

政策研ニュース No.48

OPIR Views and Actions

2016年7月

目次

Points of View

- 研究開発志向型製薬企業の業績と課題
医薬産業政策研究所 統括研究員 村上 直人…… 1
- 研究開発の生産性・効率性
医薬産業政策研究所 首席研究員 西角 文夫…… 7

Topics

- ビッグデータ時代のゲノム解析を中心とした病態解明・新規創薬 – 遺伝統計学への期待 –
『医療健康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
- 指定難病に対する臨床試験実施状況
医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 雅
医薬基盤・健康・栄養研究所 研究員 坂手 龍一
技術補助員 深川 明子……23
- 新薬の臨床開発と審査期間 – 2015年実績 –
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系研究科 准教授 小野 俊介……28
- 新薬の国際共同治験実施状況と症例数 – 新薬の臨床開発と承認審査期間調査より –
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系研究科 准教授 小野 俊介……34
- 新薬の開発期間に関係する因子 – 2005～2015年の承認品目の分析 –
医薬産業政策研究所 主任研究員 白神 昇平
東京大学大学院薬学研究科 准教授 小野 俊介……38
- 低分子医薬品の創出品目数と起源企業 – ベンチャーの活動をふまえて –
医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊 雅則……42
- バイオ医薬品のライフサイクルマネジメント – 適応拡大の観点から –
医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽 宏友……46
- アカデミアと企業との間の人材交流の状況について
– 他組織へ転入・転出した研究者数を参考に –
医薬産業政策研究所 主任研究員 渋川 勝一……53

政策研だより

- 主な活動状況 (2016年3月～2016年6月)、OPIR メンバー紹介 ……………61

研究開発志向型製薬企業の業績と課題

医薬産業政策研究所 統括研究員 村上直人

研究開発志向型製薬企業を会員とする日本製薬工業協会（以下、製薬協）に加盟する東証1部上場会員会社30社のうち、4月から3月までの1年間の会計年度とする各社の2015年度決算が出そろったことを機に、会員会社の業績を分析した。

2015年度決算は、一部報道による既報の通り、全般的に連結決算ベースの業績は増収、増純益で推移した。円安メリットを受けた海外売上高の伸長と共に、2015年度（2015年4月から2016年3月）における国内医療用医薬品市場の対前年度比8.8%の成長¹⁾も増収・増益決算の背景にあると推測される。

政策研ニュース No.45では、2年に一度実施される薬価改定のたびに、国内医療用医薬品市場の伸びが抑えられるが、2007年度から2014年度までの国内医療用医薬品の売上実績に基づいた調査では、政府の主導により近年加速化する後発品の使用促進策と相俟って、2010年度を境に製薬協に加盟する内資系製薬企業の国内での売上収益力が低迷しており、これら研究開発志向型製薬企業の成長力の低下が懸念されていることを指摘した²⁾。

今回、2015年度決算のデータも踏まえ、製薬協会会員会社の業績推移から窺われる課題について、薬価改定に焦点を当てて検討した。

調査方法

東証一部上場製薬協会会員会社30社（2016年6月

6日現在）のうち、医薬品事業を主要事業とし、2004年度の薬価改定以降2015年度までの間の売上高、営業利益、研究開発費などの主要財務指標の収集が可能な19社を対象とした³⁾（以下、新薬系製薬企業19社という）。各財務指標のデータは、これら19社あるいはその一部の企業群の合算値として以下の図に示した。

財務指標は、各社の決算短信、同補足資料、決算説明会資料、有価証券報告書より収集し、一部財務データベース SPEEDA（株）UZABASE）を用いている。尚、業績推移に与える薬価改定の影響について検討するにあたり、国内医療用医薬品売上高のデータを公表データより過去に遡って網羅的に収集することが困難なため、同売上高が90%前後を占める各社の単体決算における売上高のデータ（以下、国内売上高（単体））を用いた。国内売上高（単体）には、ロイヤルティ収入、海外子会社等への売上げ、国内他事業の売上げ等も含まれるが、過去5年間の国内医療用医薬品売上高の推移と比較してほぼ同様に推移することを確認している。

また、4月から3月までの1年間で以下に示す調査データにおける「年度」とし、会計年度が4月から3月ではない場合には、四半期毎の決算データなどを用いて「年度」ベースとなるように集計し直した。

1) アイ・エム・エス・ジャパン株式会社 トップライン市場データ https://www.ims-japan.co.jp/japanese/topline/dl/ToplineData_FY_2015.pdf
(2016年6月14日現在；©2016 IMSヘルス 出典：IMS 医薬品市場統計 無断転載禁止)

2) 医薬産業政策研究所、「売上収益の動向から見る国内製薬産業」、政策研ニュース No.45（2015年7月）

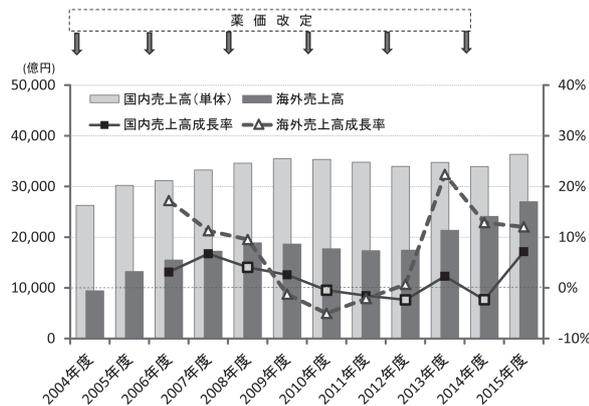
3) 以下に該当する11社は集計から除外した：医薬品事業の売上高比率50%以下、漢方薬事業が主要事業、公表情報より4月から3月の1年間の財務指標の収集が困難、検討に必要な単体決算での財務指標の収集が困難

新薬系製薬企業19社の業績推移

1) 売上収益

2004年度より2015年度における新薬系製薬企業19社合計の国内売上高(単体)および海外売上高⁴⁾とそれぞれの対前年度比成長率の年次推移を図1に示した。過去10年間、医療用医薬品を主とする国内売上高(単体)の成長は、薬価改定のたびに抑制されてきた。特に、2010年度以降はマイナス成長となっており、売上収益拡大に向け、海外依存度を高めざるを得ない状況にあった。実際に、円安の追い風を受けつつ海外売上高を伸ばし、2012年度を境に毎年10%を超える成長率を維持し続けている。

図1 新薬系製薬企業19社の売上高推移



出所：決算短信、決算補足資料、有価証券報告書、決算説明会資料、SPEEDA (株)UZABASE)
(注：2005年度より合併後事業を開始した企業が2社あったため、成長率比較は実施せず。)

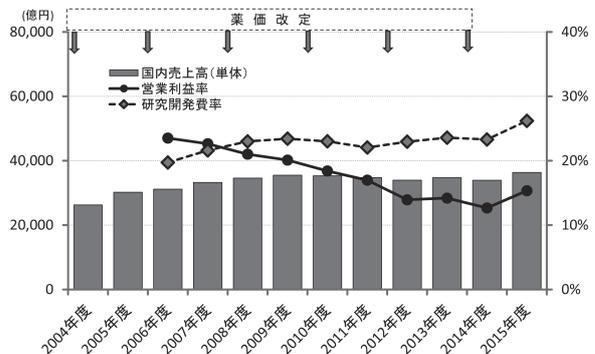
調査の対象とした19社の2015年度の国内売上高(単体)合計は、対前年比でプラス成長に復しており、その率は約7%と2007年度以来の高い伸び率であった。前述のように、2015年度が2007年度と同様に薬価改定の無い年であったこともその理由のひとつと考えられるが、加えて、国内売上高(単体)の一部である、ロイヤルティ収入の大幅増を始め、海外子会社等への売上げ、国内他事業の売上げ等の増収が寄与している企業もあると考えられる。

2) 営業利益と研究開発投資

薬価改定等により医療用医薬品を主とする国内における売上収益が伸び悩む中、海外市場への新製品投入を目指し、海外競争力の源泉となる創薬イノベーション力強化のため、新薬系製薬企業は研究開発投資を行う必要に迫られ、その結果、研究開発費の大部分を国内本社に依存するために恒常的な営業利益率(収益力)の低下を招き、企業成長力が徐々に削がれて行くという、いわゆる負のスパイラルの持続が懸念されている。

今回調査した19社にあっても、2006年度から毎年国内売上高(単体)に対して20%を超える研究開発費を投じてきたが、その結果営業利益率はほぼ直線的に右肩下がりに推移し、2014年度に12%ほどとなった。2015年度には15%まで回復したが、これは、売上収益の拡大に加えて、売上原価率の改善(対前年度より1.5%減)や販売費および一般管理費率の縮減によるコスト削減の努力等が寄与したと考えられ、対売上高研究開発費率を26%まで拡大しながらも、営業利益率を2014年度から2.6ポイント伸ばしたことになる。

図2 新薬系製薬企業19社の営業利益率推移



出所：決算短信、決算補足資料、有価証券報告書、決算説明会資料、SPEEDA (株)UZABASE)

薬価改定の影響

今回の調査対象とした新薬系製薬企業19社は、全て研究開発志向型で積極的に創薬イノベーションに取り組んでいるが、それぞれを比較すると、会社規模だけを見ても多様であり、強みを持つ疾

4) 海外売上高は、調査対象各社の連結決算のデータに基づく

患領域、地域フランチャイズあるいは製品ポートフォリオなどは各社各様である。そのため、今まで述べてきたような薬価改定の業績に対する影響を受ける感度も、それぞれ異なることが想定される。

新薬系製薬企業19社を、創薬イノベーションに対する取り組み度合いと海外事業展開状況の二つ切り口で3グループに分け、それぞれのグループの業績推移に対する薬価改定の影響を調査した。

具体的には、

Tier 1（4社）：

2015年度実績値あるいは直近5年間の平均値のいずれかが以下の二つの基準、すなわち、対売上高研究開発費率 $\geq 16.6\%$ ⁵⁾、かつ海外売上高比率 $\geq 45.8\%$ ⁵⁾ を満たす会社

Tier 2（7社）：

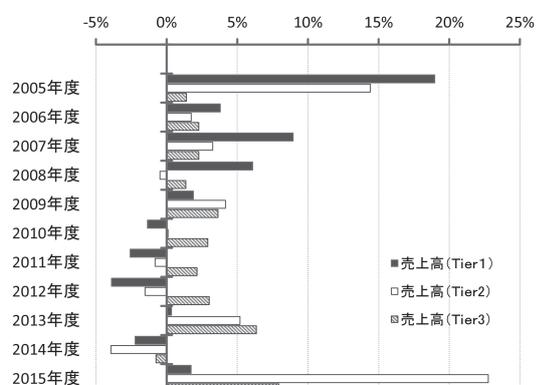
Tier 1の基準を満たさず、直近5年間に研究開発費および海外売上高が決算短信により報告されている会社

Tier 3（8社）：

Tier 1の基準を満たさず、直近5年間の決算短信により研究開発費が報告されているが、海外売上高が報告されていない会社

の3つのグループに分類した。

図3 Tier 1、2、3の売上高成長率比較



出所：決算短信、決算補足資料、有価証券報告書、決算説明会資料、SPEEDA（株UZABASE）

まず、Tier 1、Tier 2およびTier 3の国内売上高（単体）の2004年度以降の対前年度成長率推移を比較した。Tier 1企業群では、2009年度と2011年度、また、Tier 2企業群では2011年度を除くと、共に薬価改定により売上収益の伸びが抑制され、改定の無い翌年度には売上収益成長率が上向くというサイクルを繰り返している（図3）。また、Tier 1では2009年度以降、また、Tier 2では2008年度以降マイナス成長となる年が複数年認められ、特にTier 1の企業群では売上収益の面で成長力の鈍化傾向が著しい。

一方、Tier 3の企業群では2014年度に薬価改定により調査対象とした期間で初めてのマイナス成長となったが、それを除くと売上収益に対する薬価改定の影響はほとんど認められなかった。

