品の輸入超過問題を正しく理解し、日本の医薬品の対外政策のあり方を考えるため、日本の医薬品の対外取引の構造や日本の製薬企業の事業構造、そして日本の創業の現状をみてきた。このような日本の医薬品を巡る現状に極めて大きな影響を与えているものは医薬品に係わるグローバリゼーションの進展である。

医薬品に係わるグローバリゼーションには製薬企業からみればふたつの意味がある。ひとつは医薬品市場のグローバルな広がりである。どの国でも自国の医療に必要とされる医薬品を全て自国で賄うことはできない。このため国民の生命と健康を最優先に考えるのであれば、海外で創出された新薬へのアクセスを高めることが不可欠である。研究開発に長い期間と巨額の投資を要し、成功確率も極めて低いという特性を有する医薬品では、開発者の利益を保護するとともに更なる新薬の創出を促すために一定期間の排他的独占権が認められるため、海外の新薬へのアクセスを高めるには

自国で承認するしかない。このように国境を越えて全ての患者に優れた医薬品を提供するという理想を実現するために、優れた医薬品と製薬企業に対して国が開かれていき、医薬品も医薬品市場もボーダレスとなっていく<sup>37)</sup>。製薬企業の使命を果たす場が全世界に広がるとともに、世界中の製薬企業が国際競争に巻き込まれていく。

いまひとつは「企業立地」という経営資源のグローバルな広がりである。一般に経営資源というとヒト、モノ、カネなどの有形資産と、技術、情報、知的財産などの無形資産を指す。企業が母国内にはほぼ限定された事業活動を行っている場合、あるいは、事業拠点が国内にとどまり製品やサービスを海外に輸出している場合には企業立地は動かし難い事業環境となる。ところが、企業が国境を越えて活動し事業拠点を世界のあらゆる地域に設置することができる時代には企業立地もまた世界中の国々が提供する事業環境のなかから選択可能な経営資源となる。企業は自らの保有する有形、無形の経営資源を最大に生かすことのできる立地を事業や機能ごとに選択してそこに拠点を設置し、それらをネットワーク化して有機的に繋ぎ合わせることによってグローバルな最適事業運営を実現する。

日本の製薬企業もまた好むと好まざるとにかかわらずグローバリゼーションに巻き込まれていく。日本の医薬品市場はたかだか世界の10%に過ぎず、そこが今まさに世界の製薬企業の熾烈な国

34) 医薬産業政策研究所。「日本の医薬品の輸入超過と創業の基盤整備の課題」リサーチペーパー・シリーズ No.58 (2013年4月)

35) 医療の国際化の一環として日本の医療をパッケージとして提供(輸出)するという考え方がある。病院(医療施設)、医療機器、人材、システム・ノウハウと技術をパッケージで輸出するという考え方そのものは理解できるが、各々の市場全体に広く供給され医師の選択の下に処方される医薬品には医療施設を中心としたパッケージ(の一部)という考え方はなじまない。基本的に医薬品は患者の治療のためにベストなものが医師の判断により選択され、提供されるのであって、特定の技術とそれを担う設備・機器や人材と一体として提供される再生医療や細胞治療を除けば、医療施設と医薬品(処方)がセットで輸出されるという状況は考えにくい。

36) 本稿では日本においてほとんど商用製造が行われていないバイオ医薬品の議論は割愛した。バイオ医薬品の製造においては低分子化合物に比較してより広範で高度な技術が必要とされ、更に治験薬製造施設以外での恒常的な商用製造が難しい。このため、日本国内の自社製造施設で治験薬製造を実施すれば商用製造も日本で実施される可能性が高く、逆に、治験薬製造が海外の自社拠点や受託製造企業で実施されれば商用製造も引き続き海外で実施される可能性が高い。現在、日本では次世代バイオ医薬品の製造技術やノウハウを蓄積し、品質やコスト面で競争力のある国産バイオ医薬品の開発・実用化を後押しする産官学連携のプロジェクトが進められている(経産省「次世代抗体医薬製造技術開発」)。将来の医薬品市場の成長ドライバーとなると考えられるバイオ医薬品に関しても、商用製造まで見据えた製造立地政策が期待される。

37) 知的財産権への対応も含むグローバルヘルスの問題に係わる議論はここでは割愛した。

際競争の場となりつつある。日本企業も海外の医薬品市場にアクセスすることなしに国際競争を勝ち抜くことは難しい。海外で医薬品を上市しようとすれば、多くの国では当該国内で開発を行って薬事承認を得なければならない。アフォーダビリティの観点から低コスト創薬を指向すれば、日本国内で製造するという選択肢を取ることは困難であろう。一方、日本から生まれる創薬の研究成果も世界の10%に満たない。新薬を継続的に生み出すためには世界の創薬資源にアクセスすることが不可欠である。日本にとどまり続け、日本で事業を完結することで国際競争を勝ち抜くことは考えられない。日本の製薬企業にも積極的に世界の医薬品市場の需要を取り込み、世界の経営資源を活用することが求められている<sup>38)</sup>。

一方、グローバル化のなかでの国の役割は、自国を世界中の優れた人材や企業が国境を越えて集結する創薬の場にするのである。ここでもまた熾烈な国際競争が待ち受けている。現在、基礎研究から開発、製造、上市に至るまでのバリュー・チェーンにおけるソフト、ハードの創薬インフラが整った創薬先進国といえる国は日本のほかに欧米に数えるほどしかない。いずれも自国の創薬の場としての国際競争力をいっそう高めて優れた人材と企業を集積させ、自国の健康、技術、経済への多大な貢献を勝ち取ろうとしている。米国の医薬品市場は世界の36%を占める巨大市場である<sup>39)</sup>。これに加えて圧倒的に豊富な研究資源と徹底した競争原理による高いダイナミズムを武器に米国は世界の研究者と製薬企業を惹き付けている。欧州も全体としてみれば世界の医薬品市場の28%を占めており、かつその半分を超える東欧市場は高い伸長率を維持している<sup>39)</sup>。また、EUや広

域クラスターとして創薬基盤の共同研究などに取り組み、創薬研究や製薬産業の集積を進めている。世界の医薬品市場に占める製薬企業の構成比をみても、欧州企業全体では既に米国企業を上回っている<sup>39)</sup>。まさに、米国と欧州は医薬品の世界における二大パワーとなっている。

これに対して、医薬品市場、新薬の構成比、基礎研究の論文数、製薬企業の売上高など、いずれの指標でみても日本の構成比は世界の10%程度に過ぎない。創薬環境をめぐる国際競争が今後ますます熾烈になる中で、排他的で偏狭な意味でのオールジャパンだけで米国や欧州に対抗しうるはずもない。もとより、日本の創薬の活性化や水準の向上に寄与し、健康、科学技術、経済に対して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。日本でこそ本当に世界から優れた人材と資本を呼び込むオープンな政策が求められている。

日本が世界に開かれた創薬先進国となり、そこに競争力のある製薬産業が根付くことは間違いなく日本と世界の安心、安全と豊かさに繋がる。日本には既に高いレベルの創薬基盤が整備されていることは事実である。これらを更に充実、発展させて世界に開かれた創薬先進国を実現する道が開かれている。しかし、それを実現するにはグローバルな創薬競争という高いハードルがあることも事実である。医薬品や医薬品産業におけるグローバル化の進展を踏まえて、日本の医薬品や医薬品産業の現在の姿を正しく理解し、過大な期待を抱かず、かといって過小な評価にも陥らず、大胆でありながら地に足のついた政策を実施することが期待される。

38) 最近、日本の製薬企業の規模が小さいことが課題であるという意見があるが、規模自体は本質的な問題ではなく、規模が拡大さえすれば国際競争力が高まるわけではない。国際競争力を高めるために不可欠な要素は創薬力と販売力である。グローバルな大競争時代にあって、創薬の源泉は世界中に存在するライフサイエンスの成果や創薬シーズであり、これらに対して広くアクセスできるネットワークの構築が創薬力のカギを握る。同様に収益の源泉も世界中に散在する顧客（患者）であり、世界の市場で新薬を開発・販売できる体制の構築が収益力のカギを握る。このような創薬と販売のネットワークを高めることに役立つ規模拡大では、徒に事業効率、経営効率が低下するばかりである。日本企業同士の合併や買収ではとりわけこの点に留意する必要がある。

39) IMS World Review をもとに作成

## 患者の声を新薬開発に活かす — Patient-Focused Drug Development —

医薬産業政策研究所 首席研究員 小林和道

政策研ニュースNo.37、38では、健康関連QOL、中でも患者による直接評価である Patient Reported Outcome (PRO) を取り上げ、解説および現状分析を行った。今回のニュースでは、PRO のような評価基準に留まらず、新薬の開発ステージにおいて患者の声を活用する取り組みに注目した。患者の声を新薬開発に活用しようとする動きは、以前から欧米を中心に見られていたが、近年、特に国家レベルでのシステマチックな取り組みが進んできた。今回、患者の声を新薬に活用するための検討が発展になっている 2つの活動、ひとつは、Public Private Partnership (PPP: 官民連携組織) を活用した評価基準作成への患者の参画、もうひとつは、患者説明用文書に患者（団体）の評価を取り入れる制度を取り上げ、欧米における現状を解説した上で、日本における今後の展望について、考察を加えた。

### 米国における臨床評価の疾患別基準作成への患者の参画

患者の声を米国 FDA の活動に反映させる取り組みとして、FDAはこれまでも、がんなど個別の医薬品の審査過程、主に公聴会（Advisory Committee Meeting）の場で患者代表の意見を求めるなど、患者や介護者からのインプットを得る努力をしてきた。更に、2012年に制定された FDA Safety and Innovation Act (FDASIA) 及び処方箋薬ユーザーフィー法最新版 (PDUFA V) では、FDAに対し、新薬評価に対する患者の更なる組織

的関与を求めた<sup>1)</sup>。これに対しFDAは、医薬品開発のあらゆる場面で、患者の声を求めるための仕組みが必要と考え、Patient-Focused Drug Development Initiative と称する一連の施策を進めている。この背景には、最近の臨床評価において、評価基準に Patient Reported Outcome (PRO) を組み込む機会が増加しており、Quality of Life (QOL) や痛みなどの臨床症状の緩解を対象とした臨床試験、あるいは添付文書に患者のサイドに立った新薬の特長を記載するために、患者の声を活用した評価の妥当性が必要となっていることも大きく関与している。具体的には、FDAはイニシアチブ中のコミットメントとして、特定の疾患について、向こう5年間で20回以上の Public Meeting を行い、患者からのインプットを求める場を作ることを宣言し、本年4月には第一回を開催した。また、現在、2013年から2015年の Meeting で対象となる16疾患がすでに指定されている（表1）。

また、FDAは、Critical Path Institute (C-Path: 2005年の FDA Critical Path Initiative に基づき革新的新薬開発活性化を目指し設立されたNPO) と共同で、「PRO コンソーシアム」を立ち上げ、臨床開発に利用可能な PRO 評価のコンセンサス作りを進めている。現在のところ、喘息、アルツハイマー、うつ、機能性消化不良、過敏性腸症候群 (IBS)、非小細胞肺癌、リウマチの7疾患についてのワーキンググループが、疾患毎に PRO を中心とした評価基準を検討している<sup>2)</sup>。

1) FDA ホームページ「PDUFA Reauthorization Performance Goals and Procedures Fiscal Years 2013 Through 2017」参照  
2) C-Path ホームページ：4th Annual PRO Consortium Workshop, Apr 24-25, 2013発表資料および FDA ホームページ FDA Report “The Voice of the Patient” Sep. 2013発表資料参照

表1 米国FDAにてイニシアチブのコミットメントとして指定された16疾患

FY 2013	① Chronic fatigue syndrome (CFS: 慢性疲労症候群)、② HIV (エイズ)、③ Lung cancer (肺癌)、④ Narcolepsy (ナルコレプシー)
FY 2014	⑤ Breast cancer (乳癌)、⑥ Neurological manifestations of inborn errors of metabolism (先天性代謝異常に伴う神経症状)、⑦ Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF: 特発性肺線維症)、⑧ Fibromyalgia (線維筋痛症)、⑨ Hemophilia A, Hemophilia B, von Willebrand disease, and other heritable bleeding disorders (血友病及びその他の遺伝性血液疾患)、⑩ Sickle cell disease (鎌状赤血球症)、⑪ Pulmonary arterial hypertension (PAH: 肺動脈性肺高血圧症)
FY 2015	⑫ Irritable bowel syndrome, Gastroparesis, and Gastroesophageal reflux disease (IBS: 過敏性腸症候群、GERD: 胃食道逆流症など)、⑬ Parkinson's disease and Huntington's disease (パーキンソン病、ハンチントン病)、⑭ Female sexual dysfunction (女性性機能不全)、⑮ Chronic Chagas disease (慢性シャーガス病)、⑯ Alpha-1 antitrypsin deficiency (α1-アンチトリプシン欠損症)

