医薬産業政策研究所

政策研ニュース No.42

OPIR Views and Actions

2014年7月

目　次

Opinion

世界に開かれた魅力ある創薬の場　医薬産業政策研究所　統括研究員　長澤　優……1

Points of View

新薬の臨床開発と審査期間　－2013年実績－
医薬産業政策研究所　主任研究員　源田　浩一
東京大学大学院薬学系研究科　准教授　小野　俊介……8

新薬承認にみる薬事上の特別措置　医薬産業政策研究所　首席研究員　小林　和道……16

Keyword

〈解説〉米国、欧州、日本の薬事上の特別措置
医薬産業政策研究所　首席研究員　小林　和道……20

Topics

欧州医薬品庁の新薬の早期患者アクセスへの取り組み
－議論が進む“Adaptive Licensing”－
医薬産業政策研究所　主任研究員　藤川　誠……25

目で見る製薬産業

国・企業国籍からみた医薬品の創出と権利帰属
医薬産業政策研究所　主任研究員　古賀祐司……28

国内製薬企業の開発パイプラインの起源
医薬産業政策研究所　主任研究員　金子　聡……31

政策研だより

主な活動状況（2014年３月～2014年６月）、OPIR メンバー紹介 ……33

Opinion

世界に開かれた魅力ある創薬の場

医薬産業政策研究所　統括研究員　長澤　優

社会、経済のグローバル化が進展するなかで、世界の製薬企業はマーケットと事業活動拠点を世界中に拡大させ熾烈な国際競争を繰り広げている。このようななか、欧米の創薬先進国やアジアの新興国は競争力のある製薬産業を自国に根付かせるために積極的な政策を取っている。政策の基本的な方向性は、国境を越えて活動する競争力のある製薬企業にとって自国を魅力的な活動の場とするべく創薬環境を整備する開放的な政策である。

各国はなぜ創薬環境の整備を競うのか。それは、世界中から創薬に係わる優秀な人材と企業を惹きつけ競争力のある製薬産業を自国に根付かせることが自国の「健康」「知識資産」「付加価値」に係わる貢献をもたらすからである。とりわけ、少子化・高齢化が進行し、資源多消費型から省資源型の経済への転換が求められ、安価な労働力や豊富な資源を有する新興国が台頭するという社会、経済の大きな構造変化のなかで、社会の安心、安全と経済の成長にとってこれらの貢献が重要な意味を持つからである。天然資源に恵まれず、少子化・高齢化が世界に類を見ない速さで進むなかで、労働力人口減少が急拡大し総人口の減少さえ進んでいく日本においては、「国民の健康長寿」「知識資産の増強」「社会経済の高付加価値化」の持つ重要性は他国にも増して大きい。

日本においても「医薬品産業は健康長寿産業による成長戦略の一丁目一番地」と位置付けられており、「我が国が世界中の優秀な人材と企業が国境を越えて集結する真に魅力的な創薬の場となり、創薬環境の国家間競争を勝ち抜いて世界一の創薬国となるべく取り組む」[1)]と述べられている。

本稿では、日本が世界に開かれた魅力ある創薬の場となることを通じて形成される競争力のある製薬産業のもたらす貢献と求められる環境整備について整理を行い、今後具体化が進む医薬品産業政策の論議に資するものとしたい。

生活者の健康増進

競争力のある製薬産業がもたらす最大の貢献は健康長寿の実現である。日本においても世界で創出される新薬が国内に速やかに導入され、安定的に供給されることにより、確実、迅速で安定的な新薬へのアクセスが可能になり、有病率の低減、健康寿命の延伸など、日本の生活者の健康長寿への貢献が期待される[2)]。健康で長生きすることは人間としての根源的な欲求であり、日本の生活者の健康長寿が日本再興を下支えする基盤とも言うべき安心・安全な社会の実現にとって本質的に重要であることは論を待たない。加えて、日本の生活者の健康長寿は日本再興を牽引する経済成長や経済的な豊かさにもつながる[2)]。

有病率の低減や健康寿命の延伸は、労働力率の向上と労働生産性の向上を通じて労働投入の伸び

1）厚生労働省　医薬品産業ビジョン2013（平成25年６月）
2）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観点から」政策研ニュース No.36（2012年７月）
新薬は平均余命の増加に貢献していること、新薬により生涯医療費が削減されること、新薬の開発は費用対効果の視点から十分に妥当性があることが推計値により示されている。

をもたらし経済成長を生産（供給）側から促進する要因となる。さらに、有病率の低減や健康寿命の延伸は医療費・介護費など社会的費用の効率化をもたらすことから、家計・企業・財政の負担軽減に寄与し、家計の所得改善、企業のキャッシュフロー増大、政府・自治体の財政収支改善を通じて消費、投資の拡大、政府支出の充実（例えば、研究投資の拡大）につながるなど支出（需要）側からも経済成長を促進する要因となる。また、有病率の低減や健康寿命の延伸は患者の家族やコミュニティの物理的、経済的な負担軽減という間接的な効果ももたらしうる。このように競争力のある製薬産業は日本の生活者の健康長寿への貢献を通じて、安心・安全な社会の実現と経済成長を支える役割を担う。

では、日本の生活者の健康長寿への貢献という観点からみた場合、世界に開かれた魅力ある創薬の場として求められる環境とはどのようなものであろうか。

新薬に対する日本の生活者のアクセスを向上させるためには国内外からの新薬の導入と安定的な供給という製薬企業の活動が不可欠である。このため、魅力ある創薬の場として、国内外の製薬企業が競って新薬を日本市場に上市し、継続して供給することを促す環境の整備が求められる。

このような環境としては、新薬が迅速に審査を受けて承認され、保険適用に際してイノベーションが高く評価されることが何よりも重要である。また、臨床開発が円滑に進み、上市後も薬事承認、保険薬価が安定的に運用されることも必要である。これらにより企業にとっては投資の早期かつ安定的な回収が可能となり、国内市場における新薬の速やかな浸透と安定的な供給が確保される。一方で、特許失効後には市場が効率化されることも重要である。このことは企業に対して常に新たなイノベーションに投資すること促し、保険財政の観点からも新たに生まれる新薬へのアクセスを可能にする。このようにダイナミックな市場構造を形成することが、新薬のアクセス向上を促し、国民の健康長寿につながる重要な環境整備となる。

日本の生活者の新薬アクセスを高めるための最大の条件は日本国内で革新的な新薬を生み出すことではないかと指摘する向きもあろう。勿論、日本国内で革新的な新薬を生み出すことは新薬アクセスを高めるための重要な要因である。しかしながら、日本国内で創出された新薬であっても海外での開発、発売が優先されれば日本でのアクセスは高まらない懸念がある。そもそも、世界で創出される新薬のうち日本発の新薬は10～15％程度に過ぎず、日本発の新薬だけで医療に対する需要を賄うことはできない[3)]。世界の新薬の85～90％は海外発であるから、海外の新薬に対するアクセスを高めることなしに日本の生活者の健康を増進することは難しい。日本の生活者の健康増進の視点に立てば日本企業も海外企業も競って日本での新薬上市を進める環境の整備がより重要となる。

科学・技術の発展・波及と革新的新薬の創生

競争力のある製薬産業がもたらすいまひとつの貢献はライフサイエンス分野の科学・技術の発展と革新的な新薬の創生にある[4)]。高度人材、資金、技術その他の創薬に係わる研究資源が国境を越えて集積し、製薬企業、アカデミア等の研究機関、医療機関、創薬ベンチャー等が一体となって日本国内で高度な研究開発活動を行うことを通じて様々な知識が生み出される。それらの知識はライフサイエンスや創薬技術として磨き上げられ、最終的に目標とする革新的な新薬の創生につながる。また、他の科学技術領域や関連産業にも波及する。

3）EFPIAによれば1999年以降に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11.[1]～16.[4]％である（出典：“The Pharmaceutical Industry in Figures, Key Data 2014”）。また、医薬産業政策研究所によれば2006～2013年の世界売上高上位100品目に占める日本の構成比は９～13％である（出典：医薬産業政策研究所.「国・企業国籍からみた医薬品の創出と権利帰属」政策研ニュース No.42（2014年７月）ほか）。

4）物理的な製品（実物）の製造・供給を意味するものではない。物質特許、製剤特許やその他の技術、ノウハウなどの総体としての無形の資産としての医薬品を指している。

近年、ライフサイエンスやバイオテクノロジーをはじめとする創薬に係わる科学・技術の飛躍的な進歩により、製薬企業が基礎研究から臨床試験までの研究開発プロセス全体を自社内で担うことは困難になっている。現代の創薬では、基礎研究を担うアカデミアなどの研究機関、研究機関の成果をインキュベートして製薬企業への橋渡しを担う創薬ベンチャー、早期探索試験や大規模臨床試験を担う医療機関など高度に専門化された外部機関との連携により創薬が進められるという新たな手法が世界的に定着している。このため、日本国内で創薬の研究開発を活発化させるためには、上記に掲げたプレイヤーが個々の機能を十分に発揮するとともに、基礎研究から実用化に至る創薬プロセスが切れ目なく繋がるような研究開発基盤の整備と、国境を越えた研究資源の集積を促す環境の整備を通じて日本をライフサイエンスの拠点とすることが求められる。

例えば、ライフサイエンス分野への政府研究開発予算の重点配分や、創薬ベンチャーが活動しやすい環境、レギュラトリー・サイエンスに係る制度の整備、臨床研究における規制の適正化、製薬企業や創薬ベンチャーの研究開発投資を促進する税制などの制度の整備、臨床研究中核病院をはじめとする臨床研究・治験の拠点とネットワークの整備、バイオバンク、大規模臨床データベースなどの共通基盤の整備、医療に係る研究開発の総合司令塔機能などがあげられる。

経済の高付加価値化と財政基盤の安定

競争力のある製薬産業がもたらすもうひとつの重要な貢献は、自国経済の高付加価値化と財政基盤の安定である。主要な製造業の中でも群を抜いて高付加価値の産業である製薬産業[5)]が付加価値を安定的に創出することにより、労働や資本に対する付加価値生産性が高まり、付加価値の高い雇用の創出とあいまって日本の経済、社会の高付加価値化につながる。また、海外の医薬品市場で獲得した収益を日本国内に還流することにより、高水準の担税力が安定的に保持されることで日本の財政基盤の強化と安定に資する[5)]。

日本国内で付加価値が安定的に創出され、海外で獲得する収益が日本国内に還流されるためには、高度な研究開発から生み出された成果（基本特許を核とする知的財産）を医薬品としての価値にまで昇華させ、それを収益などの財務価値として実現する創薬の「事業化プロセス」が日本国内にしっかりと根付いていることが不可欠となる。

医薬品では発見・開発した化合物自体の機能や化学構造､分子構造の新規性が極めて重要であり、製品の基本特許は原則としてひとつの物質特許である。この特許を取得できれば高度に差別化された製品による独占的利益を得られることになり、グローバルに展開した事業の収益の多くが基本特許に帰属する。しかしながら、基本特許それ自体が最初から大きな価値を有するわけではなく、その創生（発見、成立）以降、低い成功確率のもと

5）医薬品製造業の一人当たり付加価値額、製品出荷額に対する付加価値比率は群を抜いて高い（左表）（経済産業省　工業統計調査［産業編］）。また、高い担税力を安定して保持している（右表）（財務省　法人企業統計、製薬協は活動概況調査・有価証券報告書）

主要製造業の付加価値（日本国内）　（百万円）

	付加価値額の構成比	一人当たり付加価値額	製造品出荷額に対する付加価値比率
医薬品	4.7%	44.7	54.3%
化学工業	6.2%	22.6	30.1%
鉄鋼	3.2%	12.8	15.5%
汎用機械	4.5%	12.3	37.1%
生産用機械	6.6%	10.6	37.3%
業務用機械	3.0%	13.2	38.7%
輸送用機械	17.5%	16.3	27.3%
電気機械	5.8%	11.0	34.5%
情報通信機械	2.4%	12.3	24.8%
製造業	100.0%	11.9	30.6%

（註）2012年度の数値。化学工業には医薬品は含まない。

主要製造業の納税額（日本国内）　（億円）

	2009	2010	2011	2012
製薬協	4,352	4,306	5,135	4,516
化学工業	9,265	9,304	9,798	10,140
鉄鋼	894	1,080	789	597
汎用機械	834	707	922	1,025
生産用機械	2,024	2,798	3,641	2,636
業務用機械	1,857	2,118	2,401	1,926
輸送用機械	3,698	6,201	5,462	7,466
電気機械	1,712	2,804	2,886	2,641
情報通信機械	1,171	2,097	1,466	1,593

（註）製薬協は2012年度56社。化学工業に医薬品を含む。

で長い年月と膨大なコストを費やした（即ち高い事業リスクを負った）開発プロセスを経て（生き残った化合物の）価値が大きく育まれていき、薬事承認・保険適用を受けた新薬として認められて初めて健康増進への貢献を可能にする医薬品としての大きな価値が形成される[6)]。

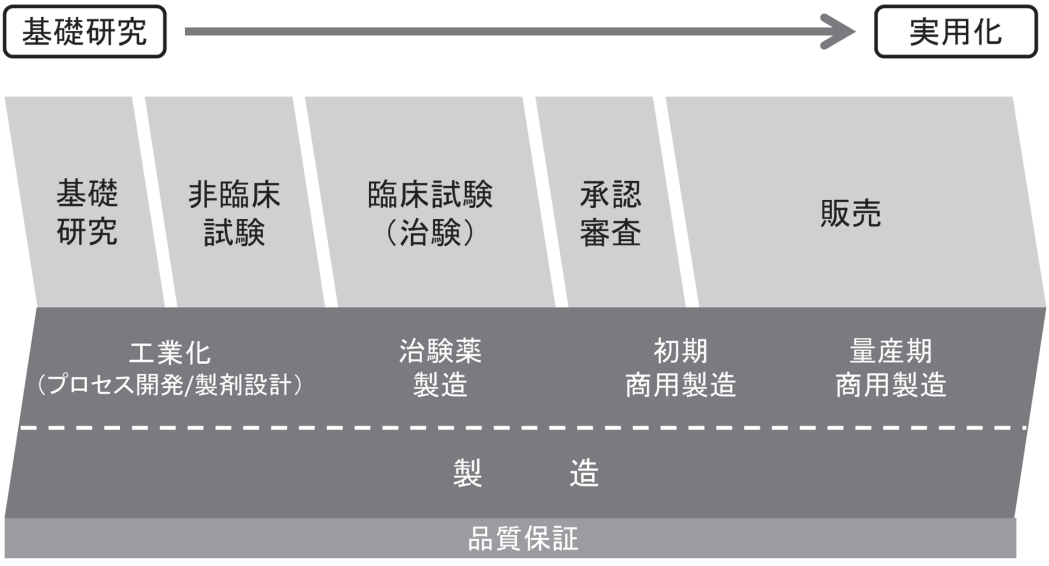
製薬産業では医薬品の価値の形成に製造機能が特に重要な役割を果たす。なかでも、高度な研究開発から生み出された成果を医薬品の機能と品質として作り込み、医薬品として完成させる設計のプロセス（工業化・治験薬製造）と小スケールから大量製造に至るまで設計通りに機能と品質の実現を可能にする最適化のプロセス（初期の商用製造）が価値の形成に極めて重要である（図１）[7)]。医薬品において製造機能は価値連鎖の中で開発と販売をつなぐだけの機能、即ち、設計図通りに製品を製造して物理的な形状を持たせるだけの機能ではない。基礎研究から保険適用までの医薬品の開発プロセスと一体となって医薬品の価値を形成していく重要な機能である（図１）。

