

政策研ニュース No.46

OPIR Views and Actions

2015年11月

目次

Points of View

- 製薬企業を取り巻く事業環境変化と中期経営計画
医薬産業政策研究所 統括研究員 村上 直人…… 1
- バイオ医薬品（抗体医薬品）の研究開発動向調査 – 適応疾患と標的分子の広がり –
医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽 宏友…… 6
- 企業における創薬化学研究者の研究活動状況
医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊 雅則……11

Topics

- Learning Healthcare System – 実臨床データによる医療の検証・改善 –
『健康医療分野のビッグデータ活用・研究会』レポート
医薬産業政策研究所 統括研究員 森田 正実
医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 雅……16
- 米国における医療情報データベース
医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 雅……19
- 米国の Accelerating Medicines Partnership
医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 雅……27
- 内資系製薬企業の外部組織との連携状況 – 有価証券報告書を中心とした考察 –
医薬産業政策研究所 主任研究員 渋谷 勝一……31
- 承認審査における優先審査と新薬の特性
医薬産業政策研究所 主任研究員 藤川 誠……35

目で見える製薬産業

- 世界市場における国内製薬企業の売上シェア
医薬産業政策研究所 主任研究員 加賀山貢平……38
- 米国におけるファースト・イン・クラスの推移
医薬産業政策研究所 首席研究員 西角 文夫……40
- Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 仮説の研究動向
医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 雅……44

政策研だより

- 主な活動状況（2015年7月～2015年10月）、レポート・論文紹介（2015年7月～） ……46

製薬企業を取り巻く事業環境変化と中期経営計画

医薬産業政策研究所 統括研究員 村上直人

医薬産業政策研究所の調査では、2014年4月から2015年3月までの日本製薬工業協会（以下、製薬協）に加盟する東証1部上場会員会社の国内医療用医薬品の売上高は、対前年同期比でマイナス成長であった。その結果、2012年度以降上昇基調にあった総売上高で見た成長力に陰りが見えてきた。その原因は、2014年度薬価改定のみならず、従来からの後発医薬品使用促進策の着実な浸透も大きな要因であると考えられ、所謂長期収載品を収益源の柱の一つとして新薬創出を担う製薬協会各社の持続的成長力低下が懸念された。¹⁾

2015年度に入り、安倍内閣により「経済財政運営と改革の基本方針2015」(以下、骨太の方針2015)が閣議決定され、その中で、後発医薬品使用促進策を一層強化すべく、2017年度末に70%以上、2018年度から2020年度末までの間のなるべく早い時期に80%以上、という後発医薬品の数量シェア目標が改めて設定された。このシェア目標の達成に向けた各関係当事者の今後の努力は、国内の医療用医薬品市場の縮小を招き、製薬協会会員会社に代表される新薬系製薬企業の収益力に更に大きな影響を及ぼしかねない。

このような市場環境変化に対し、各社は早急に適応力を高めてゆかなければならず、明確な経営方針の発信が重要になると考えられる。

企業にとっての中期経営計画について

一般社団法人生命保険協会（以下、生保協）が行った平成26年度生命保険協会調査「株式価値向上に向けた取り組みについて」²⁾によると、国内上場企業1,074社を対象とするアンケート調査の結果、70.1%の企業が中期経営計画の公表を行ったと報告されている。また、杉浦らは、平成25年度同調査の結果を踏まえて、企業が中期経営計画を策定、公表する意義として、経営計画、経営目標等に関する投資家への説明と目線合わせに加えて、経営陣と事業執行者間の事業経営の方向性についての認識のギャップを最小化し、着実な経営目標の達成を可能とする環境を整えることにもある、と述べている。³⁾

前述したように、今後想定される国内医療用医薬品の事業環境の激変を乗り越え、株主、投資家の理解を得つつ持続的な成長力、競争力を維持、拡大するため、現行の中期経営計画の見直しを通じた経営方針の発信と執行は、有効な経営手段の一つと考えられる。そこで、今回、製薬協会会員会社の現行中期経営計画がどのような内容となっているのか、それらの知見を得るべく調査し、今後の環境変化に対する適応可能性について若干の分析を試みた。

製薬協会会員会社の中期経営計画公表状況

2015年7月1日現在、製薬協は、内資系企業52

1) 政策研ニュース No.45 2015年7月 売上収益から見る国内製薬産業

2) 2015年3月23日 一般社団法人生命保険協会ホームページ上にて公表

3) 杉浦秀徳、浦野大介 「企業価値向上を目指す中期経営計画の構造と今後のあり方」、証券アナリストジャーナル、2014.12.

社、外資系企業20社の計72社の会員会社により構成されている。これらを対象として、各社のホームページより中期経営計画の公表の有無を調査した。その結果、外資系企業では、国内法人として中期経営計画を公表している会社はなかった。

内資系企業では、52社中、2社が同一の持ち株会社（ホールディング（HD）会社）傘下企業であり、また、その他の2社では、1社が他方の連結子会社であるため、いずれも1つの中期経営計画を共有していたことから、内資系企業の調査対象は50社であった。図1に示すように、50社中、中期経営計画を公表していたのは33社であったが、そのうち4社では医薬品事業に関する具体的な記載がなかったため、29社の中期経営計画の内容について調査を実施した。

図1 製薬協加盟内資系会員会社の中期経営計画公表状況

中期経営計画公表			製薬協加盟内資系会員会社					
			上場会社		非上場会社		(合計)	
あり	うち医薬品	あり	32	29	1	0	33	29
	事業関連記載	なし						
なし			4	13	17			
(合計)			36	14	50			

出所：各社ホームページ上に公表された中期経営計画をもとに集計

尚、中期経営計画を公表していない17社中、その4分の3に当たる13社が非上場会社であった点は、企業から見た対投資家の観点からの中期経営計画公表の意義に関する杉浦らの見解³⁾との齟齬はなかった。

中期経営計画の期間設定

中期経営計画の中で設定される期間は、ステークホルダーに対する経営目標の達成をコミットするという点で、重要な項目と考えられる。単年から6年間まで幅広く分布していたが、3年間か5年間のいずれかの期間を目標達成の年限とするものが8割を占めた(図2)。また、図2の網掛け部分に該当する合計10社の中期経営計画は、2015年

度が最終年に当たることから、現在、2016年度から開始する次期中期経営計画策定の準備段階にあると思われるが、骨太の方針2015を受け、その策定方針の見直しが必要となるケースがあるのではないかと。

図2 中期経営計画の対象期間

開始年 期間	2010-	2011-	2012-	2013-	2014-	2015-
1年						1
3年				4	6	4
4年			1	0	2	
5年		4		3	3	
6年	1					

出所：各社ホームページ上に公表された中期経営計画をもとに集計

中期経営計画における経営指標

医薬品事業をコア事業としないHD会社傘下企業の2社を除く27社の中期経営計画の中で、経営指標として、売上高、営業利益など収益とその効率性に関する目標値が示されていた。株主資本の面から見た収益性の指標であるROE（株主資本利益率）に関しては、4割強で採用されており、更に主要なステークホルダーである投資家（株主）への還元策という観点から配当性向目標や増配を採用する会社も4割強を占めていた。⁴⁾

生保協の平成26年度アンケート調査の結果でも²⁾、多くの経営指標の中でROEを公表している企業数割合は39.7%と売上高、利益（率）に次いでおり、同様の傾向であった。配当性向については、アンケート調査結果では24.9%であったことから、新薬系製薬企業では、他業種と比較して投資家（株主）への還元策をより重視していると言える。

成長力の維持・拡大に向けた施策

製薬協会員会社に代表される新薬系製薬企業の成長のエンジンは、改めて触れるまでもなく、アンメット・メディカル・ニーズ（以下、UMN）に応え得る、高品質かつ安定供給が可能で、合理的

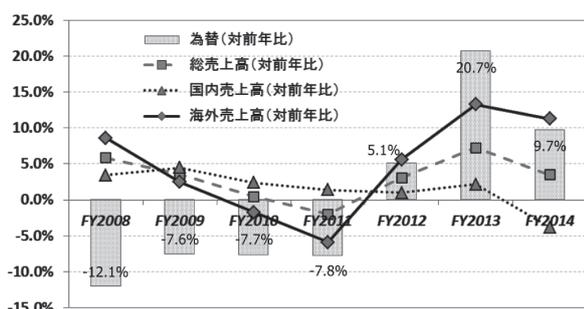
4) 目標とする経営指標を複数挙げている会社が複数ある。

な費用対効果を示す、より革新性の高い新薬の創出である。新薬創出に要する時間およびコストの増大と、製品化に至るまでの成功確率の低下傾向が世界的な課題と認識されて久しいが、未だに本質的な解決策は見出されておらず、新薬創出を巡るグローバル研究開発競争は、ますます企業規模に依存する勝負となることが懸念される。内資系新薬企業はその相対的な企業規模の制約がハンディキャップとならぬよう、重要な経営課題として、研究開発の生産性向上に向けた最大限の経営努力を行うとともに、必要な原資を安定的に確保する施策を取っていると考えている。中期経営計画より、その一端を読み取るべく、分析した。

1) 事業および地域セグメント

製薬協会会員会社にあつては、全体でみると総売上高の5割前後を国内医療用医薬品市場より得ており、その寄与度は2007年以降低下傾向にあり¹⁾、海外における売上高や、他の事業領域からの売上高の貢献度が相対的に大きくなってきている。しかし、海外売上高に注目すると、図3に示すように、その大きさは為替の動きに強く依存しており、安定的な収入基盤とは言い難い面があることから、国内医療用医薬品市場における安定的なシェア獲得は、依然として重要な経営目標であろう。

図3 国内製薬会社の海外売上収益と為替変動⁵⁾



出所：決算短信、決算補足資料、決算説明会資料、有価証券報告書

今回打ち出された後発医薬品使用促進強化政策

は、今まで新薬を製品パイプラインの軸に据えてきた製薬協会会員会社にあつても、シェアの維持、拡大の観点より、国内での後発医薬品事業への取り組みを強化させる要因になりうると推測した。中期経営計画公表会社29社のうち、事業セグメントについて言及していない2社を除く27社中、85%に当たる23社が、新薬事業を主要事業セグメントとしている一方、4社(14.8%)は後発医薬品事業を主要事業セグメントとするとし、8社(29.6%)が新薬事業と後発医薬品事業の両事業への取り組みを強化することを目標に掲げていた(後発医薬品事業のうち、海外においてのみ取り組むとした2社を除く)。

新薬事業と国内後発医薬品事業への取り組み強化を経営目標の一つとしている会社のほとんどは、多種類の後発医薬品の品揃えをして、大手後発医薬品専業会社と真正面から競合することを想定したのではなく、既存製品としての長期取藏品を後発医薬品の一部と再定義し、そのシェアの維持を念頭に置いたものと考えられる。しかし、後発医薬品専業各社との競争は今まで以上に厳しくなることが想定され、販売戦略の一部に見直しが必要になるものと考えられる。

2) 新薬事業重点領域

製薬協会会員会社の85%が、継続して新薬事業を成長力、競争力のエンジンとすることを経営方針として明示しているが、新薬創出の難度が高まる中、どういった成長シナリオが描かれているのだろうか。この点を、各中期経営計画の中で示された標的分野/疾患領域の観点から調査をした。

29社中26社の中期経営計画の中で重点フランチャイズおよび、または研究開発重点領域について明確にし、資源投入の選択と集中を目指すという経営方針が読み取れた。そのうちの21社では、重点フランチャイズと研究開発重点領域を併記していることから、前者は、より足元を見据えた営業面の重点領域、後者は、将来を見据え、重点化す

5) 東証一部上場の製薬協会会員会社のうち、国内医療用医薬品売上高データ取得可能な19社を対象として集計。為替変動は、当該年の暦年での年間平均対ドル円レート(日銀)を用いて算出。

べき新薬創出の標的領域として区別したものであると理解した。そこで、ここでは、長期的な成長力、競争力の維持・拡大という視点より、研究開発重点領域に注目した。

中期経営計画の中で研究開発重点領域を明記したのは23社であったが、その表記は各社各様で、疾患名、疾患群名、疾患領域名、臓器名、診療科名、疾患特性名（例 難病、希少疾患）、治療モダリティ名（例 ワクチン、細胞）、基盤技術名など多種多様であった。そのため、合計で40項目にわたったが、その中で、5社以上が重点化してゆく領域として挙げた上位4領域は次の通りである。

- ・がん（11社）
- ・中枢神経（含むアルツハイマー、6社）
- ・腎臓（5社）
- ・免疫・アレルギー（5社）

いずれも、国立研究開発法人日本医療研究開発機構が、これらの病態解明や治療薬に繋がる研究開発の支援対象としている領域であり、各社がUMNを的確に捉え、将来に向けた事業機会に繋げるべくチャレンジし始めてきたことが窺われる。

一般論ではあるが、UMNの高い疾患では、特定の疾患を対象として新規治療薬の製品化可能性の高い治療標的を発見することは容易ではない。そのため、疾患や疾患群を絞り込んで資源投入を行うことに対して、その回収失敗リスクの高さを危ぶみ、疾患絞り込み戦略を選択しないと判断するケースもあり得る。その場合の戦略として、疾患側からではなく、候補となる多様な疾患との関連性が推定される標的側からの研究アプローチをとっている例や、競争優位性のある独自技術を活かすことを前提とする創薬研究に特化する例が該当する。こういった例が複数社の中期経営計画の中に見られ、重点化のキーワードとして、UMNの疾患、難病・希少疾患、ファースト・イン・クラス、あるいは特定の技術などが挙げられており、各社の経験や、強みに応じた、やや間口の広い戦略とみることが出来る。

3) 今後進展が見込まれる分野への挑戦

骨太の方針2015を受け、9月4日に厚生労働省が策定、公表した「医薬品産業強化総合戦略 ～グローバル展開を見据えた創薬～」(以下、総合戦略)では、「後発医薬品80%時代」においても、我が国の成長を担う産業の一つと期待する医薬品産業が、本来の社会的使命を果たしつつ持続的に成長し、更にグローバルレベルの競争力を高めるために強化すべき、あるいは乗り越えるべき課題が、様々なキーワードと共に示唆された。即ち、ゲノム医療、iPS細胞を用いた創薬(以下、iPS細胞創薬)、核酸医薬品、バイオ医薬品/バイオシミラー、リポジショニング、オープンイノベーションなどである。

冒頭で述べたように、「後発医薬品80%時代」に対応するため、各社は必要に応じた経営方針の見直しと実行が必要になると予想しているが、総合戦略の中で示唆された今後の進展が見込まれる分野に対する各社の現行中期経営計画の中でのプロアクティブな取り組み状況について調査した。

表1 今後進展の見込まれる分野への対応

ゲノム医療	1
iPS細胞創薬	2
細胞医薬	3
再生医療	2
核酸医薬品	1
バイオ医薬品	6
バイオシミラー	5
リポジショニング	3
アカデミアとのオープンイノベーション	9

出所：各社ホームページ上に公表された中期経営計画をもとに集計

表1に示す通り、医薬品産業の強化に繋がるとして注目されている各分野が、既にいずれかの会社の中期経営計画の中に取り込まれていることが分かった。特に、ゲノム医療、iPS細胞創薬、細胞医薬・再生医療など、比較的新しい技術に基づく研究開発アプローチに関し、経営計画に盛り込むにあたっては、基礎的な検討を加え、リスクテイクをするに足るフィジビリティが見込まれると判断した結果と考えると、該当する各社が早期

からの初期投資を躊躇せず、他社に先駆けて新技術に対し積極的に取り組み、競争優位性を得んとする強い意志が強く感じられる。

この様に、今後の成長の鍵を握るこれら各分野について、内資系製薬各社が経営計画レベルで取り込んでいることが明らかとなったが、今回調査した中期経営計画は、図2で示したように、2010年度以降に策定されたもので、半数弱が2013年度以前を開始年度としていることから、現時点では、更に多くの会社が同様の動きを進めていると考えるのが妥当であろう。

まとめ

厚生労働省が発表した総合戦略の中で、現状のままのイノベーションを生み出す力や産業構造では日本の創薬産業が生き残ってゆくことが困難と指摘されている。そして、その打開策として、研究から流通までのバリューチェーンの中で強化すべき具体的な施策、企業側が対応すべき課題が示唆されている。

骨太の方針2015により、可能な限り早期の「後発医薬品80%時代」到来を強く推し進められてゆくことがその背景にはあるが、産業側はどのように適応してゆくのか、あるいはゆけるのか。それは、企業側がどのように自らを変革させ、一層の競争力強化を成し遂げられるかにかかっているが、各社が公表する中期経営計画は、その点に関する方向性を窺い知る一つの手段と考え、現時点での状況を調査した。

持続的な成長力、競争力をどのように維持・拡大してゆくかという点については、研究開発の向かうべき先という切り口では、策定された時期や各社の企業特性によってその内容は様々ではあるが、iPS細胞創薬、細胞医薬などの新技術の取り込みやオープンイノベーションの展開強化などを経営方針として積極的に行ってゆく方向性を確認することが出来た。このような動きは、総合戦略と沿った流れであり、官民一体となった相乗効果により、今後、国内医薬品産業の競争力強化が大きく進展することを、強く期待したい。

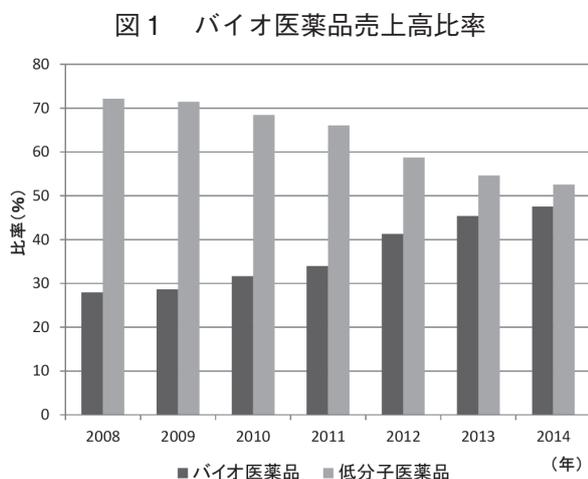
バイオ医薬品（抗体医薬品）の研究開発動向調査

— 適応疾患と標的分子の広がり —

医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽宏友

近年の世界の医薬品売上の推移にも見られるように、バイオ医薬品が台頭し、その治療効果および医療経済にも大きなインパクトを与えている。

世界売上高上位50品目に関して、バイオ医薬品と低分子医薬品の売上高比率の年次変化を見ると、図1に示すように、バイオ医薬品の割合は、数年前まで3割以下であったのに対し、2014年は47.5%と低分子医薬品に匹敵する数値を示している¹⁾。また、品目数についても21品目（42%）を占めている。



出所：Pharma Future 2015/06/20 No.299をもとに作成

2014年に世界で3億ドル以上の売上高を示した医薬品にまで範囲を拡大して、全体の傾向を見みると、該当する医薬品は341品目あり、そのうち

バイオ医薬品は87品目（26%）を占めている。また、これらの医薬品の売上高は、全体で4,608億ドルであるのに対し、バイオ医薬品は1,705億ドルと約37%に及んでいる¹⁾。

