

# 政策研ニュース No.47

*OPIR Views and Actions*

2016年3月

## 目次

### Points of View

- 世界売上上位医薬品の特許出願国数  
医薬産業政策研究所 主任研究員 白神 昇平…… 1
- バイオ医薬品（抗体医薬品）の研究開発動向調査 -次世代型抗体への分子構造変化-  
医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽 宏友…… 6
- 国内製薬企業の低分子化合物特許の公開件数の推移  
医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊 雅則……12

### Topics

- AI（Artificial Intelligence）創薬への動き～ディープラーニングとは何か？～  
『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……17
- 欧州のBig Data for Better Outcomes  
医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 雅……23
- 政府による医療分野の研究開発の推進動向について  
-各省連携プロジェクトの予算・進捗状況を参考として-  
医薬産業政策研究所 主任研究員 渋谷 勝一……29
- 日本の感染症予防ワクチンについて  
医薬産業政策研究所 統括研究員 村上 直人……35

### 目で見える製薬産業

- 世界売上上位医薬品の創出企業および主販売企業の国籍 -2014年の動向-  
医薬産業政策研究所 主任研究員 白神 昇平……41
- 日米欧における希少疾病用医薬品の現状 -2010年～2015年-  
医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 雅……43

### 政策研だより

- 主な活動状況（2015年11月～2016年2月）、レポート・論文紹介（2015年10月～）……47
- OPIRメンバー紹介……48

## 世界売上上位医薬品の特許出願国数

医薬産業政策研究所 主任研究員 白神昇平

特許庁が発行する、グローバル企業の特許出願戦略や権利化状況を調査した「平成26年度特許出願動向調査報告書—企業別調査—」によれば、医薬品産業の平均グローバル出願割合（公開年2012年）は約90%（中央値）であり、エレクトロニクス産業の53.7%、輸送用機器・部品産業（44.3%）、化学・繊維産業（44.3%）などと比べて高いことが示されている。

製薬企業にとって、医薬品特許のグローバル展開（出願）は重要な経営戦略のひとつであり、大型の医薬品がどの程度の国々に特許出願されているか調査を行った。今回、世界売上上位医薬品100品目（以下、上位品目）<sup>1)</sup>を対象に1品目あたりの特許出願国（以下、出願国）数、地域的広がりについて、低分子医薬品とバイオ医薬品に分けて報告する。

### 調査方法

IMS World Review による2014年の上位品目の関連特許を調査対象とし、IMS LifeCycle Patent Focus<sup>2)</sup>を用いて144か国における特許出願データを調査した。特許協力条約（PCT：Patent Cooperation Treaty）に基づく国際出願（以下、PCT出願）を含む対象特許12,232件について Thomson Innovation 及び Citeline, Evaluate Pharma などのデータベースを用いて製品に関する特許10,105件を選定した。さらに物質特許や用途特許、製法特許など1製品に複数の特許が確認された場合に

は、1品目につき1国1出願（1件）となるよう出願国の重複を修正した6,563件（PCT出願を除く）について分析を行った。

### 技術分類別出願国数

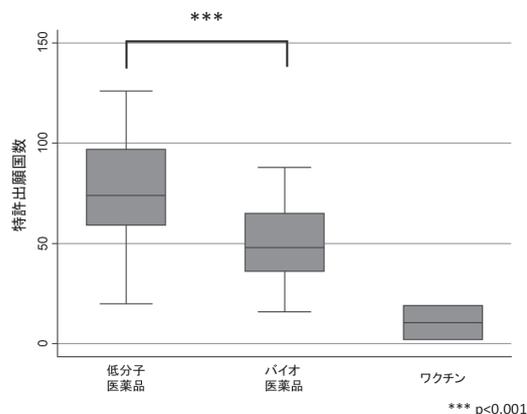
上位品目の1品目あたりの出願国数について表1に技術分類別に示した。出願国数の平均値は

表1 上位品目の出願国数

技術分類	品目数	1 医薬品あたりの出願国数		SD
		平均値	中央値	
低分子医薬品	67	75.0	74.0	24.3
バイオ医薬品	31	48.9	48.0	18.8
ワクチン	2	10.5	10.5	12.0
合計	100	65.6	64.5	26.6

出所：©2016 IMS Health, World Review, LifeCycle, Citeline, Thomson Innovation, Evaluate Pharma, Orange Book をもとに作成（転写・複製禁止）

図1 技術分類別特許出願国数



出所：表1に同じ

- 1) 医薬産業政策研究所「世界売上上位医薬品の創出企業および主販売企業の国籍—2014年の動向—」政策研ニュースNo.47 (2016年3月)
- 2) 1982年以降の市販されている薬剤及びフェーズ3以降の薬剤の特許情報20万件以上をカバーしたデータベース。国により調査ギャップがあるため、データが過小評価されている可能性があることに留意が必要である。

65.6か国であり、中央値は64.5か国であった。低分子医薬品とバイオ医薬品に分けてみると低分子医薬品の出願国数（平均値75.0、中央値74.0）がバイオ医薬品（平均値48.9、中央値48.0）よりも統計的に有意に高い結果であった（メディアン検定： $\chi^2(1)=14.9$ 、 $p<0.001$ ）。なお、上位品目中のワクチン2製品については出願国数が少ないことからバイオ医薬品とは別に集計した（図1）。

### 主販売企業の国籍別出願国数

企業国籍別での出願国数の違いを探るため、主販売企業国籍別<sup>3)</sup>で1医薬品あたりの平均出願国数を算出した結果を表2に示した。ここで言う主販売企業国籍とは、IMSのデータにおいて1製品を複数の企業が販売している場合、製品の販売額が最も多い企業の国籍とした。技術分類別にみると、低分子医薬品ではドイツ企業が89.3か国で最も多く次いでアメリカ企業（80.1か国）、イギリス企業（76.2か国）の順で、日本企業は53.3か国で表1の平均値（75.0か国）と比べて低い結果であった。

バイオ医薬品では、フランス企業が1品目の値ではあるものの86.0か国と最も多く、次いでスイス企業（57.7か国）、アメリカ企業（46.9か国）の順となっている。ドイツ企業のバイオ医薬品の平均出願数は21.7か国で、他国籍企業と比べて低分

表2 主販売企業国籍別平均出願国数（抜粋）

主販売企業国籍	平均出願国数（医薬品数）	
	低分子医薬品	バイオ医薬品
スイス	66.9（8）	57.7（6）
ドイツ	89.3（3）	21.7（3）
デンマーク	47.0（1）	46.7（3）
フランス	63.3（3）	86.0（1）
イギリス	76.2（9）	42.0（1）
日本	53.3（4）	—
アメリカ	80.1（37）	46.9（16）

注：ワクチンを除いた集計  
出所：表1に同じ

子医薬品（89.3か国）との差が大きいことがわかる。

### PCT 加盟国及び非加盟国への出願割合

上位品目に関する PCT 加盟国（2015年6月時点、本調査では128か国）への出願は全6,563件のうち6,206件（94.6%）、PCT 加盟国以外の国（本調査では16か国）への出願は357件（5.4%）であった。PCT非加盟国への出願が1件も確認できない医薬品は100品目中6品目（ワクチン1品目を含む）で上位品目の多くは PCT 非加盟国の地域へも出願している。

### 地域別出願割合<sup>4)</sup>

上位品目の地域別出願割合を低分子医薬品とバイオ医薬品に分けて表3に示した。地域大分類でみると、低分子医薬品とバイオ医薬品ともに北アメリカ、ヨーロッパ、アジア・アフリカ・オセアニア（以下、AAA）、南アメリカの順で出願割合が高いことがわかる（表3）。北アメリカでは、低分子医薬品、バイオ医薬品ともにほぼ100%の出願割合を示す一方で、その他の地域ではバイオ医薬品の出願割合の方が約20%程度低い結果となっている。特にAAAと南アメリカはバイオ医薬品の出願割合がそれぞれ18.9%と16.4%と低く、特許出願が北アメリカとヨーロッパを中心に申請されていることが窺える。小分類では、低分子医薬品、バイオ医薬品ともに出願割合上位3地域は北アメリカ、オーストラリア・ニュージーランド、西ヨーロッパであり、ほぼ90%以上の出願割合となっている。次に申請割合が中程度の50%を超える地域をみると、低分子医薬品は9地域あるのに対し、バイオ医薬品では5地域で、中でもヨーロッパ地域の出願割合に差があることが窺える（低分子医薬品5地域、バイオ医薬品2地域）。また、バイオ医薬品において、カリブ地方とアフリカ地域への出願は特に低い割合となっている。

3) 主販売企業国籍による分類は企業の合併等により企業国籍が変化することで同一製品でも調査年により国籍が異なる可能性があることに留意が必要である。

4) ここでの大分類はIMSによる分類であり、小分類は国際連合の統計用標準国・地域コード（UN M.49）に基づいて分類しているため、アジア地域の一部がヨーロッパに分類されている。

表3 上位品目の地域別出願割合

地域（調査国数）		1国あたりの出願割合	
大分類	小分類	低分子医薬品	バイオ医薬品
アジア アフリカ オセアニア (67)	オーストラリア・ ニュージーランド (2)	99.3%	87.1%
	東アフリカ (11)	26.2%	2.1%
	東アジア (7)	67.6%	53.5%
	中央アフリカ (6)	27.9%	11.3%
	北アフリカ (4)	26.9%	5.6%
	東南アジア (6)	69.9%	38.2%
	南アフリカ (5)	41.2%	18.1%
	南アジア (4)	35.1%	16.9%
	西アフリカ (15)	27.5%	8.8%
	西アジア (7)	26.4%	12.4%
	小計	38.8%	18.9%
ヨーロッパ (53)	中央アジア (5)	46.0%	13.5%
	東ヨーロッパ (10)	80.3%	51.9%
	北ヨーロッパ (10)	90.6%	76.5%
	南ヨーロッパ (14)	62.9%	46.5%
	西アジア (5)	67.2%	35.5%
	西ヨーロッパ (9)	99.0%	98.6%
	小計	76.3%	57.9%
南アメリカ (22)	カリブ地方 (4)	4.1%	0.0%
	中央アメリカ (8)	21.6%	13.7%
	南アメリカ (10)	46.7%	25.2%
	小計	29.9%	16.4%
北アメリカ (2)	北アメリカ (2)	100.0%	98.4%
	合計 (144)	52.1%	34.0%

注：ワクチンを除いた集計  
出所：表1に同じ

### 国別出願割合

144か国の国別特許出願数について図2に地図で示した。色が濃い国ほど高い出願数であることを示している。この図からも、新興国及び発展途上国が多い東南アジアやアフリカ、中南米といった地域への出願件数は南アフリカ共和国やブラジルという一部の国を除いて比較的少ないことがわかる。

表4は低分子医薬品の出願割合とバイオ医薬品の出願割合の差が30%以上ある国を掲載したもの

である。最も差が大きい国はアイスランドでその差は48.1%であり、次いで台湾（44.9%）、クロアチア（43.6%）の順であった。表3や図2でみられた、バイオ医薬品の出願割合が低いという傾向は新興国や発展途上国で顕著であり、インドにおいては、低分子医薬品の特許出願割合は94%と高いものの、バイオ医薬品においては58%と、36%の差があることがわかる。また、欧州特許条約（European Patent Convention：EPC）加盟国である北ヨーロッパ地域のエストニアとアイスランド、南ヨーロッパ地域のクロアチア、東ヨーロッパ地域のブルガリアとポーランドについてもバイオ医薬品は低い出願割合にとどまっており、EPC加盟国の中でも出願戦略に差がある様子が窺われる。なお、図表中には示していないが、東アジアに含まれる日本への出願割合は低分子医薬品、バイオ医薬品ともに100%となっている。

### まとめ

低分子医薬品かバイオ医薬品といった技術の違いによりグローバル戦略は異なるが、いずれの場合にも、医薬品を着実、適切に世界中に届けるためには、発明が完成した段階で早期に各国へ特許を出願し、権利を維持していく必要がある。

上位100品目の医薬品のグローバルの特許出願状況を見ることによって、革新的な医薬品のグローバル出願には1発明あたり約50か国以上に特許を翻訳、出願し、権利を維持するだけの資金と多くの労力が使われていることがわかった。

図2 上位品目の国別特許出願数  
低分子医薬品における国別特許出願数



バイオ医薬品における国別特許出願数



出所：表1に同じ

表4 低分子医薬品とバイオ医薬品の特許出願割合の差が30%以上の国

地域 大分類	国名	出願割合	
		低分子医薬品	バイオ医薬品
アジア アフリカ オセアニア	エジプト	34.3%	3.2%
	ガンビア	34.3%	3.2%
	ガーナ	37.3%	3.2%
	インド	94.0%	58.1%
	インドネシア	65.7%	29.0%
	ケニア	44.8%	3.2%
	レソト	34.3%	3.2%
	マラウイ	40.3%	3.2%
	マレーシア	70.1%	35.5%
	モロッコ	40.3%	9.7%
	パキスタン	40.3%	9.7%
	サウジアラビア	38.8%	6.5%
	スーダン	38.8%	3.2%
	スワジランド	35.8%	3.2%
	台湾	83.6%	38.7%
	タイ王国	68.7%	35.5%
	ウガンダ	38.8%	3.2%
	ベトナム	55.2%	22.6%
	ザンビア	32.8%	0.0%
	ジンバブエ	38.8%	3.2%
ヨーロッパ	アルメニア	56.7%	16.1%
	アゼルバイジャン	56.7%	16.1%
	ベラルーシ	59.7%	19.4%
	ブルガリア	82.1%	51.6%
	クロアチア	79.1%	35.5%
	エストニア	77.6%	35.5%
	アイスランド	64.2%	16.1%
	カザフスタン	56.7%	16.1%
	キルギス	56.7%	16.1%
	モルドバ	56.7%	19.4%
	ポーランド	89.6%	58.1%
	タジキスタン	56.7%	19.4%
	トルクメニスタン	56.7%	16.1%
南アメリカ	アルゼンチン	76.1%	41.9%
	チリ	64.2%	32.3%
	コロンビア	61.2%	25.8%

注：ワクチンを除いた集計

# バイオ医薬品（抗体医薬品）の研究開発動向調査 — 次世代型抗体への分子構造変化 —

医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽宏友

前回の政策研ニュース<sup>1)</sup>において、世界で抗体医薬品を中心としたバイオ医薬品開発が活発に行われ、適応疾患及び標的分子が広がりつつあることを明らかにした。また標的分子の半数は20年以上前に報告された分子であることから、今後さらなる発展のためには、新規標的分子の発掘や、新規の抗体工学技術を応用した高機能抗体の創出が必要であると考えられた。

そこで、今回は、抗体分子側にフォーカスし、抗体医薬品の新薬創出に向けて、抗体分子の構造変化に関して、前回と同様に Pharmaprojects を用いて調査した。さらに、次世代型抗体創出に向けた日本での取り組みについても分析した。

## 抗体分子の構造変化

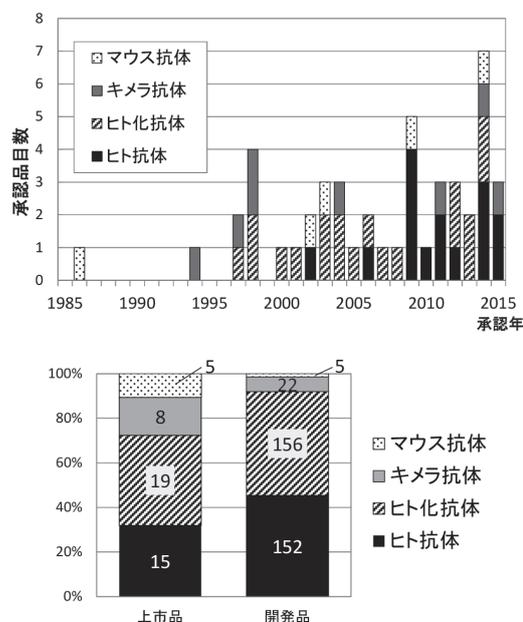
まず、既に世界で上市されている抗体医薬品47品目の抗体分子の構造変化として抗体由来種について分析した。

抗体製造技術としてマウスモノクローナル抗体製造技術が確立し、まず1986年にマウス抗体が承認された。その後、免疫原性の低減や血中濃度維持を目的に遺伝子組換え技術が進展し、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体が製造可能となり、医薬品として承認されるようになった。

経年的な抗体医薬品の構造分類別品目数の変化を見ると、ヒト化抗体またはヒト抗体にシフトしている様子がうかがえる（図1）。現在、承認されている抗体医薬品の内訳は、マウス抗体5品目（11

%）、キメラ抗体8品目（17%）、ヒト化抗体19品目（40%）、ヒト抗体15品目（32%）となっている<sup>2)</sup>。また、開発中の抗体医薬品において構造分類できた355品目の内訳は、マウス抗体5品目（1%）、キメラ抗体22品目（7%）、ヒト化抗体156品目（47%）、ヒト抗体152品目（45%）となっている。マウスおよびキメラ抗体の割合が減少し、ヒト化抗体とヒト抗体共に開発されている点では、最近の承認された品目と同様の傾向であり、抗体分子の構造変化は、ヒト化抗体またはヒト抗体の開発という状況で定着している。

図1 抗体医薬品の構造分類別品目数



出所：Pharmaprojects および国立医薬品食品衛生研究所ホームページ<sup>2)</sup>をもとに作成

1) 政策研ニュース No.46 「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－」

2) <http://www.nihs.go.jp/dbcb/mabs.html>（参照：2016/01/25）

## 次世代型抗体

さらに、抗体分子側のその他の変化を見ると、次世代型抗体の例として、抗体薬物複合体 (ADC: antibody-drug conjugate) 3品目、Bispecific抗体 2品目、低分子抗体 4品目、糖鎖改変抗体 2品目が既に上市されている (表1)。

表1 承認された次世代型抗体医薬品の分類

分類	品目数
ADC	3
Bispecific抗体	2
低分子抗体	4
糖鎖改変抗体	2

出所: 図1に同じ

ADCは、抗原を認識する抗体分子に、リンカーで薬剤を結合させた抗体である。有効性は期待できるが副作用の懸念もある薬剤などに、ADCの技術を応用することで、抗体の特異性を活かし薬剤の標的細胞への効率的な送達が可能になり、DDS (Drug delivery system) のような役割を果たすことができる。

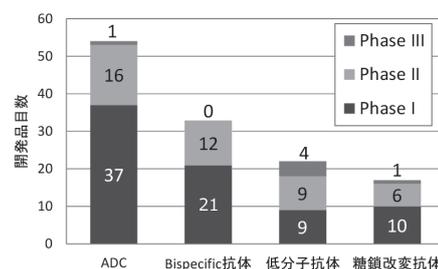
Bispecific抗体は、2種類の異なる抗原に同時に結合できるように、抗体の可変領域を改変した抗体分子である。例えば、がん細胞表面抗原とT細胞表面抗原の両者に結合することで、標的細胞の近くへT細胞を誘導、活性化して抗腫瘍効果を高める免疫療法も可能となる。

低分子抗体は、分子量約150,000の抗体から、活性に必要な部分は削除した分子量の小さい抗体分子である。作用メカニズムが中和活性のみの場合、抗体のFc領域を含まないFabを中心とした構造で薬効を示すことが可能である。生産細胞として大腸菌も利用可能となり、生産コスト低減などのメリットもある。

糖鎖改変型抗体は、抗体機能に影響を及ぼす抗体分子中の糖鎖構造を改変した抗体分子である。例えば、糖鎖構成単糖であるフコースを除去することにより、抗体が有効性を示すメカニズムの1つである抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を高めることができる。

次に、これらの次世代型抗体の開発状況について調査した。現在、世界で開発中の品目数は、ADC54品目、Bispecific抗体33品目、低分子抗体22品目、糖鎖改変型抗体17品目であった (図2)。まだ開発ステージが低い品目が多く含まれており、今後、臨床開発が進み、より治療効果を高めたあるいは副作用を低減させた薬剤として、次世代型抗体の上市品目数の増加が予想されるであろう。