このようにして形成された医薬品の価値は、販売会社への製品の譲渡を通じて財務価値に転換される。即ち、世界各国で販売された製品の収益として国内に還流され、高い付加価値と利益として実現される。これらは先に述べた通り自国経済の高付加価値化と財政基盤の安定に貢献するほか、製薬企業の研究開発投資や政府の科学技術関係予算の原資となり、創薬イノベーションの持続的な伸展を可能にする。

優れた医薬品が世界の人々の健康増進への貢献の対価としてもたらす財務価値は、移転価格税制の原則に従い医薬品の価値の形成に対してより高い機能とより高いリスクを負担した法人に帰属する。このため、競争力ある製薬産業による自国経済の高付加価値化と財政基盤の安定という貢献を日本において実現させるためには、日本国内に先端高度製造機能と知的財産を集積させ、付加価値の高い製造と知的財産の事業活用を担うことを可能にする環境の整備が重要となる。

ベースとなるのは先端高度製造を担う人材であ

図１　医薬品の価値連鎖



6）製品化される前の段階での譲渡により（結果的に製品化できない化合物であっても）その時点での価値を収益として実現させることは可能である。しかし、製品化に至るまでの事業リスクを抱えているため、実現できる収益は製品化後の場合よりも低く抑えられる。

7）最適化された技術をもとに製品が量産される量産期の商用製造の段階では技術移管や設備とのパッケージでの技術移転が比較的容易であり、技術確立後の品質も安定しやすいことから、高度技術や特殊技術を要する製品を除けば、製造に係るコストが低廉な立地での委託製造が合理的である。

る。原薬合成、製剤設計、開発分析といった高度なCMC技術を担う人材の育成と先端高度製造の現場を支える人材の育成、確保が不可欠となる。基礎薬学等の専攻別教育に加えて、原薬、製剤の技術開発や試験法開発、実製造や分析・試験に求められる多様な分野を融合、連携した実践的な教育が重要であり、大学、高等専門学校、工業高等学校にわたる重層的、体系的な人材養成が求められる。先端高度製造を支える設備や機器についても日本国内に産業基盤が整備されていることが望ましい。製薬企業のCMC技術開発や製造をサポートする機能として、cGMP、EU-GMPに適合し、海外向けの治験薬や製品の技術開発や製造を担える受託製造産業の基盤も必要である。製造プロセスのほぼ全体が先端高度製造であるといっても過言ではないバイオ医薬品や核酸医薬などの次世代医薬品では特に製造基盤の整備は不可欠であろう。知的財産の事業活用という観点では、製品の有する価値に占める知的財産のウェイトが大きく、また、実効税率が研究開発投資の原資確保に大きな影響を及ぼす製薬産業ではパテントボックス税制や法定税率等の法人税制が事業化プロセスの立地環境として極めて重要である。

世界に開かれた魅力ある創薬の場

これまでは競争力ある製薬産業が日本にもたらす貢献をみてきたが、競争力ある製薬産業の貢献は日本国内にとどまるものではない。高度な創薬活動を通じて日本で創生された医薬品、技術、付加価値は世界の健康増進、ライフサイエンスや創薬技術の発展、産業基盤の構築や経済成長にも貢献しうる。むしろ、世界に数少ない創薬先進国として日本は世界に貢献する責務を負っているというべきである。

例えば医薬品による貢献を考えてみよう。世界で創出される新薬のうち日本発の新薬は10～15%である。日本の生活者からみれば海外で生み出される85～90%の新薬へのアクセスが重要である。一方で、新薬を継続的に創出できる国は世界に数カ国しかなく、世界の人々の健康長寿にとって日本発の新薬は欠かせない存在である。70億人を超える世界の人々の健康長寿に対して新薬創出という観点で日本は世界第三位の貢献を成し得るのである。

世界中から優れた人材と企業、投資、技術、医薬品を受け入れて高度な創薬を行い、日本の健康、科学技術、経済に貢献をもたらす。同時に、日本からも優れた人材と企業、投資、技術、医薬品を世界に送り出して世界の人々の健康、世界各国のライフサイエンスや創薬技術の発展、産業基盤の構築や経済成長に貢献する。この双方向の貢献こそが、日本が本当の意味で世界に開かれた魅力ある創薬の場となることの意義である（図２）。

おわりに

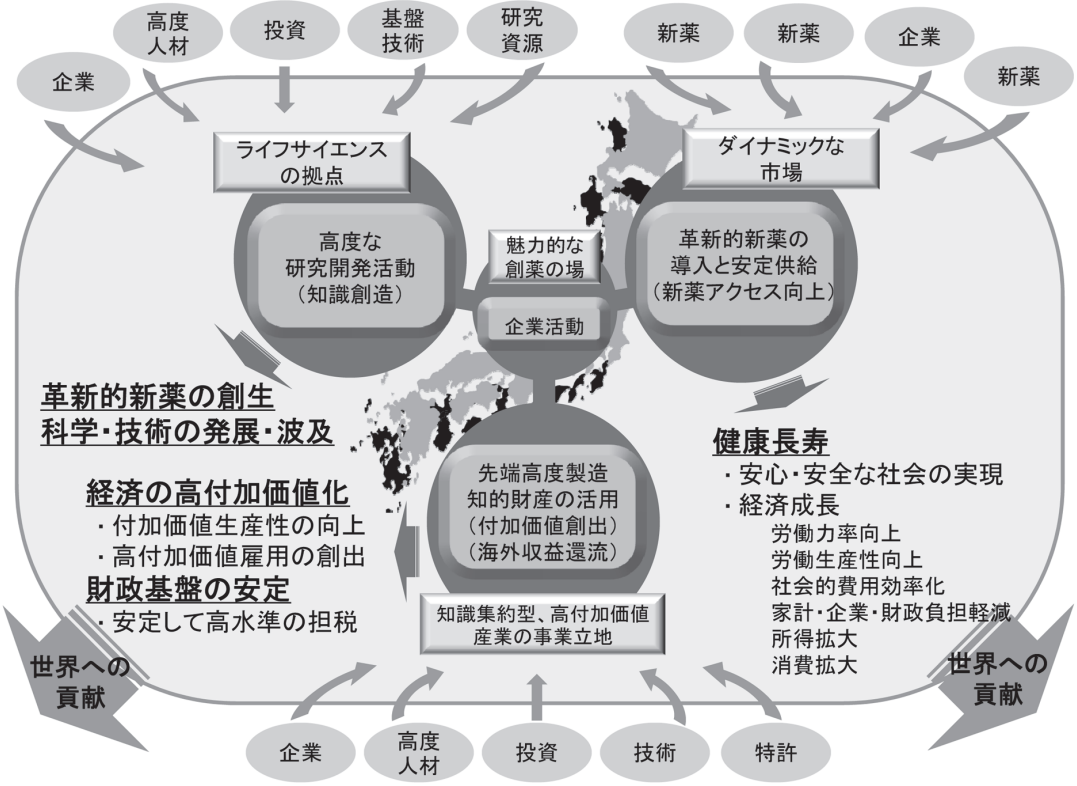
世界の新薬へのアクセスという視点で見れば、日本で承認された新薬に占める海外発品目の割合が経年的に高まって近年では84%程度になっており[8)]、日本国内における海外企業のプレゼンスの高まりや海外からの医薬品輸入の拡大からも、日本の状況は改善に向かっている。未承認薬検討会議をはじめとするドラッグ・ラグの解消に向けた取り組みや承認審査期間の短縮、新薬創出等促進加算の試行導入等の環境整備の賜物といえる。今後、社会保障の充実と重点化・効率化が一体に進められる中で新薬に対するアクセスを維持・拡大するには市場の効率化の視点の重要性が増してくるであろう。

革新的新薬の創生や科学・技術の発展という観点では、日本の新薬創出数が世界第三位であり、医学研究領域の基礎研究論文に占める日本の構成比が世界第四位であることから[9)]、日本は世界的

8）日本で承認された新規有効成分含有医薬品（診断薬、検査薬、消毒薬、ワクチンなどを除く）に占める海外オリジンの新薬の構成比は、75.0%（2000－2003年）、80.5%（2004－2007年）、84.1%（2008－2011年）と経年的に高まっている。（IMS.LifeCycleをもとに作成（転載・複写禁止））

9）2008－2012年の順位。（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））

図２　世界に開かれた魅力ある創薬の場



にも高いレベルにある。医療分野の研究開発の司令塔機能やアカデミアの成果を企業の創薬につなげる橋渡し機能が本格的に稼働すれば日本の創薬力のさらなる向上につながることが期待される。一方で、日本企業はほとんどの医薬品を日本で創出し、海外企業が日本で創出した医薬品はほとんどないという状況は近年も変わっていない[10]。創薬の国家間競争が激しさを増す中で、より高次の創薬立国の実現に向けてオールジャパンの創薬から脱することは重要な課題のひとつといえる。

日本から海外への展開に関してみると取り組みはいまだ道半ばである。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おり[11]、日本の高い創薬力を海外への貢献に十分に結び付けることができていないと言わざるを得ない。医薬品の輸出のみならず、技術輸出、対外投資など創薬分野における世界への貢献の余地は大きく残されている。

事業化プロセスの立地環境という点でも日本は課題を抱えている。製薬産業において製造機能は価値連鎖を構成する重要な機能であり、創薬の初期の段階から製造関連技術との融合、連携が不可欠である医薬品では他の製造業種にもましてその重要性は高い。競争力のある製薬産業が社会、経済に貢献する際にも医薬品製造は重要な役割を果たしている。それにもかかわらず、創薬の価値連鎖の中に製造機能が表現されることはほとんどない。日本再興戦略や健康・医療戦略においても研究開発や承認審査、保険適用に関する政策には十分なページが割かれているが、医薬品製造に係わる政策はほとんど見当たらない。

医薬品製造（とりわけ先端高度製造機能）の重

10）医薬産業政策研究所.「革新的な医薬品の創出国と創出企業の国籍－New Class、Best in Classの医薬品から見た分析－」政策研ニュースNo.29（2010年１月）及び「国･企業国籍からみた医薬品の創出と権利帰属」政策研ニュースNo.42（2014年７月）

11）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）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。

要性や政策の必要性について十分な議論が行われなければ、日本の創薬基盤の整備・構築が進む中で医薬品製造だけが取り残され、あるいは医薬品製造の実態を踏まえない政策が進められる懸念がある。バイオ医薬品に関してはとりわけ深刻であるかもしれない。バイオ医薬品の製造は、低分子化合物に比較して、技術、人材、設備、品質など多くの面でハードルが高く、多額の設備に対してより早いタイミングでの投資判断が求められるため投資リスクも高い。このようなバイオ医薬品製造について正しい理解が進まなければ人も設備も技術も整わず日本国内でバイオ医薬品産業が空洞化する懸念さえある。今後の医薬品産業政策の具体化にあたっては、医薬品製造の重要性を踏まえた議論がなされることが望まれる。

新薬の臨床開発と審査期間
－2013年実績－

医薬産業政策研究所　主任研究員　源田浩一
東京大学大学院薬学系研究科　准教授　小野俊介

当研究所では、これまで東京大学大学院薬学系研究科と共同で、新医薬品[1)]の臨床開発および承認審査期間の情報を継続的に収集、分析[2)]してきた。本稿では申請企業に対してアンケートを実施して得た2013年１～12月の新医薬品の承認取得情報（123品目[1)]）を加え、新たな分析を行った。

なお、アンケートは2014年１～２月にかけて実施し、回答率は98％（120/123品目）であった。アンケートで回答を得られなかったデータについては公表情報から一部のデータを補完した。

承認品目の内訳

2000～2013年に国内で承認された新医薬品の申請区分、審査区分、承認年等を表１に示した。2013年は承認品目が123品目で、2011年の調査に次いで多い新医薬品の承認数であった。

2013年の承認品目の内訳を申請区分でみると、新効能医薬品が57品目承認されており、続いて新有効成分含有医薬品が32品目、新用量医薬品が15品目の順であった。審査区分でみると、優先審査に指定された品目は、19品目と前年より少なく、全体に占める割合は15％であった。また、未承認薬・適応外薬検討会議より開発要請を受け、薬事・食品衛生審議会医薬品部会で公知申請を行っても差し支えないと事前評価を受けてから承認申請を行った（事前評価済公知申請）新医薬品は2011年に30品目、2012年23品目に承認され、2013年には21品目承認されている。事前評価済公知申請品目は、2011年調査より迅速処理品目として取り扱ったため、迅速処理品目は2011年が39品目、2012年は26品目となり、2013年には24品目と推移している。また、2011年度より本格導入となった事前評価相談を実施した品目は2013年では５品目であり、2010年３品目、2011年３品目、2012年６品目を合わせると計17品目が事前評価相談を実施して承認されている。123品目のうちバイオ医薬品（バイオ後続品含む）は23品目（19％）であり、2012年の２倍近く承認されている。

2013年承認品目の自社開発品の割合は、78品目（63％）で、その割合は近年減少傾向にある。表には示していないが、承認品目の創薬国（国内、海外）の割合も2005年に国内が33％であったのに対し、最近では2012年19％、2013年26％となっている。

1）新有効成分含有医薬品、新医療用配合剤、新投与経路医薬品、新効能医薬品、新剤型医薬品、新用量医薬品、バイオ後続品などの申請区分に分けられる。品目は審査報告書ごとにカウントし、併用薬物療法などで複数の品目を同時に審査し、承認されたものはひとつの品目として集計した。
2）医薬産業政策研究所.「日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績」リサーチペーパー・シリーズ　No.62（2014年１月）