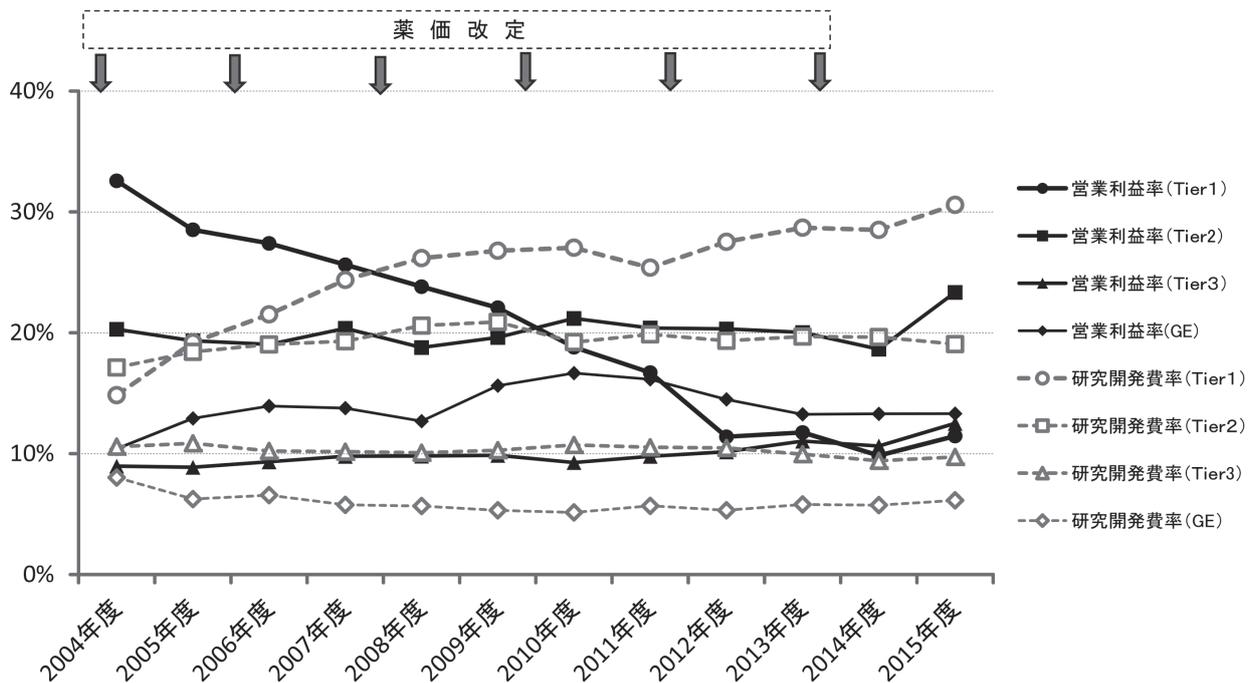
図4にはTier 1、2、3各企業群別の国内売上高（単体）に対する研究開発費と営業利益の比率の推移を示したが、積極的にイノベーションを推進し、海外展開を図る企業群であるTier 1では、薬価改定の影響を一要因として売上収益の成長力が低下傾向にあるにもかかわらず積極的に研究開発投資を持続、拡大させており、その結果、営業利益率を指標とする収益力の低下が顕著である。過去約10年間のトレンドからわかるように、ここ数年は、30%以上もあった2004年度の営業利益率の約3分の1となる10%から11%にまで大幅に落ち込んでいる。また、Tier 2でも、Tier 1と同様に過去約10年の推移から、薬価改定の影響が一因と考えられる売上収益成長力の低下傾向にあったが、研究開発費を対売上高20%前後の水準で維持し、その結果、調査対象の期間中、売上高に対して約20%の営業利益を確保している。

Tier 3では、2014年度を例外として、調査した期間を通して年率5%前後の売上収益の伸びを示しており、研究開発費率は売上高に対してほぼ10%の水準で、また営業利益率も10%前後と安定的に推移している。

この図からは、Tier 1では、2004年度以降、研究開発費率がほぼ2倍に拡大しており、Tier 1企

5) 東証1部上場の製薬協会会員会社27社の2015年度決算データに基づいた平均値（日刊薬業調べ；2016年5月31日）

図4 Tier 1、2、3の研究開発投資および営業利益率比較



出所：決算短信、決算補足資料、有価証券報告書、決算説明会資料、SPEEDA (株UZABASE)

業群における収益力の極端な低下の原因の一つが、大きな研究開発費負担にあることが読み取れる。

Tier 1、2、3の19社合計の国内売上高（単体）におけるシェアは、調査期間を通じてそれぞれ概ね60～65%、20%、15～20%で推移をしており、Tier 1は4社で構成されていることから、このグループに属する企業が売上高上位に位置することが分かる。これらの企業群は、グローバルメガ製薬企業との研究開発競争を勝ち抜いて着実な製品上市を達成すると共に、将来の成長ドライバーとなる技術や研究シーズを育てるために研究開発ポートフォリオを可能な限り拡充し、それらの開発スピードを加速するために欧米を中心に海外にも研究開発拠点を構え、グローバルに研究開発を進めており、その原資として多大な研究開発投資を必要としているのがよく分かる。

理想的には、売上収益も研究開発投資と同レベルの比率で成長をすることが望まれるが、今まで

に述べてきたように、売上収益の過半数を依存してきた国内売上高（単体）の成長鈍化により、効率的な経営に努めながらも、利益を削って研究開発費用や海外市場におけるシェア拡大を目指したコストを捻出しているという現実が示されている。

図4に参考として、国内主要後発品企業4社の営業利益率と対売上高研究開発費率の推移⁶⁾を併せて示したが、2012年度以降、Tier 1の企業群の営業利益率は、売上収益の持続的な成長基調にある主要後発品企業の営業利益率を下回るという状況になっている。新薬創出を目指した創薬イノベーションへの積極的な研究開発投資や海外市場への展開に対する投資余力という観点では、疲弊しつつあるのではないかと懸念が生じる。

研究開発志向型製薬企業の課題

国内研究開発志向型製薬企業は、その規模の大小にかかわらず持続的成長力を確保するために

6) 連結決算ベース、但し4社共に海外売上高実績の報告はない。1社について、決算期が3月ではないため、3月から2月の期間の実績を用いた。

は、新薬創出に繋がる創薬イノベーション力の強化を継続してゆかなければならない。そして、そのために必要な原資たる研究開発費の確保が重要となる。総務省「科学技術研究調査報告」(2014年度)によると、医薬品製造業の売上高に対する研究開発費率は12.2%と製造業の平均値4.1%を大きく上回っている⁷⁾が、企業としてステークホルダーに一定の利益をコミットしながら成長ドライバーである研究開発への投資を永続的に行ってゆくには、他産業と比較して売上収益の成長に対する依存度が高いといえる。経営努力として、投下コストの見直しや経費の効率化を継続的に進めることは言うまでもないが、医薬品製造業の中でも相対的に研究開発費率の高い研究開発志向型企業の持続的成長は、売上収益の拡大なくしては望めないことを意味している。

医療用医薬品の売上げも通常消費財と同様、提供する医薬品の価格(薬価)と販売数量によって定まるため、通常は価格の引き下げを意味する2年に1度の薬価改定に加えて、政策的に強化されている後発品の使用拡大により、長期的に見て国内の医療用医薬品市場は成長鈍化傾向が続いている。その結果として、各社は利益を削ってイノベーションへの投資を維持、拡大し、積極的に成長機会を広げるべきか、利益獲得と成長機会のバランスを程よく保つべきかといった経営判断を、国内外競合社との競争に勝つ機会を窺いながら行っており、前出のTier 1の企業群は前者、Tier 2、3の企業群は後者を象徴していると言える。また、Tier 1の企業群では、海外市場でのシェア拡大に向けた投資も積極的に行っていることからそのためのコスト負担もあり、売上収益の拡大なくしては更なる研究開発への投資余地は極めて限られてしまう。現状では50%強程度の売上高の海外比率を拡大し、維持してゆくことが今後の重要な課題であるが、それは必ずしも容易な道のりではない。

平成28年度の薬価改定では、新たな制度として、特例拡大再算定が適用された。既存治療薬による

治療にもかかわらずアンメット・メディカル・ニーズを抱える患者を治癒させることを可能とするような、真の医療の質の向上に貢献する革新的医薬品であっても、予め定められた基準を超えて売上高実績が上がった場合には、薬価を引き下げるというものである。これは、イノベーションの成果である新薬を通じて社会的使命を果たしつつ、先行投資した研究開発コスト回収と次の創薬イノベーションの原資獲得を実現するという、研究開発志向型製薬企業のビジネスモデルに対して、予見性の低い経営上のリスクであり、また、この制度によって患者の革新的新薬へのアクセスを阻害しかねないことが非常に危惧される。

日本における皆保険制度は、国民に対して等しく同水準の医療を提供する制度として国民の健康・福祉の充実と国力の維持にとって重要な役割を担っており、将来も担うことが望まれるが、制度を支える財政のひっ迫という先進各国の保健行政が抱える共通の課題を解決してゆく必要がある。そのために打ち出される諸政策の一部が薬価改定であり、後発品の使用促進策であるが、その結果として、今回の調査で明らかになったように、日本の医療用医薬品の患者への革新的新薬のアクセス向上を担う研究開発志向型製薬企業、その中でもイノベーションや海外市場でのシェア拡大に向けて積極的に先行投資をしているリーダー的企業群を中心に、その成長力に繋がる収益力を着実に削いでいる現実が明らかとなった。

日本は世界第3位の新薬創出国であり⁸⁾、日本発の革新的新薬は、世界中の患者のアンメット・メディカル・ニーズを充足する役割を担ってきたことは周知のことであるが、こと医療用医薬品に関わる歳出抑制政策が今後行き過ぎることになると、イノベーションに基づく創薬力の地盤沈下に繋がり、新薬創出国世界第3位の位置を維持することが出来なくなりかねない。このような状況は、患者への価値ある医薬品アクセスの担保や、イノベーションを通じた付加価値創出による成長戦略

7) 日本製薬工業協会 DATABOOK 2016 p.40 日本の産業別研究費の対売上高比率

8) 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)

実現を目指すという、政府や行政が目指すゴールに適うものではなく、整合性を持った対応が望まれる。今後、医療保険財政の適正化やイノベーションの促進に向け、政府、行政当局、その他の各当事者と製薬業界とのよりバランスのとれた政策に向けた議論の継続が重要である。

おわりに

今回、薬価改定が研究開発投資に対して過大なディスインセンティブとなっている状況について、研究開発志向型企業の業績推移を踏まえて明らかにしてきた。一方、これらの企業のイノベーションを後押しする目的で新薬創出・適応外薬解消等促進加算制度や研究開発税制といった研究開発のインセンティブとなる政策がとられており、これらの制度を最大限活かした創薬イノベーショ

ンの成果創出に繋げてゆくために更なる努力が必要であることは言うまでもないが、現実的には、それぞれの政策効果のネットとしてどれだけの投資余力を生み出されているかということになり、経営的には既に織り込み済みという面もあろう。

政府が2020年度プライマリーバランス黒字化を目指す中、当初描いたような歳入増加が望めない状況下にあっては、より厳しく歳出縮減を志向せざるを得ないと想定すると、そのための財源として、これ以上の薬価改定の強化や現行の研究開発税制の縮減に狙いを定めることにでもなれば、価値のある新薬の患者へのアクセスをコミットし、厚生行政に貢献してきた研究開発志向型製薬企業としての健全な経営持続性が損なわれかねず、避けなければならない。

研究開発の生産性・効率性

医薬産業政策研究所 首席研究員 西角 文夫

製薬企業にとって新薬の研究開発は、きわめて重要なテーマである。また、その生産性・効率性をいかに高めるかは、長期にわたって議論が進められているが、必ずしも一致した結論が導かれているわけではない。その原因の一つとして生産性・効率性の計測をめぐり、どういった指標を取るのか、どういった範囲で考えるのか、生産性、効率性に係わる生産要素や生産物の違いなど、いくつもの不確定な要因があると考えられる。そもそも、生産性をどうとらえるかにもいろいろな考え方があり、OECD (2001)¹⁾では生産性を「産出物を生産諸要素の一つで割った商である」と定義しているが、一般的な定義としては、十分であるが、実際にそれを計測するのは解決すべき課題も多い。効率性は「ある望ましい状況と比較して現在の生産状況はどの程度無駄がないか」を定量的に表す概念であるが、何を基準にするか、実際の計測には多くの困難がある。本稿では、限られた項目に絞らざるを得ないが、創薬の研究開発の生産性・効率性の計測に必要な生産要素と生産物の概念を整理した上で、製薬企業の研究開発活動の評価を試みる。

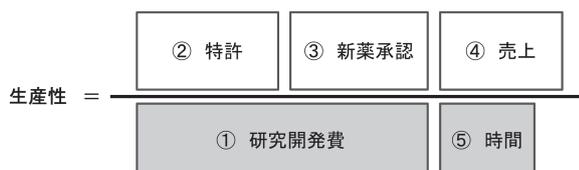
解析対象データ

今回の解析では図1に示したように、投入要素としては一般的に広く採用されている研究開発費(①)を用いる。産出成果としては様々な項目が考えられるが、初期成果として特許出願件数(②)を、臨床開発研究を経た中期成果として新薬承認品目数(③)を、その新製品の上市後の売上(④)を終期成果とする。研究開発の過程で“投入される”ものは研究開発費が主要な項目であるが、今回の解析では補足的な投入要素として時間(⑤)にも注目する。いかに安く短時間に価値のある新薬を数多く創出するかがイノベーションと考えられる。

分析のための5種類のデータは以下のとおりである。

- ① 研究開発費は EvaluatePharma のデータから 2000～2011年の値を抽出し、インフレーション調整を行った (2015年 US ドルで表記)。
- ② 2004～2015年の特許の出願数は Thomson Innovation で調査した (WO、A61P)。
- ③ 2004年から2015年に日米欧で承認された新有効成分を含む医薬品は、日本医薬品医療機器総合機構、アメリカ食品医薬品局および欧州医薬品庁の資料で確認した。同一の企業グループが複数の地域で承認を取得したものは1品目とし、共同開発や異なる企業が別の地域で開発した場合にはそれぞれの企業が取得した品目とした。
- ④ 各品目の承認取得後7年間の売上、あるいは

図1 生産性・効率性計測の項目



1) Organization for Economic Co-operation and Development. Measuring Productivity OECD Manual. (2001)

売上予測値は EvaluatePharma のデータを用いた（インフレーション調整済み）。

- ⑤ 承認品目の主たる物質特許の検索とその出願日の調査は EvaluatePharma と Thomson Innovation を用い、日米欧で最も早く承認を取得した日までの日数を算出した。