出所: Federal Register/Vol. 78, No. 70/Thursday, April 11, 2013/Notices

### 臨床評価の疾患別基準作成への患者参画 (欧州)

患者の直接評価 (PRO) を疾患別臨床評価基準の中に取り入れる動きは近年広がりをみせつつあり、欧州 EMA でも、最近最終化された、あるいは検討中の臨床評価ガイドライン (コンセプトペーパーも含む) の中に、患者による直接評価に言及したガイドラインがみられるようになった。その一覧は表2に示すとおりである。

欧米いずれのガイドラインの検討でも、PROを必ずしも主要な判定項目 (Primary Endpoint) と

位置付けているわけではなく、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、同時に副次評価としてPROも検討するといった内容を含んだガイドラインも多く含まれている。これらは、承認の可否に直接影響するようなアウトカムにはなるとは限らないが、上市後、医療現場に提供できる情報の幅が広がり、必要なニーズを持った患者に薬剤を提供する手助けになると期待される。

欧州においても米国と同様、臨床評価基準作成のための情報の収集や検討が、EUと欧州製薬協会で共同出資した Innovative Medicine Initiatives (IMI) にて行われ、その結果はその後の行政活動にも活かしていくという産官学連携プロセスが出来上がっている。更にIMIは2012年欧州で設立された European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI) と共同で、Patient Focus Meeting を行い、新薬開発に患者の声を反映させる活動を一層加速している<sup>3)</sup>。

なお、欧州EMAと米国FDAは2009年7月に、共同で科学的アドバイスをを行う制度の基本方針を合意、いわゆるParallel Scientific Advice Programをスタートさせた<sup>4)</sup>。この制度の中で、新たなツールを用いた臨床評価に対して、同じ資料を提出し

表2 PROに言及したEMAガイドライン

評価基準が合意・最終化された疾患	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 胃食道逆流症 (GERD) 尿失禁 抗がん剤全般
評価基準合意に向け検討中の疾患	過敏性腸症候群 (IBS) ループス腎炎・SLE 筋ジストロフィー 慢性先天性血小板減少症 疼痛 喘息 痛風 慢性便秘

出所: EMA ホームページの "Clinical efficacy and safety guidelines" の中から本文中にPROについて言及されたものを抽出。

3) IMI Patient Focus Meeting (June 12, 2013) でのJan Geissler氏 (EUPATI Director) の発表資料参照 (Slideshare net: EUPATI)

4) General Principles: EMA-FDA Parallel Scientific Advice: July 22, 2009

て欧州と米国で同時にコンセンサスを得る道が開かれた。このアドバイスを申請できるのは企業だけではなく、前述したような Critical Path Institute (C-Path) が主催するコンソーシアムで検討した新規評価ツールの申請も可能であり、今後、新規 PRO の開発への利用に対して、企業のみならずコンソーシアムに対する Parallel Scientific Advice が利用されるものと思われる<sup>5)</sup>。

#### 患者に事前評価される患者用添付文書 (Package Leaflet : PL)

日米欧のいずれの地域であっても、医師より患者に直接手渡される患者向け説明文書が存在していることは共通している。しかし、そのコンセプト、位置づけ、作成方針などそれぞれの地域で異なっている。たとえば、欧州における Package Leaflet (PL) あるいは Patient Information Leaflet (PIL) と言われる患者用添付文書については、日米と異なり、リスクの程度に係わらず全ての医薬品について準備する必要があるばかりではなく、ターゲットとなる患者層による User Test を実施し、その詳細を申請時添付するよう求めている<sup>6)</sup>。User Test を実施するにあたり、新薬開発の比較的早い時期より、対象患者により有効に確実に情報を伝えるため Leaflet 案が何度も繰り返し検討される。このような “Readability” の確保は、患者用文書のみならず、音声や Web による説明、臨床試験情報の提供等においても利用され、結果的にこのような活動を通じて開発期間中から患者の声を聞き、結果的に、これが患者の声を開発に反映させていくことにつながっている。

なお、日米欧の患者用説明文書に対する考え方やアプローチを比較するため、それぞれの患者用説明文書の概略・特色を参考として文末に示した。

#### 患者に焦点を当てた臨床評価 — 今後の展望 —

インターネットなどの発展により、患者やその家族が様々な医療あるいは新薬の情報を比較的容易に手に入れることができるようになった。現状において、患者視点という側面がより重要になってきており、これをどのように新薬開発に活かすかは大変重要になってくる。

特に、1) 新薬の新たな臨床評価基準を作成する上で患者からのインプットを得るということ、2) 将来的に患者に提供される文書を早期から患者視点で評価してそれを開発にも活かしていくこと、が重要なポイントとなると考えられる。前者としては、疾患によっては患者視点を有効に反映できる臨床アウトカム評価がより重要視されることを明確に示す場面が増えており、欧米において積極的に進められている。また、後者としては、欧州でターゲットとなる患者層と新薬開発企業の早期からの Interaction が User Test といった形で促進される仕組みができています。

また、医薬品開発の新しいツールの標準化基準を整備することは、米国、欧州いずれも重要な課題であると認識されている。FDAは、2010年、新たに臨床に関連したバイオマーカーや臨床アウトカム評価を導入した際の審査への受け入れに関する考え方を示したガイダンス案<sup>7)</sup>を発出している。2009年12月に出された Patient Reported Outcome Guidance と併用することで、疾患や症状毎に新たな臨床評価基準 (New Clinical Outcome Assessment Tools) の開発が、今後促進していくことが期待される。一方、新たな臨床評価基準の開発という点では、EMAは2009年、FDAより先にガイダンス<sup>8)</sup>を出し、新たな評価方法の当局との合意プロセスを文書化している。

現在も FDA と EMA は、新規 PRO ツール開発

5) 本年7月、C-Path コンソーシアムの一つである CAMD が、軽度・中等度アルツハイマー患者の臨床試験デザインのための新規シミュレーションツールの受け入れをFDA、EMAに求め、両者から受け入れ可能な意見をj得ているが、この際はParallel Scientific Adviceを使わず、ほぼ同時に別々に評価されており、この事実からParallel Scientific Adviceが現時点ではそれほど有効に利用できる状況になく、課題も多いことが示唆される。

6) EMA “Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use” Revision 1, Jun 12, 2009

7) FDA “Draft Guidance for Industry : Qualification Process for Drug Development Tools”, Oct 2010

8) EMA “Qualification of Novel Methodologies for Drug Development : Guidance to Applicants” Jan 22, 2009

など新たな評価方法（Clinical Outcome Assessment：COA）を標準化するための検討を共同で進めている。その過程において、彼らは成功のためのキーポイントとして、Public Private Partnership（PPP：官民連携組織）を利用した協力体制の重要性をあげている。すなわち、FDAとC-Path、EMAとIMIといったコラボレーションが、単一の企業や個別のNPO、規制当局だけではなかなか進まなかった作業を進め、広くコンセンサスを求めていく有効な手段として、規制当局が戦略的に利用しているものと考えられる（図1）。その仕組みの中にはアカデミアも組み入れられており、これによって、産官学の枠組みを持ったコンソーシアムが形成され、機能している。こういった流れの中、IMIとC-PathのJoint Forumの中で、FDAより世界的なPPP活動のMappingを行い共有のプラットフォームを作るといった国際提案があったことは注目に値する<sup>9)</sup>。

更に、C-PathとIMIは2011年6月、共有のミッションを協力して果たしていくための覚書（Memory of Understandings）を締結し、第一回のJoint Meetingを本年3月に実施している<sup>10)</sup>。

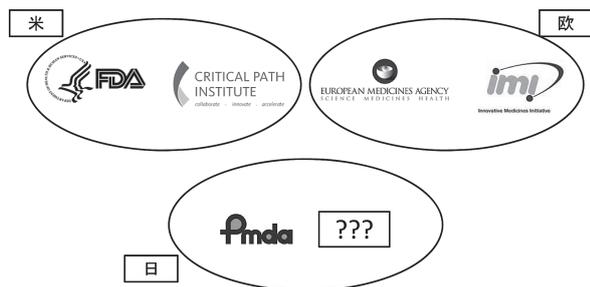
PPPを活用した国際的なコラボレーションは、今話題となっている日本版NIH構想を有効に進める上においても我が国が学ぶことが多いものと考え

える<sup>11)</sup>。

Patient Focused Drug Development や新規PRO開発に対して日本が臨むべき方策はどのようなものがあるだろうか？既に、日本からも、個別の企業によってはPRO開発の国際的な動きに参画している企業がある。PROコンソーシアムには、日本より、武田、第一三共、エーザイが参加しており、他のコンソーシアムを含めると現状でも多くの日本企業が何らかのコンソーシアムに参画していることになる。米国のコンソーシアムはFDAが重要な位置を占めているばかりではなく、米国以外の地域からの参加にも広く門戸を開いており、このようなアプローチが結果的に、あらゆる地域の意見を取り入れて米国が国際的主導権を握ることに貢献していると考えられる。現状では、一部の個別の日本企業がFDAの考え方を取り入れ、今後の企業活動に活かしていくことはできるかもしれないが、日本の産業活動全体あるいは新薬開発活動にとっては、欧米の後塵を拝することが危惧される。更に、日本の患者にとっては「日本語」環境での自己評価は当然であり、国際版と日本語版による結果の等価性は、国際化した臨床評価の中では不可欠になるが、この環境整備を進めるには、個別の企業では十分対応できないものと考えられる。

以上のことから、日本の環境に即した独自のPPPと協力して、産官学から国際的コンソーシアムに参画し、日本のプレゼンスを高めると同時に、日本の言語や文化に則したPRO開発の理解を求めるなどの方策が早急に必要であるとする。気づけば日本が欧米から取り残されている、という事態を避けるためには、企業や大学を超えた組織的な対応が望まれる。

図1 日米欧の規制当局とPPP



9) How FDA Promotes Partnerships to Accelerate Medical Product Development : IMI and C-Path Joint Forum “Collaborating for Cures” Mar 2013

10) Critical Path Institute and Innovative Medicines Initiative Announce : Formal Collaboration (MOU), June 14, 2011

11) 本年3月に開催されたIMI and C-Path Joint Forumのテーマは“Collaboration for Cures – Leveraging Global Public Private Partnerships to Accelerate Medical Product Development –”であり、本Forumを通じてFDA、EMAから、PPPを有効に活用することの重要性、期待が述べられている。日本においても、世界の行政が受け入れ可能なNew Development Toolsを開発するため、IMIやC-Pathに対応した仕組みが必要であろう。

〈参 考〉 米国・英国・日本の患者用説明文書

米国：Medication Guide（別名Patient Labeling）はFDAの規定した医薬品について作成が要求され、FDAが内容を評価するという意味で、日本の患者向医薬品ガイドは大変よく似た位置づけである。Medication Guideは、重篤な副作用の防止に加えて、患者自身の意思決定を左右するようなリスクを有する、服薬遵守が効果に大きな影響を及ぼすといった条件に合致した製品が指定される。Medication GuideにはREMS（Risk Evaluation Mitigation Strategies：医薬品リスク評価・緩和戦略）の一部として提出される場合もある。Patient Package Insertは以前FDAが処方薬全般に求めようとしたが断念。現在ではホルモン剤・経口避妊薬などのみで求められる。CMIは薬局で薬剤と共に患者に渡す説明文書で、民間情報関連企業（Information Venders）により添付文書を参考に作成され薬局に提供される。FDAは複雑で統一化されていない患者用文書を統一すべくPatient Medication Information（PMI）という新たな患者提供文書のあり方を模索中（欧州もこの統一様式に興味を示している）。