今後の医薬品産業の発展に大きな影響を及ぼすと考えられるバイオ医薬品、特に抗体医薬品の研究開発動向調査を行った。

バイオ医薬品開発状況調査

最初に、バイオ医薬品の開発状況およびその内訳について、Pharmaprojectsのデータベースを用いて調査²⁾した。

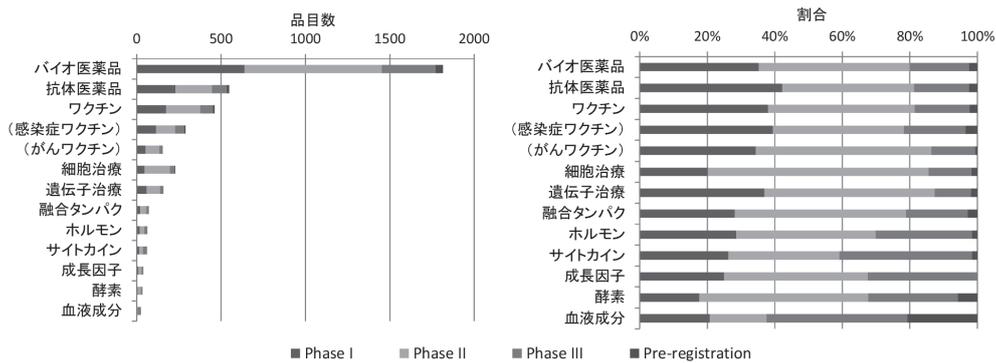
分析の結果（図2）、開発中のバイオ医薬品（1,815件）の中で抗体医薬品が548件と最も多く、全体の30.2%を占めていた。次いでワクチン（461件、25.4%）、細胞治療（228件、12.6%）、遺伝子治療（157件、8.7%）の順となっている。開発段階としては、全体ではPhase I：35.3%、Phase II：44.7%、Phase III：17.5%、申請中が2.5%である。抗体医薬品では、それぞれ、42.2%、39.1%、16.2%、2.6%であり、Phase Iの割合が高く、早期の臨床試験段階の開発品目が多く含まれている。また、細胞治療ではそれぞれ、20.2%、65.4%、12.7%、1.8%であり、Phase IIの割合が高く、今後の実用化拡大に向けて、有効性の検証が求められている段階にあるといえる。

1) Pharma Future 2015/06/20 No.299

2) 2015年8月時点での調査結果

調査方法：Pharmaprojectsのデータベースを用い、検索方法としてGlobal StatusをPhase IからPre-registrationとし、OriginをBiologicalと設定して、Development StatusがActiveな開発中バイオ医薬品を抽出した。さらに、Therapeutic Classにて関連するキーワードを追加選択し、バイオ医薬品の内訳を分類した。

図2 バイオ医薬品開発状況の内訳



注：感染症ワクチンとがんワクチンは、ワクチンの内訳を示す
出所：Pharmaprojects をもとに作成

開発中抗体医薬品の適応疾患の広がり

バイオ医薬品開発の中で、抗体医薬品の開発が活発に進んでいる。次に、現在の開発傾向を把握するために、承認された抗体医薬品との比較も含め、抗体医薬品の適応疾患の広がりについて分析した。

現在、承認された抗体医薬品は47品目ある³⁾。主な適応疾患はがんが約半数の22品目、関節リウマチを中心とした自己免疫疾患が7品目であり、この2疾患で62%を占めている。その他、乾癬と腎移植後の急性拒絶反応が3品目、感染症、脂質異常症が2品目、喘息、骨粗鬆症、加齢黄斑変性と多発性硬化症等が各1品目となっている。現在承認されている抗体医薬品の適応疾患は、これまでも様々な疾患に適応拡大もされているが、がんと関節リウマチが中心となっている。

これに対し、開発中の抗体医薬品488品目の適応疾患を、Pharmaprojectsのデータベースを用いて調査⁴⁾した結果が表1である。適応疾患としては依然としてがんと関節リウマチが上位を占めているものの、上市品では品目数が少ない感染症や喘息を対象とした抗体医薬品開発も多く行われている。さらに、これら以外の疾患にも開発は広がっており、アルツハイマーや糖尿病、COPDや片頭痛など、新たな疾患に対しても抗体医薬品の開発

表1 開発中抗体医薬品の適応疾患

Disease	疾患名	開発品目数
1 Cancer	がん	245
	(固形がん)	(147)
	(血液がん)	(48)
	(血液+固形がん)	(30)
2 Arthritis, rheumatoid	関節リウマチ	41
3 Infection	感染症	41
4 Psoriasis	乾癬	24
5 Crohn's disease	クローン病	18
6 Asthma	喘息	16
7 Lupus erythematosus, systemic	全身性エリテマトーデス	15
8 Alzheimer's disease	アルツハイマー病	14
9 Multiple sclerosis	多発性硬化症	14
10 Macular degeneration, age-related	加齢黄斑変性	11
11 Colitis, ulcerative	潰瘍性大腸炎	11
12 Fibrosis	線維症	9
13 Transplant rejection	移植片拒絶	8
14 Eczema	湿疹	8
15 Diabetes	糖尿病	8
16 Graft-versus-host disease	移植片対宿主病	6
17 Nephropathy	(糖尿病性)腎障害	6
18 Thrombocytopenic purpura	血小板減少性紫斑病	6
19 Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	5
20 Scleroderma	強皮症	5
21 Uveitis	ブドウ膜炎	5
22 Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	5
23 Migraine prophylaxis	片頭痛	4
24 Pain	痛み	4
25 Anaemia	貧血	4
26 Oedema	浮腫	4
27 Sjogren's syndrome	シェーグレン症候群	4
28 Osteoporosis	骨粗鬆症	4

注：固形がんと血液がんは、がんの内訳を示す。開発品目数が4以上の疾患を抽出した。
出所：図2と同じ

が取り組まれている。

また、特許庁の平成26年度 特許出願技術動向調査書⁵⁾において、抗体医薬品の適応疾患別出願件数の推移が調査されている。

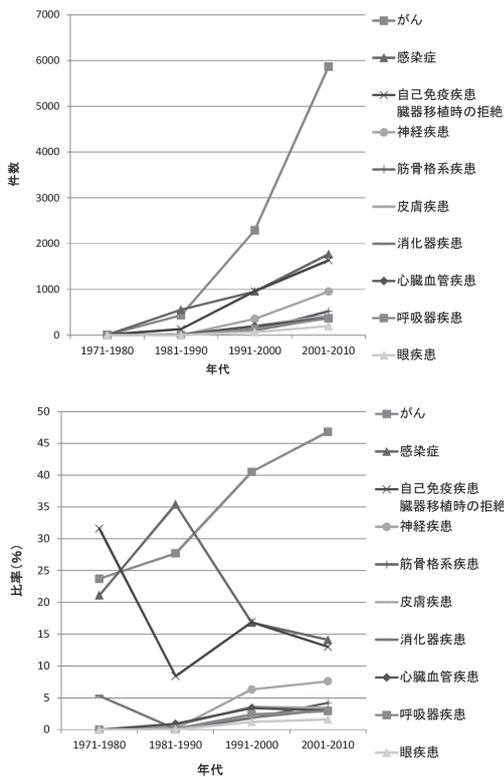
特許出願件数は、がん、自己免疫疾患、感染症やこれら以外の疾患においていずれも増加している。比率としては、がんが増加し、自己免疫疾患

3) <http://www.nih.gov/dbcb/mabs.html> (参照：2015/08/25)

4) 調査方法：Pharmaprojectsのデータベースを用い、図2で抗体医薬品として分類した開発品目からバイオ後続品を除き、Disease Statusが開発ステージにて進行している疾患を抽出し、集計した。複数の適応疾患にて開発が進められているため、表1の開発品目数の総数は、488を上回る。

5) 特許庁、「平成26年度 特許出願技術動向調査報告書(概要)抗体医薬」
https://www.jpo.go.jp/shiryou/pdf/gidou-houkoku/26_11.pdf (参照：2015/08/25)

図3 抗体医薬品の適応疾患別出願件数の推移



出所：特許庁 平成26年度特許出願技術動向調査書 抗体医薬をもとに作成

及び感染症は減少しているが、神経疾患など新たな疾患領域での抗体医薬品の特許出願が増加してきていることが分かる。(図3)

これらの特許調査結果と合わせても、開発中抗体医薬品には、これまでの適応疾患からの広がりが見られる。

ただ、開発中の品目に関しては、図2で示したように、開発ステージが早期の品目も多く含まれているため、今後、臨床での各疾患におけるPOC (Proof of Concept) の確認が必要であり、その動向が注目される。

抗体標的分子の広がり

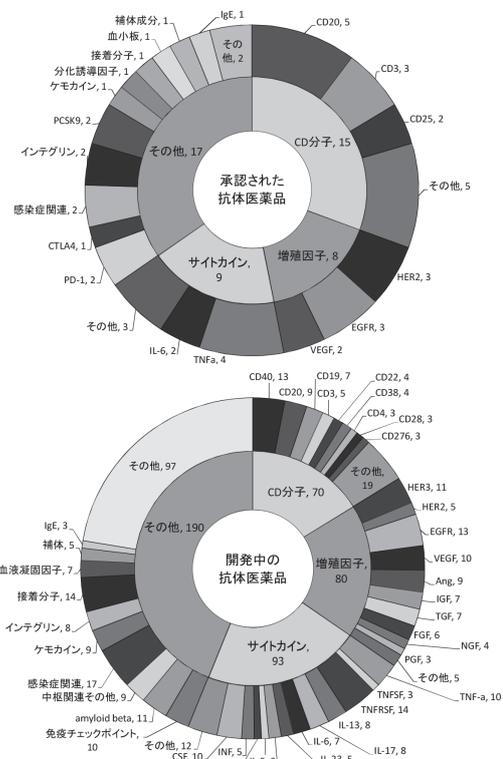
各疾患の発症には特定の分子メカニズムが関与しており、そのメカニズムに関連する分子が主に抗体医薬品の標的分子となる。抗体医薬品開発において適応疾患が広がる中で、承認された抗体医薬品の標的分子と、開発中抗体医薬品の標的分子

の広がりを調査した⁶⁾。

承認された抗体医薬品47品目の標的分子は31種類であり、内訳は、CD分子が15品目、増殖因子が8品目、サイトカインが9品目であり、これら3分類で全体の65%となり大部分を占めている。また、CD20に5品目、TNF α には4品目と集中しており、増殖因子も3種類のみと、各分類において、標的分子のバラエティーは少ない状況である。

これに対し、開発中の抗体医薬品(488品目)に関して、標的不明を除き、抽出できた標的分子は232種類と大幅に増加している。標的分子が特定できた433の開発品目の標的分子の内訳は、CD分子70、増殖因子80、サイトカイン93品目で、グラフからこれら各分類でのバラエティーが増加しているのが分かる。また、3分類の割合は全体の56%に留まり、その他の標的分子も増え、抗体医薬品の標的分子の種類は大きく広がっている。(図4)

図4 抗体医薬品の標的分子の分類



注：略語表は文末に記載
出所：図2に同じ

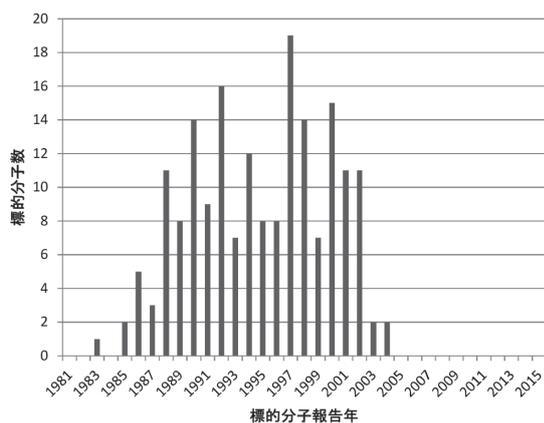
6) 調査方法：Pharmaprojectsのデータベースを用い、図2で抗体医薬品として分類した開発品目からバイオ後続品を除き、Target Nameより標的分子を抽出し、分類した。一部分類が困難な場合、その他に分類した。

標的分子報告年に関する分析

開発中抗体医薬品の標的分子が広がっている現状において、これらの標的分子がいつ頃、最初に報告されたかについての分析を、GenBankまたはENA (European Nucleotide Archive) のデータベースを用いて行った⁷⁾。

現在開発中抗体医薬品の標的分子は232種あり、そのうちデータベースより最初の報告年数が判明したのは185種 (79.7%) であった。分析の結果 (図5、表2)、年代別の比率では、1980年代前半2%、1980年代後半22%、1990年代前半28%、1990年代後半34%、2000年代前半14%、2000年代後半以降0%が、それぞれ標的分子の最初の報告年にあたる。

図5 標的分子数報告年次推移



また、開発品目数で分類すると、標的分子の最初の報告年が判明した開発品は357品目である。分析の結果 (図6、表3)、年代別の比率では、1980年代前半2%、1980年代後半32%、1990年代前半27%、1990年代後半29%、2000年代前半11%、2000年代後半以降0%が、それぞれ標的分子の最初の報告年にあたる。前述した標的分子数での分析結果と比較すると、より報告が古い標的分子に対しての開発品目への偏りが見られる。

2000年以降にはゲノム解明プロジェクトにおいて、集中的な解析により発見された標的分子も含まれているにも関わらず、現在開発中の抗体医薬品の標的分子の大半が2000年代前に報告された分子である。

図6 標的分子報告年分類による開発品目数の年次推移

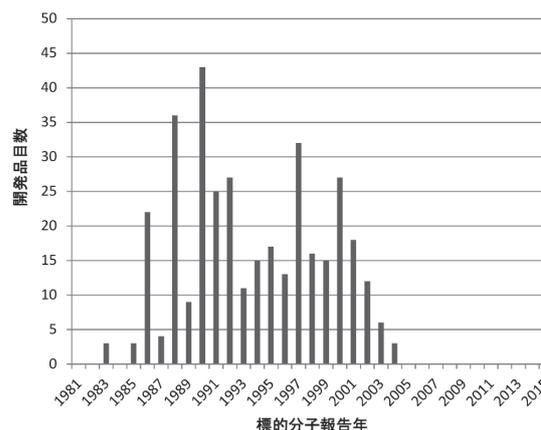


表2 標的分子報告年代ごとの標的分子数の割合

年代	割合
1981 - 1985	2 %
1986 - 1990	22 %
1991 - 1995	28 %
1996 - 2000	34 %
2001 - 2005	14 %
2006 - 2010	0 %
2011 - 2015	0 %

注：ヒトタンパク以外の標的分子は除く

出所：Pharmaprojects、GenBank、ENA をもとに作成

表3 標的分子報告年代ごとの開発品目数の割合

年代	割合
1981 - 1985	2 %
1986 - 1990	32 %
1991 - 1995	27 %
1996 - 2000	29 %
2001 - 2005	11 %
2006 - 2010	0 %
2011 - 2015	0 %

7) 分析方法：図4で分類した標的分子に対し、Pharmaprojectsのデータベースを用い、targetのEntrez Gene IDを基に、NCBI (National Center for Biotechnology Information) のサイト内Gene Home (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>)にて検索し、Primary Source内のGenBankまたはENAのデータベースにてtargetの報告年を参照した。

まとめ

現在、世界のバイオ医薬品の売上が拡大しつつあり、さらに抗体医薬品の開発が活発も行われている。上市済みの抗体医薬品と比較し、現在開発中の抗体医薬品には、適応疾患の広がりおよび標的分子の広がりが認められ、今後の医療へのさらなる貢献が期待される場所である。しかし、その標的分子の半数以上は20年以上前に発見された分子である。現在、基礎研究や非臨床試験段階にある新規抗体の標的分子に関しては、今回の調査対象外であるが、標的分子報告年のグラフの形状が、2000年代では減少傾向であり、また2000年以降はゲノムプロジェクトにより、網羅的・集中的に解析された結果が含まれていることを踏まえると、抗体医薬品の標的分子が潤沢であるとは言いがたい面もある。加えて、開発段階の調査結果より、臨床 POC 確認前の段階である品目も多く、広がった標的分子に関しても、まだ、標的としての妥

当性の検証が必要な分子も数多くある状況と考えられる。

今後、抗体医薬品開発の更なる継続的な発展のためには、新たな標的分子の発掘への取り組みや、標的としての妥当性の早期の検証、また、抗体が標的にできるターゲットの拡大が必要である。

あるいは、現有のバリデートされた標的分子を活用していく方法も考えられるが、その際には抗体分子側への工夫も必要となるであろう。現在、ADC (Antibody Drug Conjugate : 抗体薬物複合体) の研究開発が進められており、今回調査した開発中抗体医薬品の内、約 1 割が ADC となっていることなどもその一例である。また、bispecific 抗体 (2重特異性抗体) や低分子化抗体、あるいは糖鎖改変型抗体などの技術的な改良や、製剤的な工夫、利便性の向上といった差別化などの付加価値の向上が必要となってくると考えられ、今後の研究開発の動向に注視していきたい。

表 4 略語表

Ang : angiopoietin
CSF : colony stimulating factor
EGFR : epidermal growth factor receptor
FGF : fibroblast growth factor
HER : human epidermal growth factor receptor
IGF : insulin-like growth factor
INF : interferon
NGF : nerve growth factor
PCSK9 : proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PGF : placental growth factor
TGF : transforming growth factor, beta
TNFRSF : tumour necrosis factor receptor superfamily
TNFSF : tumour necrosis factor (ligand) superfamily
VEGF : vascular endothelial growth factor

企業における創薬化学研究者の研究活動状況

医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊雅則

創薬化学はメディシナルケミストリーとも呼ばれ、有機合成技術を活用して医薬品の創製を探求する学問である。現代の創薬化学研究は、1970年代に J. W. Black 博士らによるヒスタミン H₂受容体拮抗薬シメチジンの創製が基盤となっている¹⁾。生体機能の解析に基づいて創薬標的を特定し、それに対する選択的な低分子阻害薬をデザイン・合成するという創薬化学研究の典型的スタイルが確立された。その後誕生した数多くの低分子医薬品の創製は、モノづくりの側面で創薬化学研究者が中心的な役割を担ってきた。

しかしながら、昨今、低分子医薬品を創出する環境は厳しさを増している。すなわち、低分子医薬品の特許出願件数が低下傾向にあること²⁾、上市までの成功確率は約3万分の1と低いこと³⁾、など革新的な低分子医薬品を創出することが難しい時代を迎えている。このような状況下、低分子医薬品の創製を業とする創薬化学研究者の研究活動状況に興味をもたれるところである。本稿では、日本の企業における創薬化学研究者の研究活動状況を把握すべく、学会会員数、学会発表件数、論文発表数の3つの観点で調査した。

調査方法

学会会員数の調査対象は、国内最大規模の薬学系学術団体である日本薬学会（1880年設立）と下部組織である医薬化学部会（1991年設立）とした。

日本薬学会の会員数は2003年度から2014年度までの12年間分について、医薬化学部会の部会員数は1994年度から2014年度までの21年間分について、各々の会員数推移を日本薬学会保管資料をもとに集計した。

学会発表の調査対象は、日本薬学会年会、メディシナルケミストリーシンポジウム、および米国化学会の創薬化学部門とし、1990年度から2014年度までの発表件数を、各々対応する要旨集をもとに集計した。

論文発表の調査対象誌は、創薬化学系の学術雑誌である Journal of Medicinal Chemistry（以下 JMC と略す）、Bioorganic Medicinal Chemistry（以下 BMC と略す）、Bioorganic Medicinal Chemistry Letters（以下 BMCL と略す）、および Chemical and Pharmaceutical Bulletin（以下 CPB と略す）の4誌を選定した。選定4誌における1991年度から2014年度までの国内内資系製薬企業11社⁴⁾の論文発表件数を、トムソン・ロイター社の Web of Science™ を用いて集計した。