企業特性別に、グローバル企業13社、日本企業9社、バイオベンチャー企業3社、スペシャリティ・欧州拠点のリージョナル企業2社の合計27社を対象とした。

分析の対象期間は、2004年から4年ごとに区切り、2015年までの3期について生産性・効率性を計測した。なお、研究開発費は評価対象期間の前4年間の値を用いた。

企業特性別のデータを表1と表2にまとめた。表1には、当該企業の研究開発費全体、特許出願

数、および承認品目数を示す。

- ① 2008～2011年の研究開発費を見てみると、グローバル企業の平均研究開発費は日本企業の約3.8倍である。日本企業はバイオベンチャーの約1.5倍の研究開発費を使用している。いずれの企業形態でも期を追うごとに額が増加しており、2008～2011年を2000～2003年と比較すると、グローバル企業では約1.8倍、日本企業では約2.9倍の増加である。バイオベンチャー企業の増加率はさらに高く、6.9倍に、スペシャリティ企業は日本企業と同様に2.9倍の伸びである。
- ② 2004～2015年の特許出願件数はバイオベンチャーを除いて年を経るに従って減少している。日本企業を例にとると、20012～2015年の出願件数は2004～2007年の半数以下である。
- ③ 2004～2015年で今回の解析対象とした企業はのべ294品目の新薬を創出しており、約半数がグ

表1 研究開発費、特許出願数および承認品目数の推移

企業分類	企業数	研究開発費（2015USドル、MM）*			特許出願件数*		
		2000～2003	2004～2007	2008～2011	2004～2007	2008～2011	2012～2015
グローバル	13	13,980 ± 6,714	20,676 ± 8,124	24,612 ± 8,695	719 ± 375	510 ± 206	256 ± 153
日本	9	2,250 ± 1,452	3,762 ± 2,483	6,526 ± 4,105	223 ± 130	170 ± 80	96 ± 39
バイオベンチャー	3	638 ± 212	2,171 ± 1,306	4,431 ± 660	77 ± 36	111 ± 76	73 ± 54
スペシャリティ・リージョナル	2	1,944 ± 1,033	4,095 ± 872	5,726 ± 1,824	137 ± 40	70 ± 3	30 ± 12

企業分類	企業数	承認品目数			1社当たりの承認品目数*		
		2004～2007	2008～2011	2012～2015	2004～2007	2008～2011	2012～2015
グローバル	13	53	49	71	4.1 ± 2.25	3.8 ± 1.69	5.5 ± 1.27
日本	9	18	31	44	2.0 ± 0.87	3.4 ± 1.88	4.9 ± 3.06
バイオベンチャー	3	3	3	12	1.0 ± 0.00	1.0 ± 1.00	4.0 ± 1.73
スペシャリティ・リージョナル	2	3	3	4	1.5 ± 0.71	1.5 ± 0.71	2.0 ± 1.41

*平均 ± SD

出所：EvaluatePharma、Thomson Innovation

表2 新製品の売上、特許出願から承認までの日数

企業分類	新製品の売上（2015USドル、MM）*			特許出願から承認取得までの日数（日）*		
	2004～2007	2008～2011	2012～2015	2004～2007	2008～2011	2012～2015
グローバル	4,997 ± 6,000	3,190 ± 4,053	4,773 ± 5,683	4,528 ± 1,411	4,621 ± 1,691	4,334 ± 1,559
日本	1,254 ± 1,571	1,076 ± 1,557	1,471 ± 2,183	6,019 ± 2,084	6,061 ± 1,724	5,447 ± 2,039
バイオベンチャー	7,298 ± 6,405	1,873 ± 2,073	13,326 ± 16,203	4,314 ± 862	5,536 ± 1,771	4,381 ± 1,429
スペシャリティ・リージョナル	2,289 ± 2,964	7,049 ± 5,766	2,416 ± 2,980	4,947 ± 3,111	5,632 ± 2,673	5,282 ± 3,143

*平均 ± SD

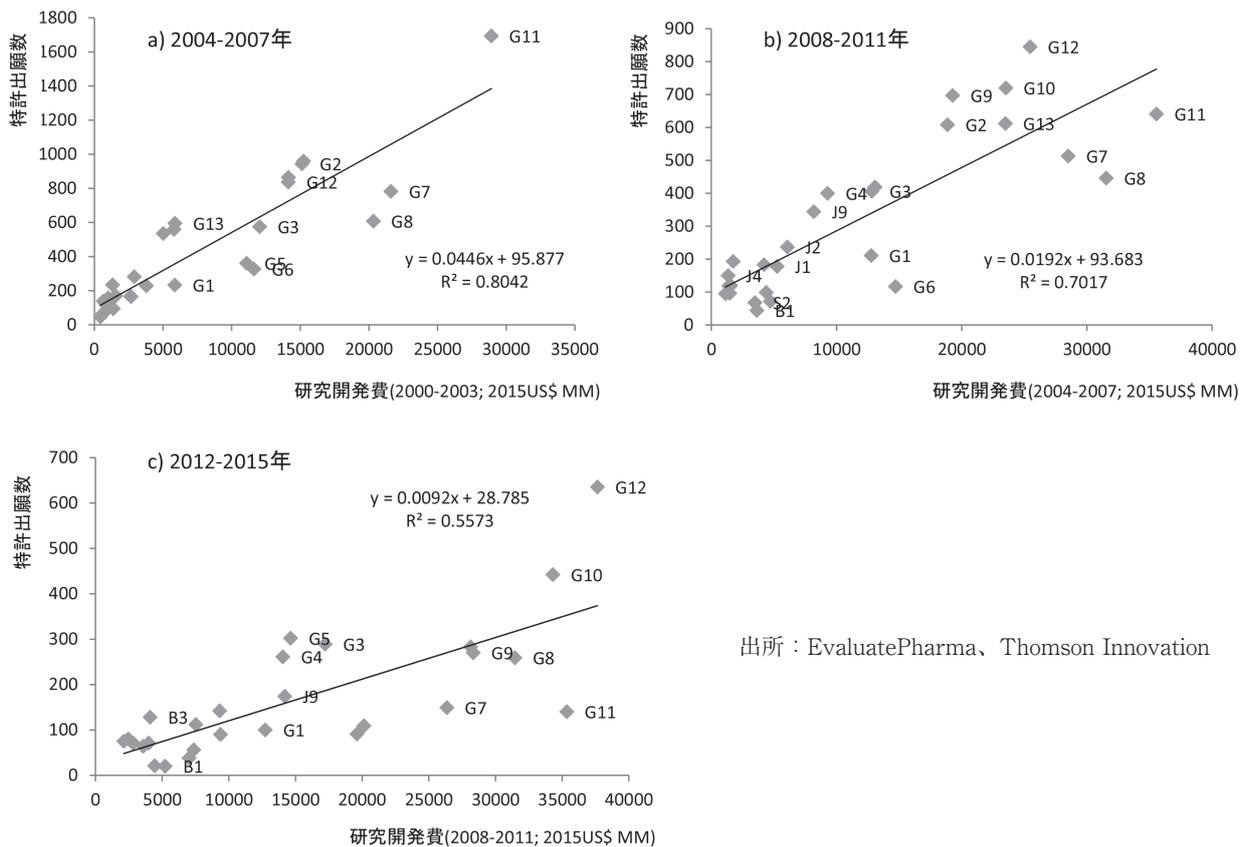
出所：EvaluatePharma、Thomson Innovation

ローバル企業により開発され、日本企業は約1/3の品目で承認を得ている。近年、承認品目数はいずれの特性の企業でも増加しており、45%の品目は直近の4年間で承認されている。

表2には、承認された医薬品について、承認取得後の売上あるいは売上予想値、および主要特許出願から承認取得までの日数を示した。

④ 1新薬当たりの売上は、グローバル企業が日本企業の3～4倍の額となっている。経年的な

図2 研究開発費と特許出願数の関係



出所：EvaluatePharma、Thomson Innovation

表3 特許出願数と研究開発費から見た生産性 上下位企業

	2004-2007		2008-2011		2012-2015	
上位	J8	0.2162	J4	0.1118	J4	0.0353
	J4	0.1767	B3	0.1107	J7	0.0326
	J5	0.1574	J8	0.0846	B3	0.0313
	B3	0.1362	B2	0.0840	J8	0.0252
	J6	0.1093	J5	0.0780	G5	0.0206
下位	G1	0.0398	G1	0.0165	G2	0.0054
	G7	0.0362	S1	0.0153	S2	0.0047
	G5	0.0325	G8	0.0141	G6	0.0046
	G8	0.0299	B1	0.0121	G11	0.0040
	G6	0.0281	G6	0.0080	B1	0.0038

数値は特許出願数を対象期間の直前4年間の研究開発費（USドル、MM）で除したもの

各期の左のカラムは企業名；G：グローバル企業、J：日本企業
B：バイオベンチャー、S：スペシャリティ・欧州リージョナル企業

変化は小さい。バイオベンチャーとスペシャリティは品目数が少ないことから、突出した売上を記録した（あるいは予想されている）品目により大きく影響を受けている。

⑤ 新薬の特許出願日から承認取得までの日数は、グローバル企業では約4,500日（約12年4か月）で推移している。直近の日本企業ではグローバル企業に比べて1,100日以上長い。バイオベンチャーの平均値はグローバル企業と同程度である。

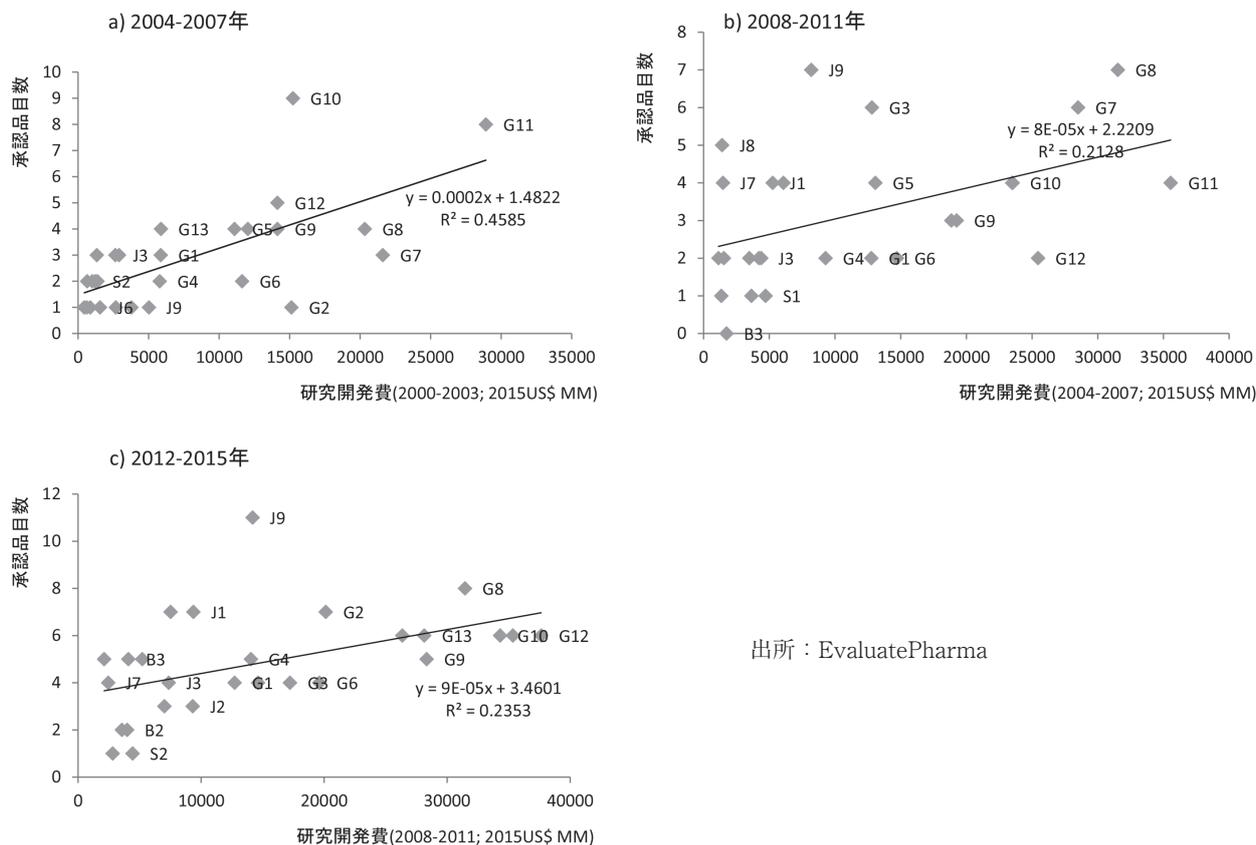
生産性の分析

特許出願数と研究開発費の関係

まずは研究開発活動の初期の成果である特許出願数について研究開発費との関係を調べた。図2に示すように、いずれの期においても特許出願数

は研究開発費と相関している ($R^2=0.8042$ 、 $R^2=0.7017$ 、 $R^2=0.5573$) ことが分かった。回帰直線よりも上に位置する企業は生産性が高く、下にある企業は生産性が低いと判断される。たとえば2008～2011年の生産性では、G8やG6は生産性が低