図2 次世代型抗体医薬品の開発状況

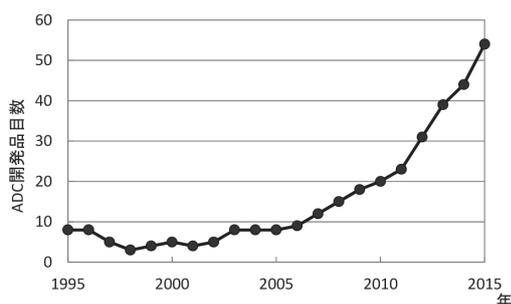


出所: Pharmaprojects をもとに作成

上市品の分析結果から抗体分子自身の変化としては、これまではアミノ酸配列をマウス型からヒト型に組み替える構造変化が中心であった。しかし、現在では、抗体分子本体に対して、何かを加えたり (ADC)、交換したり (Bispecific抗体)、引いたり (低分子抗体)、変化させたり (糖鎖改変抗体) など、構造変化の方向性も多様化している。さらに創薬段階においては、有効性向上だけでなく動態改善などの観点からも基礎研究が進められている。これらの多様な変化の基盤には、それぞれを可能にした各技術の進歩が必要となってくる。

次に、各次世代型抗体の現況として、まずADCの開発品目数の推移を見てみると、1995年から2006年までは10品目以下で推移していたが、2007年以降開発品目が年々増加している (図3)。最初のADCが日本で承認されたのが2005年、続く2、3番目のADCの臨床試験 (Phase I、Phase II) が開始されていたのが2006年頃であるため、先行品の開発が進んだことを1つの契機に、ADCへの関心も高まり、開発が進んだとみられる。

図3 ADC 開発品目数の推移

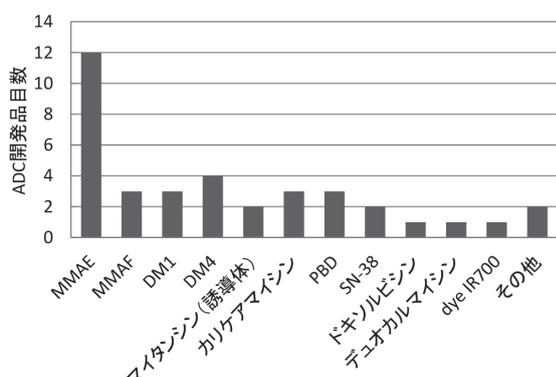


出所：図2に同じ

また、ADCの結合薬物を見てみると、上市品では3種類（MMAE、カリケアマイシン、メイタンシン）のみであった。開示されている情報より54品目中37品目の結合薬物が明らかとなり、結合薬物は、上市品の3種類を含め13種類と増加している（図4）。内12品目はMMAEであり、その他多くは抗腫瘍抗生物質である。副作用頻度の高い薬物や、開発中止になっている薬物をADCという新たな形で再開発している例もある一方で、色素を結合させた新規の光免疫療法（PIT：Photoimmunotherapy）など新たな結合薬物も試みられている。

これら以外にも、上市品にもある放射性標識抗体の開発も5件行われており、またイムノトキシンなどタンパクを結合させた抗体複合体の開発品目もみられ、結合薬物の多様性は広がっている状況である。

図4 開発中 ADC の結合薬物の種類



出所：Pharmaprojects をもとに作成し、一部各社ホームページよりデータを補完した

Bispecific抗体においては、上市品2品目の標的抗原はT細胞表面抗原CD3とがん細胞表面抗原の組合せのみ（CD3 x EpCAM と CD3 x CD19）であったのに対し、開発中の33品目のうちCD3との組合せは13品目に拡大していた（表2）。またその他には、CD3以外のCD分子が4品目、増殖因子を含む組み合わせは7品目、液性因子でもあるサイトカイン同士の組み合わせは7品目あり、上市品と同様のBispecific抗体構造であっても、新たな組合せによる従来とは異なる作用メカニズムが機能するかがポイントになる。さらに品目数は1品目と少ないが、感染関連因子や血液凝固関連因子の組合せも見られた。

適応疾患を見ると、上市品ではがんのみであったものが、開発品目では、がんに加え免疫炎症疾患（リウマチ、喘息、SLE）、感染症、血友病なども対象疾患となっている。

表2 Bispecific 抗体の2つの抗原の組合せ

【CD3を含む】

CD3 x CD7	CD3 x CEA
CD3 x CD19	CD3 x CEA
CD3 x CD19	CD3 x B7-H3
CD3 x CD20	CD3 x gpA33
CD3 x CD33	CD3 x gp100
CD3 x CD123	CD3 x PSMA
	CD3 x EpCAM

【その他のCD分子】

CD32b x CD19	CD32b x CD79B
CD32b x IgE	CD16 x CD30

【増殖因子】

HER2 x HER3	IGF-1R x HER3
EGFR x HER3	EGFR x MET
VEGF-A x ANG2	VEGF x ANG2
VEGF x DLL4	

【サイトカイン】

IL4 x IL13	IL-1 $\alpha$ x IL-1 $\beta$
TNF- $\alpha$ x IL-17A	TNF- $\alpha$ x IL-17
TNF x IL-17	IL-17A x IL-17F
BAFF x IL-17	

【感染関連】

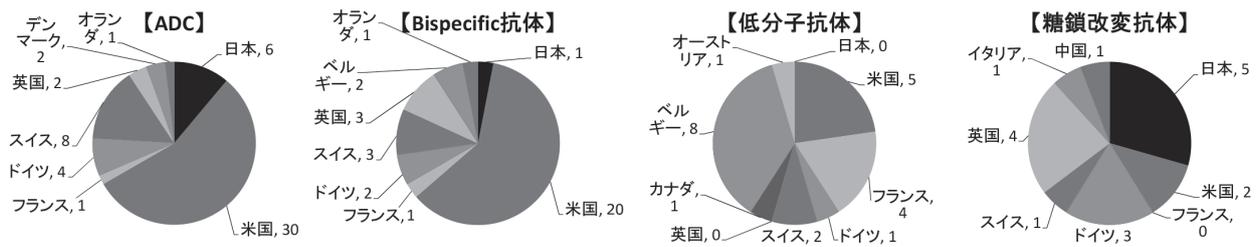
Psl x PcrV
------------

【血液凝固関連】

Factor IXa x Factor X
-----------------------

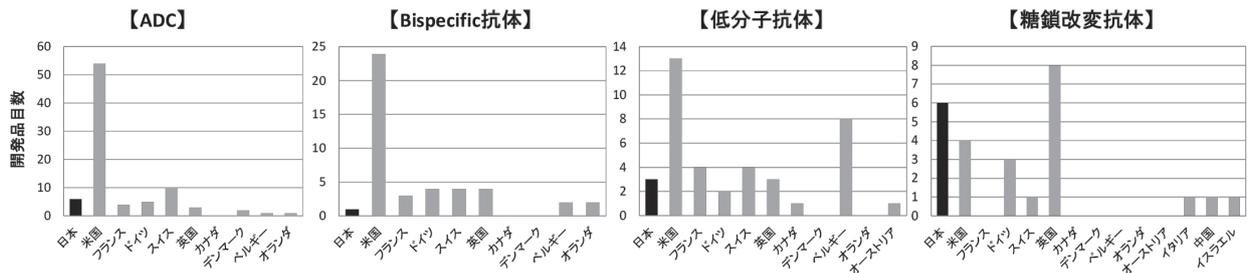
出所：図4に同じ

図5 次世代型抗体医薬品の起源国の分類



出所：図4に同じ

図6 次世代型抗体医薬品の開発企業国籍の分類



出所：図4に同じ

また、開発品目の中には、Bispecific抗体化と低分子化技術、あるいはADCと糖鎖改変技術のように、2つの技術を組合せた開発品目もみられた。さらにADCC活性を向上させる技術としても、糖鎖改変技術の他に、Bispecific抗体化やアミノ酸置換、抗体Fc領域改変による抑制シグナルの制御など、様々な新しい技術が活用され開発が進められている。

### 日本企業での取り組み

次世代型の抗体医薬品開発が進む中で、日本の製薬企業の関与を調査するために、それぞれの開発品の起源国がどこか、また、導入も含め開発している企業の国籍がどこかをPharmaprojectsの分類に従い分析した(図5、図6)。

ADCやBispecific抗体の起源国は、アメリカが最も多く、それぞれ30件、20件となり過半数を占めている。日本はそれぞれ6件、1件で数も少ない。また、日本企業が導入して臨床試験を開始している例は見られなかった。

低分子抗体においては、日本起源の開発品目は

なく、ベルギー8件、次いで米国が5件となっている。導入まで含めると積極的に導入を行っている米国が12件と最多になる。

一方、糖鎖改変型抗体は、起源国は日本が最多の5件、次いで米国4件となっているが、導入も含めると、英国が8件と最多となる。

次に日本企業の次世代型抗体医薬品の研究開発に向けた取組みに関して、導入や技術提携にも注目しながら、各社のプレスリリースや経営説明会資料から直近の動向を抽出した(表3)。最近では、日本企業も、次世代型抗体に関し各種技術を持った海外メーカーとの技術提携、共同研究・共同開発や導入を進めている。図5でADCと糖鎖改変抗体において、日本が起源国の開発品が複数含まれているが、オリジナル技術での研究開発または、提携した技術を活用した研究開発が進められている状況である。いずれにしても次世代型抗体の創薬・開発には、新たな技術の確立が重要になってくると考えられ、そのために各社様々な対応が取られている。

表3 日本企業の次世代型抗体医薬品の研究開発動向

日付	分類	形態	内容	企業	出所
2013年4月	ADC	技術提携	米国アンブレックス社とのがん領域における次世代ADC技術に関する提携	アステラス製薬	プレスリリース
2013年6月	ADC	技術ライセンス 共同開発	子会社アジェンシス社と米国シアトルジェネティクス社との抗体-薬物複合体 (ADC) 技術に関するライセンス契約 共同開発オプション行使	アステラス製薬	プレスリリース
2013年9月	ADC	承認取得	抗悪性腫瘍剤HER2を標的とする初の抗体薬物複合体のHER2陽性の手術不能又は再発乳癌に対する製造販売承認を取得	中外製薬	プレスリリース
2014年1月	ADC	承認取得	悪性リンパ腫治療剤 (CD30抗原を標的とする抗体薬物複合体) の日本における製造販売承認取得	武田薬品工業	プレスリリース
2015年3月	ADC	技術提携	ImmunoGen 社 (米) との新規 ADC 技術の活用に関する提携	武田薬品工業	プレスリリース
2015年6月	低分子抗体	導入 (国内開発・販売)	Ablynx 社 (ベルギー) との関節リウマチ治療薬の抗 TNF α 抗体 NANO-BODY の国内における開発および販売に関する契約締結	大正製薬	ニュースリリース
2015年7月	糖鎖改変抗体	導出	アストラゼネカ社との抗 IL-5Ra 抗体に関するオプション契約締結	協和発酵キリン	ニュースリリース
2015年8月	ADC	臨床開発	独自 ADC 技術を用いた抗 HER2抗体薬物複合体の Phase I 試験開始	第一三共	ClinicalTrials.govサイト 経営説明会資料
2015年9月	Bispecific抗体	臨床開発	血友病A治療薬のバイスペシフィック抗体がFDAの画期的治療薬に指定	中外製薬	プレスリリース
2015年9月	ADC	共同研究	メディミュン (米) とタナベ リサーチ ラボラトリーズ アメリカのがん治療における抗体薬物複合体の共同研究およびライセンス契約締結	田辺三菱製薬	プレスリリース
2016年2月	ADC	技術提携拡大 共同開発	Mersana Therapeutics 社による Fleximer <sup>®</sup> 抗体薬物複合体ならび新薬候補物質の開発に関する提携拡大	武田薬品工業	プレスリリース

出所：各社ホームページより作成し、一部 ClinicalTrials.gov より補完した

### 政府の取り組み

日本においても昨年4月に設立された日本医療研究開発機構 (AMED) のもとで、医療分野における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進・環境整備が図られ、多くの事業が展開されている。

その中で、創薬支援ネットワークにおいては、大学や公的研究機関の優れた研究成果から革新的新薬の創出を目指した実用化研究を支援する支援制度であり、現在42支援テーマが進められている<sup>3)</sup>。この42テーマをモダリティの分類を見ると、低分子29件、ペプチド4件、ワクチン4件、抗体3件、核酸3件、タンパク質製剤1件となっている (図7)。3件の抗体関連テーマの内訳 (表4) は、1件は抗体と低分子化合物との併記であるため、抗体医薬品テーマとしては2件と少ない。そのうち1件は、「がん間質を標的とした抗体・薬物複合体の開発」で、テーマとしては次世代型抗体とマッチしており、現在リード最適化の段階にある。さらにこのテーマは新たな標的に対するADC創薬であるため、日本オリジナルの次世代型抗体の1つとして、その実用化に向けた進捗を注視したい。世界で次世代型抗体が次々と開発されている状況下においては、日本でも今後もさらに

多くの次世代型抗体に関連するテーマが検討されていくことが期待される場所である。

図7 創薬支援テーマのモダリティ分類

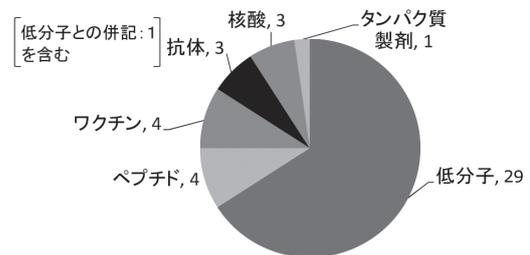


表4 抗体関連の創薬支援テーマ

課題名	モダリティ
緑内障を対象とした神経保護薬の探索	低分子化合物 抗体
先天性無歯症治療薬の探索	抗体
がん間質を標的とした抗体・薬物複合体の開発	抗体- 薬物複合体

出所：日本医療研究開発機構ホームページ<sup>3)</sup>をもとに作成

また、AMEDは文部科学省から革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業を引き継いでいる。本事業は、日本のバイオ医薬品の国際競争力を強化するため、バイオ医薬品の創出に関する先端技術の有する機関に対して、製薬企業が抱える技術的課題の解決、及び、世界初の革新的な次世代技

3) [http://www.amed.go.jp/program/list/06/theme\\_list.html](http://www.amed.go.jp/program/list/06/theme_list.html) (参照：2016/02/18)

表5 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業における平成27年度採択課題

次世代バイオ医薬品を目指した低分子二重特異性抗体の基盤技術開発
新規アミノ酸を用いた高親和性・高安定性 VHH 抗体の作製技術の開発
骨格筋指向性のあるペプチド付加モルフォリノ核酸 DDS 技術の臨床応用に向けた開発
組織特異的送達能を有するコンジュゲート siRNA の創成
糖タンパク質バイオ医薬品の糖鎖の高機能化のための解析・制御・管理システムの開発
バイオ医薬品のマルチモーダル化による可視化・定量技術開発
全身・臓器丸ごとイメージング技術によるバイオ医薬品の時間的・空間的な体内動態可視化技術の開発
ゼノ核酸アプタマー創薬基盤技術の開発
細胞内がん抗原を標的とする T 細胞受容体様抗体の効率的取得法の開発

出所：日本医療開発研究機構ホームページ<sup>4)</sup>をもとに作成

術の創出を委託するとしている。これまでの17の技術課題開発に加えて、平成27年度には新たにテーマ公募を行い、9件の課題が採択されている(表5)。

本事業の中では、低分子二重特異性抗体や低分子抗体である VHH 抗体の製造基盤に関する技術開発や、バイオ医薬品の糖鎖制御に関する技術開発も行われている。このような基盤技術開発は、今後、より高機能化された抗体医薬品の創出に必須であり、これら基盤技術の早期の確立と更なる様々な技術開発が盛んに行われることが望ましいと考えられる。

#### まとめ

昨年9月に厚生労働省より公表された医薬品産業総合戦略<sup>5)</sup>の中においても「我が国発の革新的バイオ医薬品の誕生を目指す」と示されている。そのために、早期の基盤技術の確立から確実な創薬研究への応用を進めつつ、さらに臨床でのポジショニングも意識し、新たな技術開発による革新的医薬品が創出され、それがどのような医療を提供できるか、実用化をイメージした取り組みが今後も発展していくことに期待したい。

4) [http://www.amed.go.jp/news/program/010120150529\\_kettei.html](http://www.amed.go.jp/news/program/010120150529_kettei.html) (参照：2016/01/25)

5) <http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10807000-Iseikyoku-Keizaika/0000096426.pdf> (参照：2016/01/25)

## 国内製薬企業の低分子化合物特許の公開件数の推移

医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊雅則

低分子医薬品における創造的・革新的技術の成果は、主として化学合成により製造される特定の化学式を有する有効成分である。有効成分の化学式等の物質情報が取得できれば、他社が有効成分を模倣して製造できることから、技術の専有可能性を確保する手段として、有効成分の特徴が示される物質特許の存在は極めて重要である。さらに、新薬の研究開発は膨大な研究開発費を必要とし、投資回収のためには、特許による独占的な利益の享受が必要となる。物質特許を含む低分子医薬品の特許は、創薬研究者の日々の研鑽により発見された医薬品候補となる低分子化合物の重要な技術情報が含まれる。出願公開制度により公開される低分子化合物の公表される特許公報は、製薬企業のクローズドな創薬研究の技術情報がオープンとなることから、低分子創薬の研究状況の一端が把握できる有用な情報源と捉えることができる。

そこで今回、低分子創薬の研究状況を把握するために、国際特許分類（IPC: International Patent Classification）を指標として、特許協力条約（PCT: Patent Cooperation Treaty）を利用した国際出願に基づく国際公開公報（以下、公開特許）から、低分子化合物が含まれる公開特許を抽出し、国内内資系製薬企業の公開特許件数の年次推移を調査することとした。さらに、確認できる範囲で低分子創薬標的のトレンドについても調査した。

### 調査方法

トムソン・ロイター社の特許データベースである Thomson Innovation™ を用いて、表 1 に示す IPC コードを選択し、選択コードを含む公開特許を抽出した。次に、A61K コードを指標として医薬品関連分野の公開特許を抽出し、公開件数の年次推移（1995～2014年）を調査した。さらに、医薬品関連分野の公開特許から、表 1 で示した IPC コードの組合せにより、国内内資系製薬企業 15 社<sup>1)</sup> における低分子化合物の公開特許を抽出し、公開件数の年次推移（1995～2014年）を調査した。

Thomson Innovation™ には Derwent World Patents Index (DWPI) が搭載されており、登録される特許について各分野の専門家が詳細分析した抄録情報が付与されている。そこで、国内内資

表 1 IPC より選択したコード

IPC コード	主な内容
A61K	医薬用、歯科用または化粧品用製剤
A61P	化合物または医薬製剤の特殊な治療活性
C07	有機化学（非環式化合物・炭素環式化合物・複素環式化合物等）
A61K9	特別な物理的形態によって特徴づけられた医薬品の製剤
A61K47	使用する不活性成分、例. 担体、不活性添加剤、に特徴のある医薬品製剤
A61K38	ペプチドを含有する医療製剤
A61K39	抗原または抗体を含有する医薬品製剤
A61K48	遺伝子疾病を治療するために生体の細胞内に挿入する遺伝子物質を含有する医療用製剤

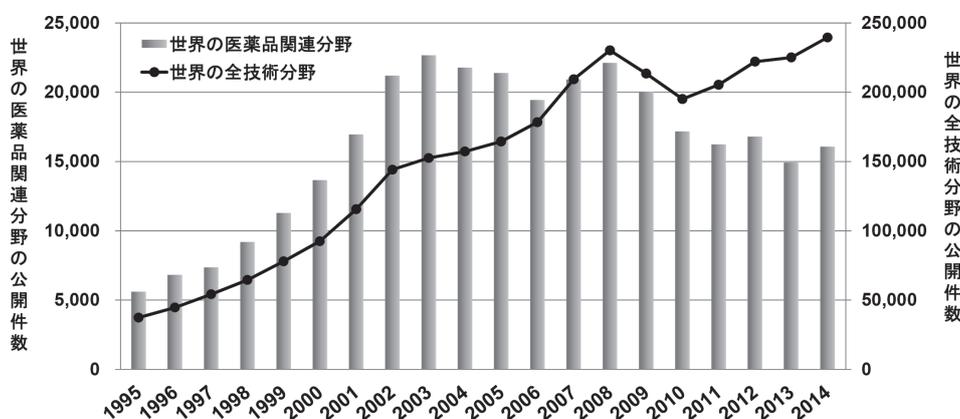
1) 2013年度の医療用医薬品連結売上高が1,000億円以上の研究開発型企業として、武田薬品工業・大塚 HD・アステラス製薬・第一三共・エーザイ・中外製薬・田辺三菱製薬・大日本住友製薬・大正製薬 HD・塩野義製薬・協和発酵キリン・参天製薬・小野薬品工業・Meiji Seika ファルマ・キョーリン製薬 HD、の15社を選定した。