欧州：SmPCに沿って作成される患者用説明文書は、Package Leaflet（PL）と呼ばれるが、英国などではPatient Information Leaflet（PIL）という呼び方も同義で使用される。他の国と異なり、欧州では全ての承認品目についてPackage Leafletが必要となる。患者説明用文書としてユーザーにとって読みやすく、理解できるものになっているかといったReadabilityを確保する試験が要求される。Patient Alert CardはSmPCやPILに示された内容のうち、患者のリスクや症状に関わる部分をカード形式で提供し、常に携帯してもらうためのツールで、Risk Management Plan（RMP）の中で、Cardに記載する内容が示される。

日本：患者向医薬品ガイドは、重篤な副作用の早期発見等を促すため、患者自身への注意喚起が必要と考えられる医薬品（作成対象医薬品）について作成される。作成対象医薬品は審査当局により指定され（最近ではRMP内に記載）、添付文書毎に作成される。くすりのしおり®は、くすり適正使用協議会（RAD-AR）の会員企業（19社）及びその主旨に賛同した企業が基本フォーマットに従い作成するものであり、一定基準に従って作成対象となる医薬品が指定されているものではない。くすりのしおり®は、医療提供者が患者に説明し同意を取る際の文書として利用されることを目的に作成される「服薬説明指導書」の意味合いが強く、添付文書が規格や効能等で一括表示されているものについても規格毎、場合によっては効能毎に作成される。

添付文書、患者用文書の日米欧比較

	米国	欧州	日本
医療関係者向け文書	Labeling（セクションの一つとして、Patient Counseling Informationが要求される）	Summary of Product Characteristics（SmPC）	添付文書
患者向け説明文書	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Medication Guide</li> <li>✓ Patient Package Insert</li> <li>✓ Consumer Medication Information（CMI）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Package Leaflet（PL）／ Patient Information Leaflet（PIL）</li> <li>✓ Patient Alert Card</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 患者向医薬品ガイド</li> <li>✓ くすりのしおり®</li> </ul>



## 治験、臨床研究に関する医師へのトレーニング

医薬産業政策研究所 主任研究員 源田浩一

治験や臨床研究が適正に実施されるために、メインプレーヤーである医師のトレーニングは重要である。政策研ニュース<sup>1)</sup>において、3年間で5試験以上の治験を実施している日本の医師100人のうち、73人はGCPトレーニングを受講したことがないと報告した。更に73人中56人(77%)は「これまでにトレーニングを受ける機会がなかった」と回答している。

医師が治験や臨床研究を実施する上で習得しておかなければいけない知識やスキルがある。具体的には医療倫理、GCPや臨床研究に関する倫理指針（以後、臨床研究倫理指針）等の規制、リサーチリテラシー<sup>2)</sup>、利益相反、疾患領域の専門知識などである。本稿ではGCPと臨床研究倫理指針のように倫理面、科学面を中心とした基礎となるトレーニングプログラムを医師へ提供できているのかを調査し、どうすれば充実したトレーニングプログラムを、効率よく医師へ提供できるのかを考察した。

### 大学病院によるトレーニング

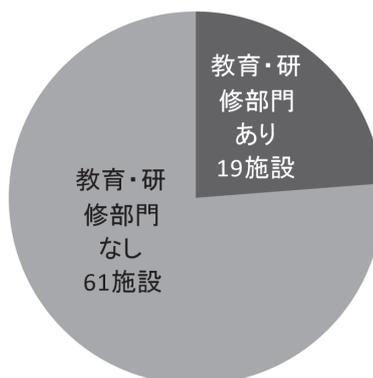
大学病院は教育、臨床、研究の3つの大きな役割を担っており、まさに治験や臨床研究を実施する医師を育成すべき代表的な医療機関と言える。そこで医学部に隣接する80の大学病院（いわゆる本院）の治験や臨床研究の推進、管理部門（治験

管理室、臨床研究支援センターなど）が行っている組織や活動について調査した<sup>3)</sup>。

医師へのトレーニングを継続して行っていくためには、それを主たる業務とする組織が明確化されていなければ困難ではないかと考えた。そこで、まずは治験または臨床研究の教育・研修部門（部門名、または業務内容に教育や研修を標榜している組織）がどれくらいあるのかを調査した。

80施設中19施設（24%）で教育・研修のための組織が確認された（図1）。19施設のうち、早期・探索的臨床試験拠点と臨床研究中核病院で合わせ

図1 治験や臨床研究に関する教育・研修部門の有無



注：UMIN（大学病院医療情報ネットワーク）のHPにある大学病院のうち、80の本院を対象とした（<https://endai.umin.ac.jp/cgi-open-bin/hanyou/table/listout.cgi?parm=UHOSP>）

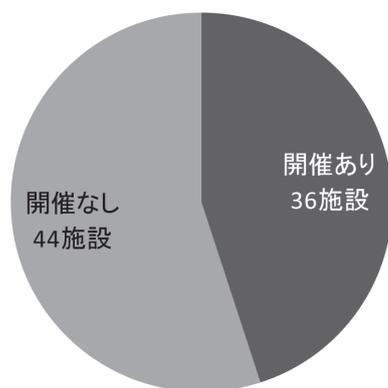
出所：各大学の治験や臨床研究の推進、管理部門のHPより

- 1) 医薬産業政策研究所。「医師の治験への取り組みに対する現状調査」政策研ニュース No.38（2013年3月）
- 2) 林らはリサーチリテラシーのことを「調査をはじめ、研究を遂行するために必要な基礎的能力」と表現している。林 創ら、「リサーチリテラシーの育成による批判的思考制度の向上」京都大学高等教育研究第18号（2012）
- 3) HPによる調査のため、例えば研修やセミナーの開催がHPに反映されていない場合など、実際の数より少なくなっている可能性がある。

て10施設を占めていた。これらの施設に求められる要件の一つに「関係者の教育」が挙げられており、それを効率的に実行するため組織化しているものだと思われる。

実際に医師へ治験や臨床研究に関するトレーニングを提供する場の一つとして、医師が所属する施設でのセミナー開催が考えられる。そこで治験や臨床研究に関するセミナーを開催している施設を調査したところ、80施設中36施設（45%）でセミナーを開催していた（図2）。開催頻度は1年に数回開催している施設から、1年に1回、施設によってはここ1、2年開催していない施設も見受けられた。セミナーの内容としてはGCPや臨床研究倫理指針、医療倫理、利益相反、生物統計、データマネジメント、試験デザインやプロトコールの作り方などであった。

図2 治験や臨床研究に関するセミナー開催の有無



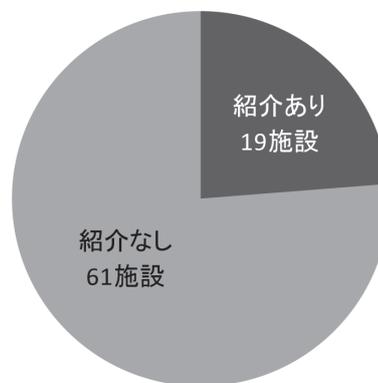
注：図1に同じ  
出所：図1に同じ

セミナーに参加出来なかった医師に対して、録画したビデオやDVDを貸し出している施設もあり、また多忙な医師にとって都合のいい時にトレーニングを受けることができる e-learning 教材を提供している場合もある。e-learning 教材の紹介をしている施設を調査したところ、80施設中19施設（24%）で紹介されていた（図3）。

紹介されている e-learning 教材は「ICR 臨床研究入門<sup>4)</sup>」と「臨床試験のための e-Training center<sup>5)</sup>」が大半を占めていた。その他 e-learning 教材を独自で開発した大学病院も3施設あった。ただし紹介されている施設の中でも、e-learning 教材のリンク先だけが掲載されていたり、目につきにくい場所に掲載がなされている施設もあり、十分な案内や説明などの対処が必要と思われる。

また1つの大学病院内にとどまらず、2つの大学で連携した人材育成の取り組みも行われている。琉球大学では平成20年の「多極連携型専門医・臨床研究医育成事業」（文部科学省）を契機として、京都大学<sup>6)</sup>や東京慈恵会医科大学<sup>7)</sup>と連携して、医師だけでなくコメディカルも対象としたシンポジウムやワークショップを開催している。このような複数の大学による活動が広がれば、医師により多くのトレーニング機会を提供することができるものと思われる。

図3 治験や臨床研究に関する e-learning 教材の紹介



注：図1に同じ  
出所：図1に同じ

#### 製薬企業によるトレーニング

医薬品の臨床試験の実施の基準であるGCPの第42条では、治験責任医師は治験を適正に行うことができる十分な教育及び訓練を受けていることや、GCPを熟知して遵守することが求められている。

4) ICR 臨床研究入門 (<http://www.icrweb.jp/>)

5) 臨床試験のための e-Training center (<https://etrain.jmacct.med.or.jp/>)

6) 森本 剛、「臨床研究者育成の教育プログラム」、臨床薬理、42 (4)、295-296、2011

7) 第5回 琉球大学・東京慈恵会医科大学 臨床研究ワークショップ (2013年3月8、9日)

国内企業の企業主導治験においてはその実施に先立って、幾つかの製薬企業は治験責任医師や治験担当医師に対しGCPトレーニングの受講を必須としている。ただし、その度合いは企業によって異なる。一例として、ある外国企業は e-learning の受講を必須として認定証を発行している。また、別の外国企業は、治験開始前の全体研究会や個別のミーティングでGCPトレーニングを行い、受講記録を残すなどトレーニングの記録を重視し、それ無しでは治験の実施を不可としている。それに対して、国内企業はその記録さえ求めているのが実状のようであり<sup>8)</sup>、トレーニング受講に対する要求は国内企業より外国企業のほうが強い傾向がある。

他方で革新的な新薬を開発するため、会社間を超えて、迅速かつ簡易化されたプロセスを開発することを目的として、2011年9月に欧米企業10社で非営利組織「トランスセレート・バイオフィーマ<sup>9)</sup>」が設立された。その活動内容の中で優先順位の高い5つのプロジェクトの1つに“GCP ト

レーニング要件項目の共有化”があげられている。2013年9月時点で参加企業は17社に増加しており、国内企業ではアステラス製薬だけが唯一参加している。今後、その他の日本企業が加わるのか、また日本国内での治験に適用していくのかが注目される。

### 主要 e-learning 教材の概要

大学病院によるトレーニングで記した通り、幾つかの e-learning 教材が開発されている。以下に、それらの教材の特徴を概観してみたい(表1)。

#### ICR 臨床研究入門<sup>4)</sup>

ユーザー登録をすれば、誰でも無料で利用できる(ユーザー数24,650名、2013.9.27時点)。

臨床研究教育プログラムの作成と普及を目的として、2005年から国立がんセンターの有志がスタッフ向け教育コースとして活動を開始し、2006年からは厚生労働科学研究費補助金により活動を続けている。

表1 主要 e-learning 教材の概要

e-learning 教材	提供元	特徴
ICR 臨床研究入門	国立がん研究センター	主に臨床研究の研究者、その他臨床試験に関与する人、一般の人までも対象としている。
臨床試験のための e-Training center	日本医師会治験促進センター	主に治験に関与する医療関係者、製薬企業の関係者を対象としている。
CITI Japan プログラム	CITI Japan	研究倫理を中心に、研究者の行動規範に重きをおいたプログラムである。米国で作られた教材がもとになっており、米国GCPも教材の一部となっている。
GCP概説(ミネソタ大学 e-ラーニング教材)	慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター	慶應義塾大学とミネソタ大学との共同制作であり、日本語版と英語版(Original)がある。慶應義塾大学関係者以外でも受講することができる。

出所：各ホームページをもとに作成(2013年9月現在)。

8) 佐々木俊一、「国際共同治験の経験から 日本と欧米の違いについて」P16、第12回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議(2012年9月)：<http://www.c-linkage.co.jp/crc12/data/prc/ls5-2.pdf>

9) トランスセレート・バイオフィーマ：<http://transceleratebiopharmainc.com/>  
現在の参加企業は次の17社である。

Abbvie, Astellas, AstraZeneca, Biogen idec, Boehringer-Ingelheim, Braeburn, Bristro-Myers Squibb, Cubist, EMD Serono, Forest Laboratories, Glaxo SmithKline, Johnson & Johnson, Lilly, ONYX, Pfizer, Roche, Sanofi