表１　承認品目の内訳

品目特性	承認年	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	合計
申請区分	新有効成分含有医薬品（NME）	40	22	24	15	16	21	23	35	34	25	33	38	45	32	403
	（%）	(60)	(56)	(56)	(52)	(57)	(34)	(32)	(42)	(44)	(27)	(32)	(29)	(38)	(26)	(38)
	新医療用配合剤	1	0	0	0	2	1	1	3	5	5	8	5	3	6	40
	新投与経路医薬品	4	6	3	1	5	3	8	4	4	7	7	5	8	7	72
	新効能医薬品	21	9	10	8	5	33	26	28	26	40	34	59	41	57	397
	新剤型医薬品	0	2	5	0	0	2	7	4	2	2	3	2	1	3	33
	新用量医薬品	1	0	1	5	0	1	4	8	6	12	16	22	20	15	111
	バイオ後続品	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	4
	その他の医薬品	0	0	0	0	0	0	3	1	1	2	2	0	1	2	12
審査区分	通常審査品目	51	25	29	24	18	37	42	52	40	71	82	77	72	80	700
	迅速処理品目	0	2	1	1	0	4	5	3	3	10	6	39	26	24	124
	優先審査品目	16	12	13	4	10	20	25	28	35	13	14	15	22	19	246
	（%）	(24)	(31)	(30)	(14)	(36)	(33)	(35)	(34)	(45)	(14)	(13)	(11)	(18)	(15)	(24)
事前評価相談実施品目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	6	5	17
	（%）	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)	(2)	(5)	(4)	(2)
事前評価済公知申請品目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	23	21	74
	（%）	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(23)	(19)	(17)	(7)
バイオ医薬品		8	8	2	3	2	9	10	13	12	24	17	22	13	23	166
	（%）	(12)	(21)	(5)	(10)	(7)	(15)	(14)	(16)	(15)	(26)	(16)	(17)	(11)	(19)	(15)
オリジン	自社品	51	26	30	21	19	29	59	61	49	72	77	89	76	78	737
	（%）	(76)	(67)	(70)	(72)	(68)	(48)	(82)	(73)	(63)	(77)	(74)	(68)	(63)	(63)	(69)
	導入品	14	10	11	7	7	17	12	21	29	22	25	41	38	42	296
	不明	2	3	2	1	2	15	1	1	0	0	2	1	6	3	39
企業国籍	外資系	26	22	18	18	16	20	41	46	40	54	54	62	62	60	539
	（%）	(39)	(56)	(42)	(62)	(57)	(33)	(57)	(55)	(51)	(57)	(52)	(47)	(52)	(49)	(50)
品目数		67	39	43	29	28	61	72	83	78	94	104	131	120	123	1,072

注１：2000～2004年は部会審議品目、2005～2013年は部会審議・報告品目を対象とした。
注２：複数の申請区分に該当する品目は上位の区分に含めた。
注３：希少疾病用医薬品（HIV を除く）、HIV 感染症治療薬、希少疾病以外の優先審査品目を「優先審査品目」とした。
注４：抗がん剤併用療法は「通常審査品目」とした。
注５：「迅速処理品目」は迅速審査品目と事前評価済公知申請品目である。

国内申請時点における欧米とアジア地域の開発状況

2003年以降の承認品目のうち、国内申請時点の欧米における開発状況について回答の得られた893品目を「欧米で承認済み」、「欧米で臨床開発中あるいは申請中」、「欧米で臨床開発未実施」の３つに分け、国内および外資系企業別に表２に示した。

国内企業においては、2003年より約５割の品目が国内の申請時点で「欧米で承認済み」であったが、2011年、2012年では６割強が「欧米で承認済み」であり、国内企業において海外での開発を積極的に推進している傾向がみられていたものの2013年は５割弱となっている。外資系企業では2010年から「欧米で承認済み」の品目の割合が減少して「欧米で臨床開発中あるいは申請中」の品目の割合が増加傾向にあり、2013年は「欧米で臨床開発未実施」の品目の割合がこれまでの調査の

表２　国内申請時点の欧米における開発状況

承認年	国内企業				外資系企業			
	既承認	臨床開発中/申請中	臨床開発未実施	計	既承認	臨床開発中/申請中	臨床開発未実施	計
2003	7（64%）	2（18%）	2（18%）	11	14（78%）	2（11%）	2（11%）	18
2004	6（50%）	1（8%）	5（42%）	12	15（94%）	0（0%）	1（6%）	16
2005	12（48%）	5（20%）	8（32%）	25	15（78%）	2（11%）	2（11%）	19
2006	17（55%）	3（10%）	11（35%）	31	35（86%）	1（2%）	5（12%）	41
2007	24（66%）	6（17%）	6（17%）	36	41（91%）	1（2%）	3（7%）	45
2008	22（58%）	7（18%）	9（24%）	38	35（87%）	1（3%）	4（10%）	40
2009	14（35%）	1（3%）	25（62%）	40	47（87%）	5（9%）	2（4%）	54
2010	21（42%）	7（14%）	22（44%）	50	36（69%）	13（25%）	3（6%）	52
2011	42（63%）	8（12%）	17（25%）	67	49（79%）	8（13%）	5（8%）	62
2012	35（62%）	7（13%）	14（25%）	56	46（76%）	10（17%）	4（7%）	60
2013	29（47%）	6（10%）	26（43%）	61	35（59%）	13（22%）	11（19%）	59
合計	229（54%）	53（12%）	145（34%）	427	368（81%）	56（11%）	42（8%）	466

表３　国内申請時点のアジア地域における開発状況

承認年	国内企業				外資系企業			
	既承認	臨床開発中/申請中	臨床開発未実施	計	既承認	臨床開発中/申請中	臨床開発未実施	計
2005	10（43%）	1（４%）	12（53%）	23	9（47%）	4（21%）	6（32%）	19
2006	10（34%）	2（７%）	17（59%）	29	27（72%）	5（14%）	5（14%）	37
2007	19（58%）	4（12%）	10（30%）	33	32（78%）	4（10%）	5（12%）	41
2008	15（41%）	4（11%）	18（48%）	37	26（68%）	4（11%）	8（21%）	38
2009	11（28%）	0（０%）	28（72%）	39	39（74%）	9（17%）	5（９%）	53
2010	10（20%）	7（14%）	32（66%）	49	26（51%）	10（20%）	15（29%）	51
2011	26（41%）	5（８%）	32（51%）	63	38（62%）	7（11%）	17（27%）	62
2012	18（33%）	3（６%）	33（61%）	54	32（54%）	14（23%）	14（23%）	60
2013	16（26%）	3（５%）	42（69%）	61	20（34%）	16（27%）	23（39%）	59
合計	135（35%）	29（７%）	224（58%）	388	249（60%）	73（17%）	98（23%）	420

中で一番高くなっている。

表３には、2005年以降の承認品目のうち、国内申請時点のアジア地域における開発状況についてデータの得られた808品目を表２と同様に示している。

国内企業および外資系企業ともに国内申請時点における「アジア地域で承認済み」の品目の割合は「欧米で承認済み」より全体的に少なく、2012年まで外資系企業では５割から６割程度の品目がアジアで既に承認済みであるのに対し、国内企業では３割から４割程度とその割合は小さい。また、2013年の外資系企業における「アジア地域で臨床開発未実施」の品目の割合は、これまでの調査の中で一番高くなっている。

国内臨床開発期間の推移と国際共同治験データの利用

2000年以降の承認品目のうち、国内で実施された治験に関するデータが得られた765品目の国内臨床開発期間[3)]の年次推移を図１および表４に示す。

2000～2013年を通じた国内臨床開発期間（中央値）は、全体で48.2ヵ月（4.0年）、新有効成分含有医薬品（NME）で65.7ヵ月（5.5年）、NME以外で35.5ヵ月（3.0年）であった。

2013年の承認品目では、全体で35.3ヵ月（2.9年）、NME で50.0ヵ月（4.2年）、NME 以外で29.6ヵ月（2.5年）であり、全体と NME については2000年の調査以来最も短くなっている。

表５に、外国データの利用と国内臨床開発期間の関係を示した。NME では外国データを利用した品目と利用しなかった品目の国内臨床開発期間の中央値はそれぞれ54.2ヵ月と72.0ヵ月、NME 以外では34.9ヵ月と36.0ヵ月であった。NME において、外国データを利用した品目で有意に国内臨床開発期間が短かった（Wilcoxon 検定、$p < 0.01$）。

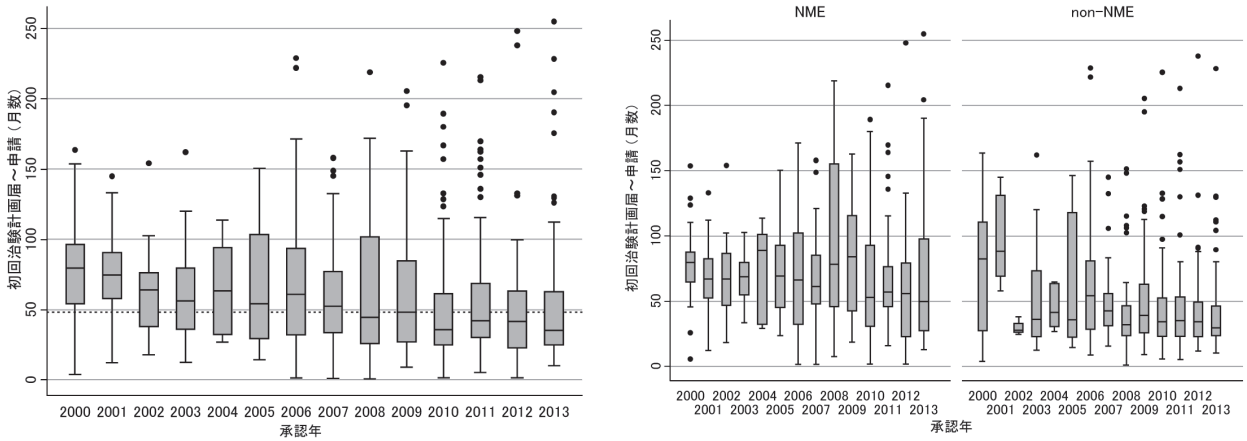
2005年よりアジア治験を含めた国際共同治験の実施についても調査を実施している（表６）。日本を含むフェーズⅡ、Ⅲの国際共同治験を国内承認申請時に評価資料として提出し、承認された品目は、2005年～2013年で55品目ある。2010年に７品目、2011年には８品目、2012年には17品目、2013年には15品目と推移している。

申請区分では、NME（27品目）、新効能医薬品（21品目）、新医療用配合剤（５品目）、新剤型医薬品（１品）、新用量医薬品（１品目）であった。

薬効分類でみると、腫瘍用薬（19品目）、呼吸器官用薬（８品目）、代謝性医薬品（６品目）、循環器管用薬（４品目）の順であり、2013年は15品目中、７品目が腫瘍用薬であった。国際共同治験のデータを利用した品目の国内臨床開発期間の中央値は NME が54.4ヵ月（N＝27）、NME 以外が38.7ヵ月（N＝28）であった。これに対し、利用しなかった品目は NME が62.0ヵ月（N＝220）、NME 以外が34.9ヵ月（N＝326）であり、NME、NME 以外のいずれにおいても、国際共同治験へ参加した品目で有意に国内臨床開発期間が短くなっていなかった。

3）それぞれの申請区分を目的に実施した最初の治験計画届提出から申請までの期間

図１　国内臨床開発期間の推移



注：点線は全体の中央値48.2ヵ月を示す。

表４　国内臨床開発期間の推移

	全体					NME					NME 以外				
承認年	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV
2000	43	79.6	77.9	34.6	0.4	33	79.6	78.3	29.2	0.4	10	82.4	76.7	50.6	0.7
2001	24	74.5	77.3	32.0	0.4	17	66.9	69.7	29.8	0.4	7	88.1	95.9	31.5	0.3
2002	26	64.1	62.3	30.9	0.5	22	66.8	68.2	29.9	0.4	4	27.6	29.5	6.0	0.2
2003	24	56.0	62.2	34.9	0.6	14	68.8	67.7	18.8	0.3	10	35.9	54.4	49.9	0.9
2004	17	63.6	64.3	30.8	0.5	11	88.8	74.9	32.1	0.4	6	41.5	44.7	16.1	0.4
2005	34	54.2	65.8	42.7	0.6	16	69.2	71.6	36.0	0.5	18	35.7	60.7	48.3	0.8
2006	51	60.9	70.6	53.9	0.8	19	66.1	75.0	50.0	0.7	32	54.1	68.0	56.6	0.8
2007	63	52.4	59.0	36.2	0.6	28	61.3	70.5	40.5	0.6	35	42.3	49.7	29.9	0.6
2008	60	44.6	66.6	52.7	0.8	27	78.4	91.4	57.1	0.6	33	32.1	46.4	39.1	0.8
2009	78	48.2	61.8	45.5	0.7	24	83.9	83.3	45.8	0.5	54	39.0	52.2	42.4	0.8
2010	87	35.9	52.9	43.9	0.8	29	53.0	71.0	52.0	0.7	58	34.1	43.8	36.5	0.8
2011	87	42.2	57.6	45.7	0.8	34	57.1	72.2	46.2	0.6	53	34.9	48.2	43.3	0.9
2012	83	41.6	50.3	41.1	0.8	39	55.7	57.5	43.2	0.8	44	34.2	44.0	38.6	0.9
2013	88	35.3	54.1	49.0	0.9	31	50.0	72.6	60.7	0.8	57	29.6	44.1	38.2	0.9
合計	765	48.2	60.6	44.2	0.7	344	65.7	72.8	44.1	0.6	421	35.5	50.5	41.7	0.8

注：SD（Standard Deviation）：標準偏差、CV（Coefficient of Variation）：変動係数、CV は標準偏差を平均値で割ったもので相対的なばらつきを表す。

表５　外国データの利用と国内臨床開発期間

外国データの利用	全体				NME					NME 以外				
	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD	Wilcoxon（中央値）	N	中央値	平均値	SD	Wilcoxon（中央値）
あり	276	43.3	55.0	37.9	154	54.2	64.0	41.0	p ＝0.0001＊＊	122	34.9	43.6	30.0	N.S.
なし	471	52.0	63.6	47.4	178	72.0	80.5	46.0		293	36.0	53.2	45.4	p ＝0.5005
合計	747	50.3	61.2	44.3	332	65.1	72.9	44.5		415	35.5	50.4	41.6	

＊＊ p ＜0.01

表６　国際共同治験への参加と国内臨床開発期間

国際共同治験への参加	全体				NME					NME 以外				
	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD	Wilcoxon（中央値）	N	中央値	平均値	SD	Wilcoxon（中央値）
あり	55	45.1	50.2	21.2	27	54.4	58.4	21.8	N.S.	28	38.7	42.3	17.7	N.S.
なし	576	42.2	59.3	47.5	220	62.0	74.7	51.1	p ＝0.3333	356	34.9	49.8	42.5	p ＝0.4211
合計	631	43.0	58.5	45.9	247	60.4	73.0	49.0		384	35.0	49.2	41.3	