学会会員数からの研究活動状況

図1に日本薬学会における会員総数と所属別会員数（企業・大学）の年次推移を示した。会員総数は2010年度以降減少しており、2014年度では18,325名となり、2005年度のピーク時と比較すると約10%の減少であった。所属別会員数において

1) 長野 哲雄・夏莉 英昭・原 博 編『創薬化学』（2004年 東京化学同人）

2) 日本製薬工業協会 DATA BOOK 2015 p.52 日本における医薬品関連特許件数

3) 日本製薬工業協会 DATA BOOK 2015 p.46 開発段階別化合物数と承認取得数（日本）

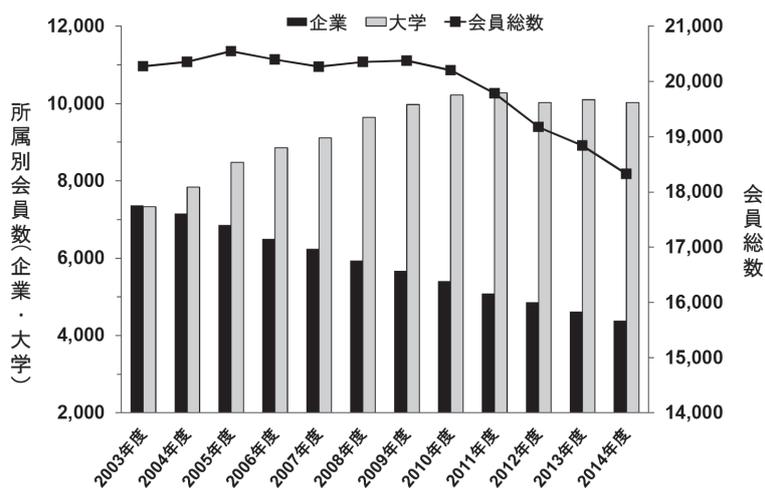
4) 2013年度の医療用医薬品連結売上高が2,000億円以上の企業として、武田薬品工業・大塚 HD・アステラス製薬・第一三共・エーザイ・中外製薬・田辺三菱製薬・大日本住友製薬・大正製薬 HD・塩野義製薬・協和発酵キリン、を選定した。

は、大学所属会員数が2003年度から増加を続け、2010年度には1万名に到達し、2004年度以降は、企業を超える会員数を維持していた。一方、企業所属会員数は2003年度以降、減少の一途をたどり、2014年度では4,386名となり、2003年度比較で約40%の減少であった。このような状況に対応すべく、本年度の日本薬学会年会では、国内外の製薬企業やベンチャー企業の発表を取り入れた国際シンポジウムを開催するなど、大学と製薬企業との交流の場を設定することで企業の学会への参加を促し、会員数増加につながる試みを積極的に行っている。

企業所属会員数が減少している状況から見て、企業に所属する創薬化学研究者の学会活動への影響が懸念されたことから、創薬化学研究者の活動

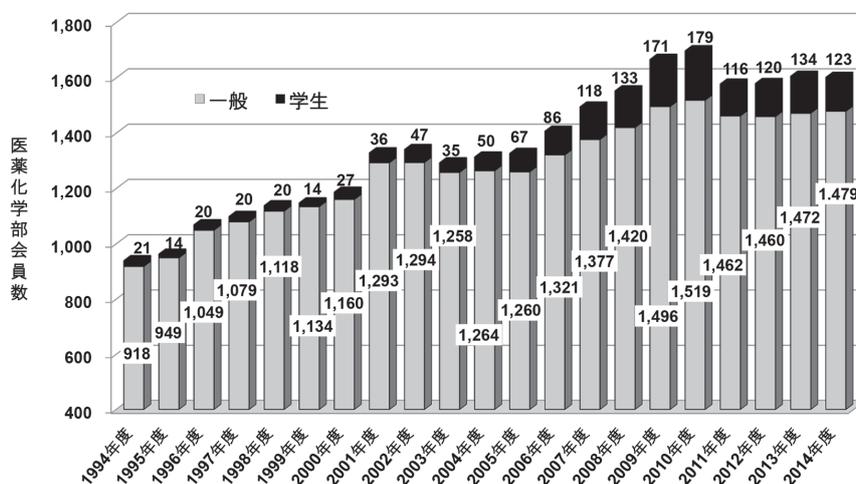
拠点として知られる医薬化学部会の会員数についても調査をした。図2に示すように、2014年度の部会員総数は1,602名であり、1994年度と比較して約70%増加した。企業を含む一般部会員数は、2014年度は1,479名であり、1994年度と比較して約60%増加しており、学生部会員数も1994年度では21名であったが、2007年度より100名を超える部会員数を維持している。本部会は日本薬学会下部組織として1991年に最初に設立された部会であり、大学・研究機関だけでなく広く企業の創薬化学研究者の交流の場として発展してきた経緯がある。企業に所属する創薬化学研究者は、本部会を通じて現在も活発に活動していることが会員数増加の推移からも窺える。

図1 日本薬学会における会員数の推移（2003～2014年度）



出所：日本薬学会保管資料をもとに作成

図2 日本薬学会医薬化学部会における会員数の推移（1994～2014年度）



出所：図1に同じ

学会発表からの研究活動状況

日本薬学会年会における創薬化学部門と薬理・生物化学部門の発表件数の推移を表1に示した。創薬化学部門における企業の発表件数は、1990年度は123件であり、実に全体の約70%を占めていた。この当時、企業の創薬化学研究者が日本薬学会年会を中心的な研究活動拠点としていたことが窺われる。しかしながら、1993年度以降から発表件数は減少の一途をたどり、2014年度は6件まで減少した。大学等の研究機関の発表件数は、1990年度から増加しており、1999年度以降の発表主体は、企業ではなく大学等の研究機関に移行した。

一方、薬理・生物化学部門における企業の発表

件数は、1990年度当時でも全体の約17%に過ぎず、従来より企業ではなく、大学等の研究機関が発表の主体となっており、創薬化学部門とは異なる傾向を示している。企業の薬理・生物化学研究者は、薬剤の薬理作用に基づく基礎研究・臨床研究を発表するが、発表の場は日本薬学会に限らず、数多くの生物系・医学系の学術学会を選択することができる。企業の創薬化学研究者の日本薬学会年会における発表件数の減少より、研究活動の低下が懸念されたことから、会員数の調査同様に医薬化学部会での発表状況についても調査をした。

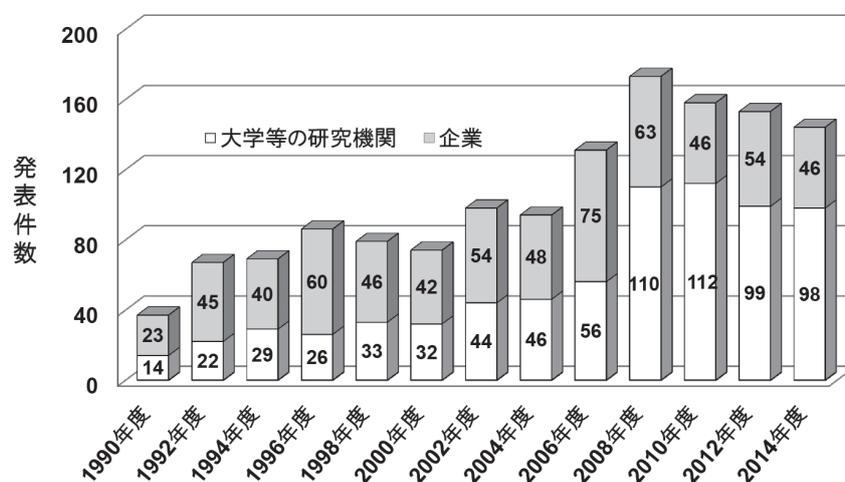
医薬化学部会が主催するメディシナルケミストリーシンポジウムにおける発表件数の推移を図3

表1 日本薬学会年会における発表件数の推移

区分	創薬化学部門 発表件数					薬理・生物化学部門 発表件数				
	総数	企業		大学等の研究機関		総数	企業		大学等の研究機関	
		構成比 (%)	構成比 (%)	構成比 (%)	構成比 (%)		構成比 (%)	構成比 (%)		
1990年度	171	123	71.9	48	28.1	725	122	16.8	603	83.2
1993	188	110	58.5	78	41.5	605	99	16.4	506	83.6
1996	147	91	61.9	56	38.1	712	71	10.0	641	90.0
1999	109	49	45.0	60	55.0	722	51	7.1	671	92.9
2002	93	21	22.6	72	77.4	754	44	5.8	710	94.2
2005	97	16	16.5	81	83.5	794	53	6.7	741	93.3
2008	131	11	8.4	120	91.6	859	63	7.3	796	92.7
2011	158	14	8.9	144	91.1	848	69	8.1	779	91.9
2014	134	6	4.5	128	95.5	811	65	8.0	746	92.0

注1：大学等の研究機関は、大学・公的研究機関・企業以外の民間研究機関を含む。
 注2：企業と大学等の研究機関との共著発表の場合は、企業の発表件数として集計した。
 出所：日本薬学会年会要旨集をもとに作成

図3 メディシナルケミストリーシンポジウムにおける発表件数の推移



注1：大学等の研究機関は、大学・公的研究機関・企業以外の民間研究機関を含む。
 注2：企業と大学等の研究機関との共著発表の場合は、企業の発表件数として集計した。
 出所：メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集をもとに作成

に示した。医薬化学部会が設立された1991年以降、発表総数は増加し、2006年度以降は100件以上を維持している。この傾向は図2で示した医薬化学部会の部会員数増加の推移とよく一致する。企業の発表件数も増加し、2006年度までは全体の50%以上を占めていた。2008年度以降は、発表主体は大学等の研究機関に移行したが、現在もなお50件前後の発表件数を維持している。企業の創薬化学研究者は、日本薬学会年会から、より専門性の高い本シンポジウムに発表の場を移行して研究活動を行っていることが窺われる。

国内だけでなく海外学会における発表件数についても調査した。調査対象とした米国化学会の創薬化学部門は、約9,600名もの会員が所属しており、学術集会は最先端の創薬化学研究のトレンドが発信されることから、世界各国から創薬化学研究者が参加し、活発な情報交換の場となっている。表2に示すように、1990年代半ば以降、北米の製薬企業の発表企業数は減少し、2014年はわずか5社まで減少した。また、発表件数も1990年は、全体の約35%を占める116件であったが、2014年は81

件まで減少し、全体の約9%に留まった。このような減少の一因として、北米製薬企業が度重なるM&Aを進めてきた結果、全体の企業数自体の減少と、それに伴う自社における創薬化学研究活動の低下が考えられる。

一方、バイオテック企業の発表企業数は、発表件数と共に1990年以降増加し、2005年は実に89社が、2014年でも59社が発表を行っており、バイオテック企業の創薬化学研究者が自社の技術力を製薬企業にアピールする場として本学会を活用していることが窺われる。発表したバイオテック企業の中には、その後、製薬企業に買収された例も多く、本学会において製薬企業の技術的な興味対象となった結果、買収につながった場合も考えられる。欧州の製薬企業もM&Aを行ってきたが、北米のような発表企業数の減少はなく、発表件数も1996年以降50件前後を維持していた。日本の製薬企業は、1990年以降、発表企業数、発表件数ともに増加傾向を示しており、国内だけでなく海外への発表も継続的に行っている。

表2 米国化学会 創薬化学部門における発表件数の推移

年	総数	北米製薬企業		欧州製薬企業		日本製薬企業		バイオテック企業	
		件数	企業数	件数	企業数	件数	企業数	件数	企業数
1990	330	116	18	27	9	8	4	23	13
1993	437	136	18	33	9	11	7	29	18
1996	468	134	13	50	13	11	8	63	35
1999	597	109	14	53	12	13	7	100	50
2002	693	106	9	49	12	19	10	84	58
2005	1,054	223	10	55	10	19	12	146	89
2008	825	178	9	45	11	13	7	139	75
2011	707	112	8	50	9	44	14	161	82
2014	875	81	5	55	9	23	13	126	59

注1：製薬企業は本社がある地域により分類した。バイオテック企業の地域分類はしていない。

注2：企業数はM & A以前の会社を含んで集計している。

出所：米国化学会 National Meeting 要旨集をもとに作成

論文発表からの研究活動状況

国内内資系製薬企業11社の創薬化学系の学術雑誌4誌における発表件数の推移を表3に示す。1990年代前半までは、企業の創薬化学研究者は日本薬学会発行のCPB（1953年創刊）を主な発表先としており、発表件数も200件を超えていた。この当時の製薬企業の多くは、国内を中心に活動しており、論文発表においても、その影響が反映しているものと考えられる。1990年代以前は、海外発行の創薬化学系の学術雑誌はJMC（1950年創刊）

のみであったが、エルゼビア社から創薬化学専門の学術雑誌としてBMCL（1991年創刊）とBMC（1993年創刊）が相次いで創刊されたことで、創薬化学研究者の論文発表先の選択肢が増えることとなった。その結果、1990年代半ば以降、現在に至るまでBMCLとBMCの論文発表件数は増加した。現在の企業の創薬化学研究者は、CPBとJMCに加え、BMCLとBMCに積極的に論文発表を行っている。

表3 国内内資系製薬企業11社の創薬化学系学術雑誌における発表件数の推移（1991～2014年度）

年度	4誌総数	CPB		JMC		BMCL		BMC	
		発表件数	構成比 (%)						
1991-1993	382	286	74.9	79	20.7	17	4.5	0	0.0
1994-1996	378	228	60.3	60	15.9	69	18.3	21	5.6
1997-1999	305	155	50.8	58	19.0	63	20.7	29	9.5
2000-2002	282	107	37.9	46	16.3	82	29.1	47	16.7
2003-2005	266	66	24.8	37	13.9	88	33.1	75	28.2
2006-2008	207	42	20.3	22	10.6	65	31.4	78	37.7
2009-2011	214	39	18.2	36	16.8	77	36.0	62	29.0
2012-2014	249	36	14.5	44	17.7	83	33.3	86	34.5

注1：企業と大学等の研究機関との共著発表の場合は、企業の発表件数として集計した。

出所：トムソン・ロイター社 Web of Science™ をもとに作成

おわりに

企業における創薬化学研究者の研究活動状況について、学会会員数、学会発表件数、論文発表数の3つの項目に基づき調査した。企業の創薬化学研究者は、国内では日本薬学会の下部組織である医薬化学部会を現在の研究活動拠点としており、海外では米国化学会の創薬化学部門での発表を通じて研究活動を行っていた。論文発表においても複数の学術雑誌への発表件数を継続的に維持していた。このような学会発表や論文発表を通じて、企業の創薬化学研究者は国内外において研究活動を推進してきており、その活動は日本の創薬化学研究の発展に貢献してきたと考えられる。

新薬創出の難易度が高まっていく時代におい

て、製薬企業の創薬研究者は自前の研究だけに留まらず、バイオテック企業やアカデミア等の基礎研究に着目し、その内容を取り入れ、研究活動を活発に展開していくことが求められている。そのために学会が果たす役割は大きく、製薬企業、バイオテック企業、アカデミア等の各種ニーズに対応して、サイエンスに基づく交流の場を積極的に提供することが重要であると考えられる。製薬企業における創薬化学研究者は、このように提供される交流の場を通じて、バイオテック企業やアカデミア等が有する基礎研究を取り入れながら自らの研究力を高め、新薬創出に向けた創薬化学研究を推進していくことが必要である。

Learning Healthcare System

—実臨床データによる医療の検証・改善—

医薬産業政策研究所 統括研究員 森田正実
医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 雅

医療ビッグデータによるパラダイム変換

医療ビッグデータは単にデータ量が多くなったということではなく、医療や創薬等のプラットフォームを大きく変革していく力があるデータサイエンスの資料と捉えなければならない。医療ビッグデータが価値を生み出すという考えは既に共通認識となっている。ここでいう医療ビッグデータとは、診療情報だけではなく、ゲノム情報、オミックス情報（網羅的タンパク発現、遺伝子発現、代謝物、エピゲノム情報など）、環境・生活情報などの多くの情報を含むものであり、それらの時系列変化もとらえたデータである。

多くの方がイメージする医療ビッグデータは個人の医療情報を蓄積し、多人数の診療データを分析して統計的に医療事象を見ていくためのデータである。医療情報の大容量化により、遥かに大規模な人数のデータに対して集合的見地から多変量分析手法などを用いて、医療事象の評価分析を行うことができるようになった。このようなデータはデータ項目数は限定的で、個体数が膨大となるため、後述の大量データとの区別をするうえで、Big “Small Data” と表現することがある。

一方、個人のゲノム／オミックス情報はゲノム配列情報だけでも30億塩基対という膨大な情報量であるが、これにプロテオミクスやメタボロミクスなどのオミックスデータなどを含めると個人の情報といっても情報量は膨大である。これらの測

定項目の膨大な量に比較すると個体数は限られた数量となり、従来の統計手法では解析が難しく、新しい手法が必要である。Personalized Medicineのため、標準的（健常人）ゲノム配列との違いを特定するといったスタンスで分析が行われる。これを Small “Big Data” と表現する。

将来期待されている医療ビッグデータは Big “Big Data” である。つまり、多人数の個人の生得的ゲノム情報（生殖細胞のゲノム多型性など）、後天的オミックス情報（体細胞の網羅的分子プロファイルなど）、診療情報、環境・生活情報などの多くの情報をデータベース化し、それを分析活用するというスタンスである。この際、ゲノム／オミックス等の情報の項目に比較すれば、個体数は相対的に少ないので、「多様な個別化パターンを多数集め分析評価する」という新しいデータサイエンスの手法が必要となってくる。

米国 NIH は2013年に Big Data to knowledge Initiative (BD2K:「ビッグデータから知識を生み出す戦術」)を打ち出し、様々な医療ビッグデータを解析、分析することで、新しいエビデンスを創出し、医療のパラダイムシフトを進めようとしている。その米国のこれから進む医療を示したのが、2015年のオバマ大統領の年頭教書演説で述べられた Precision Medicine Initiative である。これは言い換えると、医療 Big “Big Data” のデータサイエンスを進めていくという宣言である。

※) 医薬産業政策研究所ではビッグデータの医薬産業に係る課題を研究するために、所内に『健康医療分野のビッグデータ活用・研究会』を2015年7月発足させた。今回の報告は、東京医科歯科大学田中博名誉教授の講演の中で紹介のあった Learning Healthcare System を題材にしてまとめたものである。

Learning Healthcare System (LHS)

医療ビッグデータ活用のための手法として Learning Healthcare System (LHS) がある。これは、2007年に Institute of Medicine (米国医学研究所：IOM) から提案されたもので、Evidence based Medicine (EBM) におけるエビデンスを Randomized Controlled Trial (RCT)¹⁾ に代わり実臨床 (リアルワールド) から得るという提案であり、基礎医学で出てきた事実が臨床医学に応用されるまでの期間 (平均で17年かかるとされている²⁾) を大幅に短縮する効果も期待されている。

現在の臨床研究の主流として、客観的に医療を検証するために用いられてきた RCT は黄金基準であるが、'通常の医療' の外で実施されていること、有効な知識を迅速に取得するためのものではないこと、研究を行うために多くの労力と費用がかかること、さらにはそのサンプリングの適切性で疑義があること等についての議論がある。一方 LHS は「医療を実施しながらそこで得られる臨床データを用いて医療を改善していく “Clinical Data as a Basic Staple of Health Learning”」手法であり、RCT の持つ課題を解決する可能性が考えられる。医療システムがデジタル化される中で、データを共有し学習することが可能になったことで医療システムの改善をめざす LHS の実効性を高めている。