系製薬企業での低分子化合物の公開特許に DWPI を用いて得られた「活性・作用機序・用途」の3項目の情報を加えることで、創薬標的が確認できる公開特許を抽出した。創薬標的は「受容体・酵素・その他標的」の3タイプの創薬標的に分類し、さらに具体的な創薬標的として、「Gタンパク質共役受容体 (GPCR:G Protein- Coupled Receptor)・核内受容体・キナーゼ・プロテアーゼ・エステラーゼ・イオンチャネル」の6タイプに分類し、公開特許の創薬標的のトレンドについて調査した。

## 医薬品関連分野の公開特許件数

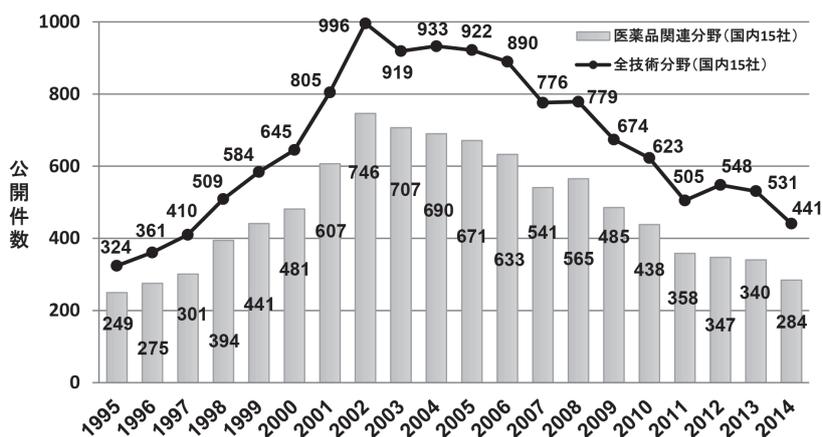
世界の全技術分野と医薬品関連分野の公開特許件数<sup>2)</sup>の年次推移を図1に示した。1990年代からのPCT加盟国数の増加に伴い、世界の全技術分野での公開件数は増加を続け、2009年からは減少したものの2011年からは再び増加し、2014年の公開件数は過去20年間で最高の239,540件であった。世界の医薬品関連分野の公開件数は、2003年まで増加し、その後2008年までは20,000件前後で推移した後減少に転じた。次に、国内内資系製薬企業15社の全技術分野と医薬品関連分野の公開特許件数<sup>3)</sup>

図1 世界の全技術分野と医薬品関連分野の公開特許件数<sup>2)</sup> (1995~2014年)



出所：トムソン・ロイター社 Thomson Innovation™ をもとに作成

図2 国内内資系製薬企業の全技術分野と医薬品関連分野の公開特許件数<sup>3)</sup> (1995~2014年)



注1：各企業本体が出願人となっている特許とし、海外関連会社のみが出願人となっている特許は除く。

注2：大学・公共研究機関との共同出願の特許は含む。

出所：図1と同じ

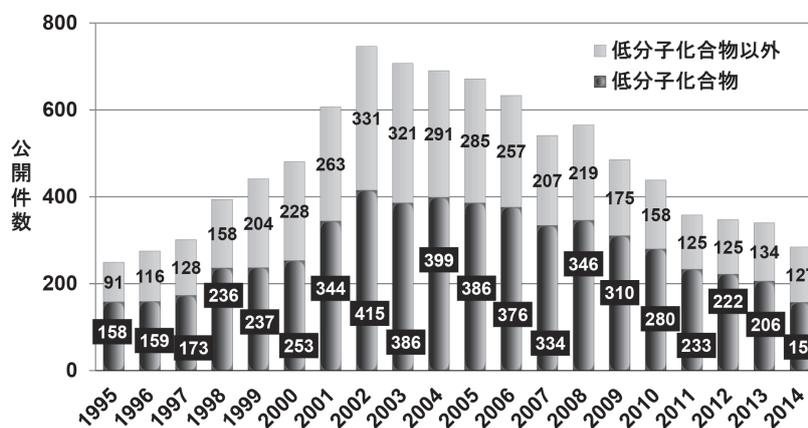
- 2) 世界の全技術分野の公開特許件数は、Thomson Innovation™に登録されている国際公開公報の全件を抽出・集計したものであり、その中からIPCコードのA61Kにより抽出・集計したものを世界の医薬品関連分野の公開特許件数とした。
- 3) 国内内資系製薬企業の全技術分野の公開特許件数は、Thomson Innovation™に登録されている各製薬企業の国際公開公報の全件を抽出・集計したものであり、その中からIPCコードのA61Kにより抽出・集計したものを国内内資系製薬企業の医薬品関連分野の公開特許件数とした。

の年次推移を図2に示した。全技術分野での公開件数は、2002年まで増加を続けた後に減少傾向を示した。医薬品関連分野は全技術分野の公開件数の60～70%を占めており、全技術分野での公開件数と同様の推移を辿っている。2014年は284件であり、ピーク時の2002年と比較して61.9%減少しており、図1で示した世界の医薬品関連分野と比較しても、近年の公開件数の減少幅は大きい。このように国内内資系製薬企業における近年の医薬品関連分野の公開特許件数は顕著に減少している状況が確認された。

### 低分子化合物の公開特許件数と創薬標的

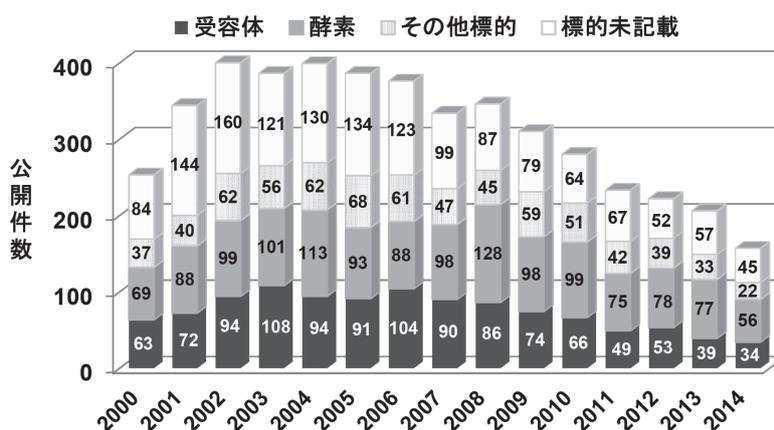
図2で示した国内内資系製薬企業における医薬品関連分野の公開特許を、表1で示したIPCコードを用いて、低分子化合物と低分子化合物以外の2項目に分類し、各項目の公開特許件数<sup>4)</sup>の年次推移について図3に示した。低分子化合物は医薬品関連分野の公開件数の50～60%を占めており、低分子化合物は医薬品関連分野の公開件数と同様に、2002年をピークとして減少傾向に転じている。2014年は157件まで減少しており、ピーク時の2002年と比較して62.2%減少した。次に、図3で示した低分子化合物の公開特許を、創薬標的の記載と未

図3 国内内資系製薬企業の低分子化合物の公開特許件数<sup>4)</sup> (1995～2014年)



出所：図1に同じ

図4 国内内資系製薬企業の低分子創薬標的の公開特許件数 (2000～2014年)



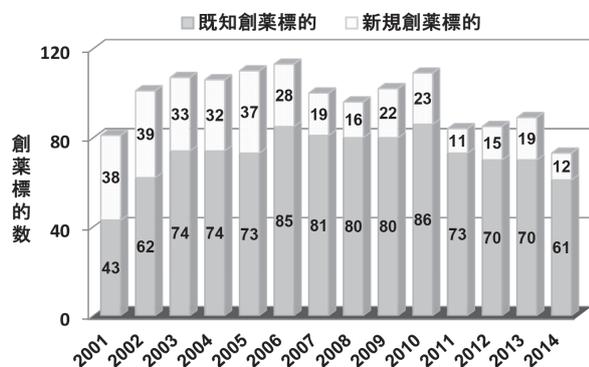
出所：図1に同じ

4) 国内内資系製薬企業の医薬品関連分野の公開特許から、A61P (疾患情報を含む治療活性の分類) と C07 (低分子化合物を含む一般的な有機化合物の分類) のコードを含む特許を抽出し、その中から、製剤特許に付与される A61K9・A61K47 コードを含む特許、ペプチド医薬品の特許に付与される A61K38 コードを含む特許、抗体医薬品の特許に付与される A61K39 コードを含む特許、遺伝子治療薬の特許に付与される A61K48 コードを含む特許を、各々除いた特許を抽出・集計したものを低分子化合物の公開特許件数とし、医薬品関連分野の公開特許から低分子化合物の公開特許を除いた特許を抽出・集計したものを低分子以外の公開特許件数とした。

記載に分類し、創薬標的記載の公開特許は「受容体・酵素・その他標的」の3項目の創薬標的に分類し、各項目の公開特許件数の年次推移について図4に示した。DWPIを用いて得られた活性・作用機序・用途より、創薬標的の記載が確認された公開特許は3,201件あり、全体の68.9%を占め、そのうち受容体と酵素が70~80%であり、現在もなお創薬標的の主体であることが確認された。受容体を創薬標的とする公開特許は15年間で1,117件であり、2003年まで増加を続け、その後90件以上で推移していたが、2008年以降は減少となり、2014年は34件であった。酵素を創薬標的とする公開特許は15年間で1,360件であり、受容体同様に増加を続け、2004年以降は100件前後の範囲で推移していたが、近年は減少傾向にあり、2014年は56件まで減少した。

図4で示した創薬標的が記載された公開特許を抽出し、2000年における創薬標的数80を基準として2001~2014年の創薬標的数を集計した。各年次での全創薬標的数を新規創薬標的と既知創薬標的の2項目に分類し、各項目の創薬標的数<sup>5)</sup>の年次推移について図5に示した。2001年の全創薬標的数は前年とほぼ同様の81種であったが、新規創薬標的数は38種、2000年と同様の創薬標的数は43種であった。その後、全創薬標的数は2010年までは100種前後を推移したが、2011年以降は減少傾向を

図5 国内内資系製薬企業の低分子創薬標的数<sup>5)</sup> (2001~2014年)



出所：図1に同じ

示し、2014年は73種となり、そのうち既知創薬標的数は61種、新規創薬標的数は12種であった。

最後に、「GPCR・核内受容体・キナーゼ・プロテアーゼ・エステラーゼ・イオンチャネル」の創薬標的の分類において、2000年以降の公開件数と創薬標的数の年次推移を表2に示した。公開件数は、2000年以降のトップは、2008年のキナーゼを除いてGPCRであるが、近年ではキナーゼがGPCRと

表2 国内内資系製薬企業の創薬標的の分類における公開件数・創薬標的数の推移 (2000~2014年)

公開件数上位3分類						
年	第1位		第2位		第3位	
	分類	公開件数	分類	公開件数	分類	公開件数
2000	GPCR	51	プロテアーゼ	21	キナーゼ	14
					エステラーゼ	14
2001	GPCR	55	キナーゼ	24	プロテアーゼ	19
2002	GPCR	69	キナーゼ	29	核内受容体	21
					プロテアーゼ	24
2003	GPCR	82	キナーゼ	31	核内受容体	24
2004	GPCR	75	プロテアーゼ	26	キナーゼ	25
2005	GPCR	73	キナーゼ	32	プロテアーゼ	31
2006	GPCR	81	キナーゼ	25	核内受容体	23
2007	GPCR	60	キナーゼ	40	プロテアーゼ	22
2008	キナーゼ	64	GPCR	61	プロテアーゼ	23
2009	GPCR	56	キナーゼ	55	イオンチャネル	24
2010	GPCR	45	キナーゼ	42	イオンチャネル	21
2011	GPCR	39	キナーゼ	28	プロテアーゼ	19
2012	GPCR	42	キナーゼ	22	エステラーゼ	14
2013	GPCR	31	キナーゼ	30	イオンチャネル	13
2014	GPCR	30	キナーゼ	24	プロテアーゼ	15

標的数上位3分類						
年	第1位		第2位		第3位	
	分類	標的数	分類	標的数	分類	標的数
2000	GPCR	20	プロテアーゼ	9	エステラーゼ	6
					キナーゼ	6
2001	GPCR	22	プロテアーゼ	8	キナーゼ	7
					エステラーゼ	7
					イオンチャネル	7
2002	GPCR	26	キナーゼ	11	プロテアーゼ	7
					エステラーゼ	7
2003	GPCR	22	キナーゼ	14	プロテアーゼ	8
					エステラーゼ	8
					イオンチャネル	8
2004	GPCR	26	キナーゼ	12	エステラーゼ	8
					イオンチャネル	8
2005	GPCR	29	キナーゼ	17	プロテアーゼ	9
2006	GPCR	31	キナーゼ	17	イオンチャネル	10
2007	GPCR	27	キナーゼ	18	プロテアーゼ	7
2008	GPCR	23	キナーゼ	22	イオンチャネル	8
2009	GPCR	24	キナーゼ	19	イオンチャネル	10
2010	GPCR	24	キナーゼ	21	イオンチャネル	11
2011	GPCR	18	キナーゼ	18	プロテアーゼ	9
2012	GPCR	21	キナーゼ	13	イオンチャネル	6
2013	GPCR	18	キナーゼ	16	プロテアーゼ	9
2014	GPCR	16	キナーゼ	15	プロテアーゼ	9

5) 各年次において、前年までに一度も公開特許として公開されず、その年次で新たに公開された創薬標的を新規創薬標的とし、2000年以降に一件でも公開された創薬標的は既知創薬標的として集計した。

差のない位置を確保しており、2000年代前半のような差は見られない。GPCRは2003年のピーク82件であったが、2014年は30件に留まっており、キナーゼも2008年のピーク64件であったのに対し、2014年は24件と減少している。2000年代前半は核内受容体の公開件数が目立っていたが、近年ではイオンチャネルの公開特許が確認され、第3位の創薬標的は、年次推移と共に変化していた。一方、創薬標的数は、公開件数同様にGPCRが2000年以降トップであるが、2006年の31種をピークとして標的数は減少し、2014年ではキナーゼとほぼ同等の16種であった。近年では、プロテアーゼとともにイオンチャネルが10種前後の創薬標的数を維持しており、キナーゼに続く順位となっている。

#### まとめ

IPCを指標として抽出した公開特許から、医薬品関連分野、低分子化合物が含まれる特許について過去20年間分を抽出し、国内内資系製薬企業の公開特許件数を調査した。その結果、医薬品関連

分野だけでなく低分子化合物の公開特許件数が、2000年代後半より減少を続けていることが確認された。創薬標的のトレンドの中心は現在もGPCRやキナーゼであったが、2000年代後半以降は、公開件数と標的数ともに減少傾向を示していることが確認された。研究開発型の国内内資系製薬企業は、GPCR等を創薬標的の軸として構築してきた典型的な低分子創薬の研究手法だけでは、新薬につながる低分子化合物の取得が難しいと考えており、今回示した近年の特許公開件数減少の状況にも、こうした実情が関連していることが考えられる。今後の低分子創薬を考える上で、抗体医薬品のような高分子が適合しやすいタンパク質間相互作用（PPI：Protein Protein Interaction）等のチャレンジングな創薬標的による新たな創薬研究に積極的に取り組む必要がある。

今回の調査を踏まえ、今後、国内だけでなく、海外製薬企業や低分子創薬指向のバイオテック企業についても、公開特許の観点で新たな創薬標的に関する動向について注視していきたい。

# AI (Artificial Intelligence) 創薬への動き ～ディープラーニングとは何か?～

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

パーソナルゲノムデータを含めた医療ビッグデータを活用した医療が米国を中心として進み始めている。データ量が指数的に増大していく中で、アルゴリズムを確立して、膨大なデータの中から意味のある関係を捉えてくるという作業が、困難を増している。そうした中で、患者の様々な種類の膨大なデータを短時間に分析して、診断や治療、予後判断を行う際、さらには新たな治療法（疾患メカニズムや創薬ターゲットを含む）の発見や研究に対して、大きな支え手となってきているのが、ディープラーニングにより機能が高まったAI（人工知能）である。

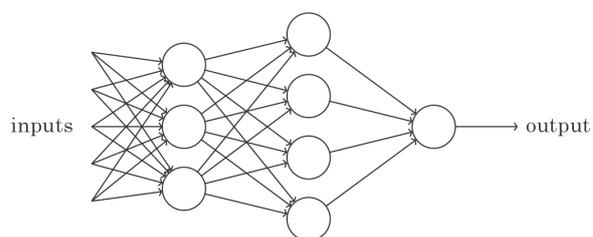
## ディープラーニング

ディープラーニングは日本語では深層学習と訳され、AIによる相関・層別分析やパターン認識、質疑に対する判断を高めるために実施されるコンピュータの学習アルゴリズムの一つである。例えば、AIとして有名なIBMのWatson（IBMは、WatsonはAIではなくCognitive Computing System<sup>1)</sup>と定義）の初期モデルでは、ディープラーニングの手法を使い、何千枚、何万枚という猫の写真を画像として学習して、「猫」の画像認識ができるようになった。

このディープラーニングはニューラルネットワーク（neural network: NN）という脳機能にみられるいくつかの特性を計算機上のシミュレーションによって表現することを目指した数学モデルの一つであり、何層にも別れたニューロン（神経）に相当するコンピュータ回路によって各層で情報が付加される。この事前に学習した膨大な情報から、与えられた質問や命題に対して、あり得る解答の選択と重みづけして、最終の解答を判定するアルゴリズムが組み込まれている。さらに継時的に知識としての新たな情報や正解（専門家の判断など）を学習することにより、より正確な認識や判断を持つようになる。

ニューラルネットワークの概念を非常に単純化して言うと、inputsを細分化し、outputに至る情

図1 ニューラルネットワークの概念と多層パーセプトロン<sup>2)</sup>



※) 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、京都大学奥野教授の講演の中で紹介のあったAI創薬を題材にしてまとめたものである。

1) 次世代ITのキーワードはcognitive computing systemと言われている。cognitiveとは「経験的知識に基づく」、「認知の」といった意味で、cognitive computingはコンピュータが自ら学習し、考え、瞬時に膨大な情報源から大量データを分析して、判断ができるシステムのことである。この領域をリードしているのはIBMである。  
 2) 神経機能をモデル化したもの。入力層、中間層、出力層からなるユニット。  
<http://stonewashersjournal.com/wp-content/uploads/2015/03/15028-2.png>（参照：2016/2/1）

報の重みづけを調整（学習）することで正確な判断ができるようにしていくというものである（図1）。

Inputsの関連情報、判断材料を増やし、これを多層に重ねることで、outputの重みづけをより細かく実施し、正確性を上げることができるとされている。

初代ニューラルネットである単純パーセプトロン（2層構造）は線形分離のような単純な問題しか使えないという理由で1960年代に一端見放されたが、多層化し、コンピュータプロセッサの速度向上やビッグデータの活用などでデータ解析ツールとして復活している。階層を3層化以上に増やし、ロジスティック回帰分析の手法により、傾向などのパターンが導き出されるが、1990年代以降はロジスティック回帰分析を改良したサポートベクターマシン（SVM）<sup>3)</sup> という手法が使われている。これらの技術の進歩により、より高度で抽象的な概念が理解できるようになってきている。

1990年代の2度目のAIブームではインターネットを通じて入手できる大量の文書や音声・画像などのデータによって、コンピュータの機械学習を行い、画像認識や自然言語処理などの性能を高めることができた。これらの研究成果をIBMやアップルなどのIT企業が自社の技術・製品に取り込んで、1997年に当時のチェス世界チャンピオンに勝った「ディープブルー（IBM）」などが開発された。この技術が2011年の人気クイズ番組で人間の歴代チャンピオンを負かせたIBMのWatsonにつながる。