注）2005年以降の承認品目で開発期間のデータのある品目を集計した。

審査期間の推移

2000年から2013年までの、1,070品目[4)]の審査期間の年次推移を図２および表７に示す。

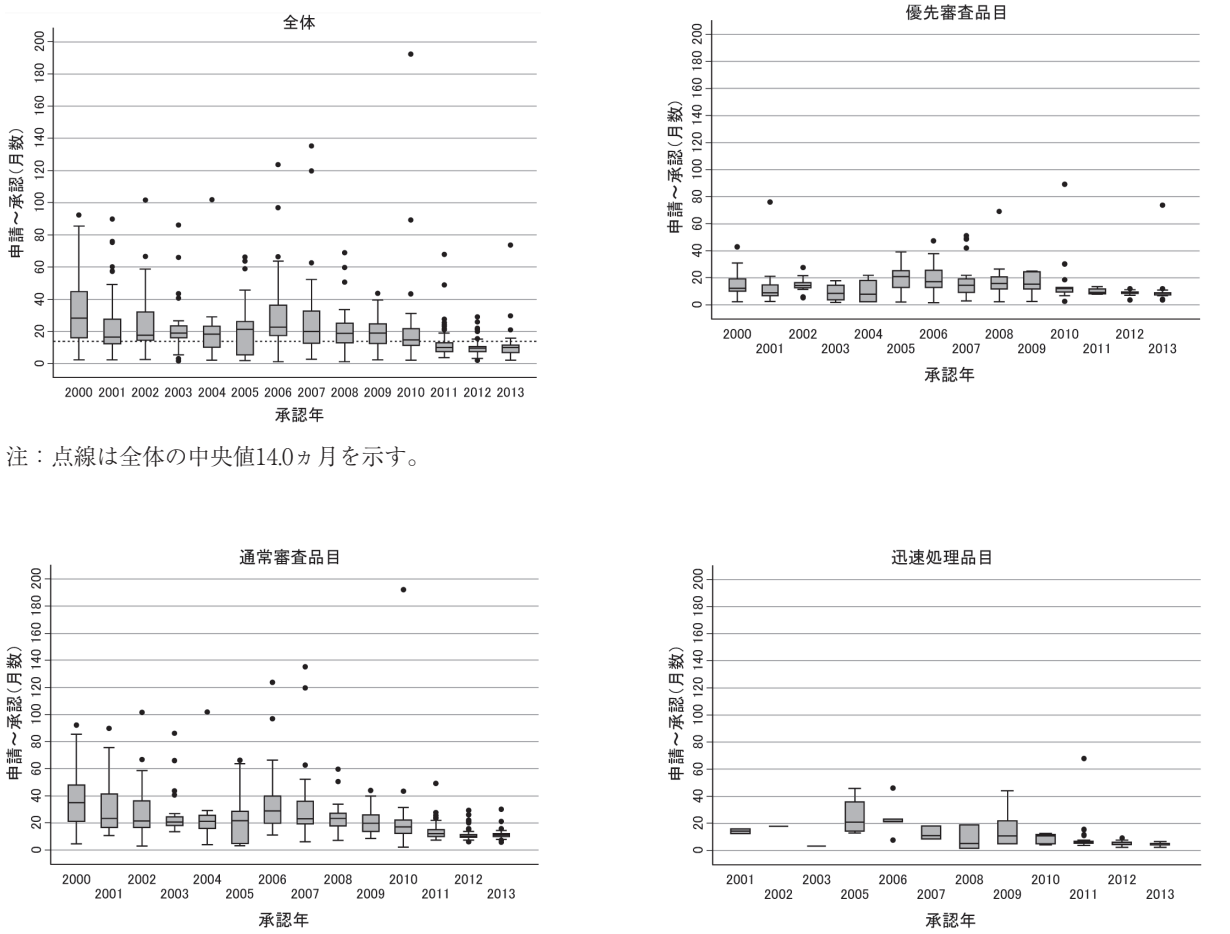
2000～2013年を通じた審査期間（中央値）は、全体で14.0ヵ月、通常審査品目で17.7ヵ月、優先審査品目で12.1ヵ月、迅速処理品目で6.0ヵ月であった。

2013年の123品目の審査期間（中央値）は、全体で10.1ヵ月、通常審査品目で11.0ヵ月、優先審査品目で8.5ヵ月、迅速処理品目で4.1ヵ月であった。2012年と比べると、優先審査品目と迅速処理品目において更に審査期間は短縮されている。

年度（４月～翌年３月）と暦年（１～12月）の違いはあるが、PMDAが第２期中期計画（対象期間：平成21年４月～平成26年３月）で掲げている2013年度の審査期間（中央値）の目標値を指標とした場合、通常審査品目（目標12.0ヵ月）と優先審査品目（目標9.0ヵ月）のいずれも達成している。また、第３期中期計画（対象期間：平成26年４月～平成31年３月）では段階的に60パーセンタイルから80パーセンタイルで、通常審査品目では12.0ヵ月、優先審査品目では9.0ヵ月を目標値としているが、今回の調査結果における80パーセンタイル値は通常審査で11.96ヵ月、優先審査で8.94ヵ月であり、その基準をクリアしている。

また、事前評価済公知申請を行った21品目の審査期間は、中央値で4.2ヵ月であり、2012年の5.9ヵ月より短くなっている。

図２　審査期間の推移



注：点線は全体の中央値14.0ヵ月を示す。

4）審査プロセスが通常の品目と異なることから、2010年の特例承認品目（２品目）を集計から除外している。特例承認品目の審査期間はそれぞれ2.5ヵ月、3.2ヵ月であった。

表７　審査期間の推移

	全体					通常審査品目					優先審査品目					迅速処理品目				
承認年	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV
2000	67	28.3	31.9	20.1	0.6	51	34.9	36.9	19.7	0.5	16	12.2	15.8	10.8	0.7	0	0.0	0.0	0.0	0.0
2001	39	16.8	26.1	21.4	0.8	25	23.2	32.0	21.2	0.7	12	9.0	15.7	19.6	1.3	2	14.2	14.2	2.6	0.2
2002	43	17.7	25.2	19.0	0.8	29	21.4	30.2	21.1	0.7	13	14.3	14.6	5.9	0.4	1	17.7	17.7	−	−
2003	29	19.1	23.2	17.3	0.7	24	20.6	26.3	17.2	0.7	4	8.2	9.0	7.0	0.8	1	3.3	3.3	−	−
2004	28	18.3	19.4	18.2	0.9	18	21.0	24.6	20.3	0.8	10	7.9	10.0	8.0	0.8	0	0.0	0.0	0.0	0.0
2005	61	21.5	20.7	14.4	0.7	37	21.5	20.7	16.7	0.8	20	20.7	19.7	9.5	0.5	4	20.9	25.1	14.9	0.6
2006	72	22.8	29.1	20.1	0.7	42	28.9	35.4	22.5	0.6	25	17.0	19.6	11.4	0.6	5	21.3	23.8	13.9	0.6
2007	83	20.0	25.1	20.7	0.8	52	23.0	29.9	23.0	0.8	28	14.3	17.7	13.5	0.8	3	10.8	12.4	5.0	0.4
2008	78	19.0	20.0	11.0	0.5	40	23.2	23.4	9.8	0.4	35	15.6	17.0	11.1	0.7	3	5.0	8.4	9.3	1.1
2009	94	19.1	19.6	8.6	0.4	71	19.8	20.8	7.9	0.4	13	15.2	16.2	7.0	0.4	10	10.5	15.4	13.0	0.8
2010	102	14.8	18.5	20.1	1.1	82	17.0	19.3	20.5	1.1	14	12.0	17.9	21.4	1.2	6	10.5	9.0	3.7	0.4
2011	131	10.1	11.6	7.6	0.7	77	11.9	13.5	6.1	0.4	15	9.1	9.7	1.8	0.2	39	6.1	8.6	10.3	1.2
2012	120	9.5	9.6	4.1	0.4	72	10.2	11.4	4.1	0.4	22	9.1	8.9	1.7	0.2	26	5.9	5.5	1.4	0.3
2013	123	10.1	9.9	6.9	0.7	80	11.0	11.2	2.9	0.3	19	8.5	11.4	15.2	1.3	24	4.1	4.5	1.0	0.2
合計	1,070	14.0	18.8	16.2	0.9	700	17.7	21.7	17.4	0.8	246	12.1	15.6	12.0	0.8	120	6.0	9.1	9.4	1.0

表８に、2009年度から導入された事前評価相談の利用と審査期間を示している。2010年、2011年にそれぞれ３品目、2012年に６品目、2013年に５品目が事前評価相談を実施して承認されている（2009年度～2010年度はパイロットプロジェクトとして実施）。事前評価相談を実施して承認された17品目の審査期間について抽出をした。

事前評価相談を実施した17品目のうち14品目がNME、３品目がNME以外であった。2010年から2013年に承認された品目において、事前評価相談を実施した品目と実施しなかった品目の審査期間（中央値）を比較したところ、全体で9.1ヵ月と10.9ヵ月、NMEで9.0ヵ月と12.0ヵ月、NME以外で9.9ヵ月と10.5ヵ月であった。NMEにおいて審査期間の有意な短縮がみられた（Wilcoxon 検定、$p < 0.01$）。

図３では2005年以降の承認品目の審査期間を「申請から初回照会事項発出まで[5]」、「初回照会事項発出から回答提出まで」、「初回照会事項の回答提出から専門協議開催まで」、「専門協議開催から承認まで」の４つのプロセスに分け、それぞれの期間の中央値を示した。経年的に審査期間が短縮されていることが分かるが、2011年では特に前年に比べ、「初回照会事項の回答提出から専門協議開催まで」のプロセスに通常審査品目で3.7ヵ月（7.7→4.0ヵ月）、優先審査品目で1.5ヵ月（3.7→2.2ヵ月）の短縮がみられている。2012年の迅速処理品目は、専門協議の省略などプロセスに違いがある事前評価済公知申請品目が多く含まれているため、2011年に比べると大きく短縮している。2013年は前年に比べて優先審査品目で短縮されており、通常審査品目と迅速処理品目も前年とほぼ同じ期間で推移している。

表９の行政と申請者の審査待ち時間をみると、行政の合計（中央値）は5.3ヵ月（2012年は5.2ヵ月）、申請者の合計は3.9ヵ月（2012年は3.8ヵ月）と大きな変化は認められない。

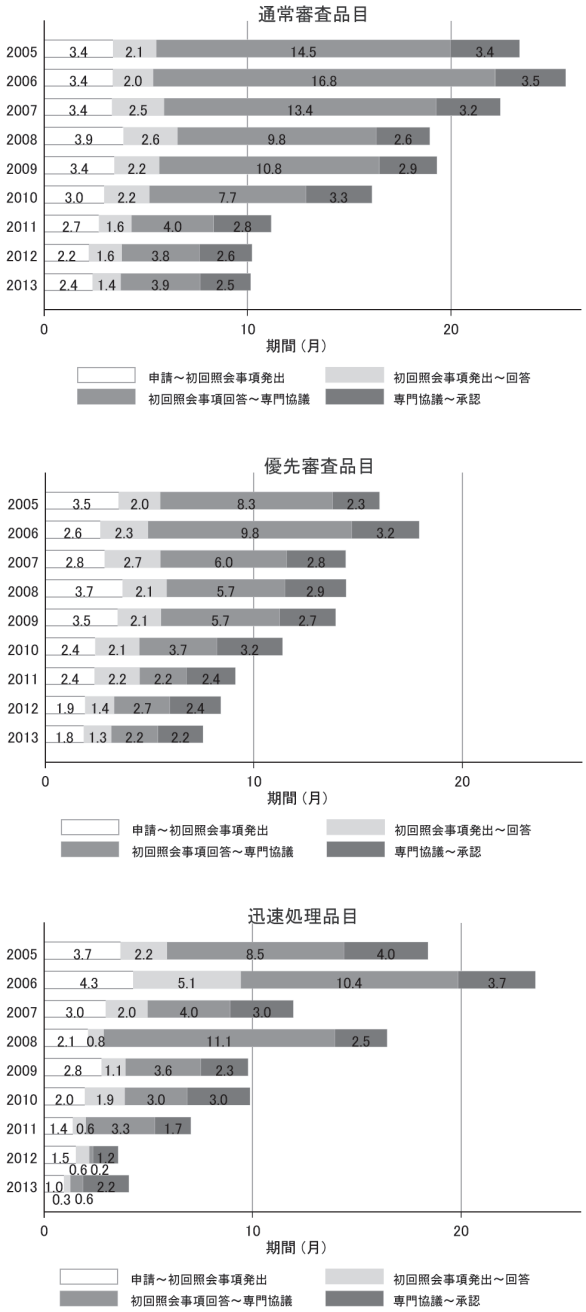
表８　事前評価相談と審査期間

事前評価相談の利用	全体				NME					NME 以外				
	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD	Wilcoxon（中央値）	N	中央値	平均値	SD	Wilcoxon（中央値）
あり	17	9.1	8.6	2.3	14	9.0	7.7	2.5	$p = 0.0001$＊＊	3	9.9	9.4	1.0	N.S.
なし	408	10.9	13.2	12.0	132	12.0	15.2	9.1		276	10.5	12.4	12.8	$p = 0.3666$
合計	425	10.8	13.0	11.8	146	11.8	14.6	9.0		279	10.5	12.4	12.7	

注）2010年以降の承認品目を集計した。＊＊ $p < 0.01$

5）初回面談を実施した場合は「初回面談後照会事項」、実施しなかった場合は「初回照会事項」の日付を用いて算出した。

図３　プロセス別の審査期間



注：各プロセスの中央値を積み上げており、その合計は図２の中央値とは異なる。

表９　行政および申請者の審査待ち時間（2013年）

審査区分	N	行政			申請者		
		中央値	平均値	SD	中央値	平均値	SD
通常審査品目	76	6.4	6.6	2.3	4.4	4.7	2.6
優先審査品目	18	3.1	3.3	1.2	4.7	8.2	15.3
迅速処理品目	22	3.2	3.4	1.2	1.0	1.2	1.0
合計	116	5.3	5.4	2.6	3.9	4.6	6.6

まとめ

2013年の承認品目は、123品目と2011年の131品目に続き多くの承認品目があった。2012年に23品目であった事前評価済公知申請品目も2013年には21品目が承認されている。国内申請時点の欧米での開発状況より、日本企業のグローバル開発の推進と外資系企業の日本を含めた同時開発を進める傾向にあることが窺えた。外国データを利用した品目では、NME で国内臨床開発期間が有意に短かった。国際共同治験のデータを利用した品目では、NMEとNME以外ともに国内臨床開発期間が有意に短くなってはいなかった。2013年の審査期間は、優先審査品目ではこれまでの調査において最短であり、通常審査品目、迅速処理品目とも2012年と比較して遜色ないものとなっている。また、PMDA が掲げている2013年度の目標値の通常審査品目12ヵ月、優先審査品目９ヵ月を達成していている（事前評価済公知申請品目を優先審査品目として集計した場合）。事前評価相談を実施したNME（14品目）において審査期間の有意な短縮がみられた。行政と申請者の持ち時間は2012年に比べてほとんど変わっていなかった。2011年より、審査期間の設定された目標値を達成し、安定して承認されているのが現状であろう。