RCT による臨床研究は、予算をかけてたくさんの症例を集めたとしても、人種や年齢、性別の偏りなどで実際の患者集団を反映しているかについて問題視されている。それに対して LHS は、実臨床のデータからエビデンスを取る一つの方法であり、この手法を用いたエビデンスの検証と医療活用が米国のいくつかの施設ですでに実践されている。

LHS の代表例：Vanderbilt 大学病院

Vanderbilt 大学では、LHS の概念のもとに患者データ取得が行われている。病院に蓄積される患

者情報は、通常はカルテ情報であるが、これを匿名化しオプアウト形式の Synthetic Derivative という臨床表現型のデータベースとして蓄積することで、病院で集められた230万件の患者データを臨床研究用データとしても使うことが可能となっている。また、患者の同意を受け、通常の臨床検査を受ける際にゲノム解析用の血液も採取し VANTAGE core と呼ばれるバイオバンクへ保管するシステムが確立している。ゲノムの情報 (BioVU) を日常診療の延長上で集め、そこからゲノム配列を読み取り、それらの分析により日常臨床への情報活用を行うことができるようになってきている。この BioVU は、Synthetic Derivative と連結可能なゲノム情報で、Vanderbilt 大学においては、ゲノム情報と電子カルテ情報を連結した医療情報システムが構築されている (図1)。

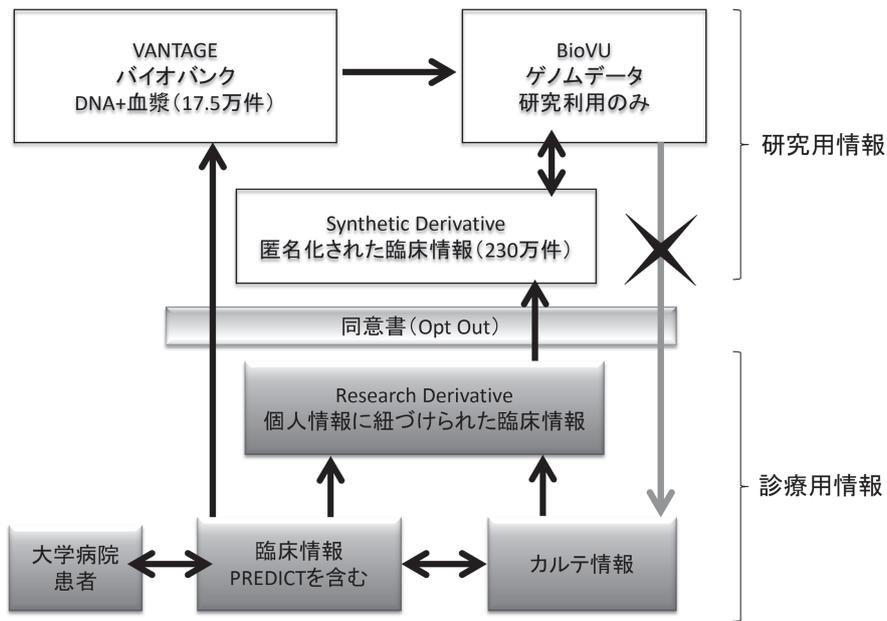
この一連のシステム中には、臨床レベルの遺伝子解析情報により、PREDICT (Pharmacogenomic Resource for Enhanced Decisions in Care and Treatment) と呼ばれる薬物の副作用を防止するシステムの構築も実現されている。例えば、遺伝子多型の抗血栓剤の薬効/副作用への影響について、Synthetic Derivative から対象者 (ケース群およびコントロール群) を選出してその臨床情報を取得し、BioVU から遺伝型の決定を行った結果、遺伝子多型の薬効/副作用への影響が検証されている。このように臨床試験を行うことなく実臨床のデータによりエビデンスを取得できるようになったことで、その結果を PREDICT に直ちにフィードバックして、それ以降の患者の抗血栓剤投与の選択に活用されている。

LHS を用いて臨床情報の解析を実施する際の課題は、きちんとデザインされた臨床研究に比較すればノイズを拾ってしまい、統計解析上の検出力が落ちることであるが、日常臨床で対象患者の数を増やしていくことにより、実臨床を反映した結論を導き出すことができる。このように、病院自

1) ここでいう RCT は実臨床で得られた仮説を検証するための RCT (新薬の承認プロセスにおける RCT を含まない)

2) The Learning Healthcare System : Workshop Summary (2007) <http://www.nap.edu/catalog/11903.html> (参照:2015/10/1)

図1 ゲノム情報と電子カルテ情報を用いた Vanderbilt 大学病院の医療情報システム



(東京医科歯科大学・田中博先生より提供)

身が日常使用している治療のための医療情報システムを、同時にデータを集めて解析し、医療の改善のために使うというのがLHSの考え方である。

他にも、民間医療保険会社 Kaiser-Permanente が非ステロイド系の抗炎症剤 Vioxx の心筋梗塞等の副作用について、処方データベースから層別化をして抽出された8,000人について、投薬によってイベントが起こるか否かを解析し、それにより特定の薬剤の副作用が実証された例などもLHSの実例である。基礎医学の臨床医学への応用までの期間を大幅に短縮することを目指し、Mayo Clinic、Intermountain Health、Duke、Cleveland Clinic、NCI caBIG (Cancer Biomedical Informatics Grid) など米国各地でLHSが実施されている。

日本におけるLHSの応用

これらの新しい臨床研究のパラダイム（リアルワールドBD2K）について、現在の日本では、パーソナルゲノムを医療現場で解析し活用するための基盤や制度が未整備であり、米国のように病院ごとに異なる診断・治療を提供する形でのLHSを構築することは難しいという面もある。

しかしながら、日本のコホート研究・バイオバンクについては、世界をリードする実績を上げ、

欧米先進国と遜色のない体制が構築されていることから、そのコホート研究などの対象患者／実施病院での試験的なLHSの取り組みや、本年度国立高度専門医療研究センター（NC）を中心に実施される疾患レジストリー等の仕組みを利用してLHSを試行すること等が、今後のゲノム・オミックス医療の臨床実装につなげる突破口になるのではないかと考える。

その為にも、レジストリーやコホート研究で患者や健常者のデータを集める際に、電子カルテに加えて環境情報とゲノム・オミックス情報を統合したデータベースをまずは整備し、複合的な解析ができるようにしておくことが重要である。

このLHSの取り組みが成熟していけば、患者の最適医療の選択、副作用などのリスクの同定や回避、疾患の治療層別化の進展、疾患の原因の解明、あるいは臨床研究対象者の選択など、幅広い医療への貢献が期待される。

近い将来の医療パラダイム変換を進めて、日本の健康政策の推進、医療財源の効率化等を図っていくためにも、BD2Kの考え方は重要であり、そのパイロット的な取り組みとしてコホート研究／バイオバンク、NCレジストリーでのLHSの実践を開始する時期に来ているのではないかと思う。

米国における医療情報データベース

医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 雅

ICT（情報通信技術；Information & Communication Technology）の進展により、医療分野においてもカルテ情報、レセプト情報の電子化を基盤に、地域医療圏での情報共有、各種申請のオンライン化や、臨床研究等への利用など、医療の質や患者の利便性の向上、社会保障コストの効率化や産業競争力強化の実現が期待されている。ICTの進展によって拡大する医療ビッグデータの活用は製薬産業に対する影響も幅広く、営業戦略やポストマーケティング活動、ファーマコビジランスをはじめとして、HTA（医療技術評価；Health Technology Assessment）や臨床試験最適化、ドラッグリポジショニング、アンメットメディカルニーズの検討や臨床研究の仮説抽出などバリューチェーンの各過程に強く関係するとされている¹⁾。

わが国においては、平成26年3月、健康・医療戦略推進本部の下に「次世代医療 ICT タスクフォース」設置されたが、平成27年1月には、行動計画の実行体制をさらに強化するために「次世代医療ICT基盤協議会」として発展的に改組されている。医療等の現場から収集された多様なデータが、標準化・構造化等を通じ、関係者間で共有される仕組みを構築し、それが利活用されることで、医療行政の効率化や医療サービス等の高度化につながり、将来的には、公的保険外ヘルスケアサービスの創出や臨床研究・治験の効率化等による研究の促進といった活用にまで広がることが期待さ

れている。2020年までに医療・介護・健康分野の包括的なICT化を図り、効率的で質の高い医療サービスの実現を図ることが目指されている²⁾ 日本のICT基盤構築の方向性を検討する上での参考として、医療情報データベースの活用が先行する米国の状況を調査・整理した。

米国の医療IT化政策^{3) 4)}

米国においては、ブッシュ政権下2004年4月に医療ITイニシアチブが立ち上げられ、10年以内にEHR（電子カルテ；Electronic Health Record）導入率100%を目指すこととされた。その後、オバマ大統領就任直後の2009年2月には、ARRA（米国再生・再投資法；American Recovery and Reinvestment Act）が成立し、その一部としてHITECH（経済的および臨床的健全性のための医療情報技術に関する法律；Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act）が盛り込まれた。EHRを有意義に活用している場合（Meaningful Use）にはインセンティブを与え、未導入の医療機関等に対してはペナルティを与える戦略を取るなど工夫をしている。さらに、HITECHとHIPAA（医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律；Health Insurance Portability and Accountability Act）の運用により、セキュリティとプライバシー保護のルールを強化することで二次利用可能なデータベースの整備を進めた。州政府

1) 医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.44（2015年3月）

2) 次世代医療ICT基盤協議会 http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/jisedai_kiban/kaisai.html（参照：2015/10/1）

3) 高齢社会とICT-諸外国の動向（第5回ICT超高齢社会構想会議WG）

4) 社会共通資本としての医療情報システム（保険医療科学2010 vol.59 No.1 p.10-16）

や病院、オンライン薬局等の企業が、患者・顧客の情報の匿名化後に売却したり、また、新たな治療法に関するマーケティングに利用するなど、データの二次利用が行われているが、州によってはHIPAAの規制がおよんでいなかったり、匿名化されたデータから個人情報特定できるなどの課題も浮かび上がってきている。

米国における医療情報データベース

医療情報データベースには、医療業務データ、患者レジストリ、動態調査などいくつかのタイプがあり、公的な機関に属するものや民間企業に集積するものなど様々である(表1)。米国の主な医療情報データベースのうち、いくつかについて以下に紹介する。

表1 米国における主な医療情報データベース

DB/DB 運用組織	規模	含まれるデータ	二次利用
NIS	700万人(各年)	診断および処置情報 患者情報(例えば、性別、年齢、人種、居住地域の平均世帯収入)、施設情報 予想される支払元、総費用 退院時の状態、滞在の長さ、重症度と併存疾患対策等	制限なし (350ドル/1年分)
メディケア・ メディケイド サービスセンター (CMS)	メディケア (5,200万人超)・ メディケイド (6,400万人超)	診断および処置情報、患者情報、施設情報 サービス提供者および支払い金額、 外来やリハビリ、薬局に対する請求データ (上記は、メディケアクレームファイルの場合)	集計データは制限なし 個票データは公的利用のみ (ResDACを通じて提供)
Kaiser Permanente	900万人	診断および処置情報 疾患レジストリ、健康調査、コホート研究等	外部へのデータ提供サービス無し
Optum	7,400万人	請求データとリンクしたEHR	Humedica NorthStar、 Clinformatics等
Truven Health Analytics	2億人以上	請求データとリンクしたEHR、 健康リスク評価、臨床検査値、病院データ等	MarketScan Databases等
Practice Fusion	500万人	EHR	Insight等
Heritage Provider Network	70万人以上	EHR、画像制御システム、 業務管理の統合データ	外部へのデータ提供サービス無し
IMS Institute	30億件以上の 処方箋データ 毎年15億件以上の 医薬品の取引データ	処方箋 取引価格	Xponent, National Prescription Audit, National Sales Perspective, National Disease and Therapeutic Index等

NIS (全米入院患者サンプルデータ; National Inpatient Samples)

米国の医療業務データNISは、HCUP (Healthcare Cost and Utilization Project⁵⁾)のために開発されたデータベースおよびソフトウェアツールの一つで、公的に利用できる米国最大の入院医療データベースである。年間、700万人以上の入院患者情報から全米の3,600万人の入院患者の状況が

推定できるようになっている。2012年からは、メディケア、メディケイド⁶⁾、民間の保険および無保険のすべての患者を対象とし、リハビリテーションと長期急性期病院を除くHCUPに参加するすべての地域病院の20%からサンプリングされている。研究者や政策立案者は、ヘルスケアの利用、アクセス、料金、品質、成果等の全米推計のためにNISを使用している。当初の8州から現在は44

5) HHS (保健福祉省; United States Department of Health and Human Services) の下部組織である AHRQ (医療研究・品質調査局; Agency for Healthcare Research and Quality) により支援されるヘルスケアデータベースと関連するソフトウェアツールや製品を開発するプロジェクト。NIS以外の各データベースについてもNIS同様に有料で利用可能である (<http://www.hcup-us.ahrq.gov/> 参照: 2015/10/1)。

6) メディケア: 米国の高齢者向け公的保険、メディケイド: 米国の貧困者・障害者向け公的保険

州まで増加し、米国の人口の95%以上をカバーするが、入院と救急受診に限られるため、基礎の合併症を知るのには難しいという問題は残っている。患者保護のため、NIS 使用時には州や病院情報は提供されず、匿名情報として提供されることになっており、1988年から2011年までのデータについては、HCUP データ利用トレーニングコースを受講し契約書へ署名することで有料で誰でも使うことができる。

個人情報に関して、「いかなる場合も個人を特定するような行動をしてはならない」、「病院名を出してはならない」、「集計値が10以下になるような値は出してはならない」等のルールが定められており、データを用いた企業による対抗品の分析やマーケティング目的での利用は禁じられていて、違反すると法的に処罰されることになっている。

メディケアとメディケイド

AHRQ と同じく HHS の下部組織である CMS⁷⁾ (メディケア・メディケイドサービスセンター；Centers for Medicare and Medicaid Services) が米国の公的保険であるメディケアとメディケイドの管理を行っている。ここで収集されるデータの提供及び利用のサポートについては主に、CMS から委託されミネソタ大学内に設立されている ResDAC⁸⁾ (Research Data Assistance Center) を通じて行われている。アカデミア、政府、非営利団体の研究者へのデータ提供が行われており、例えば、メディケアクレームファイルはメディケア被保険者の外来やりハビリ、薬局に対する請求データであり、診断および処置情報、サービス実施日、支払い金額、患者情報、サービス提供者および施設情報等が含まれる。データ提供の形式については、集計データ (Public Use files) と個票データ (Research identifiable file、Limited Data Sets) があり、Research identifiable fileは個人を同定できる情報を持ち、Limited Data Setsは個人を同定で

きる可能性が残っているため、どちらもプライバシー保護法 (Privacy Act) の対象となっている (但し、研究・政策利用での使用が許されている)。そのため、個票データについては、申請や審査を経て使用が可能となる。

Kaiser Permanente⁹⁾

KP (Kaiser Permanente) は、900万人以上の加入者、38の病院、618の診療所、1万7,000人以上の医師を擁する米国最大のHMO (Health Maintenance Organization) である。1961年に設立された研究部門では、現在、50人以上の主任研究者を含む600人以上のスタッフが疫学調査をベースに250以上の調査研究を実施している。

研究部門では、疾患のレジストリ、特定の研究コホートに収集されたデータ、人口動態統計等の外部ソースから会員に紐づいた情報、会員の長期時系列データを含むデータベースを保有している。これらのデータ (次ページ参照) は疾患レジストリや各種調査やコホートなど多岐にわたり、単一の一意の識別子、登録者カルテ番号によって互いに結合することができる。

医療データの二次利用で有名な Vioxx の市販後安全性評価については、FDA (米国食品医薬品局：Food and Drug Administration) と KP が連携し行われた。Vioxx は米 Merck 社が販売していた NSAID (非ステロイド性抗炎症薬) であり、認可に際して約5,000人の治験データが集められたが、その際は心疾患等のリスクは見られなかったものの、認可と並行して、Vioxx Gastro-intestinal Outcomes Research (VIGOR) と呼ばれる安全性に関する試験が8,000人の患者を対象に行われ、心筋梗塞の発生率は Vioxx 投与群が naproxen 投与群に比べて有意に高く、これを受けて、FDA と KP が Vioxx の心疾患への影響を再評価する共同研究を開始し、これらの結果から Vioxx の市場からの全面撤退に至った¹⁰⁾。

7) <https://www.cms.gov/> (参照：2015/10/1)

8) <http://www.resdac.org/> (参照：2015/10/1)

9) <https://healthy.kaiserpermanente.org/> (参照：2015/10/1)

10) 医療情報に関する海外調査 (平成22年度医療情報化促進事業成果報告書別紙2)

Kaiser Permanente 研究部門の主な保有データ

●疾患レジストリ

KP Northern Californiaがん登録を含め、10年以上のものも多い。KP糖尿病レジストリは18万人以上の会員に対する処置や検査結果、および合併症を伴う豊富なデータであり、KP HIV / AIDS レジストリは、16,000人以上の患者の詳細な検査と処方および結果データ、NMDS (Neonatal Minimum Dataset) は、NICU (Neonatal Intensive Care Unit) に入ったすべての幼児の生理学的データである。がん登録では200報以上、糖尿病と NMDS ではそれぞれ20報以上の成果発表を行っている。

●健康調査やコホート研究データ

MHC (多相健康診断; Multiphasic Health Checkup) と PHA (個人健康鑑定; Personal Health Appraisal)

オークランドとサンフランシスコで1964年から実施されてきた多相健康診断のデータ。28年間で数十万人の会員から100万試験に近い健康データの収集を行い、血液、尿およびX線撮影の結果を含め、喫煙と飲酒行動や人口統計学的特性、家族の健康歴といったデータを収集し、患者の一部からは、血液サンプルを採取し、血清を凍結保存している。

健康調査

1993年から3年ごとに20歳以上の約40,000人の会員に対して実施された郵送アンケート調査（無作為抽出）の結果データ。社会人口学的特性、健康状態や健康関連行動とライフスタイルのリスク要因、薬物の使用、補完代替療法の使用、予防サービスの受領、および健康情報を受信する方法等を調査し、オプションとして、病気のケア、予防サービス、健康情報サービスを提供している。65歳以上の会員に対しては、身体機能の状態、現在の生活/交通状況やヘルパーの利用可能性、薬物治療の見直し、および終末期医療の問題のさまざまな側面に焦点をあてた補足質問も実施している。

●研究参照データ

継続会員

1982年から2002年の性別、年齢層、および会員期間によって計算される退会率の10年間の見通しを参照テーブルとして提供する。これらの統計により、新しいコホート研究において研究者が退会による研究コホート脱落率を予測することができる。

非接触者リスト

死亡もしくは調査研究に参加したくないことを示した会員リストにより、研究者は、不適切な研究協力募集活動を回避することができる。

(その他の保持データについては <http://www.dor.kaiser.org/external/DORExternal/index.aspx> 参照)

Optum¹¹⁾

Optum (旧 Ingenix として以前 i3 Aperio などを展開) は、ヘルスケアシステムを提供している米国 UnitedHealth Group の子会社である。専門知識を持つ 8 万人のグローバルチームが、UnitedHealth Group に集積された世界最大規模の医療データベースを分析し、健康や医療、保健システムの効率的な稼働、コスト削減を実現するための各種サービスを提供している。300の保健計画や数百のライフサイエンス企業の研究開発プロジェクト、67,000の薬局、Fortune 500の企業の約半数の