図3 研究開発費と承認品目数の関係



出所：EvaluatePharma

表4 承認品目数と研究開発費から見た生産性 上下位企業

	2004-2007		2008-2011		2012-2015	
上位	J8	0.00311	J8	0.00355	J4	0.00236
	B2	0.00229	J7	0.00272	J7	0.00163
	J4	0.00227	B2	0.00177	B3	0.00122
	J5	0.00199	J5	0.00130	B1	0.00096
	S2	0.00165	J9	0.00086	J6	0.00093
下位	J9	0.00020	G9	0.00016	G6	0.00020
	G8	0.00020	G6	0.00014	G9	0.00018
	G6	0.00017	G11	0.00011	G10	0.00017
	G7	0.00014	G12	0.00008	G11	0.00017
	G2	0.00007	B3	0.00000	G12	0.00016

数値は承認品目数を対象期間の直前4年間の研究開発費 (USドル、MM) で除したものの

各期の左のカラムは企業名；G：グローバル企業、J：日本企業

B：バイオベンチャー、S：スペシャリティ・欧州リージョナル企業

いと評価される。生産性を示す数値は研究開発費当たりの特許出願件数を算出することで求めた。その上下位5社を表3に示す。2004～2008年は日本企業4社が上位に位置し、下位の企業は全てグローバル企業であることが特長である。2008～2011年にはバイオベンチャー1社が上位に入り、直近ではグローバル企業もトップ5に見られる。全ての期間で上位に入ったのは、J4、J8、B3の3社である。下位グループは入れ替わりが激しく、いずれの期にも下位に留まったのはG6のみである。

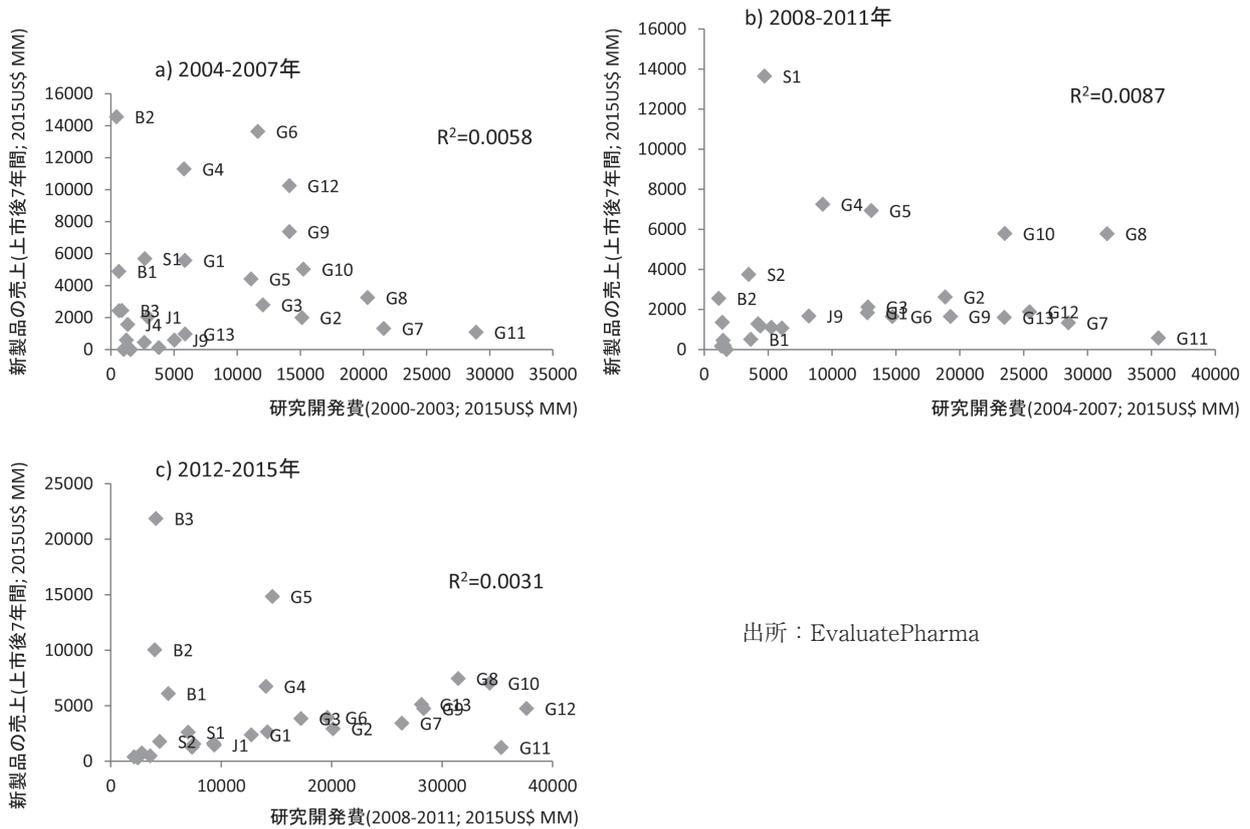
承認品目数と研究開発費の関係

承認品目数は近年増加しており、生産性を計測するには注目される項目である。各社の2004～2007年の承認品目数と2000～2003年の研究開発の関係を図3aに示す。グローバル企業が比較的多

くの承認を取得していることが分かり、研究開発費と承認品目数の間には弱い相関がある ($R^2 = 0.4585$)。2008～2011年期と2012～2015年期はJ9が最も多い新薬の承認を取得している。

研究開発費当たりの新薬数を算出し、上下位5

図4 研究開発費と新製品の売上の関係



出所：EvaluatePharma

表5 新製品の売上と研究開発費から見た生産性 上下位企業

	2004-2007	2008-2011	2012-2015			
上位	B2	33.313	S1	2.896	B3	5.344
	B1	7.913	B2	2.258	B2	2.520
	J8	3.773	S2	1.079	B1	1.169
	B3	2.847	J8	0.967	G5	1.015
	S1	2.126	G4	0.782	G4	0.480
下位	G7	0.061	G12	0.074	J5	0.138
	G11	0.038	G13	0.068	G7	0.130
	J2	0.031	G7	0.047	G12	0.126
	J5	0.007	G11	0.016	J7	0.125
	J6	0.000	B3	0.000	G11	0.035

数値は新製品の上市後7年間の売上（予想を含む、USドル、MM）を対象期間の直前4年間の研究開発費（USドル、MM）で除したもの

各期の左のカラムは企業名；G：グローバル企業、J：日本企業

B：バイオベンチャー、S：スペシャリティ・欧州リージョナル企業

社を表4に示す。いずれの期においても、上位トップ5に日本企業が3社以上入っており、下位グループがほとんどグローバル企業で占められているのとは対照的である。

新薬の売上と研究開発費の関係

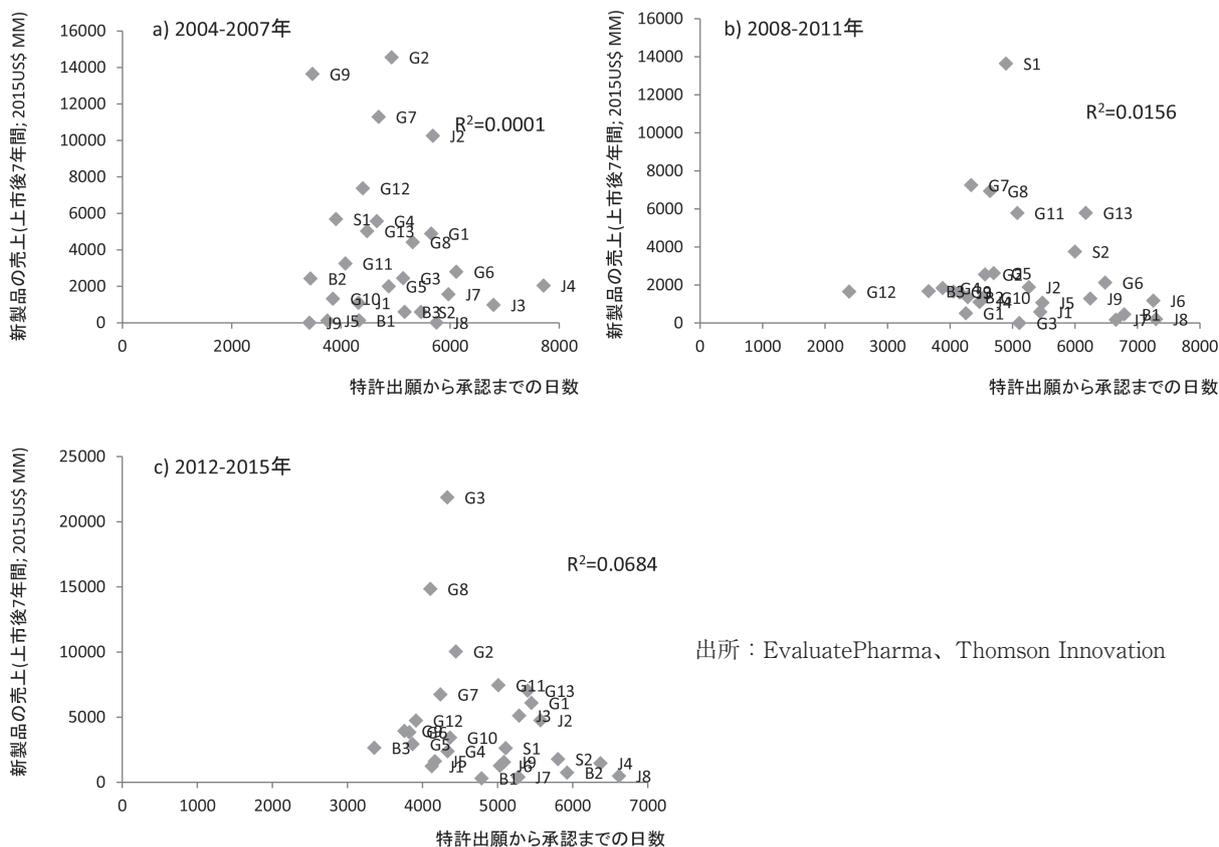
ここまでの結果では、日本企業の多くは研究の段階（特許出願数）から新薬の承認まで高い生産性を示している。終期成果として、経済的効果である新薬の売上を産出要素として生産性を計測すればどのような結果になるであろうか。

図4aに2004～2007年に承認され

た製品の上市後7年間の売上と2000～2003年の研究開発費の関係を示す。研究開発費の高いG11、G7およびG8から創出された製品の売上は比較的低いのに対し、相対的に研究開発費の低いG6や

B2が高い売上を有する新薬を創出していることが見て取れる。いずれの期においても、研究開発費と製品の売上には相関は認められない。研究開発費当たりの売上の上下位5社を表5に示す。ト

図5 特許出願から承認までの日数と新製品売上の関係



出所：EvaluatePharma、Thomson Innovation

表6 特許出願から承認までの日数と新製品の売上から見た生産性 上下位企業

	2004-2007	2008-2011	2012-2015			
上位	G9	3.921983	S1	2.786764	G3	5.051751
	G2	2.954106	G7	1.671204	G8	3.618646
	G7	2.407154	G8	1.493999	G2	2.260196
	J2	1.803143	G11	1.138816	G7	1.592893
	G12	1.67565	G13	0.93825	G11	1.488591
下位	B3	0.115744	G1	0.120228	J4	0.230634
	S2	0.108115	J1	0.106656	B2	0.12664
	J5	0.031518	B1	0.067382	J7	0.076727
	B1	0.030335	J8	0.027888	J8	0.074324
	J8	0.001217	J7	0.025336	B1	0.06403

数値は新製品の売上（USドル、MM）をその製品の特許出願から承認までの日数で除したものである

各期の左のカラムは企業名：G：グローバル企業、J：日本企業
B：バイオベンチャー、S：スペシャリティ・欧州リージョナル企業

ップ5は各特性の企業から構成されているが、特にバイオベンチャーが上位に継続的に入っていることが特長としてあげられる。日本企業はJ8が2期にわたってトップグループに入っているのみである。他の項目とは異なり、売上を項目にした場合には複数の日本企業が下位グループに入ることも特長である。また、G7とG11はいずれの期間も下位に位置している。このように、新製品の売上を項目にすると、必ずしも日本企業の生産性が高いとは判定されず、バイオベンチャーの生産性の高さとグローバル企業の二極化が認められる。

特許出願から承認までの日数と売上との関係

時間は極めて重要な投入要素である。今回の解析では承認を得た品目について特許出願から承認までの日数を時間としてとらえる。この時間は上市後の特許の残存期間とも関係することから、その品目の売上との関係を見る。

図5にその結果を示す。いずれの期においても両項目の間に相関は認められない。ただし、2008年以降の期では、最も高い売上を示した企業（図5bではS1）の右下部分に比較的多くの企業が集まっているように見え、最も時間を使った企業はいずれの期も日本企業である。

製品の売上を時間で除した指標の上下位企業を表6に示す。総じて上位はグローバル企業が多く、下位はほぼ日本企業とバイオベンチャーによって占められている。J8とB1はいずれの期にも下位のグループに属している。

包絡分析法を用いた効率性の分析

ここまでの分析では、研究開発費と特許出願から承認までの時間を投入要素とし、研究開発の段階に応じた3つの生産物について生産性を求めた。その結果、各社の生産性は選択される項目によって異なっており、一義的に評価できない。そこで、これら複数の項目を総合的に評価すること