臨床研究を実施する医学研究者だけではなく、それを支援するCRC (Clinical Research Coordinator) をはじめとする臨床研究専門職、倫理審査委員会の委員や倫理審査委員会事務局、更には臨床研究に興味のある一般の人を対象に必要な知識を提供している。また、臨床研究倫理指針に規定された教育義務に対応するコースも用意されている。それぞれのコースを修了すると修了証書が発行されるようになっており、web で受講できる「臨床研究の基礎知識講座」の修了証書取得を、臨床研究の実施前に求めている大学病院もある。

#### 臨床試験のための e-Training center<sup>5)</sup>

ユーザー登録をすれば、誰でも無料で利用できる (ユーザー数 16,000名、2013.8.1 時点)。

「新たな治験活性化5か年計画」の重点的取組事項のひとつとして「治験・臨床研究を実施する人材の育成と確保」が挙げられたことを受け、日本医師会治験促進センターが臨床試験に携わる人達の更なる質の向上・維持を目的に、インターネットを利用した学習の場として、2008年から提供している。

学習機能としては、多肢選択形式の設問が1,600問以上公開されている。カテゴリやキーワード等で分類されており、ユーザーの目的やレベルに合わせて選択しながら学習することも出来る。学習履歴も残り、成績証明書の発行も可能である。

#### CITI Japan プログラム<sup>10)</sup>

研究機関に属している研究者、大学院生、教員、事務職員等であれば、平成28年度まで無料で受講できる<sup>11)</sup>。

医学部教員等を中心とした日本 (CITI JAPAN PROGRAM) および米国 (CITI: Collaborative Institutional Training Initiative) の2つのNPO団

体が協力して作成する、科学研究および医学教育のための e-learning 教材である。

「いかに上質で効率のよい倫理学習の機会を臨床研究者に提供するか」をテーマとして、2000年4月、米国の10大学病院等からの篤志家により結成されたのがCITIであり、当初より e-learning 教材の作成と配信を手掛けていた。現在、CITI教材利用者数は111万人を超え、政府機関・大学病院を含む米国内の大多数の施設で採用されている。最近では、米国と共同研究を行う中南米はもとより、欧州、一部のイスラム圏、仏教圏諸国、ならびに、中国でもCITIは利用され、2008年、WHOの生命倫理学教育機関として認定されている<sup>12)</sup>。CITI Japan プログラムは今後の国際基準となる可能性があると思われる。

#### GCP 概説: ミネソタ大学 e-learning 教材<sup>13)</sup>

誰でも無料で受講でき、ユーザー登録をすれば修了証の発行も可能である。

慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンターの企画・運営で、治験や臨床研究に携わる医師・研究者、治験や臨床研究を依頼ないしサポートするスポンサーや企業の担当者、またこうした研究に関心を持っている一般の人を対象に、e-learning による教育機会を2010年より提供している。

#### まとめ

大学病院における医師への治験に関する教育・研修部門の存在、セミナーの内容・開催頻度、e-learning 教材などについて調査した。一部の大学病院では教育・研修部門があって定期的にセミナーを開催し、e-learning教材も利用されており、治験や臨床研究の基礎となる部分についてのトレーニングプログラムを医師へ提供できていると

10) CITI Japan プログラム (<http://www.jusmec.org/defaultjapan.asp?language=japanese>)

11) 研究者育成の為の行動規範教育の標準化と教育システムの全国展開 (代表校: 信州大学) は、文部科学省「大学間連携共同教育推進事業」の採択事業であるため平成28年度までは無料で受講できる。特定の機関に所属していない個人、企業や病院、学会などに所属している人は有料で受講が可能である。

12) CITI の歴史: <http://www.jusmec.org/citijapan.asp?language=japanese>

13) GCP 概説 ([http://www.ccr.med.keio.ac.jp/ccr\\_1/index.html](http://www.ccr.med.keio.ac.jp/ccr_1/index.html))

思われた。

しかしながら、日本の平均的な大学病院という枠組みで捉えると、必ずしも十分とはいえない状態にあると思われる。トレーニングに必要なツールやノウハウは十分なものがあるが、それを有効活用できていないのが現状である。その部分を克服すれば大学病院の医師に対しては十分なトレーニングプログラムを提供できるようになると考える。組織もマンパワーも未整備な大学病院が、定期的かつ内容のあるセミナーを開催していくのは難しい。複数の大学等の教育・研修担当者でトレーニングプログラムの情報交換や、講師の相互派遣を行う方策が考えられないだろうか。例えば、早

期・探索臨床試験拠点病院や臨床研究中核病院がメンバーとなっている治験中核病院・拠点医療機関等協議会で教育・研修のグループを立ち上げることは一つの対応策となり得ると考える。

製薬企業の提供するトレーニングについては、それぞれのニーズに応じたものを実施しているが、内容の充実したトレーニングプログラムを効率よく医師へ提供するためには、トランスセレート・バイオフーマ<sup>9)</sup>の活動のようにGCPトレーニングの要件項目を共有化してその受講結果を相互認証する等、各製薬企業が歩調を合わせていく必要があるのではないだろうか。

## 網羅的ゲノム解析による予防医療

医薬産業政策研究所 主任研究員 金子 聡

先進国を中心として平均寿命の延伸による人口高齢化が進行している。高齢者の増加や医療技術の進歩などによる医療費の高騰が懸念されており、財政の健全化と医療の充実を両立させることが大きな課題となっている。

医療費の高騰を抑えつつ健康長寿社会を実現するための最善の方法は、人々が病気にかからないことと考えられる。疾患を発症する前に、或いは重症化する前に予防的な介入ができれば、健康寿命の延伸と医療費の低減に大きな効果が期待できる。

近年、検出機器や情報解析などのテクノロジーの進歩により、ゲノム情報や他のオミックス（遺伝子転写物、蛋白質、代謝物など）情報を基にした疾患の分子レベルの理解が進みつつある。このことは、近い将来、疾患発症の精密な予測が可能になること、また、疾患の原因に対する新たな創薬標的が見出されることを示唆する。これらライフサイエンスの進歩により医薬品による予防的な介入が可能となれば、健康寿命の延伸に製薬産業が大きく貢献できると考えられる。

本稿では、近年提唱されている新しい予防医療の概念を概説する。さらに著しい進展を遂げている網羅的ゲノム解析による疾患要因の解明と創薬の可能性について述べる。

### 予防医療の概念

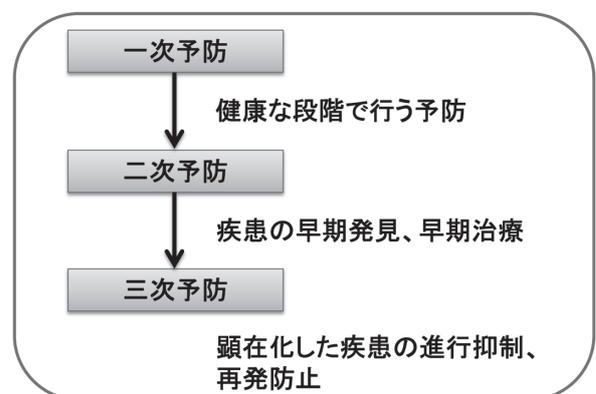
初めに、予防医療の基本的な概念を示す。疾患の予防は一次予防から三次予防の三段階からなる（図1）。

一次予防は、健康な段階で行う予防で、疾病の

発生を未然に防ぐ行為であり、健康増進と特異的予防に分かれる。健康増進には生活習慣の改善（生活環境改善、適切な食生活、運動・活動の励行、適正飲酒、禁煙など）、特異的予防には予防接種、消毒、職業病対策、公害防止対策などがある。二次予防は、重症化すると治療が困難または大きなコストのかかる疾患を早期に発見・処置する行為であり、早期発見と早期治療に分かれる。三次予防は、顕在化した疾患の進行、再発を予防する行為である。機能低下防止、治療、リハビリテーションなどが含まれる。

高齢化社会を迎えるにあたり、健康寿命を延伸するためには、より早期の予防的介入が必要となり、今後は一次予防、二次予防の重要性が増すと考えられる。

図1 予防医療の概念



出所：HS 財団平成13年度予防医療に関する調査をもとに作成。

## 新しい予防医療

従来の予防医療は、主に経験的事実を根拠として、すべての人を対象に展開されてきた。近年、従来の予防医療を発展させた新しい予防医療の概念が出てきている。

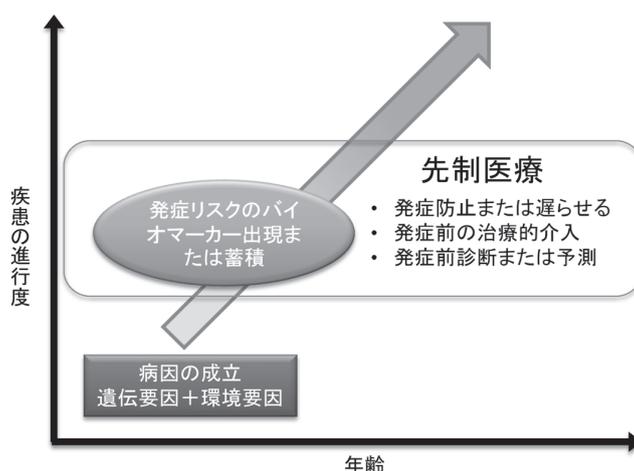
井村ら<sup>1)</sup>は先制医療 (preemptive medicine) という概念を提唱している。先制医療とは、個人の遺伝子情報やバイオマーカーを用いて疾患の発症を高い精度で予測し、症状や重大な組織の障害が起こる前の適切な時期に治療的介入を行い、発症を予防するか遅らせるという概念である (図2)。

また、Hood<sup>2)</sup>らは、生命現象をシステム工学的手法で解析するシステムバイオロジーを基盤としてP4 Medicine という概念を提唱している。P4は

predictive、preventive、personalized、participatoryの略であり、予測的、予防的、個別化及び参加型の医療を示す。先制医療と同様に、個人の遺伝子情報およびバイオマーカーによる精密な予測による予防的な医療介入、さらに、患者自身による情報の理解と医療への参加が提唱されている (表1)。

これら新しい予防医療の概念は、テクノロジーの進歩により、将来可能になるであろう医療の在り方を示しており、今後重要な意味を持つようになると考えられる。このような革新的な医療に医薬品が大きな役割を果たすことができれば、製薬産業が健康寿命の延伸に貢献する上で大きな意義があると考えられる。

図2 先制医療



出所：井村祐夫 編. 日本の未来を拓く医療：治療医学から先制医療へ. 診断と治療社. (2012) をもとに作成。

表1 P4 Medicine

予測的 (predictive)	遺伝子情報及びバイオマーカーによる精密な予測
予防的 (preventive)	精密な予測に基づく予防的介入
個別化 (personalized)	遺伝要因及び環境要因による個別化
参加型 (participatory)	個人による情報の理解と医療への参加

出所：Auffray, C., Charron, D., Hood, L. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine : back to the future. Genome Medicine. 2, 57 (2010) をもとに作成。

1) 井村祐夫 編. 日本の未来を拓く医療：治療医学から先制医療へ. 診断と治療社. (2012)

2) Auffray, C., Charron, D., Hood, L. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine : back to the future. Genome Medicine. 2, 57 (2010)

### 網羅的ゲノム解析による疾患感受性遺伝子探索

近年、遺伝子の塩基配列解析コストは急速に低下しており、近い将来、多くの人が自分のゲノム情報（全遺伝情報）を調べることが可能になると予想されている。個人のゲノム情報は一生涯不変の基本となる最も重要な情報であり、臨床応用が可能になれば予防医療における有用性は極めて大きいと考えられる。そこで、疾患原因の解明に関して、急速に進んでいる疾患の発症に関与する遺伝子（感受性遺伝子）の探索について現状を調査した。

疾患が発症する要因は、遺伝要因と環境要因に分けられる。いわゆる遺伝病の多くは単一の遺伝子変異を持つ人のほぼ100%に発症し、遺伝要因だけで発症する疾患であり、単一遺伝子疾患と呼ばれる。一方で、多くの人が罹患するありふれた疾患、すなわち加齢とともに発症する虚血性心疾患、高血圧、二型糖尿病、骨粗鬆症、神経変性疾患なども、生活習慣などの環境要因だけではなく、遺伝子の変異に起因する遺伝要因も深く関与することが明らかになっている。これらは複数の遺伝要