従業員、4つの米国国立病院、40州の政府機関、7,400万人の個人等と連携、協力し、ヘルスケアに関するサポート等も行っている。

保有データ (次ページ参照) には、薬局や医療の請求履歴にリンクすることができる1993年から現在までの1億1,400万件以上の登録情報が含まれている。医師と患者に対する調査データ、医療記録から抽出された臨床的知見、検査結果、死亡日、社会経済的ステータス情報を含むことで、請求履歴データと合わせ、患者、医師、治療および臨床属性の調査をすることができる。

11) <https://www.optum.com/> (参照: 2015/10/1)

Humedica NorthStar™は、複数の臨床および財務システムから詳細なデータを統合したEHRのデータベースである。薬、検査結果、バイタルサイン、医師のメモ、診断、処置、人口統計、入院および外来患者訪問を含む包括的な臨床状態に関して登録されたEHRデータを直接プロバイダから集計し、複数のEHRを統合している。これらのデータを製薬企業が用いることで、市場セグメンテーション、比較有効性等を分析し、製品発売

計画段階からその後の製品成長のために、戦略立案に役立てることができる。

また、Clinformatics™は、匿名化された患者データを用いて、疾患に関する市場情報・患者情報を解析し、マーケティングのために提供したり、臨床試験のために、試験プロトコルを満たす患者の多い地域の特長や条件に一致する患者を抱える研究者のランキングや連絡先とプロフィール情報、等を提供する分析ツールである。

Optumの主な保有データ

●Retrospective Databases

Retrospective Database and Health Economics & Outcomes Research (HEOR)機能を持っている。医療業務に対する請求データのレトロスペクティブな解析に基づく180以上の査読出版物を分析し、製品価値の優位性を証明するために、比較有効性研究およびその他の分析を年間100以上実施している。

●がん登録にリンクした請求データ

開発中の1,000以上の新たな抗がん剤治療について、層別化された患者における治療パターン、患者の予後、関連するケアのコストについて解析およびデータ提供を行う。

●オンコロジー管理データベース

National Health Planにおけるがんケアコスト管理プログラムにより収集された2008年以降の乳癌、肺癌、結腸直腸または前立腺癌と診断された76,000人以上の患者の匿名化されたデータベース。患者の医療業務請求データと医師から提出された臨床情報によって構成される。

●患者報告健康リスク評価データ

医療業務請求データとリンクした患者報告の健康リスク評価のデータベース。患者が報告するデータは身長、体重、BMI、体表面積、慢性疼痛、睡眠、ストレス、更年期障害、婚姻状況、生活および身体活動への満足度、アルコール使用、等。

Truven Health Analytics¹²⁾

旧来、Thomson Reutersによって提供されていたMarketScan DatabasesをVeritas Capitalが買収し、2012年にTruven Health Analyticsとして立ち上げた。1995年以来の20年間にわたる2億人以上の患者のデータベースであり、比較有効性研究(CER)などに用いられてきた。民間保険、メディケア補助保険およびメディケイドの統合された患者レベルのデータ(入院患者、外来患者、薬、臨床検査値、健康と生産性の管理、健康リスク評価、歯科、および給付設計)からなり、HIPAA準

拠である。Market Scan Databaseに基づく研究から、過去5年間で200以上の査読論文に掲載されている。

他の研究データベースとの違いとしては、民間保険、メディケア補助保険およびメディケイドからなるデータであるために、巨大であるということにある。専門薬局や通販などを含め、給付側と患者の全ての支払情報が含まれる。匿名化された患者レベルで、健康リスク評価、歯科、臨床検査値、医療記録、および病院データなどの固有のデータセットとクレームをリンクしている。病院

12) <http://truvenhealth.com/> (参照: 2015/10/1)

ごとのデータベースにより、院内の研究を可能にしている。研究者によるアクセス改善のために、オンラインのインタフェースも提供されている。

初期の顧客の市場における製品の差異化についての戦略的思考を知ることで、製薬企業が製品の価値を実証する際に役立てることができる。

Practice Fusion¹³⁾

2005年に設立され、米国最大のクラウドベースの電子カルテ（EHR）を無料で提供しているのが Practice Fusion である。医療専門家、患者、ラボ、イメージングセンター、ライフサイエンス・パートナーのネットワークを形成して、EHR内の医師のコミュニティに、直接関連するメディアを提供することで、製薬企業等から広告収入を得てEHRを医師に無償提供するサービスを展開している。

米国最大の匿名化臨床データセットである Insight（Real-time clinical platform）は、診断と処方動向に関する全国の匿名化データを探索するための Web ベースのツールとして、研究機関、公衆衛生機関、医療提供者のみならず、一般に無料で公開されている。Practice Fusion の EHR を使用する11万2,000人以上の医療専門家が収集することにより、一か月あたり500万人の患者データが、米国最大のリアルタイム医療データベースとなっている。さらに、医師による数百万人の患者に対する診断の頻度の現在および過去の傾向に関する情報を公開することで、診断された患者や患者の訪問の数により、診断が季節や時間の経過とともに徐々に変化し、公衆衛生上関心の高い疾患などでの急激な変化等を見ることができる。患者の年齢、BMI、または性別を含み、その診断結果を有する患者の割合がわかるようになっている。

さらに、無料でアクセスできるデータ以外にも、追加のプレミアム機能が利用可能で患者の人口統計（年齢、BMI、性別）データ、薬歴、および診断結果でフィルタリングすることによって、ある特定の患者集団を選択し、詳細な患者プロファイ

ル、処方者プロフィール、支払人情報等を見ることがもできる。

特定の疾患の傾向や、毎月記録された数百万の処方箋データから2,000以上の処方薬の市場シェアの毎週変化を知ることができる。

Heritage Provider Network¹⁴⁾

Heritage Provider Network（HPN）は、カリフォルニア州に認可された組織であり、HMO に加入しているメンバーに対してサービスを提供している。HPNの予防医療サービスは、雇用者への健康教育プログラムの提供、予防接種やフィットネスプログラムを含み、広範でかつ高度であることが業界で認められている。HPNは稼働率、品質保証、コンプライアンス、医療リスク管理、患者の問題や懸念を検討するために厳密なプログラムを実施しており、HPNの管理機関は、内部および外部の統計データや調査を評価することで、医療方針、手順、基準の遵守を進めている。Dr. Merkinにより、1979年に設立され、現在カリフォルニア州で70万人、ニューヨークで35,000人以上のメディケア・アドバンテージ受益者を含む7万人以上の会員が加入している。また、NextGenと呼ばれる健康情報システムにより、Enterprise Practice Management（EPM：企業内に存在するあらゆる活動をプロジェクトマネジメントの対象として捉え、それら全体が生み出す効果を最大化する経営マネジメント手法）と電子カルテ管理を実施している。業務管理、電子カルテ、画像制御システム（ICS）等の患者のデータを保持し、それらを統合した単一のデータベースとしている点がユニークである。NextGenでは、総合的な医療で患者を支援するために重要な電子カルテ機能を充実させ、電子カルテ上で処方箋や画像だけでなく、予定を表示したり、Doリストおよび文書作成、電子メールを管理することができる。さらに、ラボ、病院、薬局、検査室の包括的なシステムとし、提供するケアを細かく調整することが可能となっている。

13) <https://insight.practicefusion.com/>（参照：2015/10/1）

14) <http://www.heritageprovidernetwork.com/>（参照：2015/10/1）

その一例が過去の病歴と一緒に患者の処方履歴を検証し、薬物相互作用のチェックし投与可能な疾患および禁忌を決定する ePrescribing である。この技術により、潜在的なエラーを防止し、質の高いケアを提供できるとされる。

IMS Institute for Healthcare Informatics¹⁵⁾

IMS Institute for Healthcare Informatics (IMS 研究所) は、医療における様々なデータを収集し、情報の有効活用や解析によるソリューションの提供を行っている IMS Health の一部門である。医療における意思決定時の情報の役割について種々の研究を行っており、IMS Health の広範でグローバルなデータを用いた分析を行い、政府、アカデミアおよびライフサイエンス業界に研究結果を公開することで、医療における意思決定を迅速にし、患者のケアの改善を促進することを目指している。医療関係者による情報使用の強化、医療のパフォーマンスの最適化、バイオ医薬品企業の将来のグローバルな役割、保健システム製品、プロセス、および送達システムにおけるイノベーションの役割、発展途上国での医療アジェンダの推進等をテーマとしている。

HSRN (The IMS Health Services Research Network) は、医療の品質と費用対効果を向上させるための政策関連の研究を行っている有識者で構成され、薬局、医療、法律、経済、ビジネス、および公共政策などの分野の様々なメンバーが含まれている。ジョンズ・ホプキンス大学の支援を受けて IMS 研究所が運営する運営委員会は、9 人の学者からなり、ネットワーク研究の優先順位や活動についての戦略的なガイダンスを提供する。運営委員会のメンバー機関は、コロンビア大学、ハーバード大学、メイヨークリニック、MIT、セント・ジュード小児研究病院、スタンフォード大学医学部、シカゴ大学、イリノイ大学シカゴ校、およびウイスコンシン大学病院&クリニックを含

む主要な大学や医療センターである。2003年から現在まで、HSRN によってサポートされた研究から、多様な臨床分野にまたがる130以上の査読済みの論文が発表されており、進行中の医療制度改革に関しても74のプロジェクトを実施している。

現在、優先度の高い分野は、医療保険制度改革に直接関連しているプロジェクトとして、薬物利用および支出動向分析、有効性比較研究、実臨床での治療分析、医療における地理的変異の検討、等である。これらを中心に、IMS 研究所は、研究者に情報やデータを提供することにより、学術、医療研究機関の仕事のサポートを行っている（次ページ参照）。例えば、National Prescription AuditTM については、新薬が出た際のその薬剤の新規処方箋数の追跡や、スイッチ（医師が処方した薬剤が他剤へのスイッチ例）の分析に有用である。

今後の展開

以上のように、米国では数多くの医療情報データベースが存在¹⁶⁾ し、活用されている。これらの医療情報データベースは、比較有効性研究や保険医療政策研究、直観的医療の裏付け、治療法の妥当性の確認などに用いられ、成果も出始めているが、現在のところ、ゲノムオミクス情報を含むデータ連携はまだ十分進んでいない。また、民間における利用には制限もあるため、創薬標的の創出や新規ヘルスケアサービスの提供といったところまで、必ずしも結びついていない。

今後、Precision Medicine Initiative の進展¹⁷⁾ によりゲノムオミクス情報の EHR への組み込みが進み、さらに機械学習やディープラーニングといった解析法の進歩によっても、画期的な治療法や創薬標的が見出されることが期待される。

日本においても NDB (National Database) や、整備の進む健常人コホート、バイオバンク¹⁾ を生かし、ゲノムオミクス情報を含めた具体的な医療情報連携を医療現場での実利用の段階に進めるこ

15) <http://www.imshealth.com/> (参照：2015/10/1)

16) 他にも米国の医療情報データベースとして Premier, Healthcore 等がある

17) 医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.45 (2015年7月)

とが必要である。個人情報保護、データの二次利用に関する法整備を進めるのは必須であるが、例えば、モデル拠点を作って特区のような形で実利用の段階に入ること、社会実装した際の課題抽出が早期に可能となるのではないか。新たな課題

を解決しながらも進んでいくことで、新しい解析方法や画期的な治療法、創薬標的が見出されるように、日本のICTによる医療ビッグデータ活用基盤が世界最高水準の知的基盤となることを期待したい。

HSRN の主な保有データおよびサービス

●Xponent™

都市圏、郡、郵便番号、処方、患者の年齢カテゴリ、患者の性別、患者自己負担、および支払い方法等で層別化される地域ごとのすべての医薬品に関する情報が含まれる処方箋データ。医薬品の分配に関する地理的パターンを調べる等の研究に対処することができる。2011年には、小売、郵送サービス、および介護薬局の30億件以上の処方箋の70%のデータを約820の長期ケア施設（老人ホームや特別養護老人ホームを含む）、約38,000の小売薬局（チェーン/量販店、食品店の薬局を含む）から収集している。HMO メンバーにのみサービスを提供する HMO や、医師による調剤、院内薬局、ホームヘルスケアのデータは含まれない。

●National Prescription Audit™

何が処方され最終的に消費者にどのように分配されたかがわかる処方箋データ。患者の年齢、患者の性別、自己負担および支払方法により階層化し分析することができる。90以上の処方専門機関の処方薬の使用、処方量、平均消費量を分析することができる。Xponent™ と同様に、米国におけるアラスカとハワイを含む全ての製品、クラス、メーカーの70%以上の処方をカバーする。より地域に特化したデータベースが Xponent™ である。

●National Sales Perspectives™

医薬品支出を測定するため全米における医薬品の数量と売上金額データ。卸から薬局、病院などへの納入価格を調査している。平均卸売価格ではなく、実際取引価格での販売を測定し、毎年15億件以上の取引からなる米国の総医薬品市場の100%のカバーを目指している。米国の医療用医薬品、一般用医薬品、自己投与診断製品のすべての主要な取引を反映するため、322以上の卸売業者、60の薬物および食品倉庫業者、300の非連邦病院と142の連邦政府と非政府の郵送サービス薬局から直接および間接販売のデータを収集している。

●National Disease and Therapeutic Index™

米国における疾患の治療パターンに関するデータ。医師の診断や薬物療法（ICD-9に準拠）に関するアンケートに基づき、医師が実際に診断した処方（診断）件数を表出する。所定の治療法に関する詳細な特性に加えて、患者（例えば、人口統計、訪問の場所、保険の種類、基本的な健康状態）、および医師（例えば、専門、年齢、地域）に関する情報が含まれる。2013年には米国の30の専門領域の50万人の医師のうち、4,000人以上の医師からデータ収集されている。

米国の Accelerating Medicines Partnership

医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 雅

日本において日本医療研究開発機構（AMED）が設立され、産官学連携の強化が進んでいる。2015年8月には「産学官共同創薬研究プロジェクトにおけるマッチングスキーム¹⁾」の案内が出されるなど、今後取り組みが活発化することが期待される。

一方、NIHは新薬開発の出発点となる創薬標的やバイオマーカー探索のための産官学連携「Accelerating Medicines Partnership（AMP）」を立ち上げ、昨年からの取り組みが始まっている。対象疾患を、アルツハイマー病、2型糖尿病、関節リウマチと全身性エリテマトーデスとし、「次世代の診断法と治療法に正しい標的を選ぶ確率を高める」狙いが強調されている²⁾。

今後の医薬品開発に向けた日本の産官学連携のあり方を考える上での参考として、先行する取り組みである米国のAMPについて紹介する³⁾。

AMPの背景・目的²⁾

過去5年間で、研究者は、診断および治療に潜在的に有望とされるバイオマーカーおよび薬物標的として1,000以上の候補を同定してきた。しかしながら、実際の治療にこれらの発見を応用することは非常に困難であり、全てが効果的な薬物標的とはならず、間違ったターゲットを選択することで、薬剤開発の後期プロセスで失敗し、多くの時間とお金が使われることとなる。

新薬の開発においてFDAの承認を得るために

は、研究の開始から10年以上の期間と10億ドル以上の費用がかかる一方、95%以上が失敗するといわれる。NIHによれば、後期臨床試験において起こる失敗が最も高価であるが、現在第II相試験の59%、および第III相試験の52%が薬効の欠如により起こるとされている。従って、プロセスの初期段階で正しい生物学的標的を特定することが不可欠となってくる。基礎医学として発見された新たな標的療法を実用化するためのタイムラインを短縮し、コストを削減し、成功率を向上させることに関心が持たれている。このために、膨大な量の疾患標的候補中から治療に应答する可能性が最も高いものを見つける必要があり、政府、学界、産業界、患者が、協力して作業する体系的なアプローチが求められる。

こうした中、AMPは、有望な治療標的を見出し、次世代の診断法と治療法を開発するための、国立衛生研究所（NIH：National Institute of Health）、米国食品医薬品局（FDA：Food and Drug Administration）、および複数の製薬企業と非営利団体との間の官民パートナーシップ（PPP：Public-private partnerships）である。単に、患者のための新たな診断法および治療法を開発するだけでなく、それらの開発時間とコストを低減することも目指されている。NIHや製薬企業の研究者により、プロジェクトごとに疾患の有用な分子指標としてのバイオマーカーの特徴づけや、新しい

1) <http://www.amed.go.jp/news/program/010120150818.html>（参照：2015/10/1）

2) <http://www.nih.gov/science/amp/index.htm>（参照：2015/10/1）

3) 欧州においてはIMI（Innovative Medicine Initiative）という産官学連携の仕組みがある

表1 AMPの5年間の予算 (\$Millions)

	予算総額 (疾患別)	NIH	企業	非営利団体
アルツハイマー病	132.5	69.6	61.9	1
2型糖尿病	59.3	31	28.9	0.3
関節リウマチおよびループス	41.9	20.9	20.7	0.3
総額	233.7	121.5	110.6	1.6

企業からの額には、現物支給も含む

治療標的を取得する研究計画が立案されている。

3つの疾患領域それぞれで、進捗とマイルストーンを確認するために、すべてのパートナーの代表からなる運営委員会が定期的開催される。運営委員会は、FNIH (Foundation for the NIH : NIH 財団) によって管理される。

AMPは、NIHと製薬企業をはじめとするすべての参加者がリソース (表1 : 2.3億ドル以上) を共有し、専門知識を用いて科学へ最大限貢献できる仕組みである。このパートナーシップの重要なポイントは、すべての参加者がAMPのデータと解析結果を、最終的に公にしてアクセス可能にすることに合意していることである。

3つの疾患領域のAMPプログラム

アルツハイマー病プログラム⁴⁾ (AMP-Alzheimer's Disease (AD))

AMP-ADは、臨床試験においてターゲットを検証することとヒト脳サンプル中のネットワーク解析を統合して、新しい標的を同定することの両方を目的としている。

患者における遺伝学的研究は、ADの理解を進めるために重要であり、治療のための新たな標的

探索に成果を上げている。開発中の薬物療法の有望な標的は、アミロイドβ蛋白質とタウ蛋白質のような、より伝統的な標的に加えて、炎症、免疫機能および細胞輸送などである。これら標的の検証をサポートするためのヒトでの臨床試験データは欠如しており、新しいアプローチが必要で、AMP-ADの専門知識とリソースを活用する。

このプロジェクトは、2014年から5年間の取り組みである。バイオマーカーのプロジェクトではベースライン・データとして、タウイメージングおよび脳波データが2年目にリリースされる。血液や髄液のバイオマーカー研究のデータと撮像データの両方が含まれる最終的なデータは、5年間の研究の終了後に開示される。ネットワーク解析プロジェクトは、遅発性AD (LOAD) のネットワークモデルにより、3年目の終わりまでに、疾患の主要な要因を特定する。4年目と5年目は、有望な標的に対する既存薬または新規化合物のスクリーニングも含め、LOADのネットワークモデルを改善し、新たな目標を検証する。

AMP-ADは全てのパートナーの代表および研究者を含むAD運営委員会によって管理される。運営委員会は、AMP実行委員会の指示の下で動

表2 AMP-ADの参加組織

政府	National Institute on Aging, FDA, National Institute of Neurological Disorders and Stroke
製薬企業	AbbVie, Biogen, Eli Lilly, GSK
非営利組織	FNIH, Alzheimer's Association, Alzheimer's Drug Discovery Foundation, Geoffrey Beene Foundation, USAgainstAlzheimer's