ニューラルネットワークは脳の神経回路を手本に汎用AIを目指して開発・改良されてきたが、従来は分析手法のプログラミングの本質である数学的な技術改良に終始していた。しかし近年は脳科

学の進歩（コンピュータショナル・ニューロサイエンス）により、脳機能研究の成果をニューラルネットワークの開発に応用しようという動きも盛んになってきている。この脳機能研究の導入が始まったのはまだこの10年程である。

カナダ・トロント大学のジェフリーヒルトン教授は21世紀に入りそれまで停滞していたニューラルネットワークにブレイクスルーをもたらした。そのひとつがGPU（グラフィックプロセッシングユニットと呼ばれる高速プロセッサ）の導入である。これにより処理速度が飛躍的にアップした。またスパースコーディング<sup>4)</sup>の考え方をニューラルネットワークの機械学習に適用することにより、脳科学の研究成果を数学で表現することに近づいた。

この領域は計算論的神経科学と表現され、その研究成果は数式で表現される。最近のニューラルネットワークにはこの研究成果が組み込まれるようになっており、マイクロソフトを始めとする企業で技術開発が進められ、2006年頃には実用化された。

この時期に新しく開発されたニューラルネットワークがディープ・ニューラルネットあるいは「ディープラーニング」と呼ばれている。名前の由来はニューラルネットワークの多層構造にあり、第1層から第N層へと順々に情報が伝達される際に、それぞれの層でそれに対する学習や理解が深まっていくというシステムになっているところにある。

ディープラーニングの最大の長所は特徴量（特徴ベクトル）<sup>5)</sup>を人間から教わることなく、システム自身が自力で発見することである。この能力が現在のAIブームの理由である。この特徴量の把握をするという能力は、実際に人間の脳の視覚野

3) 最大マージン法とも呼ばれる、2つの集合体の分離線（境界線）と各々の集合体との距離（マージン）を最大化することによって、誤ったデータの分類を回避するための手法。この手法により、従来直線であった分離線は曲線も使え、より正確な分離が可能となった。

4) カリフォルニア大学オースホーゼン教授により提唱された脳の視覚野の研究から、段階的に対象物を認識しているという仮説に基づくコンピュータ処理のアルゴリズム

5) 問題の解決に必要な本質的な変数や特定の概念を特徴づける変数。特徴ベクトルともいう。従来この特徴量の発見はコンピュータプログラムでは難しく、人間が行いAIに教える必要があったが、ディープラーニングにより自動的に学習し、特徴量を発見することが可能となった。

が自然界の映像から特徴ベクトルを抜き出して、それが何なのかと判断する際のアルゴリズムに基づいていると言われている。

ディープラーニングの開発により AI の能力の向上が大きく評価されている。しかし現時点では一つの課題も提起されている。それはAIがディープラーニングにより、どうやってそれらの特徴量(変数)を選択してきたのか、そこに至るシステムの経路がシステム技術者にもまだ理解できていないということである。ただ、このディープラーニングによって特徴量を自己判断できることが、汎用的な AI 開発の可能性を高めたことは間違いない。<sup>6)</sup>

### ディープラーニングを用いた医療

ディープラーニングによる AI の判断に対して高い正確性が認識される中で、人間にはとても対応できない多種大量データからの「分析や判断」また「パターン認識」、「何かに気づく」という能力が、これからの医療の発展にも大きく貢献していくという期待が高まっている。

この判断の正確さを上げるためには、医療であれば、その医学情報やゲノム情報、過去の論文、専門家の判断など膨大なデータの読み込みが必要になってくる。様々なビッグデータを含めた膨大なデータから学習、理解をすることで、人間が気付かなかったパターンを捉え、特定の患者の疾患原因分析や診断、治療、予後予測を短時間で判断できるようになるだろうと考えられている。

ゲノム研究を重篤な疾患に対する臨床ソリューションに転換する取組みを進めているニューヨークゲノムセンター(The New York Genome Center: NYGC) は2014年3月19日にゲノム治療オプション選定に活用するテクノロジーパートナーとして、IBM を選定した<sup>7)</sup>。そのプロジェクトでゲノム研究専用デザインされた Watson の試作システムの検証が開始された。

ゲノム情報に基づいた治療を選択するに際して、臨床医は患者のパーソナルゲノム情報や診療データに対して、現在の最新のゲノム解読情報や療法といった膨大な医学情報との相関関係などを把握しなければならないが、現実的には物理的にも時間的にも全ての情報を網羅して最善の治療法を検討するには困難が伴う。このプロジェクトでは Watson を使うことにより、この判断を迅速化し、ゲノム解読や医療データ等のパターンを特定し、臨床医が患者に有効な治療を選択するための知見・判断を支援することが可能か、検証を進めている。

NYGC の持つゲノムや臨床に対する膨大なデータと専門的な知識に基づいてこの Watson ゲノムプロトタイプ改良を進めているが、既にこのプロトタイプは臨床医支援の実用レベルに入り、米国の先進医療を担う医療機関で導入、活用されている。導入された医療機関では、がん領域を中心に、パーソナルゲノムデータ等の医療データから患者の診断や治療、予防への支援システムによる医療実践が進められつつある。

日本においても、2015年7月から、東大医科学研究所で IBM Watson を導入して研究が始まっている<sup>8)</sup>。

昨年初めにオバマ大統領の一般教書演説により、米国では Precision medicine Initiative<sup>9)</sup> を進めていくことが述べられたが、この医療ビッグデータの活用による医療を進めるにあたって、ディープラーニングシステムや AI による支援は欠かせないものと認識されている。

### ディープラーニングを用いた創薬

ディープラーニングの活用による AI 創薬という新しい概念が米国のメディアを賑わせている。

パーセプトロンの中層を多層化させたディープラーニングにより、自動的に大量データの特徴や表現を判断することができ、観測データの本質

6) 小林雅一「AI の衝撃」講談社現代新書 (2015年3月)

7) <http://www-03.ibm.com/press/us/en/pressrelease/43444.wss> (参照: 2016/2/1)

8) <http://www-03.ibm.com/press/jp/ja/pressrelease/48379.wss> (参照: 2016/2/1)

9) 医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.45 (2015年7月)

的な情報の抽出へつながると考えられている。つまり、相互の関係が十分に知られていない生命現象の分子の動きとフェノタイプの発現の関係の解明等につながる可能性が期待されている。

例えば、ベイラー医科大学とIBMによる探索研究への Watson の活用事例がある。がん関連タンパク質である p53の活性化と不活性化を導くタンパク質を予測するために、Watson に科学論文を学習させ、p53に関する 7 万の科学論文の自動分析を実施した。Watson は p53 を修飾する新たな関連タンパク質を 6 つ、数週間で特定することができた。従来のベイラー大学の探索研究では、新たな疾患関連タンパク質の発見は年に 1 つ程度であったことから、AI 創薬による発見のスピードと質の高さに期待が膨らんでいる。

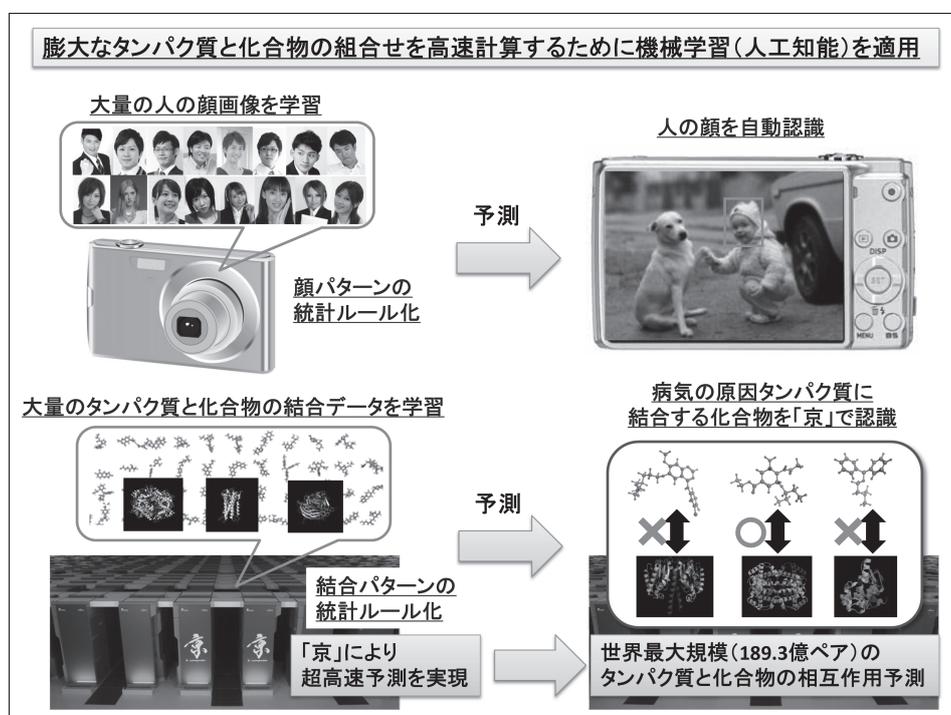
また、薬物やその他の治療法の開発と評価に使用された臨床試験の結果を詳述する科学論文を Watson に学習させたり、毒性情報を Watson に解釈、抽出、理解させて、既存薬の別の適応症の候補を絞る際に研究者の意思決定の支援に用いるな

ど、製薬各社が Watson の活用を発表しており、創薬の現場での活用も開始されている<sup>10)</sup>。

日本では、京大奥野教授を中心に製薬企業 20 数社がコンソーシアムを作り、ディープラーニングによるドラッグデザインが実施されている。コンソーシアムでは、スーパーコンピュータによる計算速度の向上と機械学習の手法を取り入れて、正確性が著しく向上し、かつ短時間判定ができるバーチャルスクリーニング手法として Chemical Genomics-Based Virtual Screening 法 (CGBVS 法) を開発している (図 2)。更に、機械学習による最適化をコンピュータ自らがデザインする「De novo ドラッグデザインシステム」により、標的タンパク質名を指定しただけで、活性化化合物の化学構造を自動的に生成する AI の開発も行っている。

他にも、ディープラーニングの手法を用いて、ゲノムシーケンスからエピゲノムを予測するシステムなどの応用例が報告されており、近い将来にディープラーニング技術が創薬標的の特定に活用されることが期待される。

図 2 AI 創薬の一例：「Chemical Genomics-Based Virtual Screening 法 (CGBVS 法)」



(京大奥野教授より提供)

10) <http://www-03.ibm.com/press/us/en/pressrelease/44697.wss> (参照：2016/2/1)

## これからの AI の発展への期待

ニューロンレベルの研究の成果を示す最先端の技術はニューロモーフィックチップと呼ばれる特殊なコンピュータプロセッサである。このチップはディープラーニングのような多層ニューラルネットワークをシリコンウエハー（半導体）上の集積回路として実現したもので、従来のソフトウェアとしての対応からシナプス荷重の物理的変化の対応にまで生体のニューロンに近づけた現在の最先端技術である。2014年に米 IBM が開発した「TrueNorth」と呼ばれるプロセッサが史上初となるニューロモーフィックチップの試作機であり、数年以内に実用化される見通しである。また、ベンチャー企業により種々の次世代チップ（ハードウェア）が開発されつつある<sup>11)</sup>。

AI の進化のスピードは今後一段と加速すると考えられている。AI 研究に脳科学の成果の連携が行われ、EU では2013年に全脳シミュレーション計画「ヒューマン・ブレイン・プロジェクト」がスタートした。これは10年間で総額12億ユーロ（約1,600億円）の予算を投じ、欧州全域130以上の研究機関が参加するものである。また米国においてもこのプロジェクトにならって、同年に「ブレイン・イニシアチブ」という大型プロジェクトをオバマ大統領が承認し、2014年度から10年計画で総額30億ドル（約3,600億円）の予算を使って人間の脳機能の解明を進めている。これらの大型プロジェクトは脳神経疾患の原因究明、治療法の確立という目的もあるが、AI の研究開発などの産業面の応用も視野に入っている。

一方、日本においても2014年度に「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」が文部科学省予算で立ち上げられているが、10年計画の初年度予算は30億円といった規模に留まっている。

現在、健康医療や医学分野の AI 活用については、国際的にはIBMの先行が目につく。ディープラーニングの活用を繰り返すことにより、プロトタイプから実践の情報や専門家の判断などリアルワールドの新たな情報も取りこみ、さらに先端医療現場のネットワークにより確度の高い情報を継続的に増やすことにより、既に実地医療で活用できるまでに改良が進んできている。

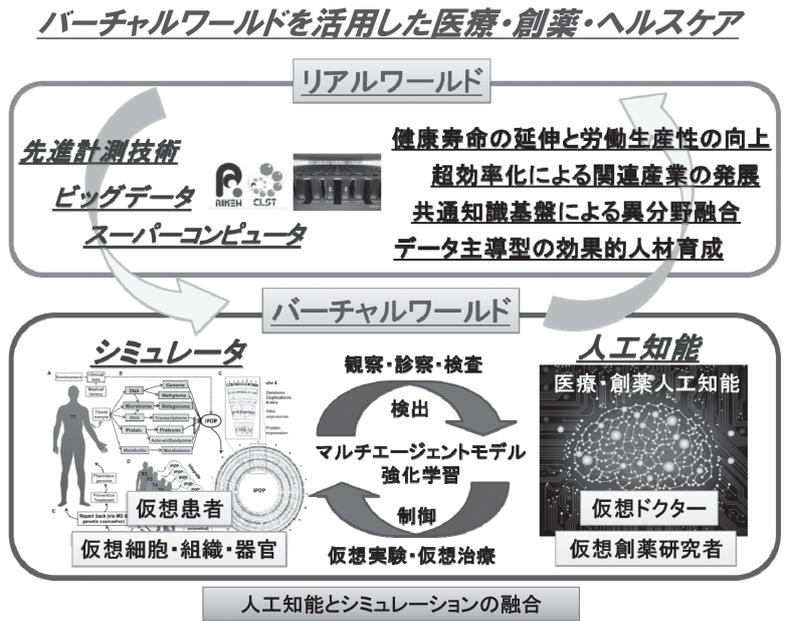
日本の AI に対する研究は医療分野においては少し出遅れているが、画像認識や車の自動運転、将棋ソフトなどの分野では世界最先端の技術レベルにある。日本の IT 産業も医療健康分野の AI への本格参入を始めようとしているところであり、日本オリジンの医療 AI の研究進展についても期待がかかる。

例えば世界最先端を走るスーパーコンピュータ「京」などを使った仮想患者のシミュレーションを AI の学習データとして取り込み、シミュレーションの中で予測の判断をするといった AI システムを構築することも、グローバルな医療 AI 開発競争の中で日本が勝つ一つのポイントとなるかもしれない。

AI に期待する機能、特長は、非常に膨大な知識から、ヒトが関係を全く意図しないことに対しても、ある情報を介して関係性やパターン分析を計算機上で自動的にやってくれることである。しかしながら、情報が無い事象に対しては AI は予測を行うことができない。未知の事象の予測をするためには、リアルワールドのデータからシミュレーションモデルを作成し、そのバーチャルワールド内で AI を活用することで予測を行うという手法が考えられる。さらにシミュレーションモデルをリアルデータ等で改良し続けることにより、バーチャルワールドをリアルワールドに近づけていけば、その精度を上げていくことができる（図3）。

11) ニューロモーフィックチップの次世代技術として、米クアルコム社はスパイキングニュートラネットの開発を進める。これは脳内の神経細胞が発する活動電位（スパイク）までも人工的に再現しようとする生体ニューロンを模倣した究極のコンピュータプロセッサである。

図3 AIとシミュレーションの融合によるバーチャルワールドの活用



(京大奥野教授より提供)

AIのアルゴリズムは原理的にはシンプルなものであり、それを開発するフェーズは終わっている。今後は、膨大な関連情報を収集しながら、様々なアプリケーションを活用していくフェーズに入ってくる。

この分野には欧米も国家規模での取り組みを進めているが、予算規模に劣る日本が世界と伍していくには、実用的なAIの研究開発を狙い、医療関係者や関連産業等の垣根を取り払った国家レベルの研究開発連携を進めていく必要性を感じる。医療現場や関連研究での実用化を視野に、効率的な連携プロジェクトや医療実装での研究開発を進

めて、実用技術開発の時間短縮を図ることが望まれる。

製薬産業においても、医療健康領域のビッグデータへの関心は高いが、AIの適用により、その活用の期待はさらに大きく膨らむ。例えば、生体分子間の新たな関係性の発見による新規創薬標的の創出や、薬剤の新規適応疾患の探索、さらにはタンパク質のゆらぎなど分子レベルの事象に対するドラッグデザインの最適化等にもAI適応の可能性が考えられる。業界に大きく影響する動きとして、今後、IT企業との連携など活動視野を広げていく必要がある。

## 欧州のBig Data for Better Outcomes

医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 雅

医療ビッグデータを用いた医療の最適化・効率化に向けて、各国の取り組みが活発化している。米国の Precision Medicine Initiative<sup>1)</sup> だけでなく、英国においては、Genomics England<sup>2)</sup> と称して、10万人ゲノム計画が進行中である。また、2016年に入り、中国においても米国を上回る規模での Precision Medicine 推進計画が明らかとなった<sup>3)</sup>。

こうした医療環境の変化の中で、医薬品開発に対する産官学連携の取り組みが強化され、前回報告したように、米国においては、National Institutes of Health (NIH) により Accelerating Medicines Partnership (AMP)<sup>4)</sup> が立ち上げられた。本稿では、医療ビッグデータ活用について先行する欧州の取り組みとして、Innovative Medicine Initiative (IMI) 2のBig Data for Better Outcomes (BD4BO) について紹介する。

### Innovative Medicine Initiative (IMI)<sup>5) 6)</sup>

IMIはEUとEFPIA（欧州製薬団体連合会）の出資により設立された官民パートナーシップ (PPP)である。2008年から2013年を第一期 (IMI1) とし、2013年から第二期 (IMI2) が開始され、現在までに60以上のプロジェクトが立ち上げられている。50億ユーロの予算で7,000名を超える研究者

が、より安全で有効な医薬品開発の迅速化を目指して連携して取り組んでいる。

プログラム立ち上げの仕組みとしては、以下のとおりである。まず、EFPIA加盟会社で形成される企業コンソーシアムがIMIの研究方針に基づきトピックを選び、Call（募集）が行われる。次に、アカデミア、医療機関、規制当局、患者団体等から成る申請者コンソーシアムがプロジェクト案を応募し、独立した専門家による評価、順位づけにより申請者コンソーシアムが選択される。その後、企業コンソーシアムと共にプロジェクトコンソーシアムが形成され、二次提案を作成、独立の専門家と倫理委員会による評価を受けたのち、関係者間で契約を締結し、プロジェクトが開始される。

EFPIA 企業からトピックの提案ができる点、EFPIA企業は資金の提供ではなく、現物支給、労務や知財の提供である点など、企業が参画しやすい仕組みとなっている。

### Big Data for Better Outcomes (BD4BO)<sup>7)</sup>

IMI2において、ビッグデータを用いた健康成果の向上のためのBD4BO計画は、多様なデータソースから集まるビッグデータの活用により、医療の価値をベースに、成果により焦点を当て、欧州に

1) 医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.45 (2015年7月)

2) <http://www.genomicsengland.co.uk/> (参照: 2016/2/1)

3) <http://www.nature.com/news/china-embraces-precision-medicine-on-a-massive-scale-1.19108> (参照: 2016/2/1)

4) 医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.46 (2015年11月)

5) [http://www.efpia.jp/link/\(J\)%20Highlights2015%20\(Dec21\).pdf](http://www.efpia.jp/link/(J)%20Highlights2015%20(Dec21).pdf) (参照: 2016/2/1)

6) [http://www.jhsf.or.jp/paper/report/report\\_201405.pdf](http://www.jhsf.or.jp/paper/report/report_201405.pdf) (参照: 2016/2/1)