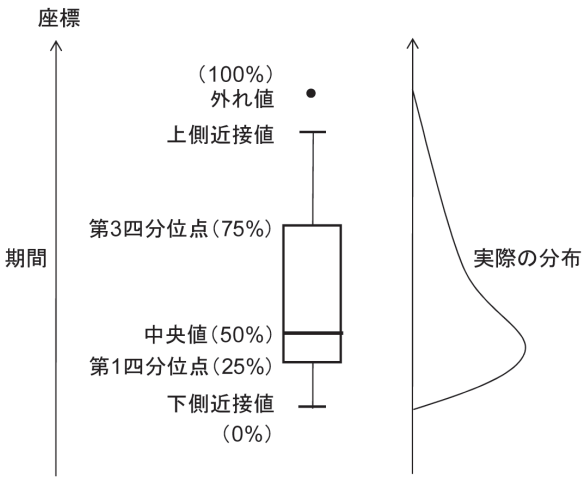
一方で、照会事項の内容や発出時期、PMDA内外の連携や教育、英語資料の受入れや照会回答のペーパーレス化等について改善を求めるコメントが寄せられている。PMDAの第３期中期計画にある欧米と同等の電子申請データを活用した次世代審査体制の構築等の施策を遂行して、現在のスピードを維持しつつ、審査の質、プロセスの更なる向上を目指していくことにより、患者に１日でも早く新薬を届けるために行政および申請者双方で協力し、世界に通用する審査体制を構築していくことが期待される。

本内容は、医薬産業政策研究所と東京大学大学院薬学系研究科と共同で実施した研究の一部であり、詳細はリサーチペーパーとして発表する予定である。

（補足）

期間が著しく長い品目や特例により短い品目が存在することから、主たる基本統計量は中央値とし、サンプル数（N）、平均値、標準偏差（SD）を併記した。また、一部の解析結果は、データの分布がわかるよう箱ひげ図で示した。箱ひげ図の箱の中央の線は中央値（50%）、箱の下端、上端の線はそれぞれ第１四分位点(25%)、第３四分位点（75%）を示している。すなわち、100個のサンプルがあった場合、25番目のサンプルの値が第１四分位点、50番目が中央値、75番目が第３四分位点となる。箱の上下の近接値（ひげ）は箱の高さ（第１四分位点～第３四分位点の長さ）の1.5倍以内で中央値から最も離れているサンプルを示している。近接値外にある外れ値は点として示される。

箱ひげ図



新薬承認にみる薬事上の特別措置

医薬産業政策研究所　首席研究員　小林和道

FDA が公表している“FY 2012 Innovative Drug Approvals”によると、2012年度（2011年10月１日から2012年９月30日）に承認された新有効成分含有医薬品35品目のうち18品目、ほぼ半数の新薬が、Fast Track、Priority Review、Accelerated Approval といった特別な措置を受けて承認されたイノベーティブな新薬であった。最近、米国では、Breakthrough Therapy といった新たな制度を設け、イノベーティブな新薬の開発を側面支援する制度を更に充実させてきている。こういった薬事上の特別措置は、重要なニーズに対する新薬開発を促す施策として、欧州、日本でも同様に設けられているが、その基本的な考え方は各地域で類似していても、適用基準、措置内容など必ずしも同じであるとは言えない。例えば、オーファン制度はいずれの地域でも同様の名称及びコンセプトで制定されているが、その適用範囲、措置内容は地域によって異なっている（各特別措置に関する解説は、本ニュース「〈解説〉米国、欧州日本の薬事上の特別措置」を参照）。

今回のニュースでは、最近承認された新薬のうち、薬事上の特別措置を受けたものについて、その状況を調査した。また、特別措置の対象は、新有効成分含有医薬品のみでないことから、新薬の範囲として、適応症の追加や新剤形なども含めて解析した。

調査方法

今回の調査で対象とした薬事上の特別措置一覧を表１に示す。

調査対象期間としては、2011年から2013年（日本については2011年度から2013年度）までの３年間とした。

調査は、各新薬承認[1)]の Approval Letter（米国）、European Pharmaceutical Assessment Report（EPAR：欧州）、審査報告書（日本）の記載事項から確認し、一部記載のない措置については、規制当局の年次報告、HP上で公表している一覧、企業のニュースリリース等により補足した。

表１　米欧日の薬事上の特別措置

米国	Orphan Fast Track Breakthrough Therapy Accelerated Approval Priority Review
欧州	Orphan Conditional Approval Exceptional Circumstances Accelerated Assessment
日本	希少疾病用医薬品（オーファン） 優先審査 事前評価済公知申請 迅速審査

１）新有効成分に加え、新配合剤、効能追加、剤形変更なども新薬の範疇として集計対象とした。日本については、審査管理上、部会審査及び報告品目を全て対象とした。欧州では、EMA による中央審査品目となったもののみを対象とし、各国で扱う承認品目は対象としていない。米国では NDA 番号で管理された Chemical Class の１～４及び６のみを対象とし、CBER により承認され BLA 番号で管理された Biologics は対象から除いた。また、日米欧ともに、バイオシミラー申請については、今回の対象から除外した。各地域の薬事制度上の違いから、「新薬」としての抽出対象を完全に一致させることはできず、これが承認数の差にも影響している。

直近３年間の特別措置対象承認数の推移

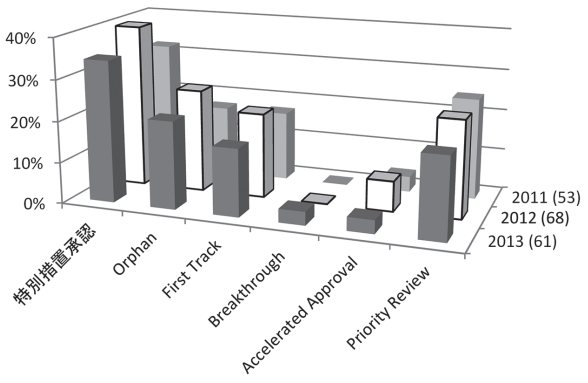
地域毎の特別措置承認数の推移を表２～４に、新薬承認数に対する特別措置承認の比率を図１～３に示す。

表２　米国 FDA での特別措置承認数の推移

		2011	2012	2013
特別措置承認数[注)]		17	27	21
特別措置	Orphan	9	17	13
	Fast Track	9	14	10
	Breakthrough Therapy	–	–	2
	Accelerated Approval	2	5	2
	Priority Review	13	16	12
新薬承認数		53	68	61

注）「特別措置承認数」とは、特別措置を少なくとも１つ受けた承認数、以下同様。

図１　米国 FDA での新薬承認数に対する比率



注）カッコ内は各年の新薬承認数、以下、同様

表３　欧州 EMA での特別措置承認数の推移

		2011	2012	2013
特別措置承認数		10	14	14
特別措置	Orphan	5	10	7
	Conditional Approval	2	4	2
	Exceptional Circumstances	2	1	4
	Accelerated Assessment	4	2	5
新薬承認数		48	39	60

図２　欧州 EMA での新薬総承認数に対する比率

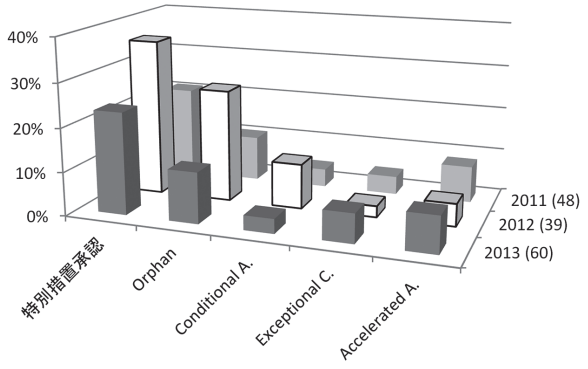
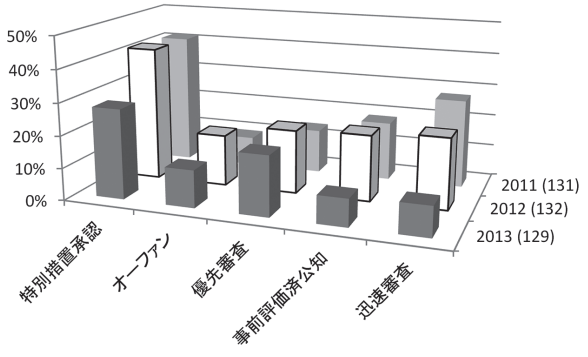


表４　日本 PMDA での特別措置承認数の推移

		FY2011	FY2012	FY2013
特別措置承認数		54	55	36
特別措置	オーファン	12	21	15
	優先審査	18	26	24
	事前評価済公知申請	24	27	11
	迅速審査	36	29	12
新薬承認数		131	132	129

図３　日本PMDAでの新薬総承認数に対する比率



これらの結果、特別措置を受けていた承認の割合が、欧州では２～３割程度とやや低いものの、米国および日本では概ね３～４割程度であった。日本では、2013年度に特殊措置の割合が2011、2012年度に比べやや低下しているが、2011、2012年度承認に事前評価済公知申請が多く、これが一時的な特殊要因[2]となり、全体に影響を及ぼしているものと考えられた。

ただ、各地域で特別措置指定に対する考え方が異なり、地域間で対象品目数あるいは比率を単純に比較することはできない。たとえば日本において、希少疾病用医薬品（オーファン）は自動的に優先審査に、事前評価済公知申請は自動的に迅速審査の対象品目となるが、米国および欧州では、いずれの特別措置も独立して、別々に指定を受ける。また、新有効成分含有医薬品以外の新薬については、各地域での薬事制度の違いから抽出された新薬の定義が微妙に異なることも留意する必要がある。

特別措置品目の審査期間

今回、各品目の申請から承認までの期間を調査した。結果を表５～７に示す。

なお、Use Fee Actでの Commitmentの関係などから、審査期間を算定する上において、各国で独自の算定基準を設けており、各審査当局で公表されている審査期間算定時には、初回申請提出日を開始日としていないことが多い。今回は、可能な限り同じ条件比較できるよう、単純な申請提出日から承認日までを審査期間とした[3]。

米国では、全ての新薬承認に対し、いずれかの措置を受けた場合は、平均値、中央値のいずれも審査期間の短縮が見られた。この傾向は日本でも

表５　米国 FDA の審査期間（days）

		2011	2012	2013
特別措置承認		371 (184)	456 (290)	279 (242)
特別措置	Orphan	482	489	324
	Fast Track	404	441	234
	Breakthrough Therapy	–	–	190
	Accelerated Approval	569	202	221
	Priority Review	313	376	198
新薬承認		553 (395)	477 (306)	464 (306)

注）数値は平均値、ただしカッコ内は中央値を示す。以下、同様

表６　欧州 EMA 審査期間（days）

		2011	2012	2013
特別措置承認		434 (441)	563 (540)	538 (499)
特別措置	Orphan	478	604	662
	Conditional Approval	490	510	599
	Exceptional Circumstances	539	1,037	837
	Accelerated Assessment	345	290	317
新薬承認		447 (451)	504 (484)	502 (483)

表７　日本 PMDA 審査期間（days）

		FY2011	FY2012	FY2013
特別措置承認		241 (210)	231 (184)	235 (218)
特別措置	オーファン	283	344	243
	優先審査	282	318	272
	事前評価済公知申請	188	147	153
	迅速審査	220	143	158
新薬承認		325 (305)	282 (277)	312 (319)

２）事前評価済公知申請における迅速審査の扱いは、2010年９月に通知されており、本制度の元となった「医療上の必要性の高い未承認薬・適用外薬検討会議」も2010年２月に初回が開催されていることから、制度開始にあたり、対象品目の多くが2011年度および2012年度に一挙に承認された。

３）今回の調査では、審査期間の算定に、申請者側の提出日から承認までの、より単純な算定方法とした。一方で、欧米の当局が一般に公表している審査期間は異なる考え方で算定されている。たとえば、FDAでは、最初の審査（First Cycle）で承認が得られず、追加情報などで審査を再開する（２回目であれば Second Cycle）ことがある。その際、Second Cycleの開始である Complete Response Letterの提出日から新たにクロックを定めるため、しばしば行政上の申請日として、Complete Response Letter 提出日が使われる。このため、特に FDA から発表されている審査期間は今回の調査よりも短くなる傾向がある。また、米国も欧州も、申請提出日と受付日で通常ずれが生じており、当局による審査期間算定の開始日としては、審査当局の受付日を使用しており、本調査のように、申請者側の提出日を採用していない。

同様であり、いずれかの措置を受けた場合、概ね２−３か月程度、審査期間が短縮されていた。一方、欧州では、何らかの特別措置を受けた場合であっても、ほとんど短縮はみられず、むしろ、2012年、2013年は共に、措置を受けた場合は、全ての新薬承認よりも審査期間が長いという結果であった。このことから、米国および日本では、特別措置が審査期間短縮対して貢献していると考えられるが、欧州では、特別措置が審査期間短縮にほとんど貢献しないという傾向にあった。

また、日本における審査期間は、特別措置を受けた場合で６〜８か月、全体であっても、９〜11か月程度であり、特別措置の有無に関わらず、欧州、米国に比べて短く、直近の状況では、PMDAによる審査の効率化が進み、日本の審査は欧米よりも短くなっていると考える。

おわりに

各地域の特別措置は、それぞれの社会背景や審査制度の違いなどから、適用範囲も、適用基準も異なった独自の施策となっている。更に、それぞれの地域においても、種々多様な特別措置を設けており、これらの措置を一概に論じることはできない。しかしながら、今回の調査において、一定の割合の承認が何らかの特別措置を受けていたことを考えると、特別措置はもはや特殊な状況下での開発・申請だとは考えにくい。むしろ、開発初期から常に、どのような措置に該当させるかを明確にして、該当条件を満たす、あるいは認定に有用なデータを優先して取るなど、開発戦略に組み入れることが重要になる。一方で、このような戦略に沿った初期のデータを評価することが、グローバルでの開発意義やGo/No Goを見極める重要な要素になりうると考える。

Keyword

〈解説〉米国、欧州、日本の薬事上の特別措置

医薬産業政策研究所　首席研究員　小林和道

症例数の少ない疾患、治療法のない重篤な疾患などを対象とした新薬や、これまでの医薬品の有用性を大きく上回る革新的な新薬などに対し、各地域の政府・審査当局では、それぞれ促進策を打ち出し、特別措置を定めている。その制度は、時代の変遷に加え、それぞれの地域の社会的背景も絡んで、多様化している。また、制度を表す名称が、互いに類似しており、名称を見ただけで内容を理解することはできない。こういったことから、新薬開発に関わっているものであっても、制度間の違いを正確に理解することが困難になってきている。そこで、今回、米国、欧州、日本の特別措置をまとめて一覧とすることで、より理解および比較しやすくなるものと考えられる。各地域の特別措置の解説を、表１～３に示す。