4) <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/amp-ad> (参照 : 2015/10/1)

AMP-AD の各プロジェクト

バイオマーカープロジェクト

3つの抗アミロイド療法をテストするフェーズ II/III の二次予防試験のコンソーシアムプロジェクトで治療応答性および疾患の進行を追跡するための新規の液性バイオマーカーとタウ PET イメージングの有用性を探る。ベースラインデータは、GAAIN (Global Alzheimer's Association Interactive Network) 共同プラットフォームを通じて広く利用できる予定である。

ターゲット探索および前臨床標的検証プロジェクト

ネットワークモデリング手法と検証でヒト脳試料からの大規模な分子データの分析を統合することにより、薬物標的の発見と新規の治療薬および予防薬の開発期間を短縮することを目指している。最先端のシステムやネットワーク生物学の手法を適用し、アルツハイマー病の全てのステージの2,000人以上のヒト脳組織から多次元のオミックスデータを統合する。

AMP-AD ナレッジポータル

AMP-AD における生物学的データ、分析方法、および疾患モデルのデータと分析ツールの迅速な共有は、AMP-AD ナレッジポータルを介して行われる。コンソーシアムのメンバーによって生成されたすべてのデータは、該当するすべてのユーザーに利用可能となるように、品質管理が完了するとすぐにポータルに保管される。AMP-AD データへのアクセスは、各施設の IRB により決定されるデータ・使用条件に従う。各データは AMP-AD ナレッジポータルを介して利用可能にされた後は、自由に公表することができる。

き、実行委員会にプロジェクトの計画とマイルストーンを報告する責任があり、プロジェクトの進捗を評価するために月 1 回開催される。

2型糖尿病プログラム⁵⁾ (AMP-T2D)

2型糖尿病 (T2D) について多くのことが知られているが、それでも病気の発症に関与する多くの生物学的プロセスについてはまだまだ完全には理解されていないため、新しい薬を開発するためのヒントはそこにある。

今までに研究者は、T2D の数十万人の遺伝的データを収集しており、このような大規模な集団のデータの統合は、T2D の発症、重症度、進行、合併症、および予防に関連する新規のメカニズムおよび経路の発見につながる稀な遺伝的差異の同

定を可能にする。

10~15万人の T2D とその心臓および腎合併症の臨床データ、DNA 配列、機能的ゲノムおよびエピゲノムのデータベースを構築することにより、T2D ナレッジポータルを作成しようとしている。ナレッジポータルは、アカデミアおよび製薬企業の研究者がアクセス可能なデータセットとデータマイニングと分析ツールを備え、プロジェクトは、新しいデータの収集と特定のデータ分析を行う。研究者は、共通のデータベースに、自分で取得した新しいデータを組み込むことによって、研究対象を分析できる。将来的には、T2D の薬物候補の同定と検証を効率的に可能とする分析ツールが組み込まれた公的に利用可能なデータベース (T2D ナレッジポータル) となる。

表 3 AMP-T2D の参加組織

政府	NIH
製薬企業	Johnson & Johnson、Sanofi、Eli Lilly、Merck、Pfizer
非営利組織	FNIH、American Diabetes Association、Juvenile Diabetes Research Foundation International

5) <http://fnih.org/work/key-initiatives/amp-type2-diabetes> (参照：2015/10/1)

表4 AMP-RA/SLEの参加組織

政府	NIH
製薬企業	AbbVie、BMS、Sanofi、Takeda、Merck、Pfizer
非営利組織	FNIH、Arthritis Foundation、Lupus Foundation of America、Lupus Research Institute/Alliance for Lupus Research、Rheumatology Research Foundation

関節リウマチおよび全身性エリテマトーデスプログラム⁶⁾ (AMP-RA/SLE)

AMP RA/SLE プログラムは、自己免疫疾患の薬物標的となる疾患特異的な生物学的経路を同定することを目的とする。このプログラムの対象疾患はRA およびSLE とし、血液細胞および組織 (RA滑膜、ループスの腎臓および皮膚) の遺伝子発現とシグナル伝達のシステムレベルの理解を進めることで、将来的に関連の自己免疫疾患に拡大していく。

プロジェクトは3つのフェーズで進めるとされ、研究フェーズ0では、方法の標準化を目的に、異なる方法による組織の取得およびいくつかの初期分析を実行する。研究フェーズIでは、正常血液および組織の細胞に対して、フェーズ0で確立された標準解析といくつかの追加解析が行われる。これらの初期検討で用いた、組織分析及び取得方法の結果から、その後の研究を進める標準的手法を確立する。少なくとも一疾患のフェーズIは、二年目の終わりまでに完了する。研究フェーズIIではより大きな患者集団でのテストが実施される。例えば、RA の治療や腎臓病のタイプ別など疾患の中での比較 (ループス；非応答対治療応答者、早期対確立RA、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) 処理群、処置前後の患者) が行われる。

まとめ

米国のAMPの特徴は、関連学会や患者団体、FDAが参加しており、単なる共同研究に留まらず、将来的な実用化を意識して、早期から各ステークホルダーを巻き込んだプログラムになっている点である。また、この官民パートナーシップ (PPP) を円滑に進めるためにFNIHという非営利組織が民間資金を調達し運営委員会を管理するなど、NIHのミッションをサポートする仕組みがあることも注目すべき点である。日本においても、AMEDがNIHの役割を担うことによって同様のPPPスキームを生かすことが可能と考えるが、その際には、AMEDをサポートするFNIHの役割を担うような組織の設立が必要であるかもしれない。

新規治療薬の創出が困難な現代においては、早期のpre-competitiveな段階から各ステークホルダーがリスク/ベネフィットを共有し、連携してバイオマーカーや創薬標的の取得を行い、実用化に向けて取り組んでいくことが必要である。日本における産官学連携においても、その研究過程や成果について、学会、規制当局、患者等のステークホルダーを当事者として巻き込んで早期の実用化を目指せる仕組みとなることを期待したい。

6) http://niams.nih.gov/Funding/Funded_Research/AMP_RA_Lupus/default.asp (参照：2015/10/1)

内資系製薬企業の外部組織との連携状況

—有価証券報告書を中心とした考察—

医薬産業政策研究所 主任研究員 渋谷勝一

製薬企業においては昨今、いわゆるオープン・イノベーションという言葉で代表されるように、新薬創出に向けて積極的に外部組織との連携を深めている様子が窺える。今回、有価証券報告書に記載されている契約情報を確認することにより、外部組織との連携についての調査を行った。

調査方法

対象としては、総売上高（連結決算）が上位20社の内資系製薬企業¹⁾を選定し、有価証券報告書の情報から、医薬品事業に関する契約の記載が確認できた18社について、当該企業（連結子会社を含む）と外部組織（企業、アカデミア、国・政府関係機関等）との連携の状況を調べた。

具体的には、2014年4月から2015年3月の期間の企業業績が報告された有価証券報告書²⁾における「経営上の重要な契約等」欄の記載から医薬品事業に係る内容を抽出し、さらに「研究開発活動」欄からも医薬品事業の契約に関連する記載事項を補足した。

契約内容は各社の有価証券報告書にできるだけ共通した表現がみられる「技術導入」、「技術導出」、「販売契約」の他、「共同研究」（共同開発を含む）、「合弁・その他」の5つの項目で分類した。

「共同研究」には共同開発を含み、「合弁・その他」には、買収、譲渡、譲受、独占的権利保有、研究開発体制の整備・強化、投資等を含めている。

また、契約相手先については、「アカデミア」、「企業」、「一般財団法人」、「国・政府等（科学技術振興機構および海外政府、国際政府機関を含む）」に分類し、さらに「アカデミア」、「企業」については海外、国内を区別するため、「アカデミア（海外）、アカデミア（国内）」、「外資系企業、内資系企業、外資系・内資系企業の混在」に分割した（外資系企業の国内法人は外資系企業として集計）。

調査結果

契約に関する記載の合計は535件であった（表1）。オープン・イノベーションの要素の強い「技術導入」、「共同研究」の小計を右欄に示した。各社毎（18社の企業名は明記せず、A～Rのアルファベットで標記してある）に見た場合、「技術導入」、「共同研究」の小計は、多少のばらつきは見られるものの、概ね、契約件数全体の半分程度を占めているように見受けられた（図1）。

契約相手先別にみると、全件数では外資系企業との契約が341件と最も多く、次いで内資系企業の172件である。また、国・政府等との契約も少ないながらも見受けられ（4件）、それら内容は、海外政府との合弁会社設立に関するもの、薬剤の無償提供、政府関連の事業に対する公募採択などであった。こういった連携については、企業にとって公益性のある事業への貢献を示す事例にもなっているのではないかと思われた。

1) 出典：日本製薬工業協会「DATA BOOK 2015」

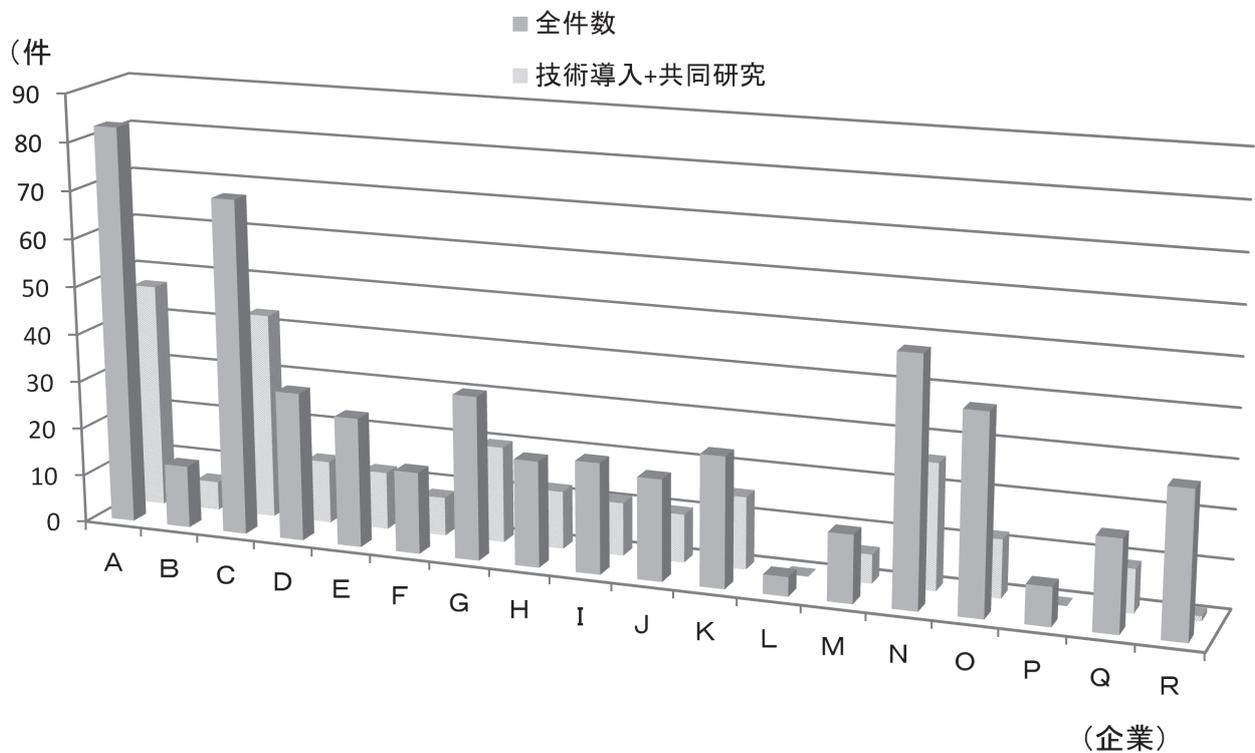
2) 決算期（事業年度の末日）の変更を行っているため、2014年4月1日から2014年12月31日までの9ヵ月決算となった一社があり、その企業については、平成26年3月期決算短信の情報も参考とした。

表1 契約相手先の区分別の件数状況（18社の製薬企業の取りまとめ）

相手先	技術導出	販売契約	合併・その他	技術導入	共同研究	全件数	技術導入 + 共同研究	全件数に対する割合(%)
アカデミア (海外)	-	-	-	1 〔0.5〕	2 〔4.7〕	3 〔0.6〕	3 〔1.2〕	100
アカデミア (国内)	-	-	-	1 〔0.5〕	7 〔16.3〕	8 〔1.5〕	8 〔3.2〕	100
外資系企業	86 〔85.1〕	46 〔37.1〕	31 〔52.5〕	153 〔73.6〕	25 〔58.1〕	341 〔63.7〕	178 〔70.9〕	52.2
内資系企業	15 〔14.9〕	77 〔62.1〕	24 〔40.7〕	48 〔23.1〕	8 〔18.6〕	172 〔32.1〕	56 〔22.3〕	32.6
外資系・内資系企業の混在	-	-	1 〔1.7〕	2 〔1.0〕	-	3 〔0.6〕	2 〔0.8〕	66.7
一般財団法人	-	1 〔0.8〕	-	3 〔1.4〕	-	4 〔0.7〕	3 〔1.2〕	75.0
国・政府等	-	-	3 〔5.1〕	-	1 〔2.3〕	4 〔0.7〕	1 〔0.4〕	25.0
計	101 〔100〕	124 〔100〕	59 〔100〕	208 〔100〕	43 〔100〕	535 〔100〕	251 〔100〕	46.9

数値は契約件数、〔%〕：相手先区分ごとの「計」に対する割合

図1 有価証券報告書からの18社の契約状況（全件数の各社合計は535件）



全体の535件の契約のうち、「技術導入」は「技術導出」のほぼ2倍（前者が208件、後者が101件）であったが、導入先の中で外資系企業の割合が約74%であったのに対し、導出先の中の外資系企業の割合は約85%に達していた。これは、内資系企業にとって、外資系企業は先進技術の供給源としてのみならず、自社で創製した技術の提供先にもなっており、ビジネスパートナーとして重要な存在であることを示唆しているように思われた。

「共同研究」では外資系企業（25件）、内資系企業（8件）であったのに対し、国内アカデミアとの連携が7件、海外アカデミアとの連携が2件であった。アカデミアとの連携については、一般に研究の早期の段階でステージでの交渉になることが多いと思われ、そのために対価となる金額も小さくなり、有価証券報告書には記載されない可能性もあると推測される。

「技術導入」に「共同研究」を加えた集計でも外資系企業が全相手先の約70%を占めていた。現状では、内資系企業の外部組織との連携において外資系企業の保有する海外の技術や医薬品・シーズを活用することが大きなウエイトを占めていることが伺い知れた。一方、今後、国策として国内アカデミアの優れた成果を実用化に繋げる施策を次々に打ち出し、官を交えた産官学連携を本格的

に取り組んでいる状況にあることを考慮に入れると、将来的には企業間の連携のみならず、アカデミアが重要なパートナーとしての存在になる可能性も予想される。

販売契約に関して、導入・導出の観点も考慮し、さらに詳しくみたのが、表2である。「導入」、「導出」の区別は先ずは有価証券報告書の記載情報から振り分け、特に記載がないものは製造販売承認に関する情報や販売対象となる医薬品等のオリジネーターに関する情報を当該企業のホームページ等から調査し、個々に判断した。

海外での販売契約は18件であり、国内における販売契約（104件）に比べ、6分の1程度に留まっている。国内における販売契約では内資系企業との導入、導出が、海外での販売契約では外資系企業との導入、導出が、ともに主力であった。

内資系製薬企業が海外において自社の販売ルートを確立している場合は別として、海外での医薬品の販売・供給を活発化させるためには、海外に向けての「技術導出」を推し進めるとともに同時に、海外企業をはじめとする優良な販売提携パートナーを見つけ出していく必要があるように思える。

表2 販売契約の内訳（18社の製薬企業の取りまとめ）

相手先	国内での販売				海外での販売				国内及び海外での販売	販売地域不明	合計
	導入	導出	区別不明	小計	導入	導出	区別不明	小計			
導入・導出の別									区別不明		
外資系企業	30 〔24.2〕	1 〔0.8〕	—	31 〔25.0〕	4 〔3.2〕	10 〔8.1〕	—	14 〔11.3〕	1 〔0.8〕	—	46 〔37.1〕
内資系企業	55 〔44.4〕	15 〔12.1〕	2 〔1.6〕	72 〔58.1〕	1 〔0.8〕	3 〔2.4〕	—	4 〔3.2〕	—	1 〔0.8〕	77 〔62.1〕
一般財団法人	1 〔0.8〕	—	—	1 〔0.8〕	—	—	—	—	—	—	1 〔0.8〕
計	86 〔69.4〕	16 〔12.9〕	2 〔1.6〕	104 〔83.9〕	5 〔4.0〕	13 〔10.5〕	—	18 〔14.5〕	1 〔0.8〕	1 〔0.8〕	124 〔100〕

数値は契約件数、〔%〕：124件に対する割合

外部組織との連携状況の把握に向けて

今回、内資系製薬企業における外部組織との連携状況を主に有価証券報告書に記載された契約という観点から調べてみた。当然のことながら、有価証券報告書だけで企業活動全てを判断できるものではなく、企業のプレスリリースや株主向け決

算発表資料など、企業が発信する資料全般に目をやる必要があるが、今回の調査でもオープン・イノベーション志向の内外企業との連携、内外アカデミア、公的機関との連携の一端が伺い知れたと思われる。

承認審査における優先審査と新薬の特性

医薬産業政策研究所 主任研究員 藤川 誠

既存治療で十分な治療効果が得られていない重篤な疾患に対する新規作用機序を持つ新薬の果たす役割は大きく、研究開発型製薬企業は、よりよい新薬を早く患者に届けるために、新規作用機序を持つ新薬の開発というチャレンジングな課題に対して継続的な取組みに注力している。

また、平成27年度からは先駆け審査指定制度の試行的運用が開始され、当該指定制度における四つ指定要件の一つは、治療薬の画期性（「原則として、既承認薬と異なる新作用機序であること」¹⁾）であるなど、新規作用機序を持つ革新的な新薬の期待も大きい。

本稿では、従来より運用されている重篤な疾患への医療上の有用性が高い新薬を優先的に承認審査する優先審査制度に着目し、新有効成分医薬品の承認審査における優先審査と新規作用機序など

の新薬の特性について探索的な分析を試みた。

新薬の範囲

2004年～2014年までに薬事食品衛生審議会医薬品部会において、審議・報告された新有効成分医薬品のうち上市された345品目（以下、品目）を対象とした。添付文書より市販後の販売実績が確認できなかった品目（パンデミック対応の抗インフルエンザ薬など）、バイオテクノロジー応用医薬品の原薬の製法変更に伴い新有効成分医薬品として承認された品目は今回の分析の対象から除外した。

新薬の分類（優先審査の有無）

優先審査に指定される品目（優先審査品目）は、希少疾病用医薬品と適応疾患の重篤性等を考慮し指定される希少疾病外優先審査品目に分類される。

-
- 1) 平成27年4月1日付薬食審査発0401第6号「先駆け審査指定制度の試行的実施について」より、抜粋した。指定要件は、「①治療薬の画期性、②対象疾患の重篤性、③対象疾患に係る極めて高い有効性、④世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思」となっている。指定要件の詳細は、本通知を参照されたい。
 - 2) 希少疾病用医薬品の指定の基準について（平成27年4月1日付薬食審査発0401第11号より作成した。なお、指定難病に関する要件は平成27年4月1日以降に適用された。）