を目的として、包絡分析法を用いた。

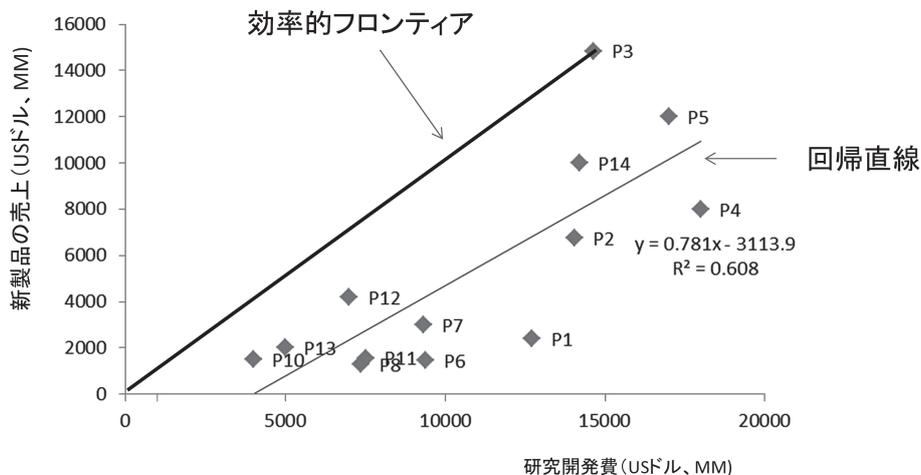
包絡分析法は、ビジネスユニット（DMU: decision making unit）などの相対的効率性を計測するノンパラメトリックな分析法である²⁾。効率的な生産活動を行っているユニット（本稿では企業）の集合から形成される「効率的フロンティア」からの距離によって効率性を計測する。

包括分析法の手法を図6を用いて簡単に説明する。研究開発費当たりの売上が最も高いのはP3の点である。原点とP3を結ぶ直線が効率的フロンティアとなり、他社の点は全て効率的フロンティアよりも下方に位置する。他社の効率値は、その企業の研究開発費当たりの売上とP3社の値の比率を算出して求める。たとえばP2の効率値は次式で求められる。

$$\text{効率値} = (\text{P2社の研究開発費あたりの売上}) / (\text{P3社の研究開発費あたりの売上})$$

他社の効率を改善するには効率フロンティア上に目標を設定すればよく、他社にとってP3社は手本となる。効率フロンティアは従来からの手法でよく用いられる回帰直線とは位置が異なる。なお、効率的フロンティアを形成する企業がどの企業から目標とされているのかは「参照集合」として表わされる。

図6 包絡分析法の概念



2) A. Charnes, W. W. Cooper, and E. Rhodes, Measuring the Efficiency of Decision Making Units. Eur. J. Operation Res. 2, 429 (1978)

研究開発費と特許出願から承認までの日数の2要素をインプット（小さいほど効率が向上する項目。図1で分母にあたる項目）、承認品目数、その売上、特許出願数の3要素をアウトプット（大きいほど効率が向上する項目。図1で分子にあたる項目）とし、各期ごと、各企業の効率を求めた。その結果を表7に示す。

2004～2007年の期間では、10社が効率的と判定される。その内訳は、グローバル企業4社、日本企業5社、バイオベンチャー1社である。「参照集合」の欄にあるように、最も多くの企業から目標とされる企業はG13である。日本企業のJ1、J2、J9はグローバル企業からも目標とされるが、J4とJ8は日本企業やバイオベンチャーから手本と

されている。この結果は、それぞれの企業の特長に応じた効率性の判定がなされたことによると考えられる。また、包絡分析法が各指標を総合的に判定することの一例としJ9の例が挙げられる。この企業は2004～2007年の研究開発費当たりの承認品目数ではワースト5に位置しているが（表4）、他の指標も加えて評価されることで総合的には効率的と判断される。

効率的と判定される企業は経時的に変化する。全期間で効率的であると判定された企業は日本の2社であるが、これらの企業を手本とする企業は大きく異なっている。両社がそれぞれの特長を持って効率性を持続していることが示唆される。また、直近のB3は日本の多くの企業から目標とさ

表7 包絡分析法による効率値

企業	2004-2007		2008-2011		2012-2015	
	効率値	参照集合	効率値	参照集合	効率値	参照集合
G1	0.756		0.452		0.526	
G2	0.962		0.896		0.89	
G3	0.616		1		1	G1 G2 G6 G13 J2 J3 J5 S1 S2
G4	0.984		1	G2 G5 J2	0.875	
G5	0.571		0.903		1	G4 J2
G6	0.334		0.315		0.513	
G7	0.644		1	G6 G11 G13	0.696	
G8	0.468		1	G6	1	G2 G6 G7 G9 G10 G11 G13
G9	1	G3 G4 G6 G7 G8 G12	1	G1 G10	0.727	
G10	1	G3 G5 G8 G12	0.886		0.803	
G11	1	G3 G6 G7 G8 G12	0.737		0.593	
G12	0.874		1	G1 G2 G5 G10 G11 G13	1	G4 G9 G10 G13
G13	1	G1 G2 G3 G4 G5 G6 G8 G12 S1	0.816		0.667	
J1	1	G5 J3 J7 S2	0.753		0.874	
J2	1	G1 G2 G4 S1	0.864		0.593	
J3	0.774		0.569		0.695	
J4	1	J3 J7 B1 B3 S2	1	J5	1	J3 J5 J7 J8 B1 B2 S1 S2
J5	0.738		0.826		0.602	
J6	0.531		0.597		0.786	
J7	0.808		0.863		0.966	
J8	1	J5 J6 B1 B3	1	J1 J3 J5 J6 J7 B1 S2	0.738	
J9	1	G3 G6	1	G1 G2 G5 G6 G10 G13 J1 J2 J3 J6 J7 B1 S2	1	G1 G2 G6 G7 G9 G10 G11 G13 J1 J6
B1	0.625		0.22		0.753	
B2	1	G1 J5 J6 J7 S1	1	J5	0.548	
B3	0.76		1	J1 J2 J3 J5 J6 B1	1	G1 G4 J1 J2 J3 J5 J6 J7 J8 B1 B2 S1
S1	0.915		1	G2 G5 G6 G10 G13 J2 J3 J6 B1 S2	0.445	
S2	0.872		0.601		0.348	

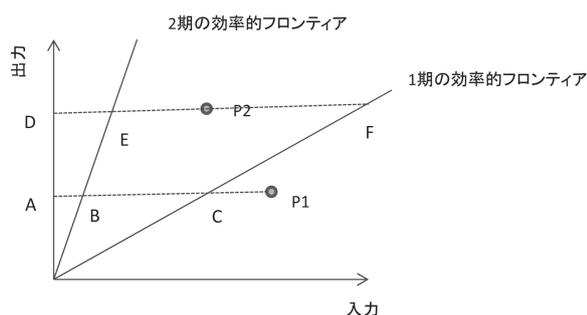
れており、効率性を改善する方向性を考える上で参考になる事例であると思われる。

最後に、効率性の経時的変化について解析する。包絡分析法により、各期の効率性は評価できたが、時間の経過とともに効率的フロンティアが変化することから、各社の効率性がどのように推移しているのかを評価することはできない。そこで、マルムクイスト指数を算出し、効率性の変化を調べる。マルムクイスト指数の概念を図7に示す。P社の入力値（たとえば研究開発費）と出力値（たとえば新製品の売上）の関係を異なる期（1期と2期）に計測し、その値をP1とP2とする。それぞれの期の効率値はP1の方が効率的フロンティアに近いことから、P1の値が高くなる。しかしながら、効率的フロンティアの位置が1期と2期では異なることから、P社の経時的な効率性の変化を見るには単に各時期の効率性を比較するだけでは求められない。効率的フロンティアからの距離（包絡分析の効率値）の変化（技術効率性の変化）と効率的フロンティアのシフトの度合い（フロンティアシフト指数）の積がマルムクイスト指数である。その値は次式で求められる。

$$\text{マルムクイスト指数} = \frac{DE}{DP_2} \frac{AP_1}{AC} \sqrt{\frac{DF}{AC} \frac{DE}{AB}}$$

表8に結果を示す。2008～2011年の効率性は前期と比較して4社が改善し（マルムクイスト指数が1以上）、2012～2015年は9社が改善の方向で変化した。改善の方向にある企業の増加は明るい材料ではあるが、大きく悪化している企業もあり、全体としては効率性の低下が持続している。データは割愛するが、グローバル企業の効率の低下の

図7 マルムクイスト指数の概念図



大きな要因は研究開発費が過大であると包絡分析の結果は示している。一方で、日本企業は新製品の数と売上が過小である企業が多い。

研究開発の効率性を、インプットとして研究開発費、時間（主要特許の出願日から承認取得日までの日数）を、アウトプットとして特許出願数、承認品目数、上市後7年間の売上を用い分析した。複数の項目を総合的に分析し、相対的な効率性を比較できるという点で包絡分析法は有用であると思われる。本手法を用いることで、グローバル企業とバイオベンチャーのように特長が異なる企業も相対的に比較できるし、日本企業がグローバル企業としての特長を持っているのか、あるいはスペシャリティ企業としての強みを活かそうとして

表8 マルムクイスト指数

企業	2008-2011年の変化率	2012-2015年の変化率
G1	0.410	1.131
G2	0.501	0.930
G3	1.016	1.207
G4	0.559	0.663
G5	0.993	0.818
G6	0.597	1.954
G7	0.999	0.831
G8	1.398	1.422
G9	0.520	0.586
G10	0.463	0.723
G11	0.433	0.834
G12	0.761	0.714
G13	0.410	0.751
<hr/>		
J1	0.680	1.245
J2	0.764	0.605
J3	0.763	1.238
J4	0.673	0.598
J5	0.777	0.447
J6	0.716	1.035
J7	1.327	0.763
J8	0.908	0.313
J9	0.756	1.126
<hr/>		
B1	0.288	3.084
B2	0.647	0.309
B3	0.986	0.678
<hr/>		
S1	1.141	0.352
S2	0.726	0.414

いるのかも数字で示される。

生産性の計測における精度の問題、分析に用いたデータの制約など、結論的なものを導き出すには、不十分な面も否めないが、今回対象とした企業全体では効率性は低下し続けている。個別企業

にとっての改善の方向性は、売上に繋がる新製品の創出であるが、その方策は一律ではなく、各企業の特長を活かした目標設定が重要であることが示唆された。

ビッグデータ時代のゲノム解析を中心とした病態解明・新規創薬 — 遺伝統計学への期待 —

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

ビッグデータ時代の生命情報科学はゲノムを中心にオミックス、疫学、臨床情報などいろいろな情報を集結させて、進めて行く学問である。まさに「データサイエンス」¹⁾の時代に入っており、インシリコによるデータ解析、データ間の相関性の解明が重要な研究対象となっている。

DNA から始まって、RNA ⇒ Protein ⇒ Cell ⇒ Tissue ⇒ Organ というセントラルドグマ²⁾の中で、病気との関連の強さを見ると、Organが一番関連が強く、DNAの関連性は比較的低くなる。これは、現在の医学が臓器の変性や障害、あるいは組織、細胞レベルの変化など表現型（フェノタイプ）の違いを中心に疾患分類を行っていることから考えると当然で、翻って因果関係でみると、フェノタイプを規定する要素として遺伝子の関与が大きなことから、逆にDNAの影響が一番強い（図1）。

例えばある疾患でマーカーが上がっているとき、疾患との関係で相関関係があることは言えるが、原因であることを説明するのは難しい。生命情報の解析で重要なのはこの因果関係であり、そ

れを明確にすることで疾患原因や発症メカニズムが明らかにできる。遺伝統計学においては、主にDNAを扱って遺伝情報（ゲノム情報）を入手するために、形質情報（疾患などのフェノタイプ）に対する因果関係が担保されており、これが遺伝統計学の強みと言える。また、ゲノム情報は結果の再現性が高いので、創薬などの課題と向き合う時に非常に頼りになる解析情報である。

さらに次世代シーケンサーの発展により、ヒトゲノム情報が迅速に、大量に取れるようになってきたという意味で、ゲノム情報は生命情報科学でコアになっている。100万人単位のコホート研究なども国家レベルで進められており、大規模ヒトゲノム解析データの情報を中心にデータサイエンスや医学研究などが進んでいくと考えられる。

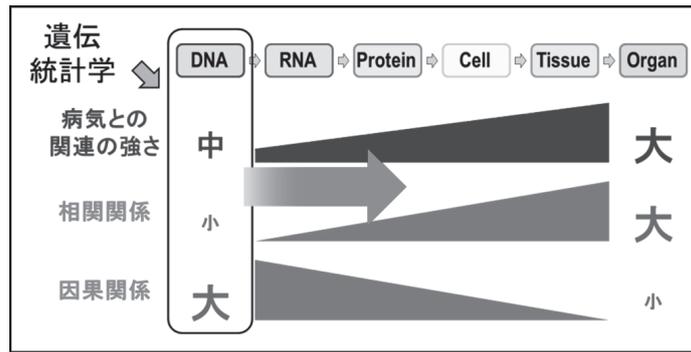
20世紀後半からの20年間程の研究はいかにゲノムを読むか、解釈するかということが最大のテーマであったが、これからはいかに読んだゲノムを活用するか、他の情報と結び付けて使いこなしていくかというフェーズに移りつつある。

※) 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『医療健康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、東京大学大学院ゲノム制御医科学分野菅野純夫教授、大阪大学大学院遺伝統計学岡田随象教授の講演の中で紹介のあった「ゲノム解析を中心とした病態解明・新規創薬」を題材にしてまとめたものである。

1) 医薬産業政策研究所「米国のPrecision Medicine Initiative」政策研ニュースNo.45（2015年7月）、「Learning Healthcare System」政策研ニュース No.46（2015年11月）