今回、各地域の制度を比較することで、希少疾病用医薬品（Orphan）のように、いずれの地域でも同様の名称の制度であっても、指定されると自動的に優先審査の取扱いとなる日本に対し、欧米では、優先審査とは独立した指定制度であり、オーファン指定を取ったからと言って、優先審査されるとは限らない、といったことがわかる。また、米国での Accelerated Approval は、欧州での Conditional Approval の扱いに近いといったこともより明確に理解できる。

すでに多様化した薬事上の特別措置があるにも関わらず、最近になって米国では、Breakthrough Therapy といった制度が制定され、欧州では、Adaptive License といった制度が新たに検討の堵についている。更に増えていく様々な制度を理解し、その適用を検討する上においても、既存の特別措置を十分理解しておくことは重要であると考える。

表１　米国における薬事上の特別措置一覧(1)

Orphan 米国で患者数が原則20万人に満たない疾患（20万人を超える場合であっても、開発・販売経費が回収できる見込みのない疾患も含む）に対して開発される医薬品が指定される。指定を受けると税制優遇、助成金、申請手数料免除、プロトコール相談などの優遇を受けられるが、日本と異なり、優先審査を望む場合は別途、優先審査指定を受ける必要がある。
Fast Track この制度は、様々な重篤な疾患に対して Unmet Needs を満たす、あるいは既存治療を上回る可能性のある品目に対し、開発から審査に至るまで、FDAが特別にサポートする制度である。既存薬がない場合のみでなく、既存薬の有効性・安全性を上回ることが期待される場合も指定対象となる。Fast Track に指定されると、開発中は FDA との Meeting などを持つ機会が増える。また、期待どおりの結果が得られれば、Accelerated Approval や Priority Review の適用となる可能性がある（Orphan 同様、指定審査は別途）。

表１　米国における薬事上の特別措置一覧(2)

Breakthrough Therapy Breakthrough Therapyは2012年７月のFDASIA法に基づき規定された新しい制度である。Fast Track基準より更に本質的（Substantial）革新をもたらすような画期的新薬の可能性があるものを指定するため、Super-Fast Trackといった位置付けである。ここでの革新的新薬とは、臨床的に重要な意義をもたらす可能性がある新薬のことを表す。指定されるとFast Trackで得られる措置に加え、経験豊かな審査担当が直接携わるなどの優遇策が図られる。FDAは今後、Breakthrough Therapyにはできるだけ開発早期段階、遅くとも第二相試験終了後相談（End of Phase 2 Meeting）までに指定の申請が行われるよう求めている。2013年承認の新薬については、３品目が後追いに近い形で指定された。
Accelerated Approval 1992年のFDA改革法で定められた制度で、その条項から、CDERで扱うDrugについてはSubpart H、CBERで扱うBiologicsについてはSubpart Eと呼ばれる制度である。認定の基準は、重篤疾患を対象に、マーカーなどのサロゲートあるいは中間的なエンドポイントの成績から、Unmet Needsを満たすであろうことが十分想定されるような新薬がこの措置を受けることができる。臨床的ベネフィットが十分証明されているわけではないが、この段階で審査、承認することになり、必要な患者へのアクセスを早めることが目的とされている。承認を受けた企業は、市販後に真のエンドポイントでのBenefitを証明するための第四相試験が課せられる。試験の結果、当初想定したようなClinical Benefitが得られなかった場合は、取り下げ、あるいは効能など添付文書の変更を余儀なくされる。
Priority Review 1992年のFDA改革法の際、User Fee Actの中で、FDAは審査期間に関するCommitmentを行っている。各申請はStandardとPriorityにクラス分けされ、標準的審査期間（それぞれ、10か月および６か月）が設定された。Priority Reviewの指定は、その新薬が対象患者の有効性あるいは安全性に重大な改善（Significant Improvement）をもたらすような臨床成績が得られた場合に認められる。従って、PriorityあるいはStandardのいずれに分類されるかは、NDA（あるいはBLA）提出後のRefuse to Fileを確認する60日の間に決定されるもので、臨床試験期間など開発中の措置は一切ない。申請者は一応、Priority Reviewに相当すると判断される場合はリクエストを行うことはできるが、Review Designation分類は、申請が提出される毎に、FDAにより都度行われていく。 従って、Priority Reviewへの該当性は、Fast Track（Breakthrough Therapyはその強化版）やAccelerated Approvalとは異なる段階で判断されるため、これらの指定を受けていても、必ずしもPriority Reviewに入るとは限らない。

表２　欧州中央審査における薬事上の特別措置一覧(1)

Orphan EU内で、患者が１万人中５人以下、重篤・慢性的、かつ、認可された代替治療のない疾患（既存品が著しく有用性に劣ると判断されるケースも含む）を対象とする品目が、指定の対象となる。欧州では各国独自のオーファン制度があったため、EMAとしてオーファン制度を制定したのは2000年と、米国（1983年）、日本（1993年）より遅い。指定後のインセンティブは、プロトコールへの助言、各種手数料の減額や研究開発費の補助、10年間の市場独占権（中央審査方式で通常承認を得た場合のインセンティブは、10年間のData Protection：データ保護期間であり、市場独占権ではない）などである。一方で、申請後の審査期間について、特別なタイムラインを規定されているわけではない。承認審査期間の終了間際に、オーファン指定を維持するための再評価が行われ、その後も維持のための報告が求められる。これらのオーファン指定から維持のための一連の審査は、Committee for Orphan Drug Product（COMP、承認申請の中央審査が行われるCHMPとは別の特別な委員会）で行われる。

表２　欧州中央審査における薬事上の特別措置一覧(2)

Conditional Approval（Conditional Marketing Authorisation） アンメットニーズを満たすなど公衆衛生に寄与することが期待される新薬については、通常要求される臨床データ（Complete Clinical Data）が不足していても、承認後に明確なデータの取得義務を課すことを条件に、承認を与えるという制度である。 Conditional Approvalを得るには、重篤な疾患に対する医薬品、公衆衛生上緊急性の高い医薬品、オーファンのいずれかで、かつ、以下の３項目全てに適合しなければならない。 ●リスク-ベネフィットバランスが良好であること ●申請者が今後妥当な臨床データを追加提出できることが想定されること ●予想されるリスクに対し、ただちに市場に出すベネフィットの方か高いこと EMA でのConditional Market Authorisationは、その有効期間が１年間であり、毎年試験の進行を中心とした直近の状況に関する資料を提出し、更新を受けなければならない。
Exceptional Circumstances（Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances） この制度は、以下のような特別な理由により通常必要となる情報が十分収集できない場合に、特別な制限等を組み込んだ上で承認を与える制度である。 ●症例数があまりに少ない疾患で臨床情報が収集できない場合 ●有効性あるいは安全性に関する包括的データを収集するにあたり、科学的知見が不完全である場合 ●必要な臨床情報を収集するのが倫理的に許容されない場合 この制度の元で承認された医薬品は、市販後の追加情報を求められ、使用範囲も極めて限定されたものとなる。Conditional Approval と同様、毎年更新を行い、その時点での情報を元に再評価される。 Exceptional Circumstances と Conditional Approval は類似した制度である。両者の大きな違いは、Conditional Approval では承認時、有効性・安全性を評価する上で必要であったが申請時不足していたデータについて、その取得を義務付けられている。そのため、この試験成績が出て、有効性・安全性が確認された段階で、通常の承認に移行することが想定されている。一方、Exceptional Circumstances は補足的な情報は求められるものの、必要となるデータ取得がそもそも不可能であることから、状況を解除することは想定されていない。この部分が最も大きな違いではあるが、2006年にConditional Approval が制定されるまでは、いずれのケースも Exceptional Circumstances として処理されていた。そのため、過去に Exceptional Circumstances で承認を得た多くの医薬品が、その後、通常承認に移行している。
Accelerated Assessment 申請者は、新薬が、公衆衛生上大きなBenefitをもたらすと想定されるような画期的な新薬であると判断される場合、Accelerated Assessment の適用を申請することができる。 申請者は、１）対象がアンメットニーズであり、２）ニーズに大きなインパクトを及ぼす価値を付加できること、３）その根拠となるエビデンスを簡潔に示すこと、の３つの項目について資料を提出する。 日本の迅速承認等と同様、適応基準に明確な定義はないが、ケースバイケースベースで評価され、迅速に審査する妥当性があれば適用される。適用が認められれば､通常のタイムテーブルと異なる150日でCHPM の見解が得られる特別なタイムクロックが与えられるが、審査中に、Accelerated に値しないと判断された場合は､いつでも通常審査のタイムクロックに戻されると規定されている。たとえば、審査中に Major Objections が出され、解決に時間を要する場合、申請者により Oral Explanation の準備のため１か月以上のクロックストップを要求された場合、更に GMP・GCP 査察などで発生した問題のため時間を要する場合などが該当する。

表３　日本における薬事上の特別措置一覧

希少疾病用医薬品（オーファン） 薬事法第77条の２に基づき、対象患者数が本邦において５万人未満であること、医療上特にその必要性が高いものなどの条件に合致するものとして、厚生労働大臣により指定される。指定されると、助成金交付、優先対面助言、優先審査、再審査期間延長、税額控除などの支援措置を受けられる。
優先審査 優先審査品目は大きく分けて、希少疾病用医薬品と希少疾病外優先審査品目がある。希少疾病用医薬品は指定されると自動的に優先審査品目になる。それ以外の優先審査は、重篤な疾病であり、医療上の有用性が高い（医療の質の向上に明らかに寄与する）と認められた品目が指定される。指定されると、総審査期間の目標が、通常の12か月から９か月に短縮される。
事前評価済公知申請 厚生労働省は、海外で承認された医療上の必要性が高いと考えられる薬剤の開発あるいは既承認薬の適用を迅速に進めるため、学会あるいは患者団体からの要望に基づき、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（未承認薬使用問題検討会議と小児薬物療法検討会議に２つの会議体を2010年より統合）で検討し、開発要請を行っている。この検討会議では、十分な科学的根拠をすでに有する適用外薬について、臨床試験を新たに行うことなく承認申請を可能とする、いわゆる公知申請の妥当性も評価される。この評価結果に基づき、薬事・食品衛生審議会では公知申請の妥当性が評価され、これが認められた公知申請を、「事前評価済公知申請」と呼ぶ（ちなみに、このような検討会の過程を経ていない、単なる公知申請も存在する）。 事前評価済公知申請の適用となった適用外薬については、事前評価が終了した段階で対象となる効能効果、用法用量が承認を受ける前から保険適用が可能となることから、その審査も迅速審査として通常品目とは別に扱われる。
迅速審査 優先審査とは別に、通常品目とは区別して迅速に審査する必要があると当局により判断された品目が対象となる。事前評価済公知申請品目は、自動的に迅速審査扱いとされることが通知（2010年９月15日付薬食審査は圧第0915第３号）により示されている。ただし、事前評価済公知申請以外にも、迅速審査の対象品目として指定される品目があるが、その指定基準は公表されておらず、通常、社会的に迅速に審査する必要が高いと判断された申請が指定される。現在のところ、事前評価済公知申請以外では、ワクチン類、放射性医薬品、抗放射線被爆剤、抗悪性腫瘍剤などから一部の品目が指定されている。指定は承認申請者の申請に基づくものではなく、審査報告書等の特記事項として迅速審査であった旨が記載される。社会的必要性を鑑みた制度ではあるが、一方で外部に向けての透明性にはやや欠ける制度であるとも言える。

〈参考資料及び参考情報〉

米　国：

1）FDA CDER ホームページ

2）“Orphan Drug Regulations” 21 CFR Part 316

3）“Guidance for Industry：Fast Track Drug Development Programs － Designation, Development, and Application Review”, CDER&CBER, January 2006

4）“Priority Review Policy” CDER Manual of Policies and Procedures, MaPP 6020.3, April 22, 1996

5）“Accelerated Approval of New Drugs and Biological Products for Serious or Life-Threatening Illnesses” 57 Federal Register 58942, December 11, 1992

6）“Guidance for Industry：Expedited Programs for Serious Conditions－Drugs and Biologics”, CDER&CBER, May 2014

7）“Expedited Approval of Drugs for Serious or Lifethreatening Diseases or Conditions”：FDA SIA SEC. 506.

8）“Breakthrough Therapies” FDA SIA SEC. 902.

欧　州：

9）EMA Human Regulatory ホームページ

10）“Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to article 14（8）of Regulation（EC）No 726/2004” CHMP, December 15, 2005

11）“Guideline on the Procedure for Accelerated Assessment Pursuant to Article 14 (9) of Regulation（EC）No 726/2004” CHMP, July 17, 2006

12）“Guidance for sponsors：Procedure for orphan medicinal product designation” EMA, February 20, 2014

13）“Orphan Medicinal Product Designation in the European Union － Leaflet” 2010

14）“Review of orphan designation at the time of granting/varying a marketing authorization” SOP/H/3190, EMA, May 22, 2012

15）“Conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation（EC）No 726/2004 of the European Parliament and of the Council”, COMMISSION REGULATION（EC）No 507/2006, March 29, 2006

日　本：

16）PMDA ホームページ

17）「優先審査等の取扱いについて」平成23年９月１日付　薬食審査発0901第１号

18）「薬事･食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」平成22年９月15日付　薬食審査発0915第３号

Topics

欧州医薬品庁の新薬の早期患者アクセスへの取り組み
－議論が進む“Adaptive Licensing”－

医薬産業政策研究所　主任研究員　藤川　誠

欧州医薬品庁（European Medicines Agency、以下 EMA）は、新薬の患者アクセスを改善するために、これまでExceptional Circumstances（以下、EC）[1]やConditional Approval（以下、CA）[2]という承認プロセスを導入しているが、それらの対象となる医薬品は限定的であり、必ずしも患者アクセス改善のための施策として十分機能していないことが指摘されている。そのため EC や CA を包括した形で、更なる新薬の患者アクセスを改善するための承認プロセスの概念が EMA より提案されている。その名称は“Adaptive Licensing”、“Staggered Approval”、“Progressive Licensing”などと呼ばれ、具体的な内容の議論が現在行われている。これらの議論は、製薬企業の将来の欧州における新薬の開発戦略に影響を及ぼす可能性がある。

本稿では、EMA が取り組んでいる承認プロセスを“Adaptive licensing”（以下、AL）と呼ぶこととし、AL の最近の議論について取り上げる。

Adaptive Licensing 検討の背景

AL の概念は、承認に際して予め策定した市販後の臨床試験、観察研究、患者登録等（以下、試験・研究等）の計画の実施を前提に、対象患者を限定して承認を与え、市販後の試験・研究等によるエビデンスに基づいて段階的に対象患者を拡大する承認を与えるプロセスである。