次のいずれの要件に該当するものについて指定の可否を、厚生労働省が決定する。

 - ア 対象者数：本邦において5万人未満。用途が指定難病の場合は、難病法第5条第1項に規定する人数（人口のおおむね千分の一程度）。
 - イ 医療上の必要性：原則として、重篤な疾患を対象とするとともに、以下のいずれかに該当する。
 - ・代替する適切な医薬品等又は治療方法がないこと
 - ・既存の医薬品等と比較して、著しく高い有効性又は安全性が期待されること
 - ウ 開発の可能性：対象疾患に対して使用する理論的根拠があるとともに、開発計画が妥当であること
 - 3) 希少疾病外優先審査の指定の適否について（平成23年9月1日付薬食審査発第0901第1号より作成した。）

下記の適応疾患の重篤性及び医療上の有用性を総合的に評価して指定の可否を、厚生労働省が決定する。

 - ア 適応疾患の重篤性：
 - ・生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
 - ・病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 等
 - イ 医療上の有用性：
 - ・既存の治療法、予防法若しくは診断方法がないこと
 - ・有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法若しくは診断法より優れていること

表1 優先審査品目

優先審査品目の分類
希少疾病用医薬品 ²⁾
・希少疾病用医薬品に指定されると自動的に優先審査品目になる。
希少疾病外優先審査品目 ³⁾
・適応疾病の重篤性及び医療上の有用性が高いと認められた品目が指定される。

出所：政策研ニュースNo.42「〈解説〉米国、欧州、日本の薬事上の特別措置」を一部改変

優先審査品目は、希少疾病用医薬品と希少疾病外優先審査品目に区別し、優先審査以外の品目（通常審査品目）を加えた3つのカテゴリーに新薬を分類した。

分析方法

目的変数を希少疾病用医薬品、希少疾病外優先審査品目、通常審査品目（参照）のカテゴリー変数とし、新薬の特性を説明変数とした多項ロジスティック回帰分析にて各説明変数の偏回帰係数（ β ）を推定し、 $\text{Exp}(\beta)$ を算出した⁴⁾。

新薬の特性

新薬の特性には、新規作用機序以外に、希少疾病外優先審査品目指定の要件に「適応疾病の重篤性」が入っていることを考慮し、新薬の薬効領域（腫瘍用薬、抗ウイルス剤など）を新薬の特性に加えた。その他の新薬の特性として、バイオ医薬品への該当性についても考慮した。

(1) 新規作用機序

新薬の作用機序の新規性については、審査報告書、申請資料、薬剤分類表、Pharmaprojectsの作用機序を参照し、同様の作用機序を持つ医薬品が、日本において既に上市されているかを確認し、新規性を判断した。なお、新規作用機序は2値変数（新規作用機序 該当：1、非該当：0）とする。

(2) 薬効領域

薬効領域の定義は、表2のように日本標準商品分類に基づく薬効分類をベースに分類した。

表2 薬効領域の分類方法

薬効領域	薬効分類番号
腫瘍用薬	420番台
抗ウイルス剤	625
生物学的製剤	630番台
循環器用薬	210番台
中枢神経系用薬	110番台
代謝性医薬品	300番台
その他医薬品	上記の薬効分類番号以外

薬効領域は、ダミー変数化し、その他医薬品を参照とした。

(3) バイオ医薬品

ワクチン、蛋白質、バイオテクノロジー応用医薬品など低分子医薬品以外の新有効成分医薬品を、ここではバイオ医薬品として取り扱う。なお、バイオ医薬品は2値変数（バイオ医薬品 該当：1、非該当：0）とする。

分析結果

優先審査品目と新薬の特性に関する集計を表3、多項ロジスティック回帰による多変量解析の結果を表4に示す。また、表4には参考として、単変量解析による結果も示した。

表4より、新規作用機序を有する新薬は、通常審査品目に比べて、希少疾病用医薬品（4.78倍）、希少疾病外優先審査品目（6.20倍）に指定される傾向があり、優先審査と新規作用機序は正の関係にあった。

なお、バイオ医薬品である新薬は、通常審査品目に比べて、希少疾病用医薬品（3.94倍）となる傾向があるが、希少疾病外優先審査品目（0.91倍）では、その傾向はみられなかった。また、腫瘍用薬、抗ウイルス剤という薬効領域を持つ新薬は、その他医薬品の新薬と比較し優先審査に指定される傾向が大きいことが確認された。

4) 本分析は、所与のルールに従って生じた帰結の特徴をいくつかの観点（採用した説明変数の表す分類）から説明するためのものである。結果を因果関係と解釈してはならない。

表3 優先審査と新薬の特性に関する集計

	新規作用機序		バイオ医薬品		薬効領域						
	Yes	No	Yes	No	腫瘍用薬	抗ウイルス剤	生物学的製剤	循環器系用薬	中枢神経系用薬	代謝性医薬品	その他医薬品
優先審査	71	50	37	84	42	21	10	5	6	23	14
希少疾病	52	34	30	56	28	12	6	5	6	18	11
希少疾病外優先審査	19	16	7	28	14	9	4	0	0	5	3
通常審査(参照)	80	144	46	178	10	2	21	15	34	56	86

合計345品目

表4 優先審査と新薬の特性の関係性

優先審査	多変量解析			(参考) 単変量解析		
	Exp (β)	SE	P 値	Exp (β)	SE	P 値
希少疾病						
新規作用機序	4.78	1.63	***	2.75	0.72	***
バイオ医薬品	3.94	1.65	**	2.07	0.58	**
薬効領域						
腫瘍用薬	37.12	20.61	***	21.89	10.69	***
抗ウイルス剤	137.8	121.3	***	46.93	38.9	***
生物学的製剤	1.01	0.66		2.23	1.26	
循環器系用剤	4.26	2.83	*	2.61	1.58	
中枢神経系用薬	1.83	1.08		1.38	0.75	
代謝性医薬品	2.01	0.91		2.51	1.05	*
その他医薬品	Ref.	-	-	-	-	-
希少疾病外優先審査						
新規作用機序	6.20	3.01	***	2.14	0.78	*
バイオ医薬品	0.91	0.66		0.97	0.44	
薬効領域						
腫瘍用薬	62.24	47.37	***	40.13	28.84	***
抗ウイルス剤	281.2	291.2	***	129.0	126.2	***
生物学的製剤	7.06	7.24		5.46	4.38	*
循環器系用剤	0.00	0.00		0.00	0.00	
中枢神経系用薬	0.00	0.00		0.00	0.00	
代謝性医薬品	2.21	1.69		2.56	1.92	
その他医薬品	Ref.	-	-	-	-	-
疑似 R ²	0.284			-		

多項ロジスティック回帰分析(通常審査が参照カテゴリ)

*** P<0.001

** P<0.01

* P<0.05

(補足) 多項ロジスティック回帰分析について

$$\text{Log}(P_{\text{希少}}/P_{\text{通常}}) = \beta_{\text{新規, 希少}} \times X_{\text{新規}} + \beta_{\text{バイオ, 希少}} \times X_{\text{バイオ}} + \beta_{\text{薬効, 希少}} \times X_{\text{薬効}} + \beta_0, \text{希少}$$

$$\text{Log}(P_{\text{優先}}/P_{\text{通常}}) = \beta_{\text{新規, 優先}} \times X_{\text{新規}} + \beta_{\text{バイオ, 優先}} \times X_{\text{バイオ}} + \beta_{\text{薬効, 優先}} \times X_{\text{薬効}} + \beta_0, \text{優先}$$

P_{希少} : 希少疾病用医薬品となる確率

P_{優先} : 希少疾病外優先審査品目となる確率

P_{通常} : 通常審査品目となる確率

X_{新規} : 新規作用機序に関する説明変数 (2値変数)

X_{バイオ} : バイオ医薬品に関する説明変数 (2値変数)

X_{薬効} : 薬効領域に関する説明変数 (ダミー変数)

β : 説明変数の偏回帰係数

多項ロジスティック回帰分析では、通常審査品目と比べて希少疾病用医薬品となる確率 (P_{希少}/P_{通常})、希少疾病外優先審査品目となる確率 (P_{優先}/P_{通常}) を目的変数とし、各説明変数の偏回帰係数を推定します。

例えば、X_{バイオ} と X_{薬効} が一定の値をとり、X_{新規} が新規作用機序である場合、P_{希少}/P_{通常} の変化は、Exp (β_{新規, 希少}) となります。つまり、通常審査品目を基準としたときの希少疾病品目となる確率は、新薬が新規作用機序を持つと、Exp (β_{新規, 希少}) 倍になることを意味します。

世界市場における国内製薬企業の売上シェア

医薬産業政策研究所 主任研究員 加賀山貢平

長期取組品比率の低下や国内医薬品市場の停滞から国内製薬産業にとって海外市場の重要性はますます高まっている。9月4日に発表された厚生労働省医薬品産業強化総合戦略でも、国内製薬企業には、グローバルに展開できる革新的新薬の創出とグローバルへの事業展開が期待されている。国内製薬企業の海外展開は進みつつあると思われるが、現在の状況を把握すべく、世界市場における国内製薬企業（以下、日本企業）の位置付けをシェアの観点から分析した。

企業国籍ごとの売上高と世界市場シェア

世界の製薬企業について、2014年の世界市場における企業国籍ごとの売上高¹⁾ および世界市場シ

表1 世界市場における企業国籍ごとの売上高および世界市場シェア（2014年）

順位	企業国籍	企業売上高 (億ドル)	世界市場 シェア
1	米国	3,125	33.3%
2	スイス	964	10.3%
3	日本	809	8.6%
4	ドイツ	723	7.7%
5	イギリス	693	7.4%
6	中国	578	6.2%
7	フランス	505	5.4%
8	イスラエル	262	2.8%
9	デンマーク	195	2.1%
10	ブラジル	123	1.3%

出所：©2015IMS Health. IMS World Review Analystをもとに作成（転写・複製禁止）

シェアを表1に示した。

企業国籍別で最も売上高が大きいのは、米国企業であり、売上高は3,125億ドル、世界市場におけるシェアは33.3%であった。2位は、スイス企業（売上高964億ドル、シェア10.3%）、続いて3位が日本企業であった。日本企業の売上高は、809億ドル、シェア8.6%と世界市場において、一定の存在感を有している。TOP10企業国には、ドイツ、イギリス、中国、フランス、イスラエル、デンマークおよびブラジルも入っている。

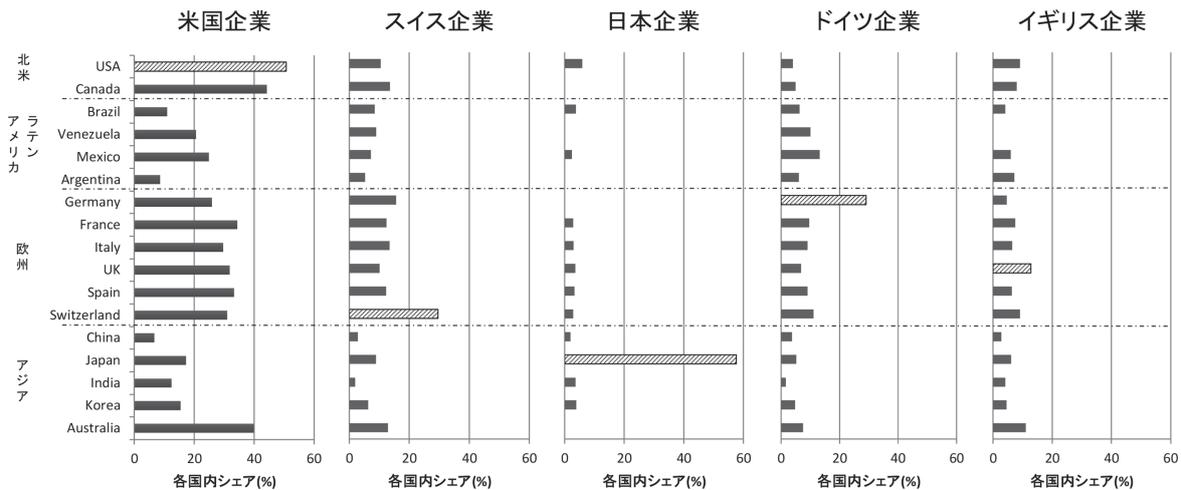
企業国籍ごとの主要国でのシェア

企業国籍ごとに主要国での売上シェアを示したのが図1である。企業国は、表1の上位5ヶ国である米国、スイス、日本、ドイツおよびイギリスについて表記した。また、売上シェアは、北米、ラテンアメリカ、欧州およびアジアの各地域における主要国²⁾について示した。

米国企業は、自国である米国市場において50.7%のシェアを得ており、かつ、他の国々においても自国のシェアまでは届かないものの2割を超えるシェアを獲得している国も多く、グローバルで存在感を示している。スイス、ドイツおよびイギリスの欧州企業もまた、米国企業同様、自国のシェアが最も高くなっているものの、各国においても、比較的高いシェアを有しており、欧州のみならずグローバルで事業活動を推進している状況が見える。

- 1) IMS World Review Analyst2015を用い、各国市場における各国企業シェア上位8ヶ国または売上上位70社より算出した国外売上高のうち、高い数値を用いて算出した。
- 2) 各地域の売上上位国として、北米（米国、カナダ）、ラテンアメリカ（ブラジル、ベネズエラ、メキシコ、アルゼンチン）、欧州（ドイツ、フランス、イタリア、イギリス、スペイン）、アジア（中国、日本、インド、韓国、オーストラリア）を示した。なお、スイスは、スイス企業の自国売上比率を記載するため追加した。

図1 企業国籍ごとの主要国でのシェア（2014年）



注：棒グラフ（斜線）は自国のシェアを示す。

出所：©2015IMS Health. IMS World Review Analyst をもとに作成（転写・複製禁止）

一方、日本企業の国外での活動状況は、米国や欧州企業の状況と大きく異なっている。日本企業は、国内において57.6%と高いシェアを有している。しかし、日本企業が国外で最も高いシェアを占める米国でさえ5.9%のシェアにとどまっておらず、日本と同地域であるアジア各国を含め、他の国々では2～3%のシェアしか獲得できておらず、自国市場に依存した事業活動となっている。

企業国籍ごとの国外市場シェア

日本企業が世界市場において8.6%のシェアを有し、企業国籍ごとの集計で日本企業は3位であった。しかし、日本企業は、国内市場では存在感を示しているものの、国外市場ではあまりシェアを獲得するに至っていない状況であった。そこで、各国企業の国外進出状況を把握すべく、自国市場を除いた世界市場でどの程度のシェアを獲得しているかを、企業国籍ごとに比較した（表2）¹⁾。

米国企業は、米国以外の世界市場において21.7%のシェアを占めており、各国での高いシェア（図1）から予想された通り、最も広くグローバル展開している。スイス企業も、国外市場で10.2%と高いシェア有しており、グローバルを中心とした事業活動を行っている。次いで、イギリス企業、

表2 企業国籍ごとの自国を除いた世界市場シェア（2014年）

順位	企業国籍	シェア (%)
1	米国	21.7%
2	スイス	10.2%
3	イギリス	7.2%
4	ドイツ	6.6%
5	フランス	4.7%
6	日本	4.1%

出所：©2015IMS Health. IMS World Review Analyst をもとに作成（転写・複製禁止）

ドイツ企業、フランス企業の順となった。日本企業は、国外市場においては、4.1%のシェアにとどまっておらず、グローバル展開の観点からは、米国、スイス企業だけでなく、イギリス、ドイツおよびフランス企業を下回る結果となっていた。

2014年の国内市場は、880億ドルとなっており、米国、中国に次いで、世界第3位の市場規模である³⁾。企業国籍別の売上シェアの分析から、日本企業の事業活動は、他国企業に比べ、売上規模の大きい自国市場に依存した形となっている。日本企業のグローバルにおける存在感をより大きくすることは国家戦略として望まれているところであり、日本企業各社による今後一層の新薬創出力の強化や海外自販体制の拡大といった経営課題への取り組みに期待がかかる場所である。

3) ©2015 IMS Health. IMS World Review Analyst 2015 Estimated Market Sales

米国におけるファースト・イン・クラスの推移

医薬産業政策研究所 首席研究員 西角文夫

新規作用機序を有する医薬品は従来の治療体系を大きく変化させる可能性があり、このような新薬を創出することは新薬メーカーの役割の一つである。今回のニュースでは、ファースト・イン・クラスに分類される新薬の承認を米国で取得した企業の形態、適応疾患領域の推移を調べた。

研究方法

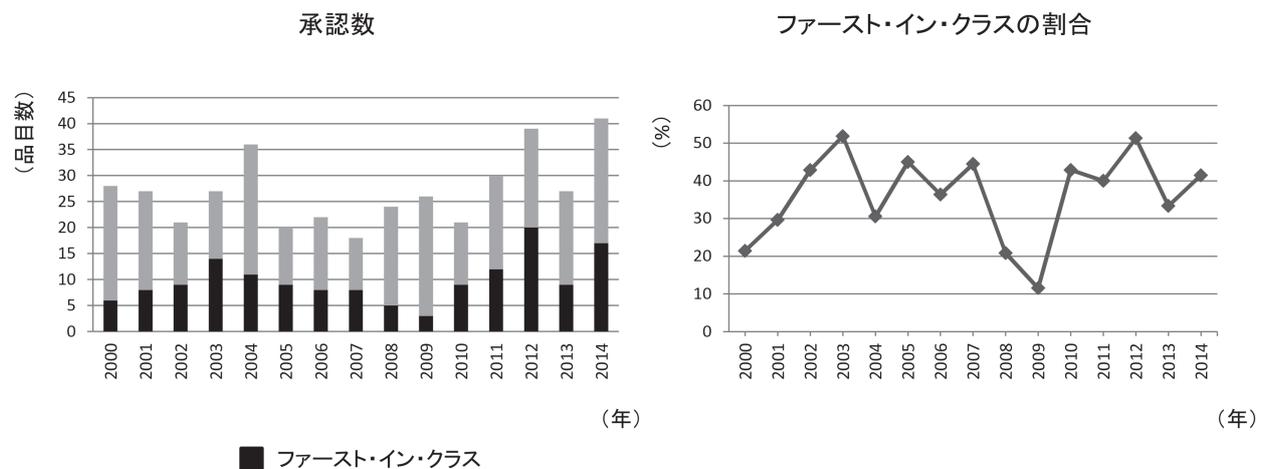
米国食品医薬品局(U.S. Food and Drug Administration: FDA)のCenter for Drug Evaluation and Research (CDER)が公開している“CDER Drug and Biologic Approval Report”¹⁾をデータソースとし、2000～2014年に承認された新有効成分医薬品、申請企業名、適応疾患をリストアップした。ファースト・イン・クラスに該当する品目

は、CDERが毎年発行する“Novel New Drugs Summary”とLanthierらの報告²⁾に従い抽出した。各申請企業の形態の分類はEvaluatePharma®のCompany Classificationに記載されているデータに従った。

ファースト・イン・クラス数の推移

米国では2000～2014年に407品目が承認され、そのうち148品目がファースト・イン・クラスであった。図1に各年の新薬とファースト・イン・クラス数、ならびに承認品目に占めるファースト・イン・クラスの割合を示した。最も多くの品目が承認されたのは2014年で、41品目、最少は2007年の18品目である(平均:27.1)。ファースト・イン・クラス数は、2012年に20品目で最も多く、最少

図1 承認数の推移



1) FDAのwebsite “NME Drug and New Biologic Approvals” (<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports>)