7) [http://www.imi.europa.eu/sites/default/files/uploads/documents/IMI2\\_CallDocs/C7\\_TOPICTEXTIMI2\\_CALL7\\_EN.pdf](http://www.imi.europa.eu/sites/default/files/uploads/documents/IMI2_CallDocs/C7_TOPICTEXTIMI2_CALL7_EN.pdf) (参照: 2016/2/1)

において、より高品質の医療システムを提供することを目指しており、今後本格化していくとみられる。成果指標の定義、高品質のデータを取り扱うためのプロトコルやツール、医療の改善のための分析と方法論、患者の関与を高めるためのソリューションなどが検討される共通プロジェクト（Coordination and Support Actions (CSA)、European Distributed Data Network (DDN)）と、対象疾患ごとの個別プロジェクト（Therapeutic Area (TA) projects）で構成される。

### 共通プロジェクト

プログラムを成功させるためには、戦略の整合性と一貫性を確保しつつ、医療システムの変換を可能とする新規事業やインセンティブモデルを定義づけするアプローチが必要である。質の高い成果を目指して、法律、倫理、データ保護、ステークホルダーの連携、支払いの持続可能性などの共通する専門分野についてはこれらを統合することにより、作業の重複を避けることが計画されている。CSA と DDN は、TA projects の共通部分をサポートし、補完するプロジェクトであり、知識・情報の中央データベースの検討、倫理やデータ保護に関するレビューおよびアドバイス、個人レベルデータ／知識の収集・分析・管理に関する共通基準の検討、異なる情報源からのデータ集積や共通データモデルの実装の支援が行われる予定である。

現在までに、Call7（第7回募集案件：2016年9月二次締切）でCSAが募集されている。DDNについては、今後募集される予定であり詳細は明らかになっていない<sup>8)</sup>。

### Coordination and Support Actions (CSA)

BD4BOの各プロジェクトで、大量の情報を取り扱いながら、成果の透明性とデータ保護を確保するためには、共通のサポートが必要となる。また、患者利益と研究目的のバランスを取りながら、個別化医療の進展のために、ヒトのサンプルや

データの取り扱いや患者同意取得のための書式形式等の統一の基準やガイダンスの検討が必要である。共通分野の統合により、主な成果として以下のことが期待されている。

- ① プロジェクトの一貫性や質の確保とプロジェクト間の相乗効果、結果の持続可能性の確保、IMI2内外の関連プロジェクトとの連携、EFPIAやIMI2戦略グループとの調整、等によるBD4BOのTA projectsの戦略的な推進
- ② 報告書、主要な結果、方法論（成果の定義と選択法、測定法、分析法）等の標準化による各プロジェクトの知見の統合と管理、および簡単にアクセスでき検索可能なりポジトリの作成
- ③ BD4BOの成果や知見の普及、ソーシャルメディアや教育活動を通じたプログラムの成果の推奨、官民がwin-winとなるソリューションの特定、等の各ステークホルダーの連携とコミュニケーションの促進
- ④ ヒトのサンプルやデータを取り扱うための基準やガイダンス

このプロジェクトは、Novartis、Bayer、Janssen、Eli & Lilly、Sanofi、Pfizer、MSD、Celgene、GSK、Heath IQ、Menarini、EFPIA、Servier、Boehringer、Intersystems、ABPI、Farma Industria、UCB、Novo Nordisk、Amgen、BMS、Biogen、Roche、Vifor Pharma、VFAが企業コンソーシアムとして参画する。355万ユーロ（現物支給）が企業コンソーシアムから、355万ユーロがIMI2から拠出される24カ月のプロジェクトである。

### 個別プロジェクト (TA projects)

対象疾患別の個別プロジェクト (TA projects) として、現在までに、Call6（第6回募集案件：2016年6月二次締切）でアルツハイマー病と血液がんが、Call7（第7回募集案件：2016年9月二次締切）

8) 2016年2月1日現在

で心血管疾患が募集されている。他のTA projects (Multiple Sclerosis (多発性硬化症) 等) については、今後募集される予定であるが詳細は明らかになっていない。

### アルツハイマー病 (ROADS : Real World Outcomes Across the Alzheimer's Disease (AD) Spectrum)

ROADSは、データ収集を最適化することで、ADに対するケアや予防を反映した評価がなされ、適切なケアや予防法の推奨ができるデータを生成することを目的としている。第一段階として、データ収集とデータベースの改善が行われる。

RCTs (Randomized Controlled Trials) によるAD研究においては、業務の効率化に焦点が当たり、AD関連の成果が社会的なケアシステムにどう組み込まれるべきかに焦点が当たることはまれであった。また、データ統合やEHR (Electric Health Records) からのデータ収集についても、試験デザインや関連するデータ収集の機会があるかどうか依存していた。

ステークホルダーのニーズは、ADに対するケアによる結果と有効性の関連を知ることであり、本プロジェクトはADの増大に社会として備えるために、製薬企業やアカデミア、規制当局等の各ステークホルダーが協力して、新しい治療法のためのデータシステムの構築を行う。

まず、現在の研究手法や健康関連データシステムが、ADの疾患理解をどう高めているか評価することが重要である。従って、ROADSにおいては、第一段階として現存のデータに基づいて適切なアウトカム指標を評価し、第二段階においてデータ収集していく際の参考とする。このプロセスを通して、臨床試験や観察研究の試験デザインが適切に評価され、医療システムにおける新しい治療法の評価が強化されることになる。

最終的な成果物については、今後の募集結果によって決定されるが、以下のような成果が期待されている。

- ① 患者と介護者の双方に関連するADの実世界における成果の定義

- ② 検索可能なデータベースのwebカタログ
- ③ 従来のRCTsのエンドポイントを超えたステークホルダーのデータニーズを反映する疾患経過や有効性研究に使うことのできるデータソースの統合についての適正な評価
- ④ HTA (Health Technology Assessment) ガイドラインに沿った新しい電子機器によるエンドポイント測定(ウェアラブルデバイス等)や複数のデータソースの統合戦略
- ⑤ モバイルヘルスアプリケーションなどのデジタル機器が患者ケアを改善するための役割を果たす方法
- ⑥ 費用対効果のモデリングを行うための末期のエンドポイントや関連する成果を不均一にする原因因子の定量化
- ⑦ 結果の比較を可能にするための現状の認知機能評価の変換アルゴリズム
- ⑧ 疾患初期の測定の変動から末期のエンドポイントを予測する統計関数

ROADSは、Novartis、Eli Lilly、Biogen、Roche、Janssen、Pfizer、MSD、GE Health Careが企業コンソーシアムとして参画し、400万ユーロ(現物支給)が企業コンソーシアムから、400万ユーロがIMI2から拠出される24カ月のプロジェクトである。

### 血液がん

血液がんに関わる医療ステークホルダーの多くは、希少な血液がんの病態について、標準的な成果指標を定義し、測定することの必要性を認識している。そのためには、異なるステークホルダーの連携が必要であり、成果指標の標準セットが定義されることで、治療法の選択を行う医師やリスクベネフィットを評価する当局等が、それを基に意思決定に用いることができるようになる。

選択された血液がんについて、測定する成果指標の定義やデータ収集方法の調整、データ集約と解析のためのプラットフォームの構築が目指される。期待される主な成果の詳細としては以下のとおりである。

- ① 選択された血液がんに対して測定すべき成果、臨床エンドポイント、QOL (Quality of Life) の標準セット
- ② 選択された血液がんに対して実施されるべき分子テストの標準セット
- ③ 各ステークホルダーが特定の用途(保険償還、承認、臨床価値評価、リスクベネフィット評価等)に用いるための異なる成果指標の関連性の調整
- ④ 目的に対応した EU 全体のデータソースの把握
- ⑤ 各データソース間のギャップや重複を特定するための現状のデータ収集方法の分析
- ⑥ データソース統合のためのデータキュレーションやデータ品質の評価に関する戦略
- ⑦ データ収集の品質、技術、管理基準の調整
- ⑧ 個々の目的(アンメットニーズの理解、治療による成果予測、合併症、医療経済性研究等)に応じて設計された各データセットのリポジトリを用いた調和のとれた大規模データセットの作成
- ⑨ 血液がんの画期的な治療のための健康成果評価の EU 全体のフレームワークの設立

このプロジェクトは、Novartis、Celgene、Bayer、Janssen、BMS、Menarini、Amgen といったが企業コンソーシアムとして参画し、2,000万ユーロ(現物支給)が企業コンソーシアムから、2,000万ユーロがIMI2から拠出される60カ月のプロジェクトである。

### 心血管疾患

本プロジェクトでは、心血管疾患のうち、心不全、心房細動および急性冠症候群の3疾患の患者における臨床転帰を改善するための高品質のデータ活用を目指す。そのために、リスク評価や診断、治療等の定量化が必要である。

最終的な成果物については、今後の募集結果によって決定されるが、以下のような成果が期待されている。

- ① 患者やケア提供者にとって意味のある標的疾患と成果指標のセットの定義
- ② 各ステークホルダーが異なる用途(保険償還、臨床価値評価、患者スクリーニング等)のために測定する成果指標の関連性の調整
- ③ 成果指標に関係する患者側の要因と関連するプロセス
- ④ 検索可能な Web ツール検討による成果の測定に必要なデータソースの特定
- ⑤ 他のIMIプロジェクトにおけるデータのアクセス権、所有権、品質、保護に関する管理フレームワークの検討結果の活用を含む成果データへのアクセス方法とデータ統合戦略
- ⑥ データキュレーション
- ⑦ アンメットニーズに対応するデータ収集のためのツール、プロセス、プロトコール
- ⑧ ゲノム、プロテオミクスによる特徴づけを含む生活習慣要因や高度なイメージングなど関連すると思われる新しいデータの収集
- ⑨ 分析手法の開発
  - ・登録データ、ケア提供者のデータ、患者データを用いた保護因子、リスクファクターの定量
  - ・薬の服薬頻度や切り替えによる影響
  - ・地域差
  - ・遺伝子やバイオマーカーの影響
  - ・遺伝子やタンパク質の特徴を基に処置の成果を予測する方法論の開発、疾患進行のモデリング
  - ・鉄欠乏などのリスクファクターの影響
  - ・糖尿病などの併発疾患の影響
- ⑩ ステークホルダーに承認されたガイダンス文書の作成

このプロジェクトは、Bayer、Vifor Pharma、Novartis、Servier、Somalogic とが企業コンソーシアムとして参画し、9,672,000ユーロ(現物支給)が企業コンソーシアムから、9,672,000ユーロがIMI2から拠出される60カ月のプロジェクトである。

おわりに

製薬企業が創薬研究を行う上で、臨床情報、臨床検体へのアクセスは極めて重要なものであると認識されている。日本における臨床情報や臨床検体を用いた創薬研究にはアカデミアとの連携が必須であり、製薬企業とアカデミアが win-win の関係構築をし、成果を上げていくことが求められている。こうした中、今年度、日本医療研究開発機構（AMED）により開始された「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」は、参画企業が必要とする前向き臨床研究を、公的資金を活用して実施できる新たな試みとなる。

米国の AMP や IMI のように欧米の産学連携コンソーシアムの特長は、製薬企業側がトピックを選択できるだけでなく、現物支給という形で資金以外でのリソース提供を行い、プロジェクトの進捗内容に関与しながら公的資金の活用ができ、将来的な実用化を早期から意識して産学以外のステークホルダー（規制当局、患者団体等）を当事者として巻き込んでいる点にある。「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」を契機として、日本における産学連携のよりよい形を探り、これに続く産学連携施策につなげてほしい。

また、医療ビッグデータの活用という点では、今回紹介した BD4BO は、個々の疾患に対応した複数の TA projects に横串を指す形で共通部分と

なる CSA や DDN を設定していることが特徴である。これにより、ビッグデータを取り扱うための情報保護、サンプルや情報の取り扱い、システム構築といった共通課題は、一元化して検討できることになり、個別プロジェクトは疾患ごとの課題に集中することができる。

日本における医療ビッグデータの活用に関する議論は、ゲノム医療推進協議会や次世代医療 ICT 基盤協議会などで進められてきたが、BD4BO のように、共通課題を総合的に検討しつつ、個別のプロジェクトも立ち上げ、具体的に利活用を進めながら課題解決を進めていくのは一つのやり方である。そうした意味では、「疾患克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト」が、日本におけるゲノムオミクスを含めた医療ビッグデータ活用プログラムとしての役割を担ってもいいのではないか。上記プロジェクトは今のところ、「医療ビッグデータ」よりも「ゲノム医療」の色合いが強いが、ICT を活用し、ゲノム情報のみならず、より詳細な臨床情報（電子カルテ等）を取り込むことで、医療現場での実用化に近づくはずである。また、「医療ビッグデータの活用」のような大きなテーマを動かしていくには、個別プロジェクトに集中できるよう、それらを総合的に統合していく部分での強いリーダーシップが必要であり、健康医療戦略推進本部やAMED（日本医療研究開発機構）にその役割を期待したい。

表1 BD4BO の各プロジェクト

プロジェクト	Coordination and Support Actions (CSA) for the Big Data for Better Outcomes programme	European Distributed Data Network (DDN)
期間	24か月	未発表
予算 (€:企業+IMI2)	355万 (現物支給) + 355万	未発表
参画企業	Novartis, Bayer, Janssen, Eli & Lilly, Sanofi, Pfizer, MSD, Celgene, GSK, Heath IQ, Menarini, EFPIA, Servier, Boehringer, Intersystems, ABPI, Farma Industria, UCB, Novo Nordisk, Amgen, BMS, Biogen, Roche, Vifor Pharma, VFA (25社)	
募集時期 (締切)	Call7 (2016年9月)	未発表

疾患	アルツハイマー病	血液がん	心血管疾患	多発性硬化症
プロジェクト名	Real World Outcomes Across the AD Spectrum (ROADS) to Better Care	Development of an outcomes-focused data platform to empower policy makers and clinicians to optimize care for patients with hematologic malignancies	Increase access and use of high quality data to improve clinical outcomes in heart failure, atrial fibrillation, and acute coronary syndrome patients	未発表
期間	24か月	60か月	60か月	未発表
予算 (€:企業+IMI2)	400万 (現物支給) + 400万	2,000万 (現物支給) + 2,000万	967万2千 (現物支給) + 967万2千	未発表
参画企業	Novartis, Eli Lilly, Biogen, Roche, Janssen, Pfizer, MSD, GE Health Care (8社)	Novartis, Celgene, Bayer, Janssen, BMS, Menarini, Amgen (7社)	Bayer, Vifor Pharma, Novartis, Servier, Somalogic (5社)	
募集時期 (締切)	Call6 (2016年6月)	Call6 (2016年6月)	Call7 (2016年9月)	未発表

# 政府による医療分野の研究開発の推進動向について

## ー各省連携プロジェクトの予算・進捗状況を参考としてー

医薬産業政策研究所 主任研究員 渋谷勝一

日本医療研究開発機構（以下、AMED）は国が定めた「医療分野研究開発推進計画」（以下、推進計画）に基づき、文部科学省、厚生労働省、経済産業省がそれぞれ主体となって取り組む9つの重点プロジェクト（以下、連携プロジェクト）を中心に、医療分野の研究開発およびその環境整備の実施、助成などの業務を行うことを目的としている。9つの連携プロジェクトとは、「オールジャパンでの医薬品創出」（以下、医薬品創出P（プロジェクト））、「オールジャパンでの医療機器開発」（同、医療機器開発P）、「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」（同、創出拠点P）、「再生医療の実現化ハイウェイ構想」（同、再生医療P）、「疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト」（同、ゲノム医療P）、「ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト」（同、がん研究P）、「脳とこころの健康大国実現プロジェクト」（同、精神・神経疾患研究P）、「新興・再興感染症制御プロジェクト」（同、新興・再興感染症P）、「難病克服プロジェクト」（同、難病P）である。

いずれも AMED が設立される前の2014年度から取り組みが開始されている。今回、2016年度の医療分野の研究開発関連予算の政府案が昨年末に示されたことを受け、今後のアカデミア発革新的医薬品と関連の深い医薬品創出Pを含む連携プロジェクトについて、2014年度から2016年度にかけて

配分された予算措置および2014年度の成果目標（KPI）の進捗状況を調査した。

関連する予算措置については、健康・医療戦略推進本部のホームページ<sup>1)</sup>並びに AMED のホームページ<sup>2)</sup>に掲載された医療分野の研究開発関連予算の資料をもとに調査を行った。

医療分野の研究開発予算の状況に加えて、連携プロジェクト毎の予算配分状況も把握した。

医療分野の研究開発予算については、総額を AMED 対象経費とインハウス研究機関経費に分けて、2013～2016年の年度毎の予算（2013～2015年は当初予算、2016年度は政府予算案）で示した。連携プロジェクトについては、各プロジェクト別に2014～2016年度毎の予算（AMED 対象経費）と2014年および2015年に配分された調整費<sup>3)</sup>を示した。

なお、医療分野の研究開発予算については2013年度の数字も示されているが、連携プロジェクト毎の予算は取り組み開始の2014年、2015年度の数字である。

連携プロジェクトの取り組み状況、KPI については、AMED 設立前の2014年度末時点の進捗状況が報告された健康・医療戦略推進本部決定資料（平成27年7月21日）の情報をもとにした。

### 予算措置について

2016年度予算の AMED 対象経費は1,265億円

1) URL : <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/siryou/index.html>

<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/tyousakai/dai9/sankou3.pdf>

2) URL : [http://www.amed.go.jp/aboutus/pressmeeting/?searched=%E8%AA%BF%E6%95%B4%E8%B2%BB&advsearch=oneword&highlight=ajaxSearch\\_highlight+ajaxSearch\\_highlight1](http://www.amed.go.jp/aboutus/pressmeeting/?searched=%E8%AA%BF%E6%95%B4%E8%B2%BB&advsearch=oneword&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1)

3) 医療分野の研究開発関連の調整費を指し、2014年度、2015年度はともに175億円が2回に分けて AMED に配分された。なお、2015年度は連携プロジェクト以外の取り組みにも33.2億円が配分されている。