EMA は、2010年12月に公衆衛生の促進・保護、医薬品規制の改善、R&D活動の促進に関する長期戦略を示したRoad map to 2015を策定し、2011～2015年までに取り組む３つの戦略領域（公衆衛生への取り組み、医薬品アクセスの改善、医薬品の安全かつ合理的な使用の適正化）を設定した。そして、その中の「医薬品アクセスの改善」のための施策の一つとして AL の概念を提起し、その実現のためにはベネフィット・リスク評価とコミュニケーションが重要であるとして、全ての利害関係者を交えて AL の議論に着手している。

また、AL というアプローチの前提となる、新薬承認後のエビデンス創出、ライフサイクルを通じたベネフィット・リスク評価が重要であり、その鍵はリスクマネージメントプラン（Risk Management Plan、以下 RMP）であるとしている。RMPは、2012年７月施行の医薬品安全性監視の基準（GVP）の構成要素となり、RMP[3]の中で新薬の市販後の有効性・安全性に関する調査・試験等の実施状況・規制当局への報告のマイルストーンは管理され、ライフサイクルを通じてベネフィット・リスクを評価する体制となっており、AL の実現可能性を高める規制環境の変化が起こっていると言える。

Adaptive Licensing の議論

それでは、AL により何が期待できるのか、実現に向けての課題について承認プロセス、研究開発、保険償還の観点から要約する。

1）、2）政策研ニュース No42「〈解説〉 米国、欧州、日本の薬事上の特別措置」を参照

（承認プロセスの観点）

ALにより最も期待されることは、新薬を早期に承認することにより、患者アクセスが早くなることである。特にアンメットニーズが高い疾患領域の新薬へのALの適用が期待されるが、どのような疾患への適用が議論されているかを表１に示す。

ALの適用の事例としては希少疾患から慢性疾患まで幅広く議論されている。いずれもある前提を置いたケースバイケースの事例検討であるが、承認時で得られている有効性、安全性に関するエビデンスは限定的であり、データの不確実性が高くなる点は共通している。

したがって、ALによる早期承認のためには、適切な情報提供のもとで患者、医師などの医療従事者が新薬のベネフィット・リスク、データの不確実性の存在を認識すること、治療に適した患者に使用を制限すること、そして徹底した安全性のモニタリングが重要となる。また、市販後の継続的なベネフィット・リスク評価を行うために試験・研究等を実施することに対する製薬企業のコミットメントが重要であり、これら試験・研究等へ参加することに対する患者の理解も必要である。

（研究開発の観点）

新薬の研究開発には、承認に至るまでに長期に亘る研究開発の期間、莫大な費用を要する。ALにより承認までの研究開発の期間・費用の短縮・軽減、研究開発費の早期回収着手が可能になることは、製薬企業側には新薬の研究開発に対するインセンティブとして働くことは期待されるが、市販後の試験・研究等やモニタリングの費用など留意すべき点がある。

表１　ALの適用が想定される疾患の事例（概要）

治療に適した患者に使用制限する場合（例、抗肥満薬）	高いリスクファクターを有する患者を対象としたランダム化比較試験（以下、RCTs）の結果に基づき承認を与え、治療に適した患者への使用に制限し、市販後に観察研究、RCTsなどによるエビデンスに基づき対象患者を拡大する。
統計的な不確実性に対応する場合（例、希少疾患治療薬）	RCTsで統計的に評価するための症例を集めることが困難である場合、小規模のプラセボ対照試験（有意水準を一般的な値より高く設定）による結果に基づき承認を与え、臨床試験結果の推定値と信頼区間などより治療効果の閾値を設定し、市販後の使用実態下における観察研究により治療効果を確認する。
サロゲートエンドポイントによる開発（例：心血管性あるいは代謝性疾患治療薬）	真のエンドポイントを臨床試験のなかで評価するには時間がかかりすぎる場合、サロゲートエンドポイントに基づき承認を与え、市販後に観察研究あるいは実薬対照RCTsによりエンドポイントを確認する。
新規有効成分同士の併用療法の開発（例：抗がん剤）	併用療法での効果が期待される場合、標準治療を比較対照とした小規模な２群間試験の結果に基づき併用療法の承認を与え、市販後に各有効成分の治療への寄与を臨床試験で評価する。
初期の効果を確認後に、包括的な有効性と安全性を評価する場合（例：多剤耐性菌に対する抗菌薬）	*In vitro* 抗菌活性、動物モデルによる活性評価、ヒトPK/PDモデル、多剤耐性菌が原因となる疾患を一つに絞ったRCTの結果に基づき承認を与え、市販後のRCTにより複数の疾患に対する効果、安全性などを評価する。

出所：注釈４の文献より、作成した。

3）2013年１月～2013年12月に新有効成分（New active substance 又は New biological）（以下、NASとする）として新薬承認された48品目のEPARのPharmacovigilance項のRMPに記載されている試験・研究等の概要は以下のとおりであった。

疾患領域 ATC分類	NAS品目数	EPARのRMPにおいて追加の医薬品安全監視活動として記載された試験・研究等の件数						
		非臨床	臨床試験				観察研究	患者登録
			Ph. 1	Ph. 2	Ph. 3	不明	Ph. 4	
L	15	10	29	5	19	13	7	5
その他	33	5	8	4	36	16	29	6
合計	48	15	37	9	55	29	36	11
（PASS等）	（15）	（６）	（16）	（５）	（19）	（13）	（14）	（５）

注１）NAS品目数：2013年に新有効成分として承認された品目数を示す
注２）ATC分類　L：抗腫瘍剤及び免疫調節剤
注３）EPARに追加の医薬品安全監視活動として記載された試験・研究等の件数は、計画中、実施中のものを含めたすべてのNAS承認品の試験・研究等の件数の累積値である
注４）合計の括弧内の数値は、PASS、EC、CAとして義務づけられたNAS品目数及び試験・研究等の件数の累積値を示す

なお、2012年７月より、①安全上の問題を特定、特徴化、定量化する、②医薬品の安全性プロファイルを確認する、③リスクマネージメント活動の効果を測定することを目的として、EMAは承認取得者に市販後安全性試験（Post-authorisation safety studies, PASS）の実施義務を課すことが可能となった。Guideline on good pharmacovigilance practices（GVP）Module VIII – Post-authorisation safety studies（Rev１）より，

4）Eichler HG et al. Adaptive licensing：Taking the Next Step in the Evolution of Drug Approval. Clin Pharm & Ther 2012, vol91（3）, 426-437

（保険償還の観点）

欧州においては新薬承認後の患者アクセスに保険償還のプロセスが大きく影響する。

欧州では、保険償還の可否を決定する前に、各国の医療技術評価（HTA）機関により医薬品の有用性について評価が行われる。ALによる研究開発費の軽減に伴い上市時の新薬の価格が低く設定されることに対する期待はあるが、その一方で、承認時のデータの不確実性の増加や患者の対象範囲が限定されることなどが、当該新薬のHTAの結果や保険償還に影響を及ぼすことは容易に想像できる。

EMAと欧州HTA機関ネットワーク（以下、EUnetHTA[5]）は、これまでEMAによる中央審査医薬品の承認審査と各国で行われるHTAのプロセスの見直しによる新薬への患者アクセスの改善を検討しているが[6]、EMAとEUnetHTAの定期会合（2013年12月10日開催）のサマリーレポート[7]には、EUnetHTA側の立場からALについてのコメントが記載されており、ALの対象となる新薬の範囲、承認時のデータの不確実性や市販後のエビデンス創出に対する保険償還や価格設定の考え方、ALによる早期承認への疑問の投げかけなど、EMAとEUnetHTA間で、まだ十分なコンセンサスは得られている状態とは言えない。ALによる承認とHTA・保険償還には、多くの課題があることが窺える。

Pilot Project on Adaptive Licensingについて

以上のようにALに関する課題は多く、議論の最中であることが分かる。

EMAは、ALがどのような新薬や適応症に対して適用することができるのか理解を深めるために、2014年３月19日に「Pilot Project on Adaptive Licensing」[8]を立ち上げ、開発初期段階にある開発品目を持つ製薬企業にProjectへの参加募集を開始した。2014年６月６日時点では、EMAは、Pilot Projectへの参加に興味を示した企業が申請した20品目のうち、２品目を「①アンメット・メディカル・ニーズの高い品目、②開発初期段階にある品目、③対象患者の拡大が見込める品目、④対象患者の拡大に使用実態下のデータの利用を見込める品目」という観点で選択し、今後HTA機関、患者団体の代表を含めた利害関係者がこの議論に参加するとしている[9]。

EMAによるALの議論は本格化したばかりであるが、欧州での製薬企業の新薬の上市までの開発戦略のみならずライフサイクルマネジメント戦略にも影響する可能性があり、今後のALの議論、Pilot Projectの今後の動向が注目される。

５）European network for Health Technology Assessment, EUnetHTA, http://www.eunethta.eu/

６）EMAとEUnetHTAのJoint projectsとして「EMAによる医薬品の承認審査→HTA機関による追加データの要求→医療技術評価→保険償還」という逐次的な手続きでなく、「開発段階での承認当局とHTA機関のニーズを摺合せ（Joint Scientific advice with HTA）→承認審査→医療技術評価→保険償還」とすることを検討している。現在、実施手続きのDraft guidance「Best Practice guidance for pilot EMA HTA Parallel Scientific Advice Procedures」（2014年５月７日）の意見募集が行われている）

７）EMA / EUnetHTA meeting − Summary Reportより。
AGENDA：Update and open discussion on the role of regulators（“adaptive licensing”）, HTA entities, and payers along the life cycle of technologies, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/02/WC500160507.pdf

８）EMA webサイトより。
Pilot project on adaptive licensing, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500163409.pdf

９）EMA webサイトより。
News：European Medicines Agency selects first two medicines to be included in its adaptive licensing pilot project. 06/06/2014, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002119.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1）

国・企業国籍からみた医薬品の創出と権利帰属

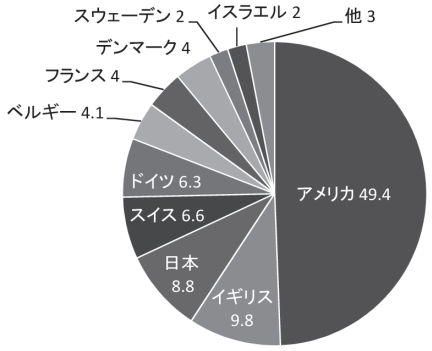
医薬産業政策研究所　主任研究員　古賀祐司

医薬品の基本特許は原則として１品目につき１つである。その１つの特許が主として当該品目を保護していることから、創出者に与えられる特許権が製薬産業において果たす役割は大きい。医薬品は発明が行われたのち、臨床試験を経て上市、販売へと至る。その過程においてM&Aなどの企業活動により、医薬品の特許権の帰属が変わる場合が少なからずあり、販売時に権利を有しているのが創出者とは限らない。そのため、医薬品の創出から開発、販売までの権利の帰属経緯を知ることは、製薬産業の現況を理解するための基礎として重要と考えられる。今回のニュースでは国・企業国籍という観点からみた医薬品の創出と権利帰属について報告する。

医薬品創出国と創出企業国籍

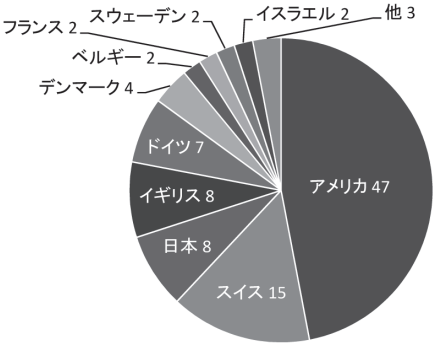
2013年医薬品売り上げ上位100品目を対象に、発明が行われた時点での医薬品創出国とその権利が帰属する創出企業の国籍を調べた。ここで医薬品創出国は創薬研究が行われ、有効成分等が実際に見出された国、すなわち対象医薬品の特許に記載の発明者住所の国名とした。その際、発明者住所が複数の国にまたがる場合は人数により比例配分し、集計した。また、医薬品の権利が帰属する創出企業の国籍は上記特許に記載されている出願人／譲受人の企業の国籍とし、多国籍展開している企業の場合は親会社の国籍とした[1)]。具体的にはIMS World Review2014記載の2013年世界売上上位100品目[2)]を対象に、IMS LifeCycleに記載の特許情報のうち最も基本と考えられる特許について、Thomson Innovationを用いて対象品目の出願

図１　医薬品創出国



出所：©2014 IMS Health. World Review, LifeCycle、Pharmaprojects、Thomson Innovation、EvaluatePharmaをもとに作成（転写・複製禁止）

図２　医薬品創出企業国籍



出所：図１に同じ

１）親会社が確認できない場合は明細書記載の出願人／譲受人の住所の国を企業国籍とした。一部含まれる大学出願特許については大学の所在地の国名で集計した。
２）IMS World Review掲載リストのうち、同一成分の２品目、血糖モニタリングデバイス１品目を除いた上位100品目を対象とした。

時の特許明細書を確認した[3]。

結果は図１、２に示す通りである。上記100品目の医薬品のほとんどは日米欧（英、スイス、独、ベルギー、仏、デンマーク、スウェーデン）およびイスラエルの10か国から生み出されている。創出国、創出企業国籍の両面から見てアメリカが世界１位であり、全体のおよそ半分を創出している。日本は創出国、創出企業国籍ともに世界３番目であり、全体の１割弱を創出している。特徴的なのはスイスである。スイスは国としては世界４番目の100品目中6.6品目創出しているのに対し、企業国籍としては世界２番目の15品目創出している。なお、個別品目で見ると100品目のうち創出国と創出企業国籍が異なる品目は19あった[4]。そのうちイギリス（４品目）、ベルギー（２品目）、カナダ（１品目）で創出された発明の権利がアメリカ国籍企業に帰属し、アメリカ（５品目）、日本（１品目）、ベルギー（１品目）で創出された発明の権利がスイス企業に帰属し、アメリカ（１品目）、フランス（１品目）で創出された発明の権利がイギリス企業に帰属していた。企業が国外で盛んに研究活動を行っていたことが窺える。

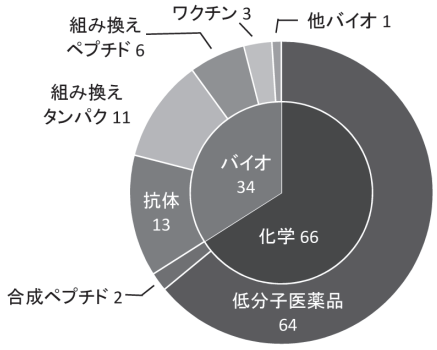
上記100品目について有効成分で分類したところ、図３に示すように低分子化合物などの化学化合物に基づく医薬品が66品目、抗体や組み換えタンパク、組み換えペプチドなどのバイオ医薬品が34品目[5]となっている。