2) M. Lanthier, et.al., Health Affairs 32 (8) 1433, 2013

は2009年の3品目である（平均：9.9）。

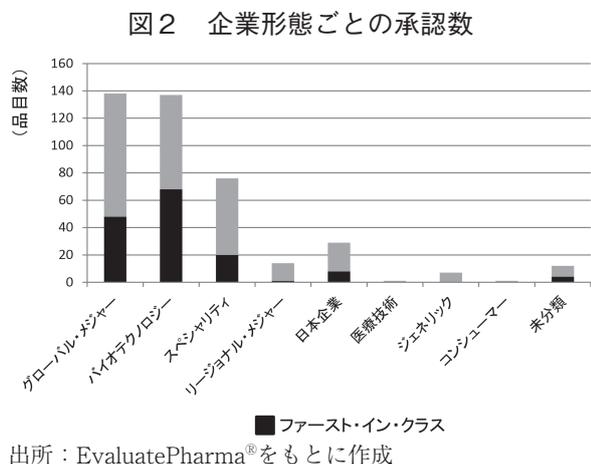
承認品目に占めるファースト・イン・クラスの割合は全体では36.2%である。2009年は20%に達せず、一方で、2003年と2012年は50%以上となり、ファースト・イン・クラスの数承認品目数よりも年ごとに大きく変化する指標である。

企業形態から見たファースト・イン・クラス数

企業の形態を分類し、各企業形態の承認品目数とファースト・イン・クラス数を調べた。2000～2014年に新規医薬品の承認を得た企業は合計で181社であり、EvaluatePharma®の分類に従ってこれらの企業の形態を分類すると以下の結果となる。“グローバル・メジャー”：13社、“バイオテクノロジー”：83社、“スペシャリティ”：51社、“リージョナル・メジャー”（日本企業を除く）：9社、日本企業（EvaluatePharma®のCompany Classificationでは“リージョナル・メジャー”に分類されている）：8社、“医療技術”：1社、“ジェネリック”：5社、“コンシューマー”：1社、未分類：10社である。

図2に各企業群の承認品目数とファースト・イン・クラス数を示した。承認数は“グローバル・メジャー”と“バイオテクノロジー”がそれぞれ138品目と137品目であり、“スペシャリティ”が76品目で続いている。日本を除く“リージョナル・メジャー”は14品目、日本企業は29品目の承認を取得している。

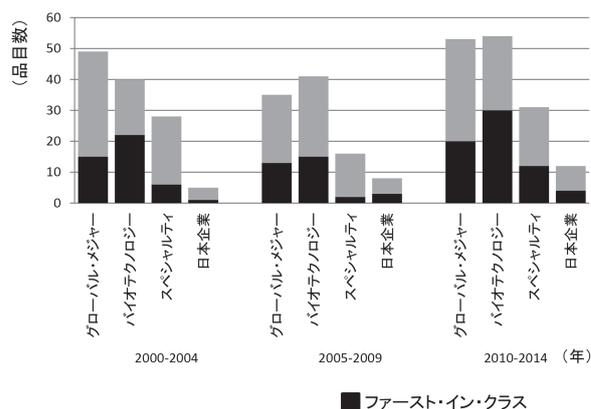
ファースト・イン・クラス数は、“バイオテクノロジー”が68品目で最も多く、“バイオテクノロジー”



ジー”が承認を得た品目の49.6%がファースト・イン・クラスである。“グローバル・メジャー”が48品目（“グローバル・メジャー”が取得した品目数の34.8%）、“スペシャリティ”が20品目（同じく26.3%）と続く。“リージョナル・メジャー”は1品目のファースト・イン・クラスにとどまり（同7.1%）、日本企業は8品目（同27.6%）である。

次に主要な企業形態ごとの承認品目数の経時的な変化を調べた。図3に示すように、直近の5年間では、“バイオテクノロジー”が取得したファースト・イン・クラスの品目数が伸びており、“グローバル・メジャー”との差は大きくなっている。“スペシャリティ”も同様にここ5年間でファースト・イン・クラスの数が増加している。日本企業は、ファースト・イン・クラス数は増加しているが、直近の5年間でも4品目にとどまっている。

図3 企業形態ごとの承認数の推移



出所：図2に同じ

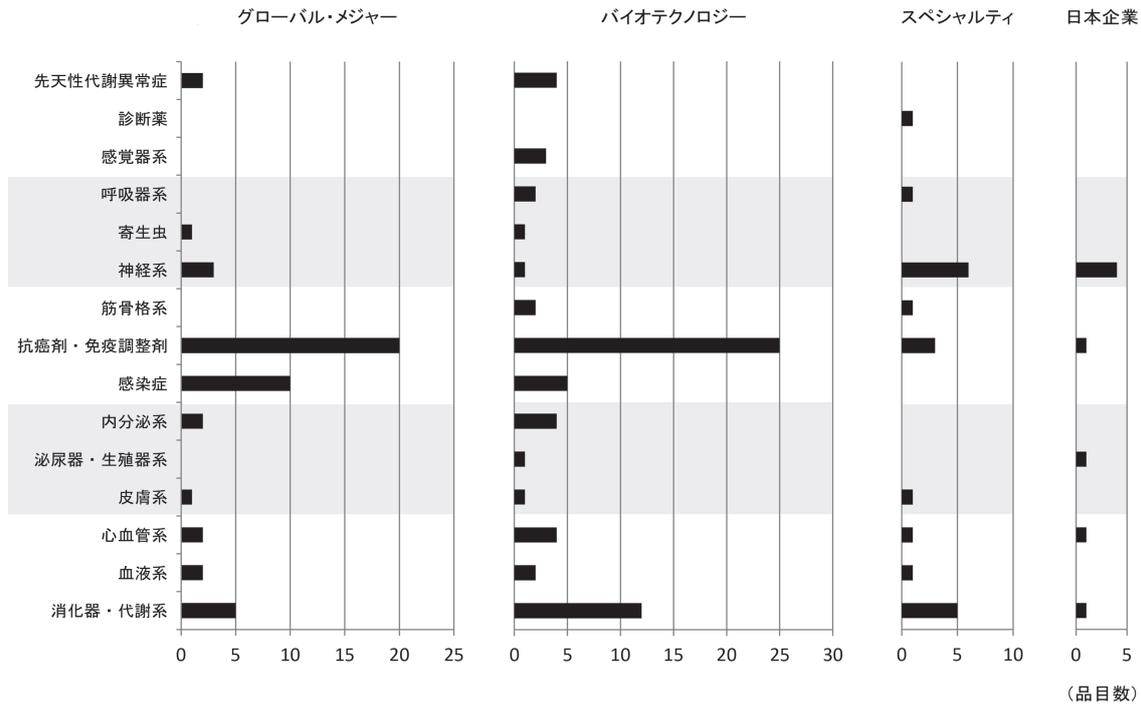
適応疾患領域から見た分析

ファースト・イン・クラスを適応疾患領域ごとに分類した結果を図4に示す。“グローバル・メジャー”では抗がん剤・免疫調節剤でファースト・イン・クラスが多く、感染症が次に続いている。

“バイオテクノロジー”でも抗がん剤・免疫調節剤が最も多く、次いで消化器・代謝系が多い。また、“バイオテクノロジー”では、他の疾患領域においてもファースト・イン・クラスが散見される。

“スペシャリティ”は主として神経系と消化器・代謝系でファースト・イン・クラスを取得し、日本企業はファースト・イン・クラスの半数が神経

図4 企業形態ごとの適応疾患領域別ファースト・イン・クラス数



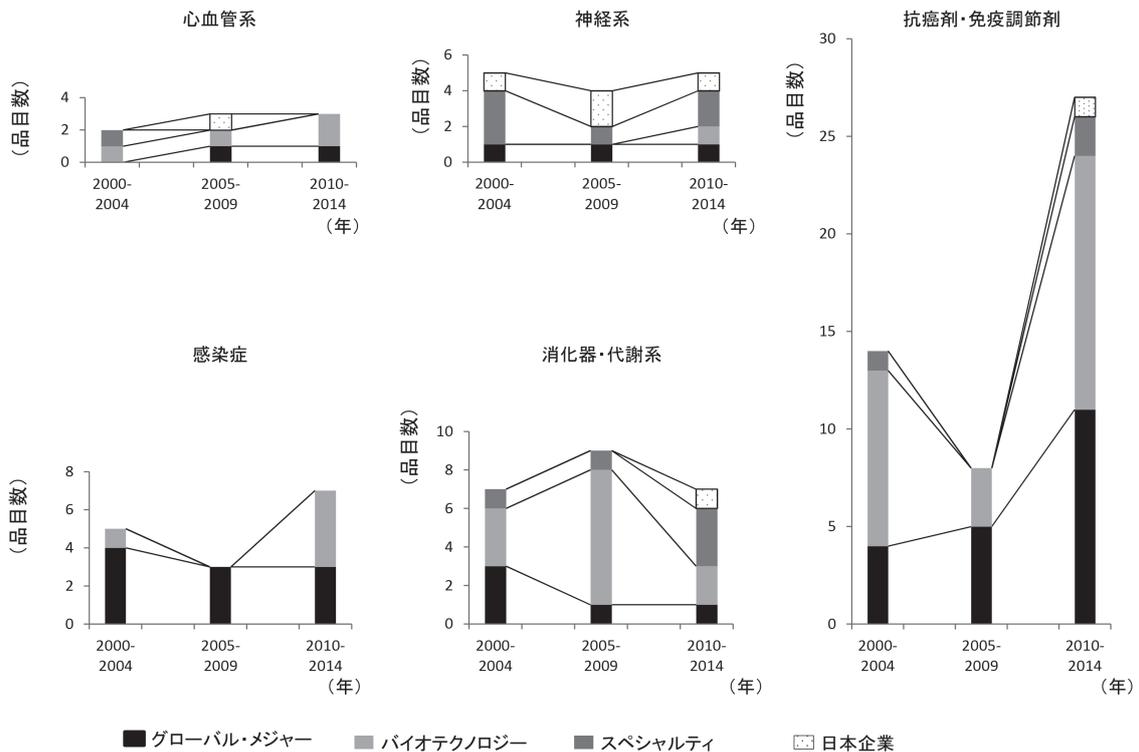
出所：図2に同じ

系である。

ファースト・イン・クラスの多い5疾患領域について、企業形態の内訳を含めて経時的な品目数の推移を図5に示した。“グローバル・メジャー”

は抗癌剤・免疫療法剤で直近の5年間では11品目のファースト・イン・クラスを取得しており、2005～2009年の5品目から増加している。他の疾患領域では大きな経時的な変化は見られない。一方、

図5 企業形態ごとの適応疾患領域別ファースト・イン・クラス数の推移



出所：図2に同じ

“バイオテクノロジー”では大きな変化が認められる。抗癌剤・免疫調節剤は2000～2004年の9品目から2005～2009年に3品目と減少し、その後、直近の5年間で13品目に増加した。感染症領域においても、直近では4品目がファースト・イン・クラスである。逆に、消化器・代謝系領域では直近

の5年間はそれ以前に比べて減少している。“スペシャリティ”と日本企業は、経時的な変化を観察するにはファースト・イン・クラスの数が少ないが、神経系の領域においてはどの期においてもファースト・イン・クラスの品目が承認されていることが特長としてあげられる。

Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 仮説の研究動向

医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 雅

「生活習慣病胎児期発症起源説 (DOHaD仮説)」はD. Barkerによって示され、「受精時や胎生期の子宮内および乳幼児期の望ましくない栄養環境や環境化学物質・ストレスへの曝露がエピゲノム変化を起し、その一部が後々まで存続し疾病の素因となり、後年、環境要因との相互作用によって生活習慣病が発症する。その素因に対し、早期にライフスタイル、時に薬物による介入を行うことで疾病の発症を効率的に予防できる」という仮説として進展している¹⁾。

今後のゲノム医療²⁾の第1段階とされる希少疾患・難病、未診断疾患等をターゲットとした医薬品開発において、小児を対象とした場合は特に難しく、疾患モデルの構築や患者リクルートといった点でも数多くの課題がある。胎児期・乳幼児期のコホート、バイオバンクを整備し活用することが、遺伝子変異による先天性遺伝疾患の解明だけでなく、予防医学・先制医療の基本であるDOHaD仮説に基づき、エピゲノムに可塑性がある早期からの介入によって生活習慣病対策などより大きな社会的インパクトのある医療へつながっていく可能性がある³⁾。このように医療ビッグデータ時代の医療の一つの方向性として重要視されている、DOHaD研究の動向を論文数の観点から調査することとした。

調査対象のデータ

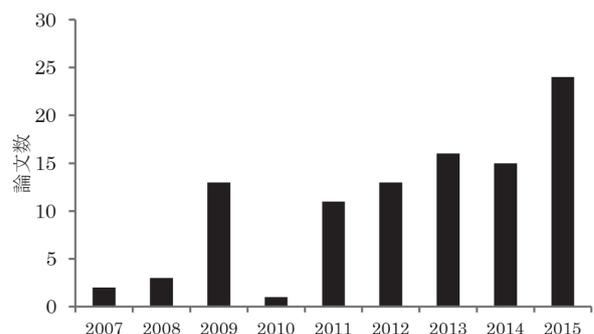
今回の調査は、Web of Science (Thomson Reuters) を使用して行った。なお、原著論文のみを対象とし、総説や学会発表記録については、集計から除外した。

DOHaD 研究論文数

まず始めに DOHaD 研究論文数を調査した。DOHaD というキーワードを含む論文の総数は93報であった。

次に、DOHaD研究論文数の推移⁴⁾(図1)を見ると、2007年に初めて報告されてから、近年、増加していることがわかった。

図1 DOHaD 研究論文数の推移



出所：Web of Science[®](Thomson Reuters)をもとに作成

1) DOHaD 研究 第2巻第1号

2) ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ

http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/pdf/h2707_torimatome.pdf (参照：2015/10/1)

3) 国立研究開発法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター (JST-CRDS)

戦略グローバル 課題解決型研究開発の提言(3)ヒトの一生涯を通した健康維持戦略-特に胎児期～小児期における先制医療の重要性-

4) 2015年分については、10月1日現在の論文数(18報)から年換算(4/3倍=24報)

さらに、論文数を著者の所属機関の国籍別にみた。これまでに発表された DOHaD 研究論文の総数の上位15か国（全29か国中）の論文数を集計した（表1）。これまでに発表された論文数は、アメ

リカ、イギリスが多かった。

このうち、上位5か国（アメリカ、イギリス、日本、オランダ、フランス）の各年における論文数の推移⁴⁾を調査した（図2）。ここ数年、アメリカが伸びていたが、どの国の研究もまだまだ黎明期にあることがわかった。

NIH（National Institute of Health）では、2011年に DOHaD 研究に関するワークショップが実施されるなど、研究を活性化する取り組みが行われており、そうした活動を含めて、アメリカの研究論文数が高い伸びを示していると考えられる。

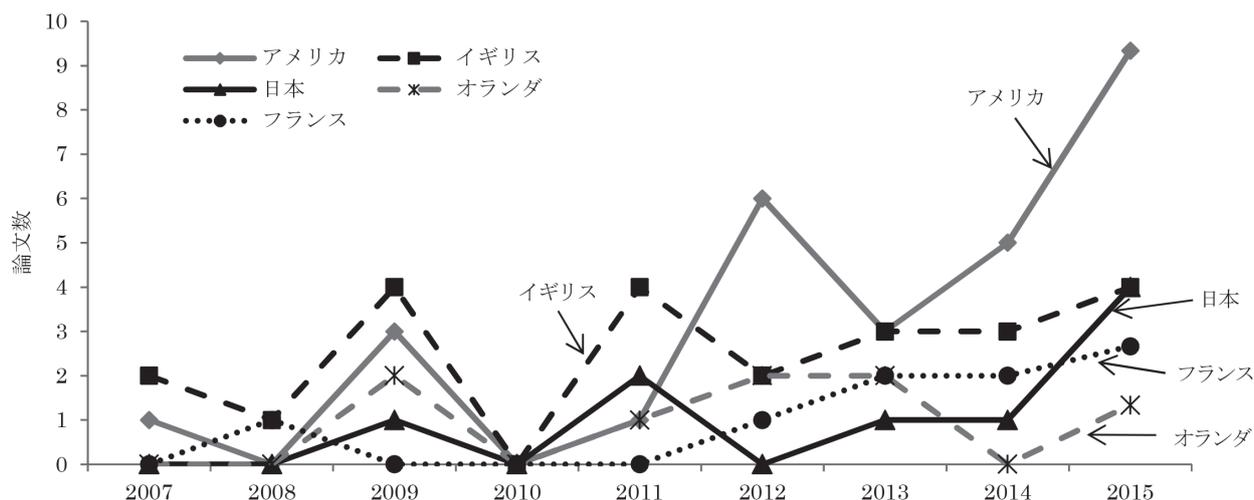
2012年には日本において DoHaD 研究会が設立され、翌年、JST-CRDS においてワークショップが開催されている^{3) 6)}。日本で整備が進むコホート、バイオバンクをこの分野の研究に活用することで日本が世界をリードする可能性を含め、今後ますますの研究の充実が期待される。

表1 国別 DOHaD 関連研究論文数⁵⁾

国名	論文数
アメリカ	26
イギリス	22
日本	8
オランダ	8
フランス	8
オーストラリア	7
ブラジル	6
スペイン	5
ニュージーランド	5
フィンランド	5
カナダ	5
イタリア	3
ドイツ	3
デンマーク	3
チリ	3
全世界	93

出所：表1に同じ

図2 各国における DOHaD 研究論文数の推移



出所：表1に同じ

5) 2015年10月1日現在の実数を用い、複数の国籍にまたがる論文についてはそれぞれの国でカウントした

6) 日本 DOHaD 研究会 <http://square.umin.ac.jp/Jp-DOHaD/index.html> (参照：2015/10/1)

主な活動状況 (2015年7月～2015年10月)

7月 1日	政策研ニュース No.45発行	
8月 31日	リサーチペーパー・シリーズ No.66発行	「探索研究とサイエンス – 医薬イノベーションの科学的源泉とその経済効果に関する調査(1)」 東京経済大学 教授 長岡貞男 医薬産業政策研究所 客員研究員 西村淳一 医薬産業政策研究所 前主任研究員 源田浩一
31日	リサーチペーパー・シリーズ No.67発行	「臨床開発とサイエンス – 医薬イノベーションの科学的源泉とその経済効果に関する調査(2)」 東京経済大学 教授 長岡貞男 医薬産業政策研究所 客員研究員 西村淳一 医薬産業政策研究所 前主任研究員 源田浩一
10月 22日	講演	「医薬品産業におけるイノベーション」 医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊雅則 (成城大学社会イノベーション学部 政策イノベーション特殊講義にて)

レポート・論文紹介 (2015年7月～)

探索研究とサイエンス – 医薬イノベーションの科学的源泉とその経済効果に関する調査(1)
(リサーチペーパー・シリーズ No.66)

東京経済大学 教授 長岡貞男
医薬産業政策研究所 客員研究員 西村淳一
医薬産業政策研究所 前主任研究員 源田浩一
2015年 8月

臨床開発とサイエンス – 医薬イノベーションの科学的源泉とその経済効果に関する調査(2)
(リサーチペーパー・シリーズ No.67)

東京経済大学 教授 長岡貞男
医薬産業政策研究所 客員研究員 西村淳一
医薬産業政策研究所 前主任研究員 源田浩一
2015年 8月

日本製薬工業協会
医薬産業政策研究所
OPIR

Office of Pharmaceutical Industry Research

政策研ニュース
2015年11月発行

〒103-0023
東京都中央区日本橋本町2-3-11
日本橋ライフサイエンスビル7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