因と環境要因が関与することから、多因子疾患と呼ばれる（図3）。

単一遺伝子病については、発症者に特異的に存在する変異を解析することで、これまで数多くの疾患原因遺伝子が発見されている。一方で、多因子疾患については、感受性遺伝子が複数存在するので、網羅的な解析が必要となる。

近年、ゲノム解析技術（DNAマイクロアレイ<sup>3)</sup>、次世代DNAシーケンサー<sup>4)</sup>など）や解析手法（genome-wide association study (GWAS)<sup>5)</sup>など）の進歩と情報基盤の整備（国際HapMap計画<sup>6)</sup>など）によって、網羅的ゲノム解析による多因子疾患の感受性遺伝子の探索を行うことが可能となった。

図4は2006年から2012年に掲載された科学論文から、Web of Science®（トムソン・ロイター）を用いた検索よりGWAS、whole genome sequencing、whole exome sequencingを検索語として、網羅的ゲノム解析に関する論文数の年次推移を調べたものである<sup>7)</sup>。2008年以降に論文報告が急速に増加しており、昨年の2012年だけで1,300報以上の論文が報告されている。このことから、多因子疾患の感受性遺伝子に関する情報が急速に蓄積され

図3 疾患の発症要因

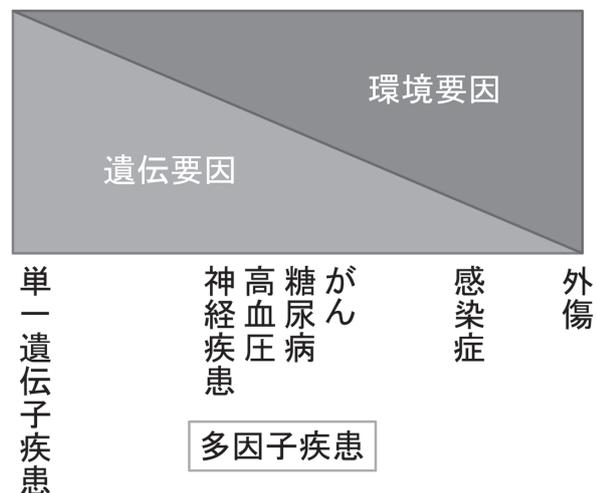
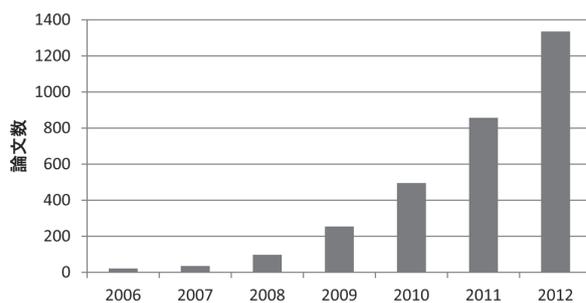


図4 網羅的ゲノム解析関連論文数の年次推移



出所：Web of Science（トムソンロイター）をもとに作成（2013年9月26日現在）。

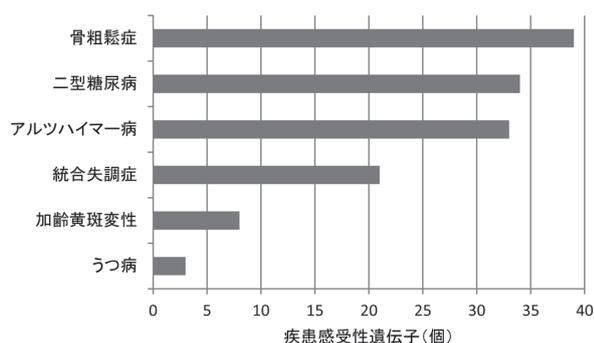
- 3) DNAマイクロアレイ：多数のDNA断片を基板上に高密度に配置した分析機器。全ゲノムをカバーする形で疾患に関する一塩基多型（SNP）を解析できる。
- 4) 次世代DNAシーケンサー：超大量のDNA塩基配列決定を超高速で行う分析機器。従来の数万から数十万倍の処理能力がある。
- 5) ゲノムワイド関連解析（genome-wide association study; GWAS）：ゲノム全域をカバーする多型マーカー（SNP等）を用いて遺伝統計学的解析により疾患関連遺伝子等を探索する解析手法。
- 6) ヒトゲノムのSNPパターンを解析し、100万種以上のSNPの頻度や相互関連性の程度を解明して、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。
- 7) 検索式：GWAS OR “whole genome sequencing” OR “whole exome sequencing”



つつあることが分かる。

それでは、疾患感受性遺伝子はどの程度見つかっているのだろうか。図5は米国国立生物工学情報センター（NCBI）が公開しているヒト遺伝子変異データベースである ClinVar を用いて、代表的な多因子疾患について、疾患名を検索語として、変異と疾患の関連が報告されている遺伝子を検索し、その疾患ごとの遺伝子数を示したものである。骨粗鬆症のように多数の疾患感受性遺伝子が報告されている疾患は、今後の臨床応用が期待される。一方でうつ病のように報告が少ない疾患もある。一卵性双生児の疫学研究などから、これらの疾患はいずれも一定の遺伝要因が確認されている疾患である。今後、多くの多因子疾患について、遺伝要因の全貌が明らかになると予想される。

図5 多因子疾患の感受性遺伝子の数



出所：米国国立生物工学情報センター（National Center for Biotechnology Information；NCBI）のデータベース ClinVar をもとに作成（2013年9月26日現在）。

注1：感受性遺伝子が特定されていない変異は除いた。

注2：アルツハイマー病は家族性アルツハイマー病原因遺伝子も含む。

### 新しい予防医療における創薬

急速に明らかになりつつある、疾患の遺伝要因をいかにして創薬に結び付けることができるか。

うか。

見出された遺伝子が、新規性の高い標的である場合は、精密な予防医療という新しい医療介入における新規標的薬として、非常に革新性が高い医薬品の創生が期待される。一方で、疾患の原因になり得る遺伝子は生体にとって本質的に重要である可能性が高く、既に他の疾患を適応症とした既存薬が存在するか或いは創薬が過去に検討されたが医薬品に結び付かなかった標的、すなわち既知の標的も多いと考えるのが妥当である。従って、他の疾患に対する既存薬あるいは開発化合物の再利用、すなわちドラッグリポジショニングが有効な手段の一つと考えられる。

先行例としては Sanseau<sup>8)</sup>ら報告がある。彼らは、米国国立ヒトゲノム研究所（NHGRI）のデータベースより GWAS で見出された疾患感受性遺伝子991個を選択し、それらの中で医薬品データベース Pharmaprojects の前臨床開発から上市薬の標的になっているものを検索し、155個の遺伝子が既知の創薬標的であったと報告している。このことは、既存薬あるいは開発化合物の応用の可能性が考えられる創薬標的が少なからず存在することを示している。

### まとめ

今回はテクノロジーの進歩により急速に現実味を帯びている疾患の精密な予測と早期介入という新しい予防医療を取り上げた。多因子疾患については、網羅的なゲノム解析によりこの5年で急速に感受性遺伝子が報告されるようになり、創薬への応用が期待される。急速に進むテクノロジーの進歩と患者及び社会の新たなニーズに対応するために、このような革新的な医療を視野に入れた創薬研究を推進することが必要と考えられる。

8) Sanseau, P. et al. Use of genome-wide association studies for drug repositioning. Nature Biotechnology. 4, 317 (2012)

## 取り違い防止、アドヒアランス向上のための 包装、製剤における取り組み

医薬産業政策研究所 主任研究員 古賀祐司

製薬会社は薬を患者のもとに届けるまでに、様々な研究を行っており、その中に包装、製剤がある。包装は製剤が製剤工場から流通を経て患者に届くまでの段階でこわれないように保護するものであり、製剤は薬が人の身体で最も効果的に働くように有効成分に種々の添加剤を加えて加工するものである。従来、包装、製剤は上記の目的を第一に考えて設計されており、薬の分かりやすさという点にはあまり重きがおかれていなかった。これに対し近年、技術が進歩したこと、錠剤やPTP (Press Through Package) シートの外観類似の問題点が指摘されるようになった<sup>1)</sup>ことから、包装、製剤設計する際に、医療関係者、患者にとって薬をより使いやすくするにはどのようにすればよいかということが強く意識されるようになった。今回のニュースでは取り違い防止、アドヒアランス (患者が病気を理解し、主体的に治療に取り組むこと) 向上の観点から包装、製剤における取り組みについて見ていきたい。

### 包装における取組

これまで、医薬品の内袋であるPTP包装シートには商品名、規格・含量、識別コード、誤飲防止のためのケアマークが典型的に印刷されていることが多かったが、これらの記載事項以外にも薬の重要な情報がPTP包装シートに記載されていれば、医療従事者、患者にとってはより有益である

と考えられる。最近、上記の観点から、例えば図1に示すように、PTPシートにバーコード、効能、服薬タイミングなどを表示する例が増えてきた。

### バーコード表示

薬が患者のもとに届くまでには、医師の処方、薬剤師の調剤と人手を介するため、一定の割合でヒューマンエラーが起こるのは避けられない。そこで機械的に製品を識別し、取り違いによる医療事故の防止を図るため、それと同時に製造・流通

図1 PTPシートの例<sup>2)</sup>



1) 例えば我妻 恭行、「14 紛らわしい薬と危険薬」、平成13年度 NDP 報告書抜粋より  
([http://www.ndpjapan.org/symposium/20030412\\_agatuma\\_01.pdf](http://www.ndpjapan.org/symposium/20030412_agatuma_01.pdf))

2) 写真はアステラス製薬より提供 (2013年10月)

から患者への使用までの流れを記録することによりトレーサビリティを確保するため、厚生労働省の通知<sup>3)</sup>により、内用薬については2015年7月までに調剤包装単位（PTP包装シートやバラ包装の瓶など）ごとに商品コードのバーコード表示をすることになった。

2012年9月時点での調査では、内用薬調剤包装単位での商品コードのバーコード表示率は23.7%であり<sup>4)</sup>、これが2年後には100%になる。一方、日本医療機能評価機構によると、薬局におけるヒヤリハットのうち、およそ3割は規格・剤形間違い、および薬剤取り違いであると報告されており<sup>5)</sup>、これらは調剤時に薬を棚から選んでくる時（ピッキング）の取り違いが主要因であると考えられる。調剤包装単位ごとにバーコード表示が完全普及した際には、薬局でバーコードを積極的に利用することにより、ヒューマンエラーによる取り違いが大幅に減っていくことが期待される。

#### 効能、服薬タイミング、注意点の表記

バーコード表示の義務化によりPTPシートの変更を余儀なくされたことに加えて、印刷技術が進歩したこと、PTPシートの外観類似の問題点が指摘されるようになったことを背景として、PTPシートのデザインを工夫する例が増えてきた。本稿では、2013年8月時点での国内5社（武田薬品工業、大塚製薬、アステラス製薬、第一三共、エーザイ）のPTP包装シート205製品（アクトス、エビリファイ、オルメテック等）、402規格（アクトス錠15、エビリファイ錠6mg、オルメテック錠5mg等）を対象に取り組み状況を調査した。

その結果、全体の2割弱に相当する38製品、77規格においてPTPシートに効能が記載されていることが分かった。具体的には狭心症、不整脈、心不全、虚血性心疾患、高脂血症、高血圧、入眠、レストレスレッグス症候群、消炎鎮痛、抗生物質、

抗菌、過活動膀胱、排尿障害、骨粗鬆症、骨ページェット病、下痢型過敏性腸症候群、糖尿病、免疫抑制などの表示が確認された。

また、食前に服用、就寝直前服用のように服薬タイミングを啓発するものもあった。

さらに、抗血栓薬の場合には「他院、他科を受診する時は本剤を服用していることを必ず医師、歯科医師、薬剤師にお伝えください」という注意点の表示なども見られた。

PTP包装シートに効能が表示されていると、仮に取り違いが起こってしまったとしても、医療関係者および患者は間違いに気づきやすくなり、飲み間違いは減ると期待される。また、効能や服薬タイミングが表示されていると、患者の治療に対する意識、自発的に薬を服用しようという意識（アドヒアランス）の向上に役立つと考えられる。重篤な疾患や精神性の疾患では別段の配慮が求められるが、上記の利点から今後も効能等を表示する製品・規格は増えていくと予想される。