有効成分をもとに図１、２を再集計したのが表１である。低分子化合物などの化学化合物に基づく医薬品において日本は創出国として世界２位であり、イギリス、スイス、ドイツがそれに続いている。一方、バイオ医薬品においてはアメリカが創出国として圧倒的であり、７割以上を生み出していた。創出国、創出企業国籍のいずれで見ても売上上位100品目に限ると日本はバイオ医薬品を創出していない。これに対してスイスは創出国としては日本と同様バイオ医薬品を生み出していないものの、スイス企業は国外のグループ企業研究所などを通して６つのバイオ医薬品を創出していることが分かる。

ライセンサー企業国籍

上記100品目について2014年５月時点でのライ

図３　有効成分分類



出所：©2014 IMS Health. World Review、Pharmaprojects をもとに作成（転写・複製禁止）

表１　有効成分分類と創出元

	創出国		創出企業国籍	
	化学	バイオ	化学	バイオ
アメリカ	24.9	24.5	27	20
イギリス	8.5	1.4	8	
日本	8.8		8	
スイス	6.6		9	6
ドイツ	5.3	1	5	2
ベルギー	3	1.1	2	
フランス	3	1	1	1
デンマーク		4		4
スウェーデン	2		2	
イスラエル	2		2	
他	2	1	2	1
計	66	34	66	34

出所：図１に同じ

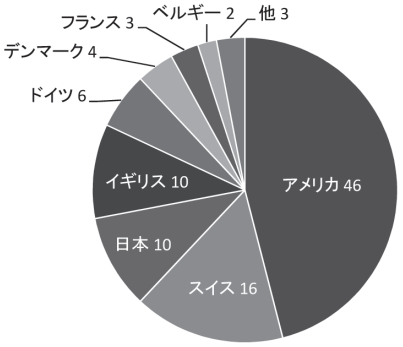
３）不足しているデータはPharmaprojects、EvaluatePharma等により補い、候補となる特許が複数ある場合は筆者の判断により１つの特許を選択した。グローバルに権利化を目指すPCT国際出願など第二国出願特許を調査した。

４）発明者住所の国名と企業国籍が完全に異なる場合のみを集計し、発明者の一人でも国名と企業国籍が一致する場合には集計から除いた。

５）2014年５月現在、Pharmaprojectsに登録されている世界で上市されている医薬品のうち、バイオ医薬品の割合は23％であり、それに比べると売上上位100品目ではバイオ医薬品の割合が10％ほど高い。（Global Status＝Launchedで検索し、Drugs by Originの項目で集計）

センサー企業（医薬品の権利帰属企業、実施許諾者）国籍を調べた[6)]。結果を図４に示す。

図４　ライセンサー企業国籍



出所：©2014 IMS Health. World Review, LifeCycle、Pharmaprojects をもとに作成（転写・複製禁止）

ライセンサー企業国籍で見ても、アメリカが全体の半分弱の46品目を占めていた。次いでスイスが16品目の権利を有しており、日本は世界３番目で10品目の権利を有していた。

図２（発明時）と図４（販売時、2014年５月時点）を比較すると、イギリス、日本が２品目増え、スウェーデンが２品目減っていたが、３品目以上増減している国はなかった。全体的に見ると、アメリカが半数弱、スイス、日本、イギリス、ドイルで合わせて４割程度という構図に大きな変化は見られない。

ただし、表２に示すように15品目において発明時から販売時に権利帰属企業国籍が変わっている。発明時の創出企業国籍アメリカ６品目、スウェーデン２品目、ドイツ２品目等は販売時には他国籍の企業に権利が帰属している。見方を変えて、販売時のライセンサー企業国籍から見るとアメリカ５品目、イギリス３品目、日本２品目、スイス２品目等は発明時には他国籍の企業に権利が帰属していた。なお、権利帰属企業国籍変更理由としてはＭ＆Ａが主であった。

表２　権利帰属国籍が変更された品目

品目	創出企業国籍（発明時）	ライセンサー企業国籍（販売時、2014年５月）	変更理由
A	イスラエル	スイス	権利譲渡
B	アメリカ	スイス	M&A
C	アメリカ	日本	権利譲渡
D	アメリカ	日本	M&A
E	アメリカ	ドイツ	不明
F	アメリカ	アイルランド	M&A
G	アメリカ	イギリス	M&A
H	スウェーデン	イギリス	M&A
I	スウェーデン	イギリス	M&A
J	ドイツ	フランス	M&A
K	ドイツ	アメリカ	M&A
L	イギリス	アメリカ	権利譲渡
M	イタリア	アメリカ	不明
N	スイス	アメリカ	M&A
O	ルクセンブルク	アメリカ	不明

出所：図１に同じ

6）権利関係が複雑な場合、主たる権利を有している企業という観点から種々の情報をもとに筆者が判断した。

国内製薬企業の開発パイプラインの起源

医薬産業政策研究所　主任研究員　金子　聡

近年、創薬プロセスの複雑化や医薬品に求められる有効性・安全性の水準の高まりなどにより、研究開発の全ての過程を一つの製薬企業で実施することが難しくなっていると言われている[1)]。このような背景から、近年M&Aやアライアンスによる開発パイプラインの獲得が活発化している。

本稿では、国内製薬企業の開発パイプラインがどのように構築されているかを明らかにすることを目的として、開発品目の起源を調査した。

調査対象

対象企業は、国内企業2013年度医療用医薬品売上上位10社（武田薬品工業、アステラス製薬、第一三共、大塚ホールディングス、エーザイ、中外製薬、田辺三菱製薬、大日本住友製薬、協和発酵キリン、塩野義製薬）とした。対象とする開発品目は、データベースEvaluatePharma[2)]を用い、Phase IからPhase IIIにある375品目（2014年5月現在）とした。

開発品目の起源

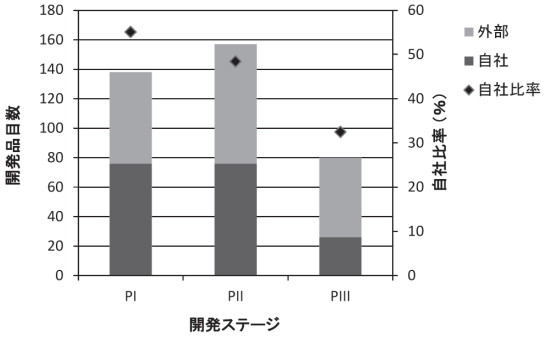
国内主要製薬企業10社の開発品目について、EvaluatePharmaにおけるオリジネーター（開発品目の有効成分を最初に発見した企業､研究機関）を基本として､「自社起源」と「外部起源」に分類した。本調査では、企業が合併している場合は両社由来の品目を「自社起源」とし、企業買収が行われている場合は、被買収企業由来の品目を「外部起源」とした。

品目数を見ると、全375品目中、自社起源品目は178品目、外部起源品目は197品目であった。外部起源品目数が自社起源品目数を上回っており、近年の国内企業の積極的なアライアンス活動が示唆される。ステージ別に見ると、Phase I[3)]が55%、Phase IIが48%、Phase IIIが33%とステージが高いほど自社比率は低かった（図1）。このことから、後期ステージのパイプラインの不足を外部から補完している構図がうかがえる。

開発品目の疾患領域と技術分類

自社起源と外部起源の開発品目にどのような特徴があるだろうか。図2は、疾患領域ごとの開発

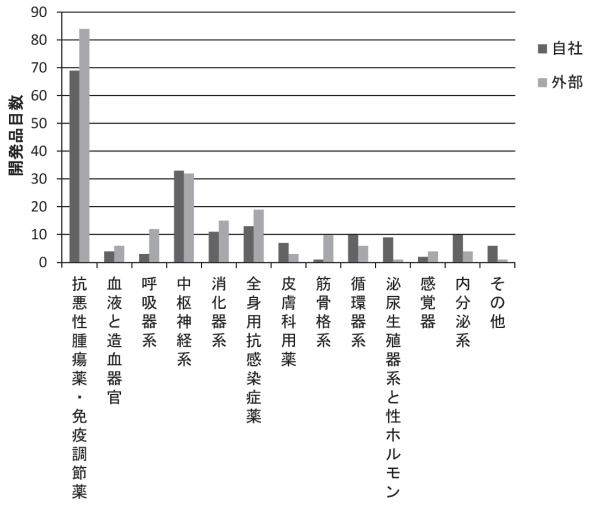
図1　開発品目の起源別品目数



出所：EvaluatePharmaをもとに作成

1）HS財団「創薬におけるオープンイノベーション－外部連携による研究資源の活用－」レポートNo. 78（2013）
2）EvaluatePharmaは、世界の製薬企業およびバイオテクノロジー企業（約6,200社）の製品データ、研究開発パイプラインデータ、ライセンシングデータ、M&Aデータ等が収録されているデータベースである。
3）この結果では、Phase IIの品目数がPhase Iの数を上回っているが、開発パイプラインの公表をPhase II以降に限る企業があるため、Phase Iの品目数を過小評価している可能性がある。

図２　開発品目の疾患領域



出所：図１と同じ

品目数を比較したものである。自社起源と外部起源の品目数に大きな差は認められず、ともに「抗悪性腫瘍薬･免疫調節薬」が最も多く、次いで「中枢神経系」、「全身性抗感染症薬」、「消化器系」が多かった。これらの主要な疾患領域において、自社と外部の品目数に大きな差は認められなかった。

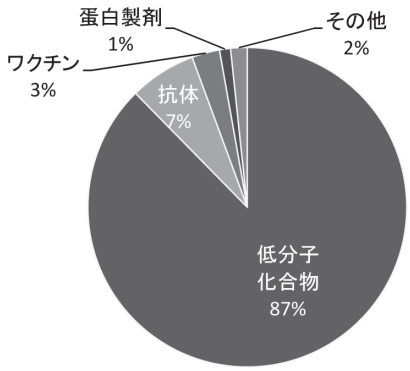
一方で、開発品目の技術分類には大きな差が認められた。自社起源品目においては、低分子化合物が約９割を占めたが（図３）、外部起源品目に関しては、低分子化合物の割合が減り、抗体、ワクチン、蛋白製剤、細胞治療などのバイオ医薬品が全体の約４割を占めた（図４）。

外部起源開発品目の獲得手段

国内製薬企業は外部起源の品目をどのように獲得しているのであろうか。図５は、外部起源の197品目について、その獲得手段を示したものである。ライセンスによる導入品目が全体の58％で最も多く、次いで買収による品目が38％であった。

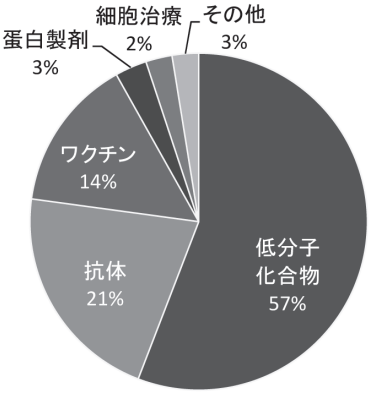
また、外部起源開発品目の起源企業・機関の国籍を調べたところ、欧米を中心とした海外が８割以上を占めた（図６）。

図３　自社起源開発品目の技術分類



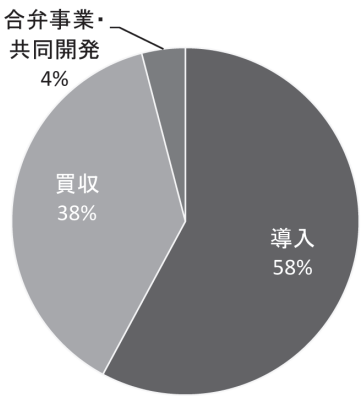
出所：図１と同じ

図４　外部起源開発品目の技術分類



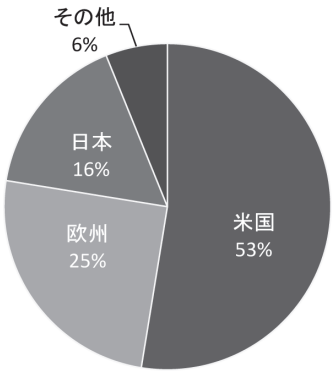
出所：図１と同じ

図５　外部起源開発品目の獲得手段



出所：図１と同じ

図６　外部起源開発品目の起源国



出所：図１と同じ

政策研だより

主な活動状況（2014年3月～2014年6月）

3月	1日	政策研ニュース No.41発行
6月	5日	講演　「製薬産業の現状と課題を考える」 医薬産業政策研究所　所長　奥田　齊 （東京大学大学院薬学研究科にて）
	6日	講演　「製薬産業の現状と課題を考える」 医薬産業政策研究所　所長　奥田　齊 （学際生命科学東京コンソーシアム　疾患予防科学概論にて）

OPIR メンバー紹介

製薬協が政策提言していくためのシンクタンク機能を更に強化するため、OPIR に本年４月１日より産業調査部門が新たに設置され、３名の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

〈2014年４月１日より〉

① 村上　直人（統括研究員）
② 千葉大学　薬学研究科　修士課程
③ 第一三共株式会社
④ 研究開発企画、臨床探索、プロジェクトマネジメント、事業開発、米国駐在などを経験した後、経営戦略を経て、この度産業調査部門のメンバーとして加わりました。多面的な視点と感性で、製薬産業に係わる幅広い情報・データを調査、分析し、その社会的価値の再発見と、日本の成長の一端を担える産業としての成長機会の拡大と具現化に貢献してゆきたいと考えております。

〈2014年４月１日より〉

① 加賀山　貢平（主任研究員）
② 金沢大学大学院自然科学研究科　博士(薬学)
同志社大学大学院ビジネス研究科　修了
③ 日本新薬株式会社
④ 入社以来、研究所にて創薬化学者として探索研究に取り組んだのち、研究開発品目のプロジェクトマネジメントに携わってきました。産業調査部門では､これまでの経験を生かし、医療を取り巻く環境変化や新薬創出に影響する要因の調査研究により、製薬産業のさらなる発展と人々の健康未来創りに貢献したいと考えています。

〈2014年４月１日より〉

① 白神　昇平（主任研究員）
② 岡山大学大学院自然科学研究科　博士(工学)
③ アステラス製薬株式会社
④ 博士課程修了後、日本学術振興会海外特別研究員を経て入社しました。入社後は創薬研究に従事しておりました。政策研産業調査部門では、製薬産業を取り巻く環境変化や課題等の調査・分析を行う事で、どのようにすれば創薬型企業が科学・技術の発展を通して人々の健康や経済・社会にさらに貢献できるかについて発信したいと考えております。

日本製薬工業協会
医薬産業政策研究所
OPIR
Office of Pharmaceutical Industry Research

政策研ニュース
2014年７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