図1 医療分野の研究開発予算の年次推移

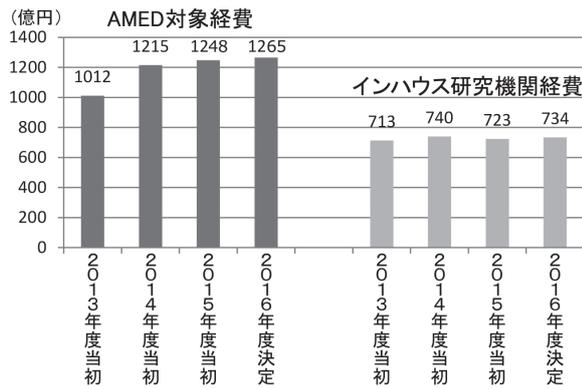


図2 医療分野の研究開発予算の対前年度増減率

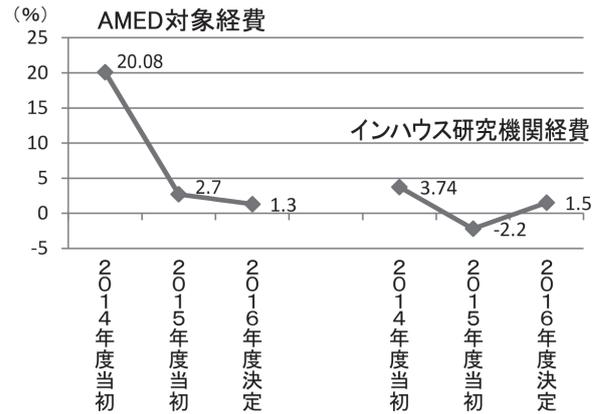


図3 各省連携プロジェクト毎のAMED対象経費

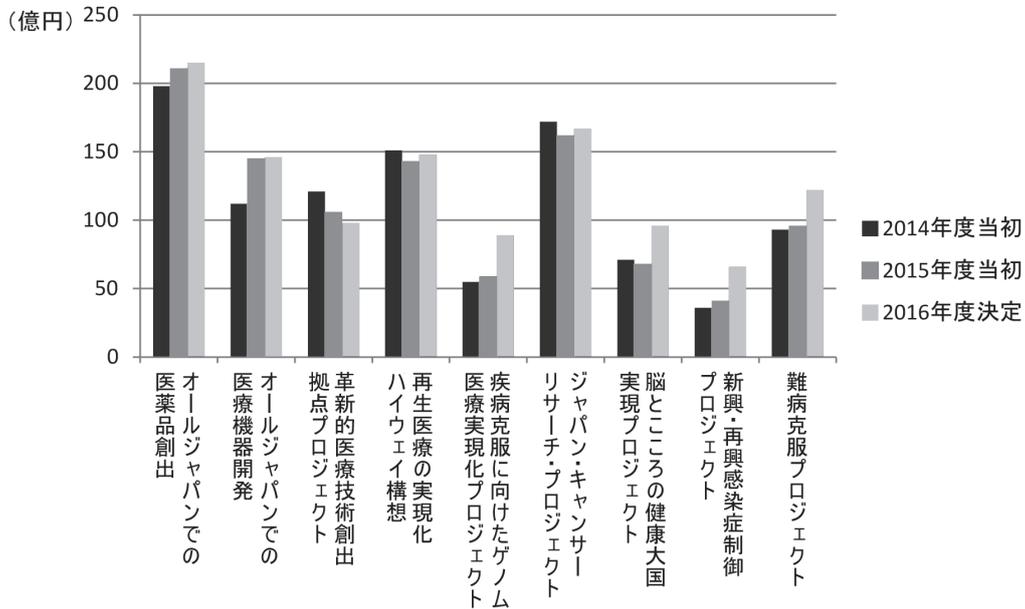
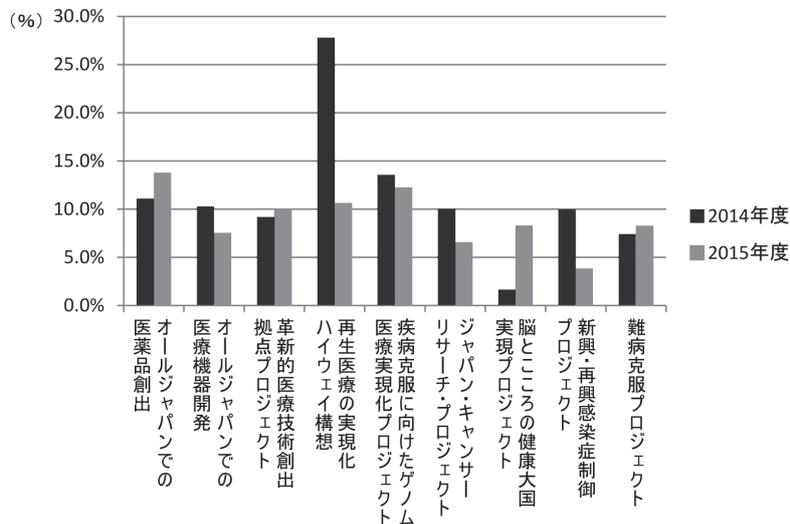


図4 各省連携プロジェクト毎に見た調整費（175億円）の配分割合



(2013年度比25.0%増)、インハウス研究機関関連経費は734億円(同2.9%増)となっている。それぞれの年次推移(図1)、対前年度の増減率(図2)を見てみると、AMED対象経費については、2014年度予算は前年より大幅に増額(203億円増、+20.08%)した後は、2015年度は33億円増(+2.7%)、2016年度は16億円増(+1.3%)と微増ながら増額を維持している。インハウス研究機関経費の方は、2014年度予算は前年より27億円(+3.74%)したものの、2015年度は16億円減(-2.2%)、2016年度は11億円増(+1.5%)と若干の増減がみられるが、伸び悩みの状況にある。

連携プロジェクトについては、図3に見るように、2014年度から2016年度にかけて、当初予算額ではいずれの年度も医薬品創出Pが最も多く、がん研究Pがそれに続いている。医療機器開発Pは2015年度の伸長が顕著であり、創出拠点Pは年々微減している様子が窺える。2016年度予算で大きく伸長しているのは、ゲノム医療P、精神・神経疾患研究P、新興・再興感染症P、難病Pである。

また、年度中に配分される調整費については、連携プロジェクト毎にいくら配分されたかを図4に示した。調整費は、研究開発の前倒し、研究開発内容の充実を図る、新規事業の開始、事業内新規研究課題の開始等に対応して、当該プロジェクトに配分するものである。年度途中での配分が効果的と判断されたプロジェクトや医療分野の研究開発環境の変化に速やかに対応すべきプロジェクトへの配分が中心になると考えられるが、2014年度の再生医療P、2015年度の医薬品創出P、ゲノム医療Pなどがそう見なされたプロジェクトであったということになるのか。

これらの予算配分推移、調整費の配分プロジェクトなどの状況から、健康・医療戦略として、政府が重点的に取組もうとするプロジェクトがどのようなものであったのか、その一端が窺える。

#### 連携プロジェクトのKPIについて

次に連携プロジェクトのKPIについて見てみたい。KPIをみると、9つのプロジェクトのうち、医薬品創出P、医療機器開発P、創出拠点P、再

生医療P、がん研究P、難病Pの推進計画には具体的な数値目標が記載されている。一方、具体的な数値目標が設定されていないプロジェクトもある。

数値目標が示されている連携プロジェクトについて、「2015年度までのKPI」及び「2020年度までのKPI」を抜き出し、表1にまとめた。なお、進捗率については、「医療分野研究開発推進計画 達成すべき成果目標(KPI)のフォローアップ(平成27年7月21日)」の「最新の数値」をもとに各KPIに対する割合として算出した。

「2015年度までのKPI」に対する各進捗率は、医薬品創出Pの「企業への導出(ライセンスアウト)」の0%(ただし、KPIの設定は「1件」)を除くと、いずれも30%以上の進捗を示しており、一応の成果に結びついていると見られる。AMEDが設立されてからの1年間でさらなる成果の積み上げが期待される。

「2020年頃までのKPI」については、プロジェクト間およびプロジェクト内でもKPI毎に進捗率にばらつきが見られ、今後の取り組み次第という側面が残る。KPI達成のための加速化策(より実効性を高めるような新規事業の立ち上げや現行事業における重点化の取組み等)の策定とそれに伴う適正な予算配分が必要となろう。

#### 医薬品創出プロジェクトの今後の取組み

9つの連携プロジェクトに共通した最終ゴールは医薬品、医療技術等の医療現場への普及、実用化とされている。製薬産業からすれば、医薬品創出のプロジェクトに大きな関心を寄せており、企業のニーズにマッチしたアカデミア発の革新的医薬品がいつ登場してくるのか、期待されている。

しかしながら、今回、連携プロジェクトの医薬品創出PにおけるKPIのうち、「企業への導出(ライセンスアウト)」について、AMED発足前の2014年度までの状況では0件であった。2016年1月末現在、AMEDのホームページには導出先候補企業を募集するテーマが1件掲載されているものの、まだ導出先企業が決まっていない。

ただ、こうした状況の下で、企業導出(ライセ

ンスアウト)の促進について、厚生労働省、AMEDから新しい施策として注目されるものが出されている。

その1つ目は、2016年度予算で医薬品分野および医療技術創出拠点の両取組みにおいて掲げられている「クリニカル・イノベーション・ネットワーク」である。これは国立高度専門医療研究センター等の疾患登録情報を活用し、医療法に基づく臨床研究中核病院を中心とした臨床研究・治験を推進する取組みであり、製薬業界も症例集積性の向上や臨床研究・治験の質の向上の面からも大いに期待している取組みである。

「クリニカル・イノベーション・ネットワーク」が構築され、症例登録情報を用いて効率的な治験が実施できる環境が整備されれば、治験実施可能性の観点で躊躇していた企業にとっては、導出候補のシーズへの興味が高まってくるかもしれない。この「クリニカル・イノベーション・ネットワーク」については、2016年度厚生労働省の予算案概要の説明資料<sup>4)</sup>に別紙を設けて当該事業に配分される予算の詳細(約31億円)が示されており、政府がこの事業を重要視している姿勢が見て取れる。

2つ目はAMEDが今年度から実施を検討している「産学官共同創薬研究プロジェクト」<sup>5)</sup>である。これは、前向き臨床研究等により得られる質の高い臨床情報が付随した臨床検体を用いた産学官連携による創薬研究を行うものとして、アカデミアグループと製薬企業によるコンソーシアムの構築を前提としている。AMEDの役割として、「プロジェクトの概要を情報提供した上で、アカデミアと製薬企業の双方の希望を踏まえたコンソーシアムの構築のため、アカデミアと製薬企業の本プロジェクトにおけるマッチングを支援」するとされている。ここで得られたアカデミアの研究成果は参画企業が導入の優先権を有し、企業が辞退した場合でも創薬支援ネットワークへの支援の可否

が検討され、他企業への導出への道が図られることになる。

現状において、アカデミア等の基礎研究の成果を実用化に結び付けるに当たっては、その受け取り手となる企業の事業環境や経営状態が大きく影響する。業界としては歓迎されるテーマであっても、企業個々で判断・評価することになった場合には、なかなか導入に踏み切れないものもあるように思われる。AMEDが導出先候補企業を募集中の案件でも、掲示されてから相応の期間が経過していることから、企業が速やかに導入を決断できない何らかの事由が存在するようにも見受けられる。その背景には、導出を目的にアカデミアから企業に提示される研究成果についても、アカデミアと企業との間に意見・意向の相違があり、マッチングが難しい場合が少なからずあると言われている。

「産学官共同創薬研究プロジェクト」ではAMEDからの研究費のみならず、参画企業も一定の研究費を拠出することにより、企業ニーズ(参画企業が研究開発を行いたい疾患領域や必要とされる臨床情報等のニーズ)を踏まえて、アカデミアが研究を実施するとされているが、ここで重要なのが、前述のAMEDのマッチング支援である。AMEDの仲介により、意思疎通の取れた良好な関係を両者で築くことで、アカデミアと企業との間で研究成果の早期共有化が図られ、企業への導出に貢献できるよう、一層の期待を寄せたい。

また、この取組みは、2014年6月に厚生労働省が公表した「先駆けパッケージ戦略」の「官民共同による医薬品開発等の促進」の項に記載されている、日本の医薬品開発のボトルネック解消に対応するための集中的な研究推進体制に繋がる施策になると思われる、政府としても従前より重要視しているプロジェクトだと考える。しかしながら、このプロジェクトを実施する創薬基盤推進研究事業についての予算措置を見ると、2015年から2016

4) 「平成28年度医薬関係予算案の概要」(厚生労働省、URL:<http://www.mhlw.go.jp/wp/yosan/yosan/16syokanyosan/dl/gaiyo-04.pdf>)

5) AMED ホームページ (URL : [http://www.amed.go.jp/content/files/jp/info/010120150818\\_annai.pdf](http://www.amed.go.jp/content/files/jp/info/010120150818_annai.pdf))

年への増額は見られず（両年とも23.8億円程度）、2015年度中の調整費も配分されていない模様である。予算増額だけが事業の推進に繋がるとは思わないが、本スキームはこれまでにない新しい研究のあり方を提示しているように見受けられる。それ故、今後、一つでも多くの企業導出を成功事例として積み重ねることが必要であり、また、そのために、研究費増額の要望が生じた場合等は、当該事業内での予算配分調整や2016年度の調整費の充当なども必要とされるのではないかと。

最後に、これら2つの注目している施策・事業以外にもアカデミア発の研究成果の実用化促進のために有効と思われる取組みを紹介する。

ひとつはベンチャー支援の取組みである。2015年12月に厚生労働省が「医療のイノベーションを担うベンチャー企業の振興に関する懇談会」を開催し、「ベンチャーのエコシステム」を提案した。これは、アカデミア等で発見された優れたシーズの実用化に向けて、ベンチャーの育成が必要とされるというもので、これまでの厚生労働省主導の研究開発推進・支援の対象に表立っては登場していなかったように見える医療系ベンチャーに注目し、それらを支援・育成する好循環を確立していこうとする方策の議論が始まった。

この議論がまとめられた際には、方策に応じた予算措置が図られると予想され、やがては米国でみられるようにベンチャーが不可欠となる研究開発環境が出来上がるかもしれない。こういった実用化に向けた選択肢が増えることは、大いに歓迎すべきものと思われる。

2つ目は、業界とAMEDとの情報共有の場の有効活用を図る取組みである。日本製薬工業協会（以下、製薬協（JPMA））とAMEDとの連携を強化する目的で、2015年6月に双方に「リエゾンオフィス」が設置され、緊密な連携を推進するため、情報共有・協議の場としての「JPMA-AMED 会議」を開催している。同会議では、医薬品の研究開発において、波及効果が高く、優先性の高い課題を設定して各種施策を実行するとされている。この会議で議論され、生み出される施策については、アカデミアと企業との有益なマッチングの方策等をも包含すべきと考え、実効性を伴うよう迅速・適正に具現化されなければならない。より多くの革新的新薬が生み出すという成果を得るためには、「JPMA-AMED 会議」のような官民の交渉の場を最大限有効活用し、柔軟、迅速な運営をする仕組みを取り入れ、目標達成に至るまでの課題の早期解決を図ることが是非とも必要と考える。

表1 連携プロジェクトにおける数値化されている KPI とその進捗率

連携プロジェクト		最新の数値(括弧記載のないものは2015年3月31日時点)	進捗率
オールジャパンでの医薬品創出			
2015年度までの KPI	・相談・シーズ評価	400件	287件 72%
	・有望シーズへの創業支援	40件	25件 63%
	・企業への導出(ライセンスアウト)	1件	0件 0%
2020年頃までの KPI	・相談・シーズ評価	1,500件	287件 19%
	・有望シーズへの創業支援	200件	25件 13%
	・企業への導出(ライセンスアウト)	5件	0件 0%
	・創業ターゲットの同定	10件	2件 (2014年7月~2015年3月の実績) 20%
オールジャパンでの医療機器開発			
2015年度までの KPI	・医療機器開発・実用化促進のためのガイドラインを新たに10本策定		6本 (2014年3月31日時点) 60%
	・国内医療機器市場規模の拡大 (2011年2.4兆円→2.7兆円)		2.68兆円 (2013年) 99%
2020年頃までの KPI *	・医療機器の輸出額を倍増 (2011年約5千億円→約1兆円)		5.3千億円 (2013年) 53%
	・国内医療機器市場規模の拡大	3.2兆円	2.68兆円 (2013年) 84%
革新的医療技術創出拠点プロジェクト			
2015年度までの KPI	・医師主導治験届出数	年間21件	8 (2014年4~7月の実績) 38%
	・First in Human (FIH) 試験(企業治験含む)	年間26件	11 (2014年4~7月の実績) 42%
2020年頃までの KPI	・医師主導治験届出数	年間40件	8 (2014年4~7月の実績) 20%
	・First in Human (FIH) 試験(企業治験含む)	年間40件	11 (2014年4~7月の実績) 28%
再生医療の実現化ハイウェイ構想			
2015年度までの KPI	・ヒト幹細胞等を用いた研究の臨床研究又は治験への移行数	約10件(例:加齢黄斑変性、角膜炎、膝半月板損傷、骨・軟骨再建、血液疾患)	7件 70%
2020年頃までの KPI	・臨床研究又は治験に移行する対象疾患の拡大	約15件	7件 47%
ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト			
2015年度までの KPI	・新規抗がん剤の有望シーズを10種取得		4件 40%
	・早期診断バイオマーカー及び免疫治療予測マーカーを5種取得		2件 40%
	・がんによる死亡率を20%減少(2005年の75歳未満の年齢調整死亡率に比べて2015年に20%減少させる)		人口10万対92.4(H17)→80.1(H25) 13%の減少
2020年頃までの KPI	・5年以内に日本発の革新的ながん治療薬の創出に向けた10種類以上の治験への導出		3件 30%
	・小児がん、難治性がん、希少がん等に関して、未承認薬・適応外薬を含む治療薬の実用化に向けた6種類以上の治験への導出		3件 50%
	・小児がん、希少がん等の治療薬に関して1種類以上の薬事承認・効能追加		0件 0%
	・小児・高齢者のがん、希少がんに対する標準治療の確立(3件以上のガイドラインを作成)		0件 0%
難病克服プロジェクト			
2015年度までの KPI	・薬事承認を目指した新たな治験導出件数7件以上の達成(重症肺高血圧症、クロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病等)		14 200%
2020年頃までの KPI	・新規薬剤の薬事承認や既存薬剤の適応拡大を11件以上達成(筋萎縮性側索硬化症(ALS)、遠位型ミオパチーなど)		1 9%

\* 「5種類以上の革新的医療機器の実用化」の KPI が設定されているが、「最新の数値」が数値にて示されていないため、割愛した。

## 日本の感染症予防ワクチンについて

医薬産業政策研究所 統括研究員 村上直人

人類史上、感染症は生命を左右する脅威であった。ジェンナーやパスツールらによるワクチンの開発や、ペニシリン発見に象徴される抗菌薬開発の長年にわたる進展により、先進諸国を中心に一般に知られる多くの感染症が予防あるいは治療可能となった。その後、現代のペストと恐れられたエイズ（HIV感染症）もほぼ制御可能となり、また、最近では長らく治療が困難であったC型肝炎に対して著効を示す抗ウイルス薬が開発され、患者に福音がもたらされたことは記憶に新しい。

その一方で、エボラ出血熱に代表されるような、かつてはごく限られた地域で限局的に流行するにとどまっておらず、重篤な症状を示すものの治療法が確立していない感染症が、世界規模でボーダレスに人が行き来する中、それに伴って原因微生物が地域、国境を越え、多くの国の人にとって新しい感染症（新興感染症）として広範に流行するリスクのあることが認識されている。加えて、有効であるはずの抗微生物薬に対し抵抗力を示す耐性病原微生物の中で、既存の複数の薬剤でもコントロール不可能なもの（多剤耐性微生物）が少なからず存在し、それらによる感染症が今後生命を脅かす疾患となり得ることに対して、世界的に危機感が共有されている。

多剤耐性微生物出現の事実、感染症発症後の抗微生物薬による治療にも限界があることを示しており、原因微生物の特性によらず感染症全般に対して、原因微生物との接触の段階や接触後体内で感染症として成立し発症するまでの過程で原因微生物を体内から排除する、予防的な医療行為は理想的な対処方法である。その一つが原因微生物

に対するワクチン接種である。

### 感染症予防対策としてのワクチン

感染症予防ワクチンの接種に関しては、伝播性や致死性が高く、根絶を目標とすべき感染症や乳幼児を中心に死亡や後遺症リスクの高い感染症を制御するためのワクチン接種を、国の保健対策の一つとして多くの国が実施している。このような感染症対策は、WHO（世界保健機構）のワクチン接種に関する推奨を踏まえ、国毎に独自のプログラムに基づいて、全国民に対して生涯を通じて受けるべきワクチン接種を義務付ける、あるいは強い接種勧奨と公的負担による費用の償還を行うことで実施されている（以下、定期接種）。

本邦では、予防接種法の下、図1の通り、接種すべきワクチンの種類とそのスケジュール（接種すべき月齢、年齢）などが定められている（図1の網掛け部に相当）。

### 他主要先進国における定期接種との比較

主要先進国として、アメリカ、イギリス、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、スイスを選び、日本とこれら7か国における定期接種スケジュールを比較した。

定期接種スケジュールに定められている接種年齢を誕生から3歳まで、3歳から18歳まで、18歳以上の3つの年齢層に分け、年齢層毎に接種することを義務化あるいは強く勧奨されているワクチンの種類数を比較したグラフを図2に示したが、国によって定期接種ワクチンの種類とその接種時期がまちまちであることがわかる。

図1 日本における定期接種スケジュール

	2か月	3か月	4か月	4.5か月	6か月	1歳	1.5-2歳	3歳	3歳1か月	4歳	5-6歳	9歳	11-12歳	13歳	65歳以上
Diphtheria		①		②	③		④						⑤		
Haemophilus influenzae	①	②	③			④									
Human Papilloma Virus														①, ②, ③	
Influenza															①
Japanese Encephalitis								①	②	③		④			
Measles						①					②				
Pertussis		①		②	③		④								
Pneumococcal	①	②	③			④									①
Polio		①		②	③		④								
Rubella						①					②				
Tetanus		①		②	③		④						⑤		
Tuberculosis						①									
Varicella						①	②								