#### 製剤における取組

従来、錠剤、カプセル剤には、会社コードと製品コードからなる識別コードが刻印、印字されているのが一般的であった。会社コードとは、会社を表す標章、略称、記号、アルファベット、かな文字、漢字、マーク等であり、製品コードとは会社で管理のために用いる数字、記号等である。そのため錠剤、カプセル剤を見ただけでは、患者は何の薬かは分からないことが多い。

#### 製品名、含量表示

近年、1997年のリマチル錠（参天製薬）、2002年のガチフロ錠（キョーリン製薬）などを先例として、製品名をカタカナで錠剤に表示する製品が散見されてきた。

園田のアンケート<sup>6)</sup>によると、医師、薬剤師な

3) 「医療用医薬品へのバーコード表示の実施について」（平成18年9月15日付薬食安発第0915001号。平成19年3月1日付薬食安発第0301001号、平成24年6月29日付医政経発0629第1号・薬食安発0629第1号一部改正）

4) 「医療用医薬品における情報化進捗状況調査」の結果公表（平成25年3月28日 厚生労働省 Press Release）

5) 日本医療機能評価機構、薬局ヒヤリ・ハット事例収集・分析事業 第8回集計報告

6) 園田努、「錠剤・カプセル剤本体への製品名表示についての検討」、PHARM TECH JAPAN、vol.16、37-46（2000）

ど医療関係者の8割以上が鑑別・監査のしやすさ、製品名がひと目で分かる等の理由から錠剤、カプセル剤への製品名表示を希望している。また含量表示についても医療関係者の9割以上が必要と考えている。

製品名が表示してあれば患者は、薬の名前を憶えやすくなることから、アドヒアランスは向上すると考えられる。また、救急や震災など非常時対応が必要な場合でも患者が医療関係者に服薬中の薬を説明できるようになりやすくなると期待されている。

以上の背景のもとに、前述の国内5社の錠剤、カプセル剤216製品、422規格について製品名の表示、含量の表示状況を調査した(2013年8月時点)。

その結果、全体のおよそ1割にあたる25製品、38規格で製品名がカタカナで錠剤、カプセル剤に直接表示されていることが分かった(一部アルファベット表示を含む)。また、含量については全体のおよそ4割にあたる85製品、186規格に表示があった。

ベタニス(アステラス製薬)を例にとると、同医薬品は2011年9月に販売開始された新薬であるが、わずか1年5ヶ月後の2013年2月に錠剤表示内容を変更している。図2に示すように、変更前後を比較すると、変更後の製品名カタカナ+含量表示の分かりやすさは明らかである。

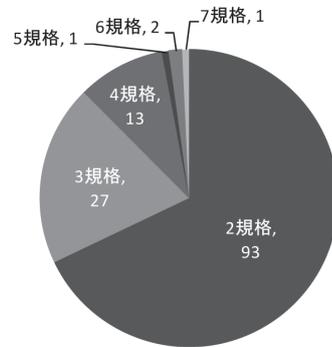


色、形などによる識別

1つの製品に対し、複数の剤形(通常錠、口腔内崩壊錠、徐放錠、カプセル等)、複数の含量の規格を有する製品は多い。今回調査した錠剤、カプ

セル剤(216製品、422規格)のうち、137製品が複数規格を有していた。内訳は図3に示す通りである。

図3 複数規格を持つ製品の内訳



出所: 各社医療関係者向けHPより作成

取り違い防止のため、異なる規格でPTP包装シートに異なる色を使い分けることは一般的であり、間違いが起こったときに対する気付きに大きく貢献していると考えられる。しかし薬剤を一包装化するには、PTPシートに包装されている薬剤ではなく、バラ包装の薬剤を用いることも多い。そのためPTP包装シートに頼らず、錠剤、カプセル剤そのものを異なる規格間で見ただ目で簡便に識別できることは大きな意味を有する。

そこで上記の137製品について色、形、大きさ、含量表示について規格間での識別についてどのような工夫をしているかについて調査した。

色については添付文書により調査し、類似の色と思われる場合でも記載の仕方が異なれば異なる色として集計した。形については剤形(錠剤、カプセル剤)、大まかな形(円形、楕円形等)、割線の有無のどれか1つでも異なれば、異なる形として集計した。大きさについては、錠剤間での識別性についての研究報告<sup>7)</sup>を基に、規格間で2mm以上違いがあるかどうかを指標として集計した。すなわち、全ての規格において2mm以上大きさに違いがあるものを全規格異なる、一部の規格でも多少でも大きさに差があれば一部異なる、全規

7) 杉原正泰他、「剤形および包装における識別性の検討」、病院薬学、vol.12、322-328(1986); 福室憲治、「コンプライアンスを上げる工夫②」、CLINICIAN、vol.38、1019-1022(1991)

格で同じ大きさであれば全規格同一として集計した<sup>8)</sup>。含量表示については、錠剤、カプセル剤への表記の有無により集計した。

結果は図4に示す通りである。色では61製品(45%)、形では47製品(34%)、大きさでは106製品(77%)で一部もしくは全ての規格間で異なっていた。また、74製品(54%)で一部もしくは全ての規格で含量表示されていた。また色と形を考慮すると83製品(61%)、色と形と大きさを考慮すると111製品(81%)、色と形と含量表示を考慮すると105製品(77%)、色と形と大きさと含量表示を考慮すると136製品(99%)が一部もしくは全ての規格間で何らかの工夫をしていることが分かった。

なお今回の集計において、含量を意識して色の使い方を工夫している例が認められた。例えばアリセプト(エーザイ)では表1に示すように、剤形によらず、3mgは黄色、5mgは白色、10mgは赤系統の色を用いていた。

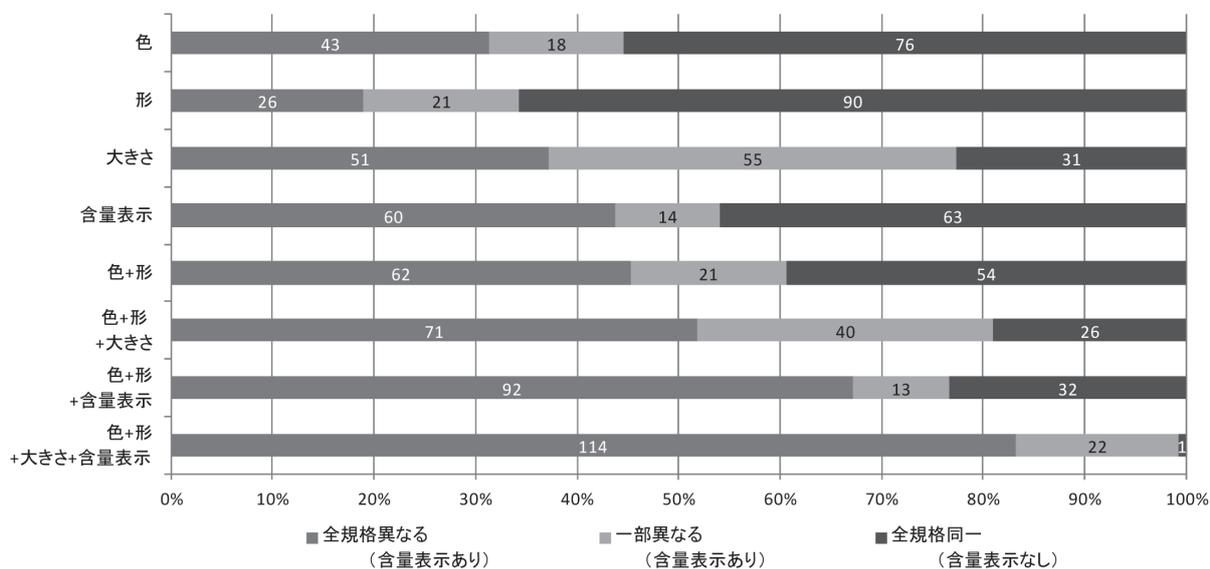
表1 アリセプトの錠剤の色

	3mg	5mg	10mg
通常錠	黄色	白色	赤橙色
口腔内崩壊錠	黄色	白色	淡赤色

#### おわりに

今後も製品名をカタカナ表示する薬は増えると思われるが、ではなぜベタニスの場合は販売当初から製品名表示をしなかったのであろうか。これは推測の域を出ないが、前回の政策研ニュースで報告の名称変更事例<sup>9)</sup>が関係しているものと思われる。すなわち2010年から2012年の3年間に承認になった230品目のうち、申請後に10品目で新薬の名称のブランド部分に変更されていた。販売当初から錠剤に製品名表示を計画するならば、審査で製品名が変更になるリスクを負いつつ販売準備を進めなければならない。もし審査の結果名称が変更になったら、錠剤への表示内容、添付文書の変

図4 複数規格を持つ製品の工夫



出所：各社医療関係者向けHPより作成  
注) 表中記載の数字は製品数

8) 規格間で形が異なり、大きさの直接的な比較ができない場合、大きさが異なるものとして集計した。そのため、大きさの集計においては、形の要素が含まれている。

9) 医薬産業政策研究所、「医薬品の類似名称防止に関する現状と今後の課題」、政策研ニュース No.39 (2013年7月)

更はもちろんのこと、名称決定前に製造した錠剤全てを廃棄処分せざるを得なくなると思われる。

一般に製品発売後の種々の変更は追加コストを生じることから、会社にとっては可能な限り避けたいところである。特にあまり大きな売上規模が期待できない製品の場合、錠剤への製品名表示の良さは認めても、費用対効果を考慮し変更を躊躇する場合も多いであろう。今後新薬の名称事前審査システムが導入されるならば<sup>9)</sup>、販売当初から製品名表示を計画することが容易になることから、錠剤、カプセル剤への製品名表示はさらに普及し、取り違い防止、アドヒアランス向上の観点からは望ましいことと考えられる。

今回識別については個別の製品の事象に焦点を当てて見てきたが、取り違い防止の観点からは全

体的な視点が重要であるのは言うまでもない。今回取り上げた製品内での規格間識別とともに、同じ会社の別製品との識別、別会社の製品（特に同薬効や類似名称の製品）との識別も重要である。また、識別性の向上のため形を工夫しすぎて、一包化に使用する機械が対応できない錠剤となってしまうたら薬剤師は困るであろう。日本人は白色あるいは薄い色調を好むこと<sup>10)</sup>、飲みやすく、摘みやすい円形錠剤の大きさは7-8mmである<sup>11)</sup>ことなどから、やみくもに色や大きさを変えた製剤が望まれているということでもない。

現場で本当にどのようなものが望まれているか、どのようにしたらより良くなるか、製薬会社は医療関係者、患者の声に耳を傾けることが重要と考えられる。

10) 名取信行他、「内服薬の服用性と望まれる投与剤形に関する調査：患者を含めた職種間の比較」、医療薬学、vol.34、289-296 (2008)

11) 大嶋耐之他、「内容固形製剤の服用のしやすさ、掴みやすさに及ぼす製剤の大きさ・形状の影響（第1報）：高齢者と学生の比較」、医療薬学、vol.32、842-848 (2006)

## 育薬への取り組みについて — 直近5年の新薬の承認取得を中心として —

医薬産業政策研究所 主任研究員 藤川 誠

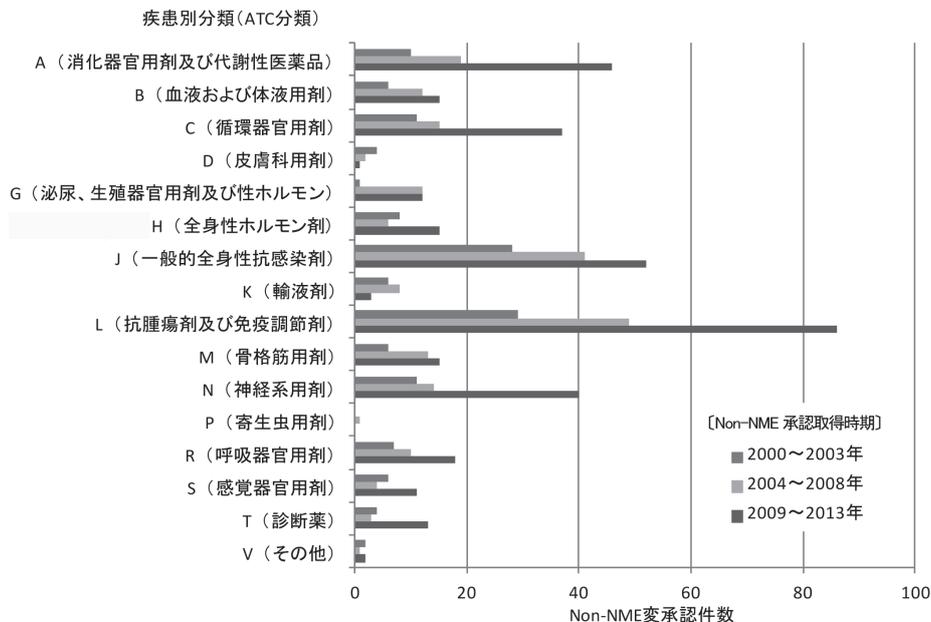
製薬企業は、新有効成分含有医薬品（New Molecular Entity, NME）として承認（以下、NME承認）を受けた後に効能追加、用量用法変更、剤形追加などの薬事承認を得ることにより新薬の育薬に取り組み、患者への新たな治療の選択肢を提供している。また、新医療用配合剤、新投与経路製剤の承認を新たに取得することも、患者への治療に貢献する重要な育薬である。