2) DNA, RNA の情報がたんぱく質の構造や機能を規定しているという生物の生命活動の中心原理

図1 各生命構成要素と病気との関連の強さ



(大阪大学・岡田先生より提供)

ゲノム解析データを中心とした疾患病態解明

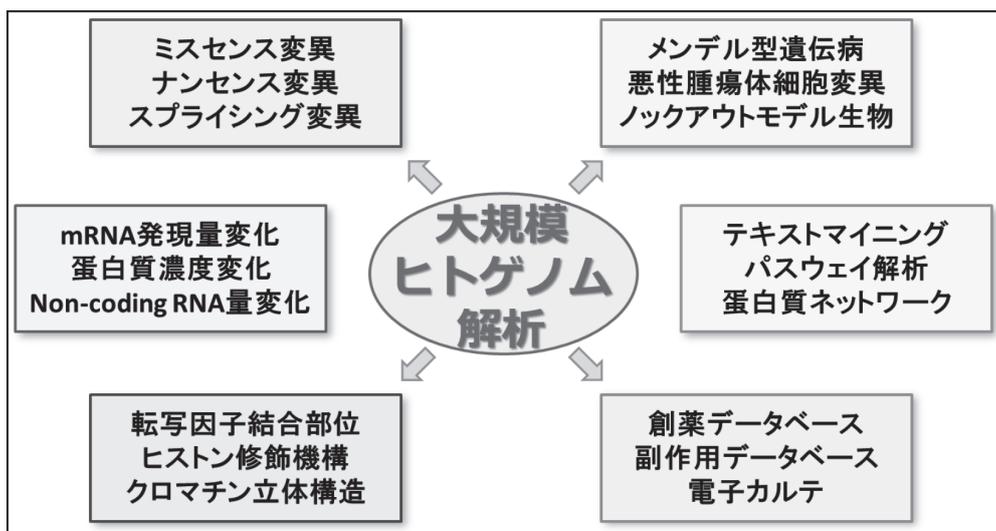
遺伝統計学で利用する遺伝子情報の中心はゲノムワイド関連解析 (GWAS) によるものである。数千人から数十万人程度の集団から SNPs の情報を取って、疾患との関係などを解析している。このGWASは2002年に日本で始められた方法で、シンプルではあるが疾患と遺伝子との関係を見るのに非常に有効で、世界中で実施されている。

この遺伝統計において重要なのは、単に有意差検定を行い、遺伝子の関与の有無を見ることなく、そのゲノム解析の成果を活用して疾患病態の解明や新規創薬につなげることであるが、膨大な解析データがある中で、残念ながら最終の成果

につながる研究は多くはなかった。

しかし、バイオリソース³⁾の各種データの蓄積は、ここ数年指数的な伸びを示しており、生物学や医学や創薬に関する多彩なデータベースが存在する。GWAS等による大規模ヒトゲノム解析のSNPや遺伝子のデータベースを中心として、エピゲノム修飾、RNAやタンパクの発現量、あるいはネットワーク解析、ノックアウトモデルや創薬にかかわるデータなど多くのバイオリソースデータを駆使すれば、データ間の関係を見出すことができ、疾患病態解明や創薬へと結び付けることができる可能性が高い (図2)。

図2 ヒトゲノム解析から疾患病態解明・新規創薬へ



(大阪大学・岡田先生より提供)

3) 研究に使われる実験動物や植物、細胞や遺伝子、微生物など

いくつかの成功事例を中心に、これからのビッグデータ時代のゲノム創薬の方向性について考えてみたい。

例えば、これまでに欧米を中心に、肥満関連の遺伝子が多く見出されている。この肥満患者の大規模ゲノム解析データと組織特異的エピゲノム解析 (ENCODE プロジェクト) データを統合させて解析することにより、肥満を決める遺伝子変異は中枢神経組織の遺伝子発現領域に含まれていることが報告されている。つまり、摂食行動をきちんと制御できないために肥満となる「脳疾患としての肥満」が明らかになっている⁴⁾。

また、関節リウマチについては、およそ100個の関連遺伝子を分類すると、6割ぐらいはミスセンス変異(アミノ酸配列が変わる)や免疫細胞特異的な cis-eQTL(mRNA の量が変わる)が起こっており、特定の細胞でタンパク質の発現量が変わることが疾患発症の一因だということがわかった⁵⁾。併せて制御性T細胞の関与が重要で、そのヒストン修飾機構の異常も疾患の発症リスクであることも認められている。さらにがんの原因遺伝子のデータベースを用いて、関連性を調査した結果としては、固形がんのリスク遺伝子には関節リウマチと共通するものがないものの、血液がんでは共通しているものがあることが示されている。以前から、関節リウマチ患者は非患者に比較してリンパ腫になりやすく、関節リウマチとリンパ腫に同じ薬が効くということも認知されていたが、原因遺伝子レベルで遺伝子ネットワークを共有していることが要因であったことが改めて確認されたことになる。

このように疫学についてもゲノム解析データが研究のヒントを与えてくれることがある。同様に関節リウマチの事例として、数十年前から疫学的に認識されていた関節リウマチ患者は統合失調症

になりやすく、逆に統合失調症患者はリウマチになりにくいことをゲノムレベルで裏付けようと、それぞれ数万人レベルの統合失調症と関節リウマチの GWAS の比較が行われた。その結果、それぞれの疾患で、相手の疾患へのなりにくさをゲノムレベルで持っていることも、これまでの研究で確認されている⁶⁾。

疾患へのなりにくさはゲノムパターンだけでなくすべてを説明できるわけではないが、今まで疫学で得られていた知見に対して、ゲノムである程度の説明ができることが示された。さらにこのような疾患間の遺伝子ネットワークの共有がわかったことにより、統合失調症の発症原因の探索も進められた。つまり、複合した発症原因の要因の一つとして、免疫反応の関与を推察することができた。このようにゲノムと疫学を組み合わせることによっても、新しい発見が期待できる。

これからのゲノム創薬

上述したようにヒトゲノム解析のデータを中心に、臨床データや医学、生物学のデータ、医薬品関連のデータなどとの統合的な研究を進めると、疾患病態の解明や創薬につながる可能性がある。

従来、創薬ではマウスなどの実験動物のデータから、ヒトへの外挿性を予測したものの、治験では効果がなかったというような失敗を数多く経験しているが、これからはヒトのゲノム解析を活用した効果の予測も考えられる。

数千人という単位でヒト集団のゲノムの変異を捉えると、その遺伝子の機能を劇的に落とすような変異を持っている人が見つかる。これは遺伝学で理論的に担保されており、このような状態を LOF (Loss of function variant ; 機能喪失型遺伝子多型) という。これをノックアウトマウスに代わるノックアウト人間と考えることができる。つ

4) Locke AE, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology Nature 518, 197-206, 2015, Finucane HK, et al. Partitioning heritability by functional annotation using genome-wide association summary statistics. Nature Genetics 47, 1228-35, 2015

5) Okada Y, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Nature 506, 376-81, 2014

6) Lee SH, et al. New data and an old puzzle : the negative association between schizophrenia and rheumatoid arthritis. Int J Epidemiol 44, 1706-1721, 2015

まり、そうした人を探してきて、何が起きているかを調べれば、遺伝子機能の変化が起きた時にヒトで何が起きるかということ推察できる。このように、倫理的に不可能なヒトへの介入実験を、バーチャルに観測ができるということで、「ヒト集団こそがベストのモデル生物」という考えが提唱されている。

今までの創薬はまず疾患を理解し、そのメカニズムを解明して、それに効きそうな化合物を目利きで探していく形で行われてきた。このアプローチは、かつてはうまく新薬発見に繋がっていたが、近年では難しくなっている。

それを打破する目的で始まった従来のゲノム創薬は、ゲノムから対象とする疾患の発症メカニズムなどを理解した上でその疾患の治療薬のターゲットを発掘し、ターゲットに作用する薬剤シーズを見つけ、その最適化を行うというアプローチであった。この場合、研究の途中で疾患の発症原因をどう考え、標的として何を選択するか、さらに標的に対して化合物を最適化できるか、といった検討のそれぞれにハードルがあり、最終の製品にたどり着かないということが大半であった。つまり、疾患メカニズムを理解する道具としてゲノムを使おうというアプローチが創薬までのハードルを上げていた。

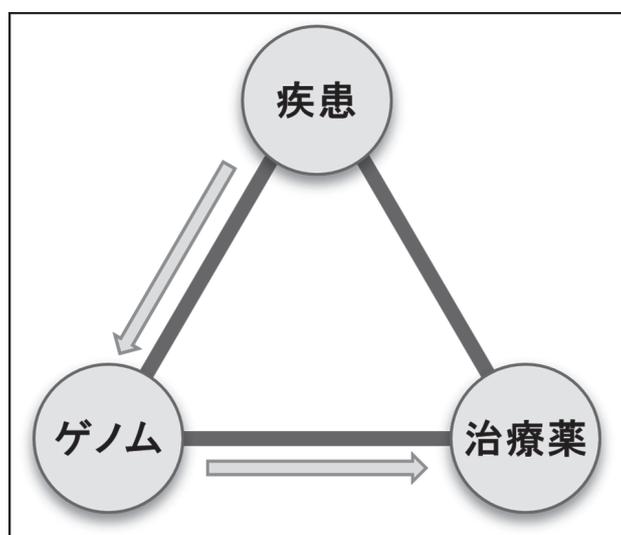
これからのゲノム創薬では、疾患はあくまでも

サンプルとして、そのサンプルから因果関係が強いゲノムの情報を入手し、そのゲノム情報に基づいた標的を選択して、薬の探索を行うことを手始めに行い、結果的に疾患の治療薬になるかどうかをバーチャルに確認する、という姿を目指すべきである(図3)。つまり、疾患の完全なメカニズムの理解を目指すのではなく、疾患特有のゲノム情報からシンプルにその遺伝子変異に対する薬を見つけていくことが、これからのゲノム創薬である。

例えば、家族性LDL血症という生まれながらにLDLが高い家系のゲノム解析の結果から、PCSK9の遺伝子の機能亢進変異によってLDLが高値になることが知られていた。また、PCSK9の機能低下変異を持っている人では、LDLが低くなり、かつ機能低下変異を持つ人に大きな別の障害が発症しないことから、このPCSK9阻害薬が抗コレステロールの薬として開発され、現在大型製品になりつつある。同様にキサンチン尿症を発症しやすい家系から、XOHという感受性遺伝子が発見された。これもバーチャルなLOFのヒトのモデルから有効性と安全性が推定され、その阻害薬からフェブキソスタットという抗痛風治療薬が開発され大型製品となっている。

これらは、遺伝子機能を抑えた時に何が起きるかということそのゲノムの変異を持つヒトを使って予測した事例で、非常にうまくいった例であ

図3 ゲノム創薬の新しいモデル



(大阪大学・岡田先生より提供)

る。しかしどちらもメンデル型希少疾患であった。一般に、一つの遺伝子がいろいろな機能をネットワークとしてカバーしており、阻害剤を作っても、他の疾患のネットワークに影響を与え、副作用が出て、薬にならないという例も多い。しかし、希少疾患で成功したゲノム創薬の新しいモデルをコモンディジーズの領域にまで広げていくということが、これからの方向性としては重要である。

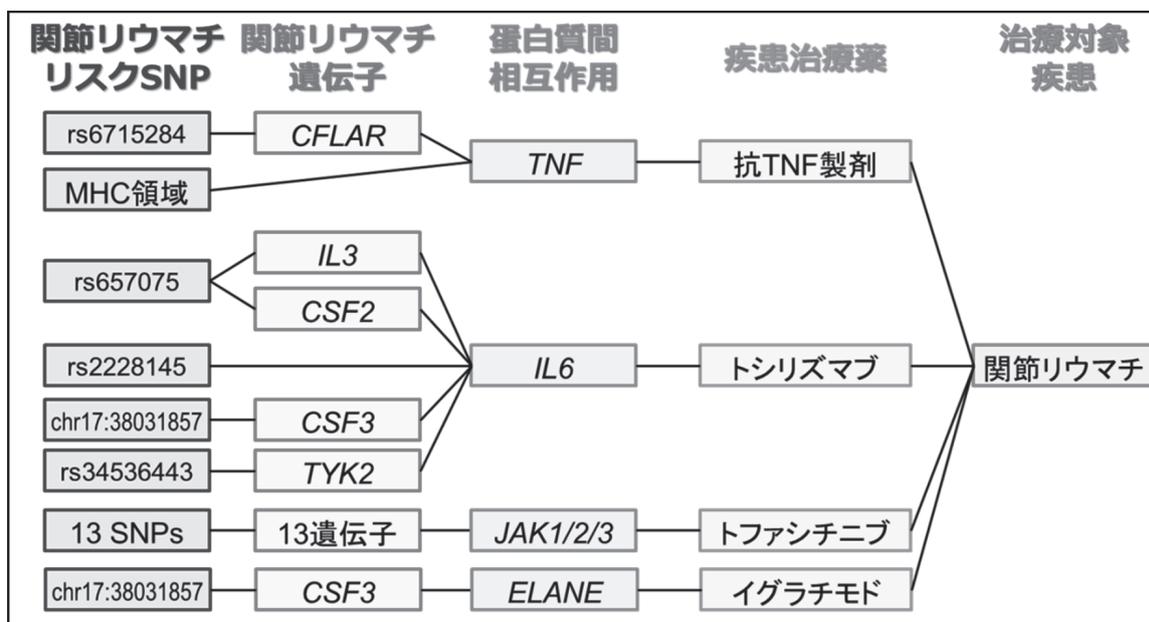
コモンディジーズの代表として関節リウマチを対象として、このゲノム創薬の新しいモデルが適応できるかについて、既存の創薬のデータベースなどを用いて検討が行われた。