(注：網掛け部は該当する接種ワクチンを示す、薄い網掛け部は現在積極的な接種勧奨の差し控え中)  
 出所：WHO/Global Health Observatory (GHO) data/WHO vaccine-preventable diseases：monitoring system. 2015 global summary<sup>1)</sup>をもとに医薬産業政策研究所にて作成

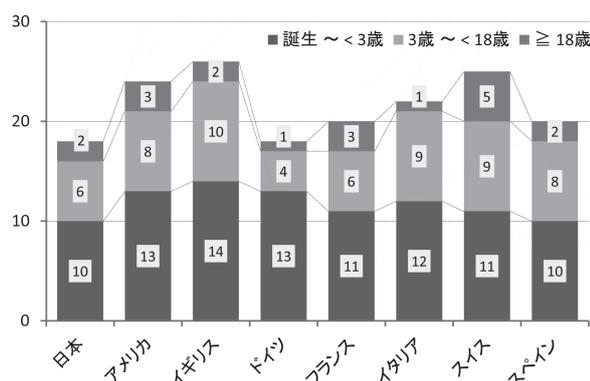
これは、各国において特有な地理、生活・衛生環境などに基づく感染リスクの判断やワクチンの効果と安全性のバランスに対する評価などの面での違いによるものと推察するが、検討の対象とした8か国中では、日本における定期接種ワクチンの種類は、ドイツと並んでもっとも少ない。特に誕生から18歳になるまでの間に接種すべきワクチ

ンの種類が少ないことに起因していることが図2より見て取れる。

定期接種として受けるワクチンの種類を比較すると、図3に示すように、8か国で接種される全種類のワクチン18種類のうちの9種類<sup>2)</sup>が8か国すべてで共通であった。残る9種のワクチンに関し、アメリカ、イギリス、スイスにおいて、ワクチンの種類は一部異なるが、6種類と最も多種のワクチン接種を行っている。

一方、日本は、日本でのみ定期接種の対象となっている日本脳炎を含む4種類と最も少ない国のひとつであった。特に、B型肝炎ワクチン、髄膜炎菌ワクチン、おたふくかぜワクチンについては、8か国中日本だけが定期接種を行っておらず、感染症リスクに対するワクチンによる予防対策の点で、他7か国とは行政の考え方に差があることが示唆されている。

図2 年齢層別定期接種ワクチンの種類数（国別比較）



(注：複数の年齢層で接種するワクチンがある)  
 出所：図1に同じ

### 感染症予防ワクチンの市場規模

今回実施した調査では<sup>3)</sup>、全世界において2014

1) [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary) (尚、本邦においては、小児を対象とする水痘ワクチンおよび65歳以上を対象とする肺炎球菌ワクチンの定期接種が、2014年10月より開始されたため追加している)  
 2) ポリオ、ジフテリア、破傷風、百日咳、麻疹、風疹、肺炎球菌、インフルエンザ菌、ヒトパピローマウイルス（日本ではヒトパピローマウイルスワクチンの接種は、2016年2月現在、積極的な接種勧奨の差し控え中となっている）  
 3) データベース Evaluate Pharma (Evaluate Ltd.) に基づいて調査、集計（以下同様）。尚、製品個々の年間売上高が小さい製品群のデータは含まれないため、ワクチン製品の市場規模が過小評価されている可能性がある。

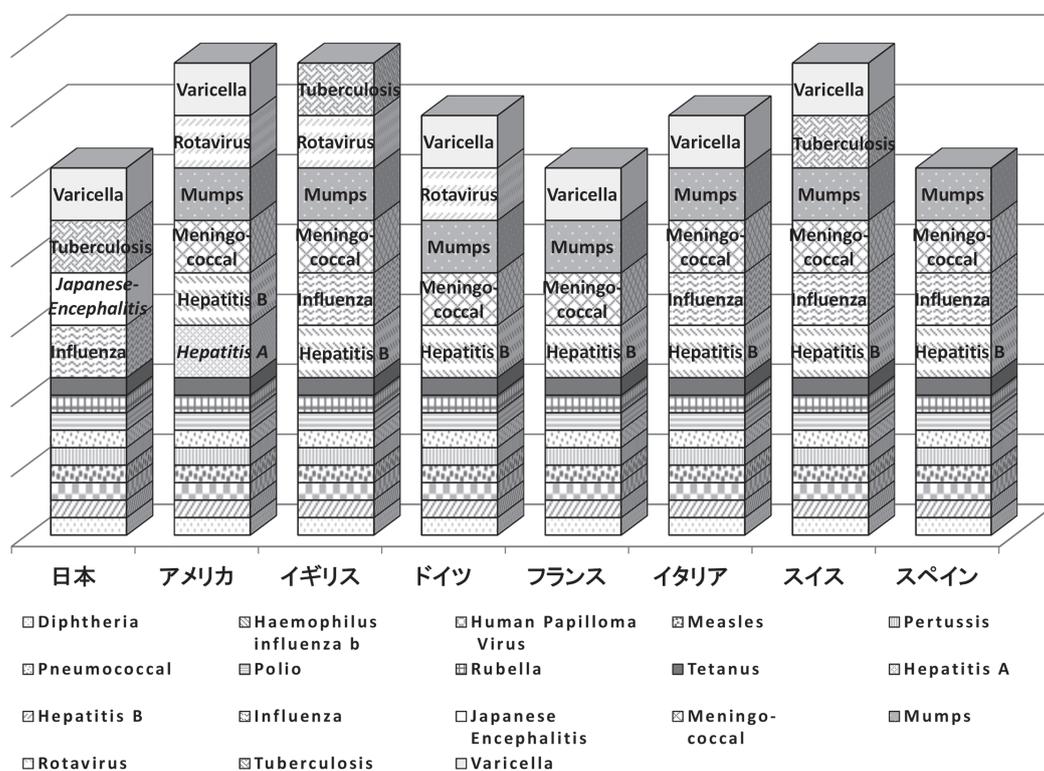
年1年間の売上が2百万米ドル以上の製品は、ブランド名ベースで66製品を数え、そのうち混合ワクチンは20製品であった。これらの売上の合計額は、約251億米ドルで、これは、2014年度における全世界での医療用医薬品市場に対して、約3%に相当する。

なお、厚生労働省が実施した薬事工業生産動態統計調査によると、日本国内におけるワクチン類の市場規模(生産及び輸入品合計;2013年)は1,260億円であった。

ところで、感染症予防ワクチンは、対象感染症毎に製造されるものだが、乳幼児期に多種類のワ

クチンが複数回接種されるため、被接種者や医療従事者の負担軽減などの目的で、ワクチン接種時期が同じ複数のワクチンを混合した混合ワクチンが製品として供給されている。表1に見られるように、本邦においては、麻しん・風しん混合ワクチン、3種混合(DTP<sup>4)</sup>)および4種混合(DTP+ポリオ)ワクチンの計3種類が承認を受けているにすぎず、おたふくかぜ・麻しん・風しん混合ワクチン(MMRワクチン)、5種混合ワクチン(DTP+2種)、6種混合ワクチン(DTP+3種)等が未承認であるなど、欧米主要国と比較して、この点でのギャップの存在が認められている。

図3 接種ワクチンの種類(国別比較)



(注:縦軸は、ワクチンの種類を単純に積み上げたもので、共通する9種については高さを低くしている)  
出所:図1に同じ

主要8か国における感染症予防ワクチン上市状況  
製品としての感染症予防ワクチンには、多くの医療用医薬品と同じように有効成分が同一で、複数の国において共通の製品名で販売されているケースがある一方、インフルエンザワクチンのよ

うに一般名は同じではあるが、実際に含有する有効成分が異なるために同一製品とはみなされず、異なる製品として異なるブランド名で複数販売されるケースもある。また、古くから販売されている製品もあり、そのため、複数の国で販売されて

4) ジフテリア、百日咳、破傷風

表1 主要8か国における主要感染症予防ワクチン製品群の年間売上規模

一般名	製品ブランド数	炭疽菌ワクチン	コレラチン ：病原大腸菌	ジフテリア・百日咳・破傷風ワクチン (DTP)	●DTP：ポリオ	DTP：B型肝炎	DTP：インフルエンザ	DTP：B型肝炎ワクチン	A型肝炎ワクチン	B型肝炎ワクチン	A型肝炎・B型肝炎	帯状疱疹ワクチン	インフルエンザ菌 b	インフルエンザ菌 b	肺炎球菌①	肺炎球菌②	肺炎球菌③	肺炎球菌	ロタウイルス	天然痘ワクチン	ダニ媒介性脳炎群	腸チフス菌ワクチン	水痘ワクチン	
Anthrax		1																						2
Cholera & ETEC			1																					
DTP				1	2	1	1																	
Hepatitis A																								
Hepatitis B																								
Herpes zoster																								
Hib																								
Human papilloma																								
Influenza																								
Japanese encephalitis																								
Measles																								
Meningococcal A																								
Meningococcal B																								
Meningococcal C																								
Meningococcal W-135																								
Meningococcal Y																								
Mumps																								
Pneumococcal																								
Polio																								
Rota																								
Rubella																								
Smallpox																								
Tick-borne encephalitis																								
Typhoid																								
Varicella																								
全世界売上高 (合計：\$25,082百万)		246	61	69	1,051	271	1,364	1,533	941	576	256	868	83	96	431	326	2	6,180	1,343	183	96	17	809	

(下線あり：細菌、下線なし：ウイルス、売上高は2014年(百万米ドル)、●を付した製品カテゴリーは、日本において承認済みの混合ワクチン)  
出所：Evaluate Pharma のデータをもとに医薬産業政策研究所にて作成

いる同一ワクチン製品を捕捉し、それらの上市時期を網羅的に比較することは、他の医療用医薬品ほど容易ではないことが分かった。

Evaluate Pharma のデータに基づいた調査の結果、今回対象とする8か国のうち、上市時期が確認できたのは上記66製品中の51製品であった。これら51製品を対象に、上市状況の確認と上市順位の比較を行った。表2に示すように、調査対象とした51製品の各国における上市状況にはばらつきが認められ、アメリカが36製品と最も多く、次いで日本の20製品であった。但し、これらのうち、アメリカでは13製品、日本では9製品についてそれぞれの他7か国での上市を確認できなかった。また、欧州各国においては、上市時期が確認でき

た製品数はすくなく、これら以外にも上市時期が明確でない上市済みワクチン製品があることを確認しており、その数は1～15製品と国により差がある。

51製品中、対象8か国のうち2か国以上の国で上市されている製品数と、これらのうちで上市順位が1位の製品数および最終上市となった製品数に注目すると、米国では、23製品中約7割にあたる16製品が上市順位1位となっており、新製品の研究開発をリードしていることが窺えた。

一方、日本では、11製品すべてについて最終上市国となっており、感染症予防ワクチン市場をグローバルで見た場合、新製品研究開発後進国であると言わざるを得ない状況であった。

表2 主要8か国における上市状況と順位比較

		日本	アメリカ	イギリス	フランス	ドイツ	イタリア	スペイン	スイス
51製品中の上市製品数		20	36	13	5	9	6	6	4
単独上市製品		9	13	2	0	0	1	1	0
複数国での上市製品数		11	23	11	5	9	5	5	4
上市順位	1位	0	16	3	0	3	2	0	1
	2位	5	5	6	1	4	1	1	1
	3位以降	6	2	2	4	2	2	4	2
	最終上市	11	6	2	2	2	1	1	1

出所：表1と同じ

#### おわりに

ワクチンによる感染症予防は、古くから世界中で広く実用化され、日本においても国家的な保健対策の一つとして進められ、相応の成果を挙げてきた典型的な予防医療である。しかし、90年代から2010年ころにかけて、海外では定期接種されているワクチンが日本では定期接種の対象とされていないという状況が続き、日本は海外主要先進国と比べて、ワクチンギャップがあることが認識されていた。

2014年3月に厚生労働大臣名で発出された「予防接種に関する基本的な計画」の中でもその点が言及され、国を挙げてワクチンギャップの解消などを目指すことが目標として示された。その後、

小児を対象とする水痘ワクチン、高齢者における肺炎球菌ワクチンの定期接種化が具体化され、また今秋には、B型肝炎ワクチンの定期接種化が決定するなど一定の改善が図られていることは国民にとって朗報である。とはいえ、今回改めて他の主要先進国と比較をしたところでは、ワクチンの種類（混合ワクチンを含む）や接種時期等に違いが認められ、海外では接種が受けられるが日本では接種を受けられないなどのギャップが認められており、その解消にはもう一段の政策的な努力の必要性が再認識された。

今年日本で開催されるG7サミットでは、国際保健分野における課題も含む国際感染症対策が議題のひとつとして議論されることになっており<sup>5)</sup>、

5) <http://www.mofa.go.jp/mofaj/files/000014804.pdf>

その成果に期待がかかるが、そういった動きと並行して、日本国内におけるワクチンによる感染症予防対策の充実も併せて図っておくべきではないか。

また、今回、日本国内単独上市製品数が相対的に多いことが確認できたが、これは自国民を自国製品で守るという保健政策の表れとして尊重すべきではあるが、諸外国と比べて同一製品の上市順位が低いことから、これまでの日本における新規感染症予防ワクチンの研究開発力が不十分であることも再認識された。その一因として、産業側が新規ワクチンの研究開発への投資を積極的に行なうインセンティブとなる、予防接種に関する施策や産業育成に繋がる明確なビジョンの提示といった国の働きかけが不十分であったことは否めない。

日本製薬工業協会（以下、製薬協）は、このほど策定した『製薬協 産業ビジョン2025』の中で、この先10年後の健康・医療に関する社会環境を見据えて、製薬協と製薬協各会員会社が、その期待される社会的役割を果たしてゆくために取り組むべき指針として5つのビジョンを掲げている。その一つが、「先進創薬で次世代医療を牽引する～P4 + 1 医療への貢献～」で<sup>6)</sup>、今後ビッグデータの利活用が進むことが期待される中、個人の診療データや遺伝子データと疫学データ等に基づき疾

病罹患リスク、医薬品の効果や安全性の予測が可能となり、高い罹患リスクを予測する因子を有する人に対する発症前治療やワクチン投与といった予防医療の適用範囲と有用性が大きく向上するとの予測を背景としている。

予防医療を通じた小児期の死亡率の最小化や、年齢層にかかわらず各種疾患に罹患するリスクの低減や発症予防を可能とする医療技術は、少子高齢化が進む本邦において、日本再興戦略の中で謳われている「国民の健康寿命の延伸」や、シニア層の人口比率の増加に伴う医療費増の抑制を実現するためにも重要な役割を担うと考えられる。

そこで、研究開発型製薬企業を会員会社として擁する製薬協が、産業ビジョン2025の具現化に向けたアクションプランのひとつとして新規感染症予防ワクチンの研究開発の促進に取り組むことは価値があるのではないかと。なお、新規抗菌薬の開発に向けた6学会<sup>7)</sup>提言(平成26年5月)の中でも触れられているように、製薬業界全体における感染症領域の研究開発活動が停滞している現実を踏まえ、アカデミア等との研究面でのコラボレーションを積極的に行うことが重要であり、AMEDが進める感染症研究国際展開戦略プログラムにおける診断、治療薬及びワクチン開発の基礎的研究との連動可能性を模索するべきであろう。

[参考]

炭疽菌	Anthrax	髄膜炎菌 C 型	Meningococcal C
コレラ・病原性大腸菌	Cholera & ETEC	髄膜炎菌 W-135型	Meningococcal W-135
ジフテリア・破傷風・百日咳	DTP (Diphtheria, Tetanus, Pertussis)	髄膜炎菌 Y 型	<u>Meningococcal Y</u>
A 型肝炎ウイルス	Hepatitis A	ムンプスウイルス	Mumps
B 型肝炎ウイルス	Hepatitis B	肺炎球菌	<u>Pneumococcal</u>
ヘルペスゾスターウイルス(帯状疱疹)	Herpes zoster	ポリオウイルス	Polio
インフルエンザ菌 B 型	<u>Hib (Haemophilus influenza b)</u>	ロタウイルス	Rota
ヒトパピローマウイルス	Human papilloma	風疹ウイルス	Rubella
インフルエンザウイルス	Influenza	天然痘ウイルス	Smallpox
日本脳炎ウイルス	Japanese encephalitis	ダニ媒介性脳炎群ウイルス	Tick-borne encephalitis
麻疹ウイルス	Measles	腸チフス菌	<u>Typhoid</u>
髄膜炎菌 A 型	<u>Meningococcal A</u>	ヴァリセラウイルス(水痘帯状疱疹)	Varicella
髄膜炎菌 B 型	<u>Meningococcal B</u>		

(下線なし：ウイルス、下線あり：細菌)

6) P4 医療とは、アメリカで提唱されている先進的医療である。P4 は「Predictive」、「Preventive」、「Personalized」、「Participatory」の略であり、予測的、予防的、個別化および参加型の医療を示す。個人の遺伝子情報およびバイオマーカーからの予測による予防的な医療介入、さらに、患者自身による情報の理解と医療への参加が提唱されている。(出典：日本製薬工業協会 製薬協産業ビジョン、P.7)

7) 日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会、日本細菌学会、日本薬学会

## 世界売上上位医薬品の創出企業および主販売企業の国籍 —2014年の動向—

医薬産業政策研究所 主任研究員 白神昇平

医薬産業政策研究所では、2013年の医薬品売上上位100品目について基本特許を調査し、発明が行われた時点での医薬品創出企業国籍を調査・報告した<sup>1)</sup>。2014年の医薬品市場は、2013年以降に上市された3つのC型肝炎治療薬がランクインするなど、100品目中に13品目の入替えが起こった変化の大きい年であった。この変化をより詳しく知るために、2013年に引き続き、2014年の世界売上上位医薬品100品目の企業国籍の動向を調査した。

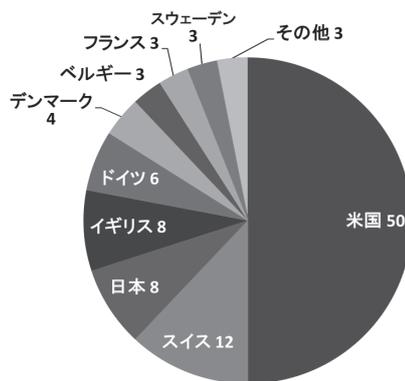
### 2014年売上上位100品目<sup>2)</sup>の概要

IMS World Review による2014年の医薬品市場は9,380億ドルで、医薬品売上上位100品目（以下、上位品目）の市場占有率は約32%である。また、今回の100位に該当する医薬品の年間売上高は約12億ドルとなっている。上位品目の薬効分類（ATC code Level 1）をみると、抗悪性腫瘍薬・免疫調節薬が27品目で最も多く、続いて全身用抗感染薬、神経系薬がそれぞれ17品目、12品目であった。今回新規に上位品目に含まれた13品目の内訳は、抗HIV薬やC型肝炎治療薬などの抗感染薬が6品目、抗悪性腫瘍薬・免疫調節薬が2品目となり、残りの5品目はそれぞれ異なった分類である。有効成分の技術分類では、低分子医薬品が67%、バイオ医薬品が33%となっており、2013年の調査（それぞれ66%、34%）とほぼ同様の結果となっている。

### 特許から見た医薬品創出企業の国籍別医薬品数

上位品目について、各医薬品における基本特許を調査し、発明が行われた時点での企業国籍別医薬品数を集計した結果を円グラフで示した（図1）。2013年の調査と比較して順位に大きな変化はなかったが、1位の米国が3品目増え、50品目となり、2位のスイスは15品目から12品目へと減少したため、米国との差がさらに広がっている。2013年と同様に日本はイギリスと並んで8品目の3位である。日本国籍企業が創出した医薬品の個別品目をみると2品目の入替えがあり、バイオ医薬品が新規に1品目含まれている。その他の国については、ベルギーとスウェーデンが1品目増加し、ともに3品目となる一方で、ドイツ、フランス、イスラエルは1品目ずつ減り、それぞれ6品目、