本稿においては新薬の育薬への取り組み状況を見るためにNME承認以外の承認を取り上げる。

NME承認以外の承認は、既存薬の効能・効果、

用法・用量を追加・変更する承認事項一部変更承認と新投与経路製剤や新剤形等のように新たな製剤の承認を取得する新規承認に分かれるが、本稿ではこれらNME承認以外の承認を「Non-NME承認」（本文中、承認と略して記載する）<sup>1)</sup>と呼ぶこととし、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）等の公開情報に基づき直近5年（2009年～2013年8月承認）の部会審議品目および部会報告品目（以下、部会審議・報告品目）の承認の取得状況を中心に過去の動向と比較する。

図1 疾患別にみた全品目のNon-NME承認件数の推移



出所：機構ホームページ公開情報に基づき作成。

1) 本稿で「Non-NME承認」とした申請区分は、(2)新医療用配合剤、(3)新投与経路医薬品、(4)新効能医薬品、(5)新剤型医薬品、(6)新用量医薬品である。なお、複数の申請区分に該当する品目は上位の申請区分に含めた。

## 2000年以降の Non-NME 承認取得の概況

まず、機構ホームページに公開されている2000年以降の部会審議・報告された全品目の承認の概況を確認する。

直近5年の部会審議・報告品目の承認件数<sup>2)</sup>は366件あり、2000～2003年、2004～2008年の承認件数139件、210件と比較すると承認件数は増加していた。

次に、2000年以降の承認件数を疾患別（ATC分類）に2000～2003年、2004～2008年、2009～2013年ごとに集計した結果を図1に示す。

図1より直近5年では「L：抗腫瘍剤及び免疫調節剤」、「A：消化器官用剤及び代謝性医薬品」、「N：神経系用剤」、「C：循環器用剤」の承認件数<sup>3)</sup>が増加していた。

## 近年の新薬の Non-NME 承認取得の状況

次に、近年の新薬における育薬への取り組み状況はどうであろうか。

2000年以降に NME 承認を受け、2009年～2013年（8月時点）の期間で初めて承認を受けた新薬（以下、Non-NME 承認新薬）の数（成分ベース）を疾患別に分類し、申請区分、その期間内（5年間）の承認件数の合計を集計した（図3、表1）。また、同様に1990～2003年、1995～2008年に NME 承認を受け、1999～2003年、2004～2008年に初めて承認<sup>4)</sup>を受けた新薬の結果とも比較した。

図2 近年の新薬の Non-NME 承認件数の集計方法

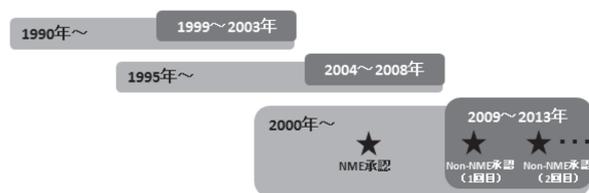
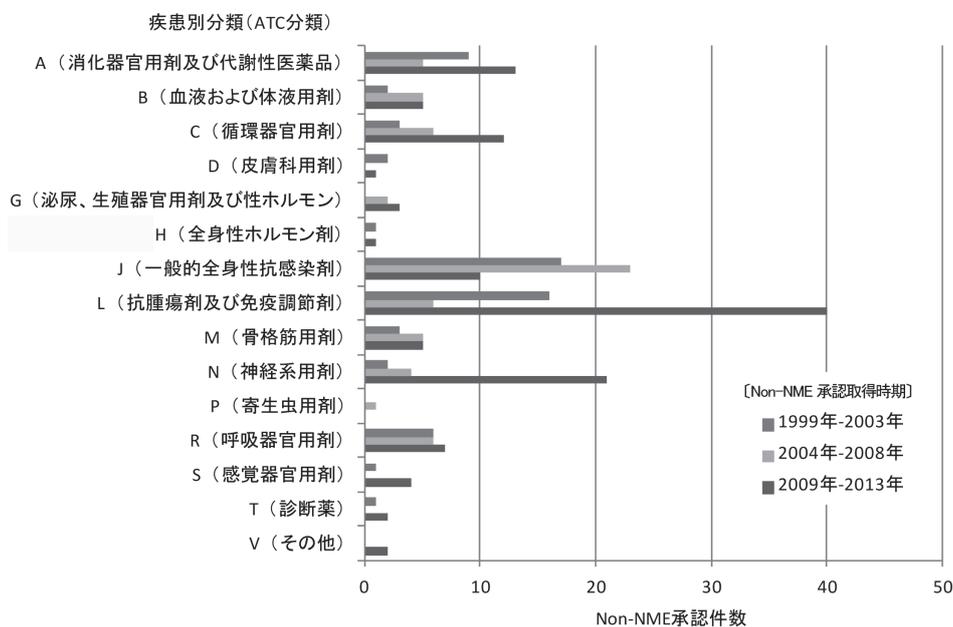


図3 疾患別にみた近年の新薬の Non-NME 承認件数の推移



出所：図1に同じ。

- 2) 一つの審査報告書に複数品目（成分）が記載されている場合は、承認件数1件として集計した。
- 3) なお、未承認薬・適応外薬検討会議により開発要請を受け、薬事・食品衛生審議会医薬品部会で事前評価を受け公知申請した品目の承認件数は、L（抗腫瘍剤及び免疫調節剤）28件、C（循環器官用剤）13件、N（神経系用剤）2件、A（消化器官用剤及び代謝性医薬品）2件であった。
- 4) 1999年の承認品目は医薬品製造指針2001の付録4 新有効成分含有医薬品以外の再審査対象医薬品一覧表より集計した。なお、Non-NME承認品目の該当性は、機構ホームページの公開情報、各社インタビューフォームによりチェックした。



表1 近年の Non-NME 承認新薬の数、疾患別分類、申請区分、承認時期及び承認件数

ATC 分類	1999-2003年						
	Non-NME 承認新薬 数(成分)	Non-NME 承認件数 (合計)	(2)新医療 用配合剤	(3)新投 与経路	(4)新効能	(5)新剤形	(6)新用量
A	8	9	0	1	2	1	5
B	2	2	0	0	2	0	0
C	3	3	0	0	2	0	1
D	2	2	0	1	0	0	1
G	0	0	0	0	0	0	0
H	1	1	0	0	1	0	0
J	14	17	0	0	12	1	4
L	13	16	0	0	15	0	1
M	2	3	0	1	2	0	0
N	2	2	0	0	1	0	1
R	6	6	0	1	3	1	1
S	1	1	0	1	0	0	0
T	1	1	0	0	0	1	0
P	0	0	0	0	0	0	0
V	0	0	0	0	0	0	0
合計	55	63 (100%)	0 (0%)	5 (8%)	40 (63%)	4 (6%)	14 (22%)
ATC 分類	2004-2008年						
	Non-NME 承認新薬 数(成分)	Non-NME 承認件数 (合計)	(2)新医療 用配合剤	(3)新投 与経路	(4)新効能	(5)新剤形	(6)新用量
A	4	5	0	0	5	0	0
B	5	5	0	0	5	0	0
C	5	6	1	0	3	1	1
D	0	0	0	0	0	0	0
G	2	2	0	0	1	0	1
H	0	0	0	0	0	0	0
J	17	23	2	2	12	2	5
L	5	6	0	1	4	0	1
M	4	5	0	0	4	1	0
N	4	4	0	0	3	1	0
R	5	6	1	1	1	2	1
S	0	0	0	0	0	0	0
T	0	0	0	0	0	0	0
P	1	1	0	0	1	0	0
V	0	0	0	0	0	0	0
合計	52	63 (100%)	4 (6%)	4 (6%)	39 (62%)	7 (11%)	9 (14%)
ATC 分類	2009-2013年						
	Non-NME 承認新薬 数(成分)	Non-NME 承認件数 (合計)	(2)新医療 用配合剤	(3)新投 与経路	(4)新効能	(5)新剤形	(6)新用量
A	10	13	1	0	10	0	2
B	3	5	0	1	3	0	1
C	6	12	7	0	2	0	3
D	1	1	0	0	1	0	0
G	3	3	0	0	2	0	1
H	1	1	0	0	0	0	1
J	8	10	0	0	5	0	5
L	21	40	0	2	33	0	5
M	4	5	0	1	3	0	1
N	14	21	0	3	13	2	3
R	5	7	0	1	0	1	5
S	3	4	2	0	1	0	1
T	2	2	0	0	2	0	0
P	0	0	0	0	0	0	0
V	2	2	0	0	2	0	0
合計	83	126 (100%)	10 (8%)	8 (6%)	77 (61%)	3 (2%)	28 (22%)

出所：図1に同じ。

図3より、疾患別に見ると直近5年では「N：神経系用剤」、「L：抗腫瘍剤及び免疫調節剤」において承認件数が増加している。「N：神経系用剤」では精神神経用剤、「L：抗腫瘍剤及び免疫調節剤」では分子標的がん治療薬あるいは抗リウマチ製剤の効能追加が主に行われていた。近年のアンメット・メディカル・ニーズが多く存在するがん領域、中枢神経領域において新薬の育薬の取り組みが行われた結果が反映されていると言える。

また、表1より、直近5年の Non-NME 承認品目(83品目)は126件の承認(1品目あたり1.5件)を取得しており、他の時期の品目と比較しても、1品目あたりの承認件数は多いことが分かる<sup>5)</sup>。

また、いずれの期間においても、承認件数(合計)の約6割が効能追加であり、その申請区分別の承認状況は大きな差異はなかった。新薬の育薬は、効能追加を中心に行われていることが確認できる。

以上、近年の新薬の育薬状況に関する最近の動向を中心に取り上げた。新薬の育薬の中心は効能追加であり、その傾向に変わりはないが、直近5年間は新薬に対する Non-NME 承認件数が増加していたことは注目に値する。

2013年1月時点における2012年国内売上高上位20社<sup>6) 7)</sup>の国内開発品目において効能追加等に係る品目(フェーズ1～申請段階)は、167品目ある。未承認薬・適応外薬検討会議を経た開発要請品目への対応も含めて、今後も継続して新薬の育薬が行われ、患者への新しい治療の選択肢が更に広がることが期待される。

以上

- 5) 1999～2003年、2004～2008年に承認を取得したNon-NME承認新薬の数及び承認件数より、それぞれ1品目あたり1.1件(63/55)、1.2件(63/52)の承認を受けていることになる。
- 6) 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)である。
- 7) 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、ノボルディスクファーマ、バイエル薬品、ファイザー、MSDである。2013年1月時点で申請中の品目で2013年8月末までに承認を受けた品目は、開発品目の集計より除外した。