その結果、関節リウマチのゲノム解析結果によ

り知られていた感受性遺伝子と現在用いられている関節リウマチ薬の標的遺伝子を比較することによって、全ての薬の標的遺伝子は感受性遺伝子とつながっているということが確認されている（図4）。このような疾患ごとのゲノム解析結果と治療標的遺伝子のネットワークの作成により、ドラッグリポジショニングが進むことも期待できる。

他にも、抗悪性腫瘍薬剤であるGSK3B阻害剤が、2型糖尿病に対しても治療薬となる可能性があることが報告されている⁷⁾。これらの事例によりゲノム創薬の新しいモデルがコモンディジーズへも適応できることや、ドラッグリポジショニングに寄与することが示唆されている。

図4 関節リウマチ感受性遺伝子と治療薬標的遺伝子



(大阪大学・岡田先生より提供)

7) Imamura M, Okada Y, et al. Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes Nature Communications 7, 10531, 2016

最後に

海外では、大規模ヒトゲノム解析を中心として、オミックスやエピゲノム、エクソソーム、バイオームなどの生命分子情報と疾患との関係を探る研究が急速に進展している。優秀なゲノム研究者は既に実用化の時代に入ったと、アカデミアの研究施設から製薬企業にスピナウトとするものも多い。米国ではそうやってゲノム創薬を経験した研究者が再びアカデミアに戻るなど、産学の垣根も非常に低くなってきている。

さらに、AI（人工知能）に代表されるコンピュータによる創薬支援のインフラ整備も一段と進みつつある。飛躍的に増大している文献や診療の情報からの機械学習も進み、つぎつぎに更新されつづける疾患関連分子情報やネットワーク情報もタイムリーな把握が可能となり、種々のバイオリソースのデータベース間の相関性の探索や判断がより容易になってきている。

診療の現場でクリニカルシーケンス⁸⁾を用いて、診断や治療に網羅的なゲノム検査情報を活用しながらPrecision Medicine (PM) が実践されるのもそれほど先の話ではない。また「ゲノム創薬」「AI創薬⁹⁾」という言葉も絵空事ではなく、実際に実行する時代に移りつつある。PMが進んでいくと、疾患の考え方も変わっていくことが想定される。例えば、現在一部のがんの診断名で臓器がんの分類を超えて、どの遺伝子や分子ネットワー

クに起因したがんかという分類で名称が付くようになってきたが、これは他の疾患においても同様で、起因する生体分子を踏まえた名称が徐々に普及し、疾患は細分類化されていくことが考えられる。

実臨床やコホート研究、疾患レジストリーなどのビッグデータ解析の意義が高くなり、RCT (Randomized Controlled trial) といった EBM (Evidence Based Medicine) の権化のように取り扱われていたデータの価値は相対的に失われていくことも想定される。既にBDBM (Big Data Based Medicine) という言葉が創られ、リアルワールドデータに基づくエビデンスも望まれている。日本においても個人ゲノム解析に基づく医療に対するインフラ整備を真剣に議論しなければならない時期に来ている。

昨年、個人情報保護法の改正が発行し、政令の準備が進められ、その中でゲノム情報の取り扱いも決められようとしているところである。欧米先進国を中心に、世界的なゲノム関連研究の競争・連携が進んでいる中で、日本においてもBDBMができる体制づくりを考慮した医療・研究のインフラ整備が重要課題である。

新しいゲノム創薬や AI創薬といったパラダイムシフトに期待するところは非常に大きいですが、創薬にとってもこのインフラ整備が革新の前提として不可欠であることは言うまでもない。

8) 診療において患者の遺伝子（ゲノム）解析を実施すること

9) 医薬産業政策研究所「AI創薬への動き」政策研ニュース No.47（2016年3月）

指定難病に対する臨床試験実施状況

医薬産業政策研究所
医薬基盤・健康・栄養研究所*

主任研究員 鈴木 雅
研究員 坂手龍一
技術補助員 深川明子

難病に関する調査研究の推進や療養環境の整備、患者の自立支援などの推進と共に、医療費助成制度の整備が図られている。原因が分からない、症例が少ないなどのために治療法が確立していない難病は、治療が長引き完治しにくいことから、肉体的、心理的負担に加えて、医療費や介護費などの大きな経済的負担を抱えるという課題もある。「難病の患者に対する医療等に関する法律」が平成27年1月1日から施行され、難病の医療費助成が新たな制度に変わった¹⁾。医療費助成の対象となる「指定難病」は、難病のうち、厚生科学審議会（指定難病検討委員会）が審議を行い、厚生労働大臣が指定する。今回の改正により、平成27年から医療費の助成を受けられる「難病」の対象が56疾患から306疾患へ拡大された。それに伴いこれまで医療費助成を受けられなかった患者も、医療費助成を受けられるようになった²⁾。

難病に対する医薬品開発は、製薬企業に対する期待も大きい。しかし、発症の機構が明らかでなく（開発候補品の創製が難しい）、治療法が確立していない（治療効果の評価指標が不明／治療効果の評価法が施設間で不統一）、希少な疾病であって（症例が集まらず、臨床試験の実施が困難／試験が

長期化）、長期の療養を必要とする（病気の進行、治療の発現が緩徐で、治療効果の確認（対照群との差を出す）に時間がかかり過ぎる）など、開発成功の見通しが低く、それが開発をためらわせる原因となっている³⁾。また、市場規模による事業性が課題となることも多くある。

今後の難病の創薬を行うにあたり現状を捉えるために、指定難病に対する臨床試験の実施状況について、調査・分析を行った。

指定難病306疾患の臨床試験情報の調査・分析方法

指定難病306疾患について英語表記の疾患名リストを作成し、これらを検索語として、世界中の臨床試験情報を集約（1999年～）している WHO International Clinical Trials Registry Platform⁴⁾ で検索し（すべての“Recruitment status”で“Condition”を検索）、短い同義語の影響などによる偽陽性ヒット（Condition項目に検索語の無いもの）の除去を行った。そうした検索結果から、網羅的かつ日本に関連する臨床試験情報として ClinicalTrials.gov⁵⁾ と Japan Primary Registries Network⁶⁾（日本における治験・臨床研究登録機

*本稿は医薬産業政策研究所と国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所（<http://www.nibiohn.go.jp/>）が共同で調査・分析・考察を行い作成した。今回の調査は、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所の松山晃文先生のご指導、勝本真平氏の協力により実施されたものであり、ここに感謝申し上げます。

1) <http://www.gov-online.go.jp/useful/article/201412/3.html>（参照：2016/6/1）

2) 平成27年1月1日に110疾患、平成27年7月1日に196疾患が指定され、現在は306疾患が指定難病となっている

3) 第56回日本神経学会学術大会「希少疾患治療薬開発に関する製薬業界からの Suggestion」

4) <http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>（参照：2016/6/1）

5) <https://clinicaltrials.gov>（参照：2016/6/1）

6) <http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/10/tp1017-1.html>（参照：2016/6/1）

関)で、Intervention項目に薬物情報がある臨床試験を抽出した。薬物名についてはDrugBank⁷⁾のデータとの対応付けを行った。

国内患者数については、旧特定疾患56疾患(平成26年末)の医療受給者証所持者数および登録者証所持者数⁸⁾、指定難病の「概要、診断基準等」⁹⁾、その他、指定難病検討委員会資料を参照した¹⁰⁾。

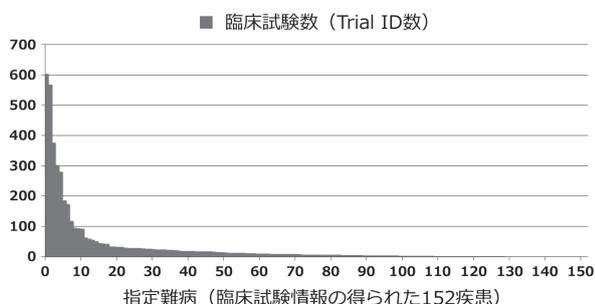
各データは平成28年4月時点で取得したのものにとづいている。これらから抽出された4,572件の臨床試験と4,359件の薬物を対象とし、対象疾患、患者数などを考察した。

臨床試験情報の分析結果

国内外の臨床試験数

指定難病に対する薬物を用いた臨床試験は、もっとも多いパーキンソン病に対する実施数が604ある一方、臨床試験が行われている指定難病は約半数の152疾患にとどまり、半数以上の疾患で薬物を用いた臨床試験情報が得られず、偏りがあることがわかる(図1)。

図1 指定難病に対する国内外の臨床試験数



臨床試験数の多い指定難病トップ5は順に、パーキンソン病、多発性硬化症/視神経脊髄炎、嚢胞性線維症、クローン病、潰瘍性大腸炎で(表1)、試験数が100件以上は8疾患、10件以上は71疾患である。

表1 国内外での臨床試験数が多い指定難病

疾患	臨床試験数
パーキンソン病	604
多発性硬化症/視神経脊髄炎	568
嚢胞性線維症	377
クローン病	303
潰瘍性大腸炎	281
全身性エリテマトーデス	187
肺動脈性肺高血圧症	174
筋萎縮性側索硬化症	119
再生不良性貧血	96
筋ジストロフィー	95

時系列での臨床試験の実施状況をみると、今回抽出した情報のうち最も古い臨床試験の登録年は1999年であり、古い臨床試験情報がデータベースに登録されていないことに、注意を払う必要がある。指定難病ごとの臨床試験の開始年(その疾患に対して最初の臨床試験が登録された年)は、最初の1999年(平成11年)~2000年(平成12年)が多く、それ以降は2005年(平成17年)以降に増加している(図2a)。臨床試験ごとにみると、同じ2005年以降に劇的に登録件数が増加している(図2b)。これは、特に2005年(平成17年)に各国政府および国際機関により、臨床試験情報の登録を押し進め、標準レジストリを確立する動きがあったためであると考えられる。登録年にかかわらず第II相試験(Phase 2)の臨床試験が最も多く、半数程度を占めている。

7) <http://www.drugbank.ca> (参照:2016/6/1)

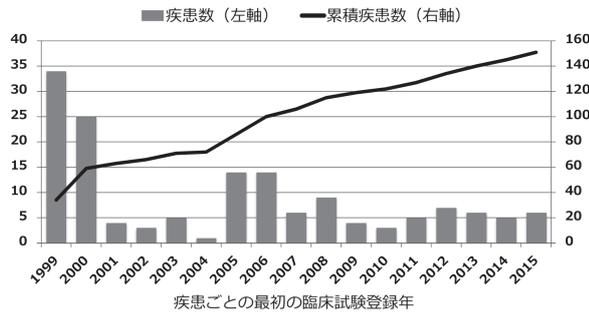
8) http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/eisei_houkoku/14/dl/kekka7.pdf (参照:2016/6/1)

9) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000084783.html> (参照:2016/6/1)

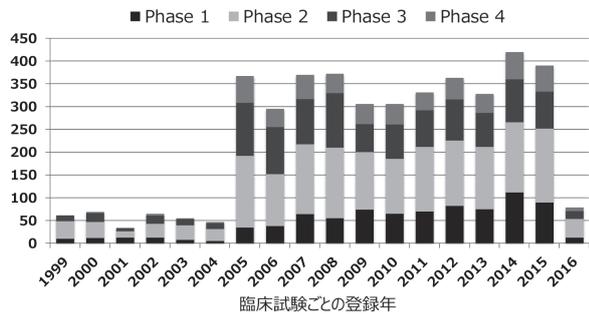
10) 複数疾患での患者数、年あたり患者数のみが記載など、一部の指定難病については、独自に変換した概数を用いた。

図2 指定難病に対する臨床試験の登録年および進行度（平成28年4月時点）

a) 臨床試験が実施された指定難病数



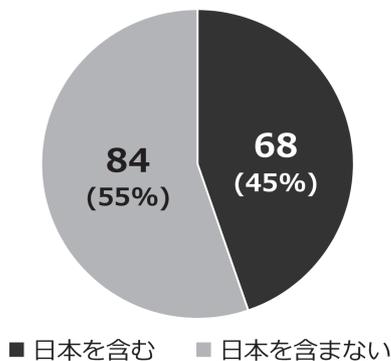
b) 臨床試験登録数とその臨床ステージ



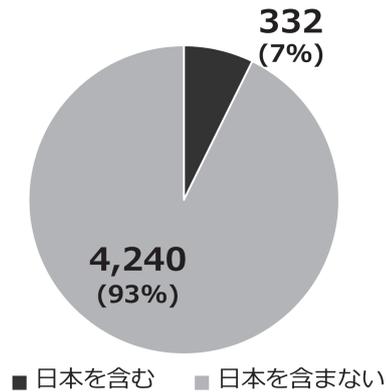
また、指定難病に対する臨床試験の多くは日本以外で実施されている。実施対象国に日本が含まれている臨床試験があるのは68疾患であり、臨床試験が実施されている152疾患のうち45%である（図3a）。臨床試験ごとに見てみると、総臨床試験数4,572件のうち、実施対象国に日本が含まれている臨床試験は332件（7%）にとどまっている（図3b）。