図1 医薬品創出企業の国籍別医薬品数



出所：©2016 IMS Health, World Review, LifeCycle, Cite-line, Thomson Innovation, Evaluate Pharma, Orange Book をもとに作成（複写・転載禁止）

1) 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07月）

2) IMS World Review 掲載リストのうち、同一成分やデバイス等5品目を除いた上位100品目を対象とした。

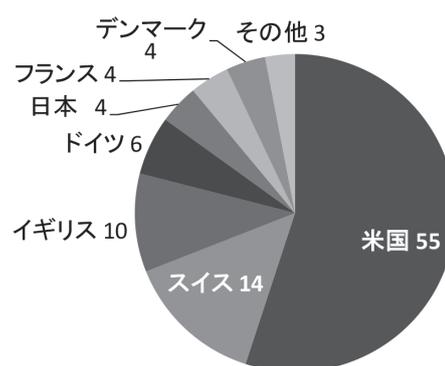
3品目、1品目となっている。

### 主販売企業の国籍別医薬品数

次に前回の政策研ニュースではとりあげなかった主販売企業国籍別<sup>3)</sup>の品目数を図2に示した。ここで言う主販売企業国籍とは、IMSのデータにおいて1製品を複数の企業が販売している場合、製品の販売額が最も多い企業の国籍とした。創出企業国籍と同様に米国が特に多く(55品目)、続いてスイス(14品目)の順である。3位はイギリス(10品目)であり、日本はドイツの6品目に続く4品目で、フランス、デンマークと並んで5位となっている。

日本が主販売企業国籍となっている品目についてみると、4品目はいずれも図1に示した8品目

図2 主販売企業の国籍別医薬品数



出所：©2016 IMS Health, World Reviewをもとに作成(複写・転載禁止)

中の自社創出品であり、外国籍企業が創出した医薬品を日本国籍企業が主販売企業となっている例はない。

3) 主販売企業国籍による分類は企業の合併等により企業国籍が変化することで同一製品でも調査年により国籍が異なる可能性があることに留意が必要である。

## 日米欧における希少疾病用医薬品の現状

—2010年～2015年—

医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 雅

医療ビッグデータ時代のゲノム医療への取り組みとして、希少疾患・難病、未診断疾患（診断することが非常に難しい疾患）等をターゲットとした医薬品開発が注目されている。日本医療研究開発機構（AMED）においても、未診断疾患イニシアチブ（IRUD：Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases）の立ち上げ、国際希少疾患研究コンソーシアム（IRDiRC：International Rare Diseases Research Consortium）への加盟、希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業（事前オーファン制度）等、各種の施策が矢継ぎ早に打たれている。

希少疾病用医薬品に対しては、以前から日米欧にオーファンドラッグ制度があり、それぞれオーファン指定の条件に違いはあるが、市場独占期間の設定や迅速承認制度など、希少疾病用医薬品開発の促進政策として定着してきている。政策研ニュースとして、希少疾病用医薬品については、2010年に報告<sup>1)</sup>しているが、最近の希少疾病用医薬品がどのようなになっているか、2010年以降に日米欧で承認された希少疾病用医薬品について分析を実施した。

### 希少疾病用医薬品の抽出・分析方法

日米欧の希少疾病用医薬品リスト<sup>2) 3) 4)</sup>を基に、

日米欧のいずれかでオーファン指定を受け、2010年から2015年に承認された医薬品を抽出した(216件)。これら216件の希少疾病用医薬品を対象とし、Pharmaprojectsのデータベースを用いて、対象疾患領域、医薬品の属性（モダリティ）、他疾患・他地域における開発／承認状況等を考察した。

### 希少疾病用医薬品の分析結果

#### 開発タイプ<sup>1)</sup>

開発タイプの分類は以前の報告に準じた(表1)。

表1 希少疾病用医薬品の開発タイプ

開発タイプⅠ	オーファン疾患で承認後、適応拡大
開発タイプⅡ	オーファン疾患でのみ承認
開発タイプⅢ	非オーファンで承認後、オーファン疾患へ適応拡大

今回対象とした216件の医薬品については、オーファン指定疾患で最初に承認され更なる効能拡大が図られている医薬品（開発タイプⅠ）が69件、オーファン指定効能のみを取得している医薬品（開発タイプⅡ）が85件と分類される。また、非オーファン疾患で承認後に、オーファン指定効能を取得した医薬品（開発タイプⅢ）62件が分類さ

1) 医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.31 (2010年10月)

2) 希少疾病用医薬品指定品目一覧表 [http://www.nibio.go.jp/part/promote/orphan\\_support/kisyoyiyaku-hy01.html](http://www.nibio.go.jp/part/promote/orphan_support/kisyoyiyaku-hy01.html) (参照：2016/2/1)

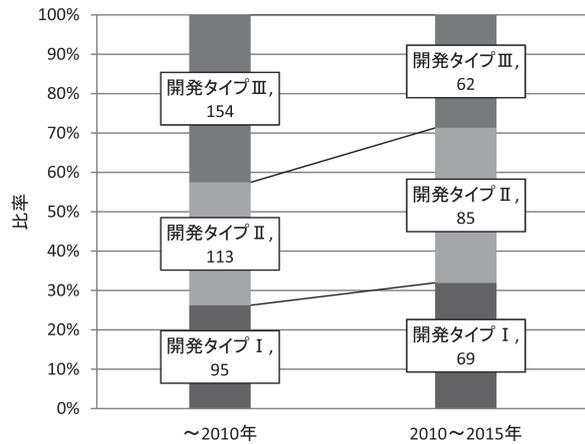
3) Search Orphan Drug Designations and Approvals <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/> (参照：2016/2/1)

4) List of medicinal products for rare diseases in Europe [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list\\_of\\_orphan\\_drugs\\_in\\_europe.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf) (参照：2016/2/1)

れる。

報告<sup>1)</sup>されている2010年までの医薬品の開発タイプと比較して、ここ5年間では、開発タイプⅢの比率が下がっている（図1）。これは、以前は、既に非オーファンとして上市されていた希少疾病用医薬品の多くが各極のオーファン指定制度整備に伴いオーファン指定を多く受けていたためであると思われる。

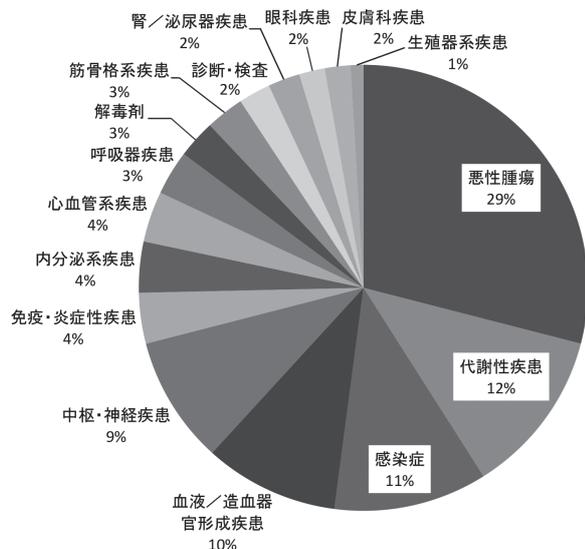
図1 希少疾病用医薬品の開発タイプの比率



対象疾患領域

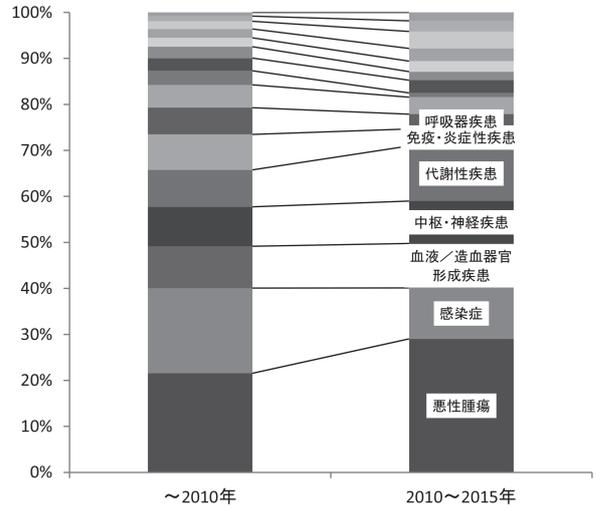
2010年から2015年に承認された希少疾病用医薬品の主要な対象疾患領域は悪性腫瘍である（図2）。

図2 希少疾病用医薬品（2010年~2015年）の対象疾患領域



2010年までに上市された医薬品群<sup>1)</sup>の対象疾患と比較すると感染症と免疫・炎症性疾患の比率が低く、悪性腫瘍と代謝性疾患の比率が高くなっていることがわかる（図3）。

図3 希少疾病用医薬品の対象疾患領域の比率

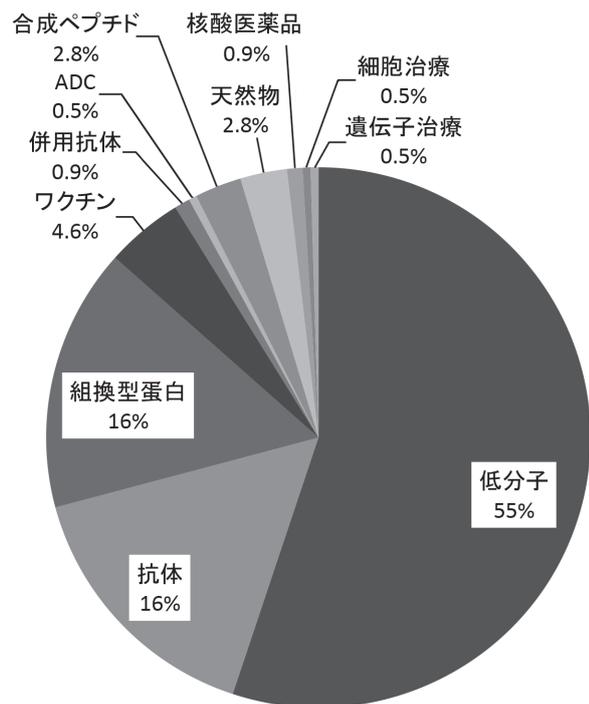


このうち、感染症については、HIVとHIVを背景とする感染症に対する治療薬の開発が一段落したことを反映していると考えられる。

また、代謝性疾患を対象とする希少疾病用医薬品では、多くが遺伝性代謝疾患を対象としており、ゴーシェ病、ムコ多糖症等、適応拡大が難しい開発タイプⅡが多い。こうした中でも希少疾病用医薬品の対象疾患領域となっていることは、代謝領域においてはオーファン疾患のみでの開発が、製薬企業の出口戦略の一つとして位置づけられている可能性が示唆される。

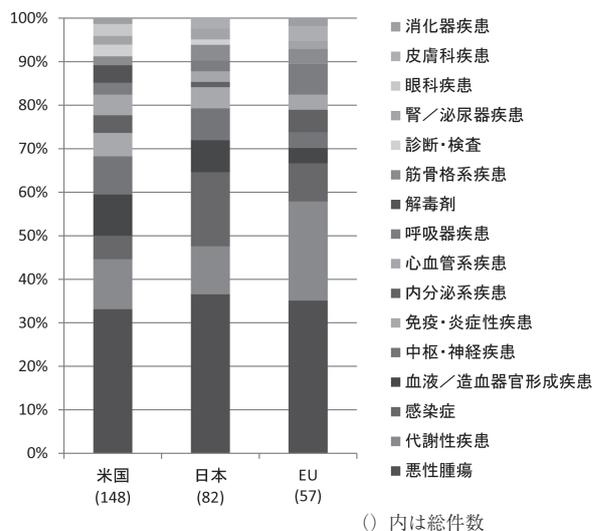
さらに、216件を医薬品の属性で分類すると、低分子が119件、蛋白製剤が71件（その内、抗体医薬品が34件、併用抗体2件、ADC1件）、合成ペプチドが6件、ワクチン10件、核酸医薬品2件、細胞治療1件、遺伝子治療1件となっている（図4）。

図4 希少疾病用医薬品（2010年～2015年）の医薬品属性



次に、216件の医薬品が2010年から2015年にオーファン指定効能で承認を取得した地域をみると、複数の地域でオーファン指定効能で承認を取得した医薬品は57件である。地域別では、米国が148件、日本が82件、EUが57件であり、特徴として、EUは代謝性疾患、日本は感染症（ワクチン）の割合が高い（図5）。

図5 希少疾病用医薬品（2010年～2015年）の地域別対象疾患領域



2010年から2015年にオーファン指定効能で承認を取得した希少疾病用医薬品の属性を地域別にみると、欧州では、合成ペプチド（3件）や核酸（1件）、細胞治療（1件）、遺伝子治療（1件）がみられることが特徴である（表2）。

表2 希少疾病用医薬品（2010年～2015年）の地域別医薬品属性

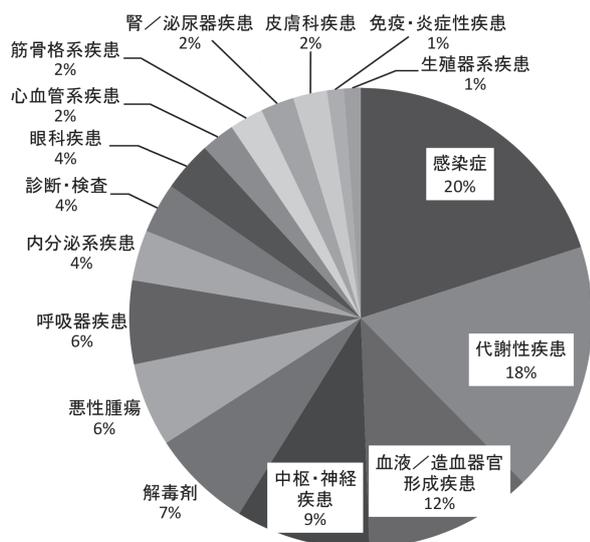
	米国 (148)	日本 (82)	EU (57)
低分子	79	45	37
抗体	28	14	7
組換え型蛋白	27	11	5
ワクチン	1	9	
併用抗体	2		
ADC	1	1	1
合成ペプチド	5		3
天然物	4	2	1
核酸医薬品	1		1
細胞治療			1
遺伝子治療			1
合計	148	82	57

## 開発タイプⅡの希少疾病用医薬品

希少疾病用医薬品を考える上で、開発タイプⅡについては、患者のニーズが高い一方で適応拡大が見込めず、事業化が難しいと考えられる側面がある。そうしたタイプの医薬品開発の成功例として開発タイプⅡの希少疾病用医薬品について分類した。

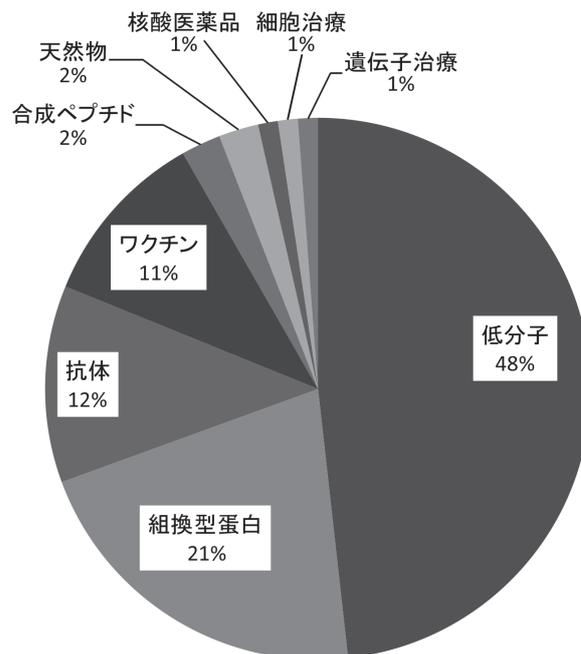
2010年から2015年に承認された開発タイプⅡの85件の医薬品の対象疾患領域を見ると、感染症(17件)、代謝性疾患(15件)、血液／造血管形成疾患(10件)となっており(図6)、主な医薬品としては、ワクチン、酵素、血液凝固因子などである。また、この期間に複数の地域で承認を取得した医薬品は13件で、地域別では、米国が46件、日本が35件、欧州が20件である。

図6 希少疾病用医薬品(タイプⅡ)(2010年～2015年)の対象疾患領域



85件を医薬品の属性で分類すると、低分子が41件、組換え型蛋白が18件、抗体医薬品が10件、合成ペプチドが2件、ワクチン9件、核酸医薬品1件、細胞治療1件、遺伝子治療1件であり、組換え型蛋白、ワクチンの比率が高く、細胞治療や遺伝子治療が含まれているのが特徴である(図7)。

図7 希少疾病用医薬品(タイプⅡ)(2010年～2015年)の医薬品属性



## 今後の希少疾病医薬品開発

数千に及ぶ希少疾病が存在し、致死性／難治性である先天性疾患も少なくない。希少疾病に対する各種の施策や薬剤に対するオーファン制度の主旨は、そうした多くの希少疾病患者を救うための研究や薬剤開発を促進するためのものであるという一面を持つ。そうした中、希少疾病用医薬品開発の現状は、必ずしも幅広い希少疾病を対象としているとは言えず、依然として悪性腫瘍など特定の疾患に偏っていることは否めない。

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ついては、AMEDの施策のみならず、ゲノム医療実現推進協議会の中間とりまとめにおいても我が国のゲノム医療の第1段階<sup>5)</sup>とされるなど、製薬企業に対する期待は大きい。遺伝性代謝疾患のように、適応拡大が見込めず、これまでは開発が難しいとされてきた疾患を対象とする希少疾病用医薬品の開発成功例をヒントに、細胞治療や遺伝子治療、再生医療といった技術の進展との組み合わせが、画期的な医薬品を一日も早く多くの希少疾病患者に届けるために必要であると考えられる。

5) 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](http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/pdf/h2707_torimatome.pdf) (参照：2016/2/1)

## 主な活動状況 (2015年11月～2016年2月)

---

11月 1日	政策研ニュース No.46発行	
30日	リサーチペーパー・シリーズ No.68発行	「日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績－2000～2014年承認品目－」 医薬産業政策研究所 主任研究員 加賀山貢平 東京大学大学院薬学研究科医薬品評価科学講座 准教授 小野俊介
12月 2日	講演	「“The Japanese Pharmaceutical Industry”」 所長 奥田 齊 (Tokyo Consortium, Disease Prevention Science Course, MEXT Support Program for the education reform of national, public and private universities にて)
11日	学会発表	ポスター発表「新薬の臨床開発と承認審査期間－2014年調査結果を踏まえ－」 医薬産業政策研究所 主任研究員 加賀山貢平 (第36回日本臨床薬理学会学術総会にて)

---

## レポート・論文紹介 (2015年10月～)

医薬品2兆円の輸入超過説とグローバル時代における医薬品開発 (薬理と治療 Vol.43 (2015) No.10)  
医薬産業政策研究所 前統括研究員 長澤 優  
2015年10月

日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績  
－2000～2014年承認品目－ (リサーチペーパー・シリーズ No.68)  
医薬産業政策研究所 主任研究員 加賀山貢平  
東京大学大学院薬学研究科 医薬品評価科学講座 准教授 小野俊介  
2015年11月

## OPIRメンバー紹介

OPIRに新メンバーが加わりましたので、以下に紹介します。

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

〈2016年2月1日より〉

- ① 長瀬 敏雄（主任研究員）
- ② 東京大学大学院理学系研究科 博士課程修了  
理学博士
- ③ MSD 株式会社
- ④ 研究所にて創薬研究を12年、その後営業・マーケティングで10年、ポリシー・アクセス・政府渉外分野で5年、一貫して米国メルク社日

本法人である万有・MSDで仕事をしてきました。少子・超高齢化社会を迎えるに当たり、持続可能な社会保障・医療制度を堅持していくためにはどのような政策的打ち手が必要か、前職でも製薬産業の立場からのしっかりした情報発信や政策提言が必要と感じておりました。政策研で少しでもそのお役に立つ仕事ができればと思っております。

日本製薬工業協会  
**医薬産業政策研究所**  
OPIR

Office of Pharmaceutical Industry Research

政策研ニュース  
2016年3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](mailto:opir-sp@jpma.or.jp)

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

無断転載を禁ずる