## 医薬品の輸入超過により 2兆4千億円の資金が海外に流出しているのか

医薬産業政策研究所 統括研究員 長澤 優

薬事工業生産動態統計（厚生労働省）を用いて日本の医薬品の輸出入を論じることに意味がないことは既に述べた通りである<sup>1)</sup>。しかしながら、未だに薬事工業生産動態統計のデータを用いて日本の医薬品の輸入超過を問題視する意見が散見される。なかでも、2011年度の輸入額（2兆5,313億円）と輸出額（1,384億円）の差異が約2兆4千億円であることから「日本の医薬品の輸入超過によって2兆4千億円もの資金が医薬品代として国外に流出していることは厳然たる事実である」旨が権威ある団体や当局から発信されている。医療や医薬品に対する世間の関心が高まるなか、金額の大きさとシンプルで分かりやすい論旨とが相まって、このような誤った理解が強いインパクトをもって浸透していくことが懸念される。別稿で医薬品の輸出入について詳しく述べていることから、ここでは「2兆4千億円の資金の海外流出」の事実関

係に絞ってみたい。

まず、既に述べている通り、薬事工業生産動態統計では医薬品の輸出額と輸入額との間で集計対象が異なっている。即ち、医薬品の輸出と輸入の定義が異なっている。

薬事工業生産動態統計において、医薬品の輸出並びに輸入は図1のように定義、説明されている。輸入には最終製品の形で輸入した医薬品だけでなく輸入した製剤を国内で小分け製造した医薬品が含まれるのに対して、輸出には海外で小分け製造を行うために出荷した製剤は含まれず（調査対象外）、商社等を経由して海外に出荷された医薬品も含まれない（製造販売事務所又は製造所にとって商社への出荷は国内取引であるため国内出荷に計上される）。このように定義の異なる輸出額と輸入額を単純に比較して多寡を論じることには無理があり、その差である輸入超過額に意味は無い。

図1 医薬品の輸出、輸入の定義（薬事工業生産動態統計）

- ・ 輸入医薬品：「最終製品として輸入された医薬品並びに製剤で輸入され国内で小分け製造された医薬品」
  - ・ 輸出医薬品：「（最終製品として）輸出のためその事業所から出荷した医薬品及び包装、説明書の形態等から輸出用と判断しうる医薬品」
- （「調査票記入要領」より抜粋）
- ・ 「医薬品の輸出入の統計は、輸入に関しては最終製品での輸入及び輸入製剤からの国内での小分け製造について医薬品製造販売事務所又は医薬品製造所からの報告により明らかにされているが、輸出に関しては医薬品製造販売事務所又は医薬品製造所からの報告であるため、商社等を通じての取引は把握されていない。また、最終製品以外の医薬品（バルク、原末等）の輸出入の調査は行っていない。」
- （「結果の概要」より抜粋）

1) 医薬産業政策研究所。「日本の医薬品の輸入超過と創薬の基盤整備の課題」リサーチペーパー・シリーズ No.58（2013年4月）

輸出額と輸入額の差額（2兆4千億円）に意味はなくとも、少なくとも輸入額の2兆5,313億円に相当する資金が海外に流出しているのは事実であるといわれるかもしれない。果たしてそうであろうか。ここで問題となるのは金額の定義（数量の定義と単価の定義）である。薬事工業生産動態統計に計上される金額は図2のように定義、説明されている。

薬事工業生産動態統計は最終製品の数量に日本国内での卸売業者への出荷価格を乗じた金額で計上されており、この定義は生産（輸入）、出荷、在庫に共通である。輸入に関して言えば、海外から最終製品で輸入された医薬品は言うまでもなく、製剤で輸入された医薬品も国内で小分け包装されて最終製品となった数量で評価し直されている。更に、最終製品で輸入された医薬品も製剤で輸入された医薬品も、いずれも日本国内における製薬企業から卸売業者への最終製品の販売価格（仕切価）で評価されている。このように薬事工業生産動態統計の輸入額には「輸入金額」（輸入医薬品の対価として日本から海外に支払われた金額）とは全く異なる金額が計上されている<sup>2)</sup>。

では、薬事工業生産動態統計における医薬品の輸入額と当該医薬品の実際の輸入金額との間にはどの程度の差異があるのだろうか。実は、両者の間には非常に大きな乖離がある。このことは製薬

企業の損益構造をみれば明らかになる。

製薬企業の損益構造は単純に言えば下記の式で表すことができる。

売上高 = 売上原価 + 販売管理費 + 営業利益  
また、売上高、売上原価は以下の通り分解できる。

売上高 = 製品売上数量 × 仕切価  
売上原価 = 製品仕入高 ± 在庫増減  
(最終製品を仕入れて販売した場合)

売上原価 = 製剤仕入高 + 製造費用 ± 在庫増減  
(製剤を仕入れ小分け包装して販売した場合)

※製造費用：労務費、減価償却費、水道光熱費、固定資産税、外注加工費等

先にも述べた通り薬事工業生産動態統計における輸入額は製薬企業の日本国内での最終製品の販売価格（仕切価）で計上されているため、上式の売上高が輸入額に相当する。また、薬事工業生産動態統計における輸入医薬品は最終製品もしくは小分け包装前の製剤であるから、日本国内の製薬企業がこれらを輸入した場合、その対価の額（「輸入金額」）はそれぞれ売上原価の製品仕入高と製剤仕入高に計上される。つまり、輸入医薬品に関しては以下の通りとなる。

売上高 = 輸入額  
製品仕入高 = 輸入金額  
(最終製品を仕入れて販売した場合)

図2 医薬品の計上金額の定義（薬事工業生産動態統計）

<ul style="list-style-type: none"> <li>・金額（生産（輸入）、出荷、在庫）：「金額は事業所販売価格（消費税含む）に数量を乗じた額をいう（製造原価及び輸入原価ではありません）」</li> <li>・事業所販売価格：「事業所販売価格とは、いわゆる倉出し価格に消費税を加えた価格であり、企業の販売価格から運賃、積込料、その他諸掛（保険料、倉庫保管料等）を除いた価格です。同一企業体内の他の事業所への出荷等で事業所販売価格のない場合でもこれに準じて評価して計算して下さい。なお、運賃等の諸掛の総額は判明していてもこれを個々の項目に配分することが困難で、前述の事業所販売価格を算出することができない場合は、運賃等の諸掛を含めた販売金額の報告を行うこともやむを得ません。」</li> <li>・数量：「数量は、最終製品（病院、薬局、消費者が使用できる状態にあり、小分け包装が完了している医薬品）の数量であって、有効成分の数量ではない」</li> </ul> <p style="text-align: right;">（「調査票記入要領」より抜粋）</p>
---

2) そもそも薬事工業生産動態統計は医薬品の輸出入の状況を把握することを目的とした統計ではない。本統計は日本国内における医薬品の最終製品の生産（輸入を含む）、出荷、在庫のバランスと動態を把握することを目的とした統計である。そのため、生産（輸入を含む）、出荷、在庫の全てにおいて数量と単価を統一する必要がある（そうしなければ規模とバランスが分からない）、数量は最終製品の数量で、単価は倉出し価格で統一している。

製剤仕入高 = 輸入金額  
(製剤を仕入れ小分け包装して販売した場合)

以上から、薬事工業生産動態統計の輸入医薬品  
に関しては下記の式が成り立つ<sup>3)</sup>。

$$\text{輸入額} = \text{輸入金額} + \text{製造費用} \pm \text{在庫増減} \\ + \text{販売管理費} + \text{営業利益} \quad \dots(1)$$

輸入金額を左辺に移項すれば、

$$\text{輸入額} - \text{輸入金額} \\ = \text{製造費用} \pm \text{在庫増減} + \text{販売管理費} \\ + \text{営業利益}$$

つまり薬事工業生産動態統計における医薬品の  
輸入額と実際の輸入金額との間には製造費用、販  
売管理費、営業利益に相当する大きな金額の差が  
ある。

最後に、医薬品の輸入に伴って実際にどの程度  
の資金が海外に流出するのかをみてみよう。営業  
利益を税金、配当、剰余金に分けると、(1)式は以  
下のように表すことができる。

$$\text{輸入額} = \text{輸入金額} + \text{製造費用} \pm \text{在庫増減}$$

+ 販売管理費 + 税金 + 配当 + 剰余金  
国内で小分け包装を行うのであるからその費用  
(製造費用)は日本国内で消費される。販売管理費  
も日本国内での開発費、販売費、一般管理費とし  
て日本国内で消費される。税金も日本にもたらさ  
れる。税引後の利益のうち、海外株主への配当は  
海外に流出するが、国内株主への配当と剰余金は  
日本国内にとどまる。つまり、薬事工業生産動態  
統計に計上される輸入額(2兆5,313億円)のうち  
実際に海外に流出するのは輸入金額と海外への配  
当に相当する部分(下式の下線部分)である<sup>4)</sup>。

$$\text{輸入額} = \underline{\text{輸入金額} + \text{海外配当}} \\ + \text{製造費用} \pm \text{在庫増減} + \text{販売管理費} \\ + \text{税金} + \text{国内配当} + \text{剰余金}$$

このようにみれば、薬事工業生産動態統計の輸  
入超過額(2兆4千億円)であれ、輸入額(2兆  
5千億円)であれ、これらに相当する資金が日本  
から海外に流出しているという厳然たる事実はな  
いことが分かる。

3) 輸入医薬品の全てが最終製品の輸入である場合には「製造費用」は発生しない。

4) 薬事工業生産動態統計における輸入額(2兆5,313億円)のうち海外への資金流出はどの程度の額になるのか。この点に  
関して正確な計算はできないが、海外の製薬企業の日本法人の損益構造から太宗を類推することは可能である。  
日本製薬工業協会に加盟する海外企業の日本法人の過去3年間(2009年度から2011年度)の売上原価率の平均は約60%  
である。全ての会社が最終製品で輸入すると仮定すれば売上高に対する輸入金額の割合は概ね60%となるから、実際の  
輸入金額は約1兆5千億円となる(実際には製剤輸入があるためこれよりも少額になる)。残りの40%の多くは、販売  
費、管理費、開発費、あるいは税金として日本国内に投下されている。

## 主な活動状況 (2013年6月～2013年10月)

6月 27日	講演	「流通セミナー業界概論－製薬産業編－」 医薬産業政策研究所 主任研究員 小松恒久 (千葉商科大学サービス創造学部 平成25年度春学期 流通業界セミナー概論にて)
7月 1日	政策研ニュース No.39発行	
5日	リサーチペーパー・シリーズ No.59発行	「医薬品開発の期間と費用－アンケートによる実態調査－」 医薬産業政策研究所 元主任研究員 八木 崇 元研究員 大久保昌美
8月 1日	リサーチペーパー・シリーズ No.60発行	「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 主任研究員 長谷藤信吾
9月 15日	学会発表	ポスター発表「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 (第13回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議にて)
26日	講演	「革新的医薬の上市、臨床試験インフラと規制:11の革新的医薬のケースから」 医薬産業政策研究所 主任研究員 源田浩一 (一橋大学イノベーション研究センター 産学官連携ワークショップにて)

## レポート・論文紹介 (2013年7月～)

### 医薬品開発の期間と費用

－アンケートによる実態調査－

(リサーチペーパー・シリーズ No.59)

医薬産業政策研究所 元主任研究員 八木 崇  
元研究員 大久保昌美

2013年7月

### 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－

(リサーチペーパー・シリーズ No.60)

医薬産業政策研究所 主任研究員 源田 浩一  
主任研究員 長谷藤信吾

2013年8月

## OPIRメンバー紹介

OPIRに新メンバーが加わりましたので、以下に紹介します。

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

〈2013年9月1日より〉

- ① 土屋 孝範（主任研究員）
- ② 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科  
博士課程 修了
- ③ ファイザー株式会社
- ④ 国内製薬メーカーで約5年間、薬物動態研究  
および支店学術の業務を経験したのち、ファ  
イザー株式会社に入社し、以降14年以上にわ

たり臨床開発試験のデータマネジメント業務  
を担当してまいりました。こうした業務を通  
じて、薬の価値を経済的な側面からも示して  
いけることを知り、医療経済に関心を持つよ  
うになりました。今後、業界や医療制度の動  
向を注視しながら、そして多くの方と交流を  
深めながら医療経済に関する調査・分析を進  
めていきたいと思っております。

日本製薬工業協会  
**医薬産業政策研究所**  
OPIR

Office of Pharmaceutical Industry Research

政策研ニュース  
2013年11月発行

〒103-0023  
東京都中央区日本橋本町3-4-1  
トリエ日本橋ビル5階

TEL 03-5200-2681

FAX 03-5200-2684

MAIL [opir-sp@jpma.or.jp](mailto:opir-sp@jpma.or.jp)

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

無断転載を禁ずる