図3 指定難病の臨床試験実施対象国に日本を含む割合

a) 指定難病数の割合



b) 指定難病に対する臨床試験数の割合



さらに、これらの臨床試験について国内外での対象疾患の違いをみると、臨床試験実施数は多くないものの国内での臨床試験の割合が高い指定難病がある（表2）一方、国外での臨床試験実施数が多いにも関わらず国内の臨床試験情報が得られない疾患（表3）もあることがわかる。これらの疾患について、Orphanet¹¹⁾などの情報を見ると、クロー・深瀬症候群のように日本での調査研究が特に進んでいる例も見受けられるが、国内外での発症頻度に顕著な違いが必ずしも認められない疾患もあり、これらについては別の要因による創薬研究の進展の違いがあると考えられる。

表2 国内での臨床試験実施割合が高い指定難病

疾患	割合 (%)	日本を含む臨床試験数	日本を含まない臨床試験数
脊髄小脳変性症（多系統萎縮症を除く）	88.9	8	1
特発性間質性肺炎	75.0	3	1
低ホスファターゼ症	75.0	3	1
クロー・深瀬症候群	70.0	7	3
膿疱性乾癬（汎発性）	66.7	4	2
肺胞蛋白症（自己免疫性又は先天性）	66.7	2	1
球脊髄性筋萎縮症	60.0	3	2
混合性結合組織病	50.0	1	1
メンケス病	50.0	1	1
再発性多発軟骨炎	40.0	2	3

11) <http://www.orpha.net>（参照：2016/6/1）

表3 国外での臨床試験数が上位かつ国内で臨床試験情報が得られなかった指定難病

疾患	臨床試験数
ハンチントン病	64
脆弱X症候群	34
フェニルケトン尿症	33
ファンconi貧血	33
シェーグレン症候群	28
ブラダー・ウィリ症候群	25
閉塞性細気管支炎	24
原発性硬化性胆管炎	23
発作性夜間ヘモグロビン尿症	21
ダイヤモンド・ブラックファン貧血	20

表4 国内患者数100人未満の指定難病の臨床試験数

疾患	患者数	臨床試験数
脆弱X症候群	100未満	34
スティーヴンス・ジョンソン症候群	100未満	6
中毒性表皮壊死症	100未満	5
亜急性硬化性全脳炎	100未満	n/a
拘束型心筋症	100未満	n/a
脆弱X症候群関連疾患	100未満	n/a
高チロシン血症1型	100未満	n/a
高チロシン血症2型	100未満	n/a
高チロシン血症3型	100未満	n/a

n/a：情報無し

国内患者数と実施臨床試験数

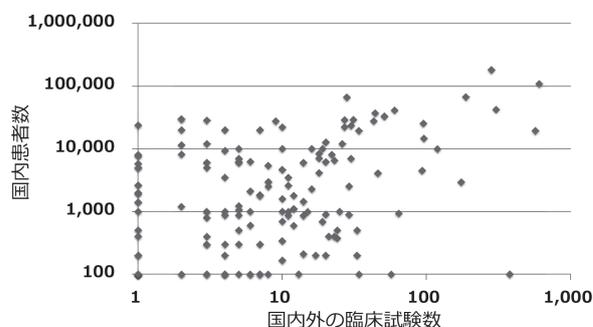
表4では、指定難病のうちで、患者数が少ない疾患に対する臨床試験数を見ている。国内患者数100人未満とされる9疾患のうち、脆弱X症候群、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症については、臨床試験が行われているが、それ以外の疾患については、国内外ともに臨床試験情報が得られなかった。Orphanetによると脆弱X症候群の世界全体の発症頻度は1万人に1-5人であり、国内に患者は少ないが、国外の患者数が多いことが臨床試験が比較的多い要因となっている可能性がある。一方、国内患者数が多い指定難病でも国内外で臨床試験情報が得られなかった疾患もある（表5、図4）。

国内の患者数の割には臨床試験数が多い指定難病については、国外の患者数が多いことや、病理病態が理解されているなど、創薬開発が他に比べてやりやすい可能性がある。また、患者数が多くて臨床試験数が少ない疾患については、病態理解が進んでいなかったり、臨床試験環境の整備が必要など、別の面で開発が難しい可能性がある。

表5 国内患者数上位10指定難病の臨床試験数

疾患	患者数	臨床試験数
潰瘍性大腸炎	181,560	281
パーキンソン病	108,800	604
全身性エリテマトーデス	67,254	187
シェーグレン症候群	66,300	28
後縦靭帯骨化症	46,253	n/a
クローン病	42,397	303
特発性血小板減少性紫斑病	41,224	60
サルコイドーシス	37,222	44
IgA腎症	33,000	51
脊髄髄膜瘤	30,000	2
紫斑病性腎炎	30,000	2

図4 指定難病の国内の患者数と臨床試験数



臨床試験数と薬物数

指定難病の臨床試験で評価対象となっている薬物についてみると、臨床試験数が多い疾患は、評価薬物（同じ薬物を用いた別用量での臨床試験なども1件とカウント）も多い（図5、表6）。これは、一つの薬物での臨床試験数が指定難病によって大きく異なることはなく、対象薬物の数がある程度、臨床試験数に反映していると考えられる。

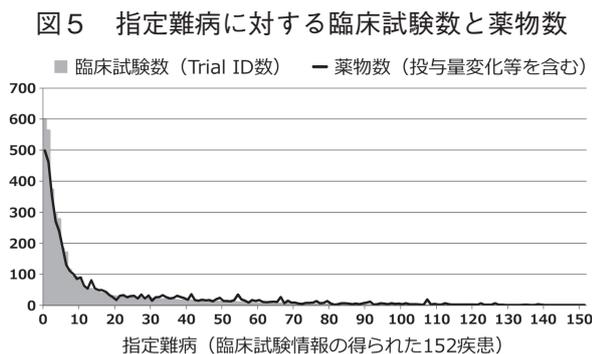


表6 臨床試験数上位の指定難病と評価薬物数

疾患	臨床試験数	薬物数
パーキンソン病	604	499
多発性硬化症／視神経脊髄炎	568	462
嚢胞性線維症	377	352
クローン病	303	271
潰瘍性大腸炎	281	240
全身性エリテマトーデス	187	186
肺動脈性肺高血圧症	174	130
筋萎縮性側索硬化症	119	111
再生不良性貧血	96	101
筋ジストロフィー	95	85

また、指定難病のうち、複数の疾患で同じ薬物が評価対象となっているケースがある。その疾患数の多い薬物（DrugBank と対応するもの）をみると、トップのシクロホスファミド（Cyclophosphamide）をはじめ、上位10薬物のほとんどが免疫抑制剤である（表7）。疾患領域別など、分析をより詳細に行うことで、どのようなカテゴリーの薬

物がよく臨床試験に用いられているかなどを知ることができる。また、作用機序の異なるものを狙っていくなどの検討を行う際にも有用な情報となると思われる。

表7 指定難病の複数疾患で評価対象となっている薬物（疾患数の多いもの）

薬物	疾患数
シクロホスファミド	30
メチルプレドニゾロン	25
プレドニゾン	25
リツキシマブ	25
ミコフェノール酸モフェチル	24
シクロスポリン	24
メトトレキサート	23
フィルグラスチム	18
タクロリムス	17
プレドニゾロン	17

今後の方向性

今回の調査では、指定難病の患者数について日本国内の患者数を用いた分析を行ったが、医薬品開発をグローバルに展開する上では、海外を含めた患者数の把握も必要となる。それによって、日本人特異的な疾患についてのさらなる知見を得ることが可能となるであろう。

また、現時点での臨床試験情報については、疾患名の英日・同義語対応やデータベース項目の統一などに課題が見受けられた。より網羅的かつ信頼性のある情報整備、そして疾患および診断基準などの国際的な比較・分類の動きとして、Orphanet、IRDiRC¹²⁾、ICD10¹³⁾ などによる情報の整備・統合化が進むことを期待したい。

今後は今回の調査・分析結果を踏まえ、希少疾患を含めグローバルな患者数と比較するなど、対象を拡充して、疾患情報と共に臨床試験状況や薬物などを知り、希少疾患・難病の創薬開発を検討するためのデータベースとして発展させたい。

12) <http://www.irdirc.org>（参照：2016/6/1）

13) <http://apps.who.int/classifications/icd10/>（参照：2016/6/1）

新薬の臨床開発と審査期間 —2015年実績—

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系研究科 准教授 小野 俊介

当研究所では、東京大学大学院薬学系研究科と共同で、新薬の臨床開発および承認審査期間の情報を継続的に収集、分析している²⁾。本稿では承認申請企業に対してアンケートを実施して得た2015年1～12月の新薬（106品目¹⁾）の承認取得情報を加えた新たな分析結果を紹介する。

アンケートは2016年1～2月にかけて実施し、回答率は95%（101/106品目）であった。また、アンケートで回答を得られなかった品目については公表情報からデータを補完した。

承認品目の内訳

2000～2015年に国内で承認された新薬の申請区分、審査区分等を承認年ごとに表1に示した。2015年は新薬の承認品目が106品目となり、この5年間で最も少ない承認数であった。

2015年承認品目の内訳を申請区分別で見ると、新効能医薬品が最も多く51品目承認されており、

次いで新有効成分含有医薬品（NME）が38品目、新用量医薬品が9品目の順となっている。審査区分別で見ると、通常審査品目が68品目、優先審査品目は30品目であり、そのうち希少疾病用医薬品が23品目、HIV感染症治療薬が1品目である。迅速処理品目には、2011年調査より事前評価済公知申請品目を含めており、2011年には39品目承認されていたが、2014年は14品目、2015年は8品目と推移している。また、2011年度より本格導入された事前評価相談を実施した品目は2015年に9品目と昨年と同数であり、事前評価相談を実施して承認された品目は、計35品目となった。106品目のうちバイオ医薬品（バイオ後続品含む）は14品目（13%）、自社品比率は68%となっている。企業国籍別では、2015年承認品目のうち、外資系品目数が57品目（54%）であり、これまでと大きな変化は見られていない。

1) 品目は審査報告書ごとにカウントし、併用薬物療法などで複数の品目を同時に審査し、承認されたものはひとつの品目として集計した。なお、本調査は再生医療等製品についても実施しているが、本稿では再生医療等製品は除外している。
2) 医薬産業政策研究所。「日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績」リサーチペーパー・シリーズ No.68（2015年11月）

表1 承認品目の内訳

品目特性	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	計
申請区分																	
新有効成分含有医薬品 (NME)	40	22	24	15	16	21	23	35	34	25	33	38	45	32	60	38	501
(%)	(60)	(56)	(56)	(52)	(57)	(34)	(32)	(42)	(44)	(27)	(32)	(29)	(38)	(26)	(43)	(36)	(38)
新医療用配合剤	1	0	0	0	2	1	1	3	5	5	8	5	3	6	8	2	50
新投与経路医薬品	4	6	3	1	5	3	8	4	4	7	7	5	8	7	8	2	82
新効能医薬品	21	9	10	8	5	33	26	28	26	40	34	59	41	57	45	51	493
新剤形医薬品	0	2	5	0	0	2	7	4	2	2	3	2	1	3	0	3	36
新用量医薬品	1	0	1	5	0	1	4	8	6	12	16	22	20	15	10	9	130
バイオ後続品	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	3	0	7
その他の医薬品	0	0	0	0	0	0	3	1	1	2	2	0	1	2	4	1	17
審査区分																	
通常審査品目	51	25	29	24	17	23	42	52	40	71	82	77	72	80	81	68	834
迅速処理品目	0	2	1	1	0	4	5	3	3	10	6	39	26	24	14	8	146
優先審査品目	16	12	13	4	10	20	25	28	35	13	14	15	22	19	43	30	319
希少疾病用医薬品 (除HIV)	9	7	8	2	3	7	10	13	16	6	10	9	16	13	31	23	183
HIV 感染症治療薬	2	1	0	1	3	2	1	2	3	1	1	0	1	1	2	1	22
希少疾病以外の優先審査品目	5	4	5	1	4	11	14	13	16	6	3	6	5	5	10	6	114
抗がん剤併用療法	0	0	0	0	1	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	15
特別承認品目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0	0	2
適応外使用	-	-	-	-	1	6	10	4	5	8	7	16	3	7	5	4	76
事前評価相談実施品目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	6	5	9	9	35
(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(3)	(2)	(5)	(4)	(7)	(8)	(3)
事前評価済公知申請品目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30	23	21	10	2	90
(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(23)	(19)	(17)	(7)	(2)	(7)
バイオ医薬品	7	6	4	3	2	6	13	13	15	22	20	29	18	29	33	14	234
(%)	(10)	(15)	(9)	(10)	(7)	(10)	(18)	(16)	(19)	(23)	(19)	(22)	(15)	(24)	(25)	(13)	(18)
オリジン 自社品	51	26	30	21	19	29	59	61	49	72	77	89	76	78	88	72	897
(%)	(76)	(67)	(70)	(72)	(68)	(48)	(82)	(73)	(63)	(77)	(74)	(68)	(63)	(63)	(64)	(68)	(68)
導入品	14	10	11	7	7	17	12	21	29	22	25	41	38	42	47	30	373
不明	2	3	2	1	2	15	1	1	0	0	2	1	6	3	3	4	46
企業国籍																	
外資系	26	22	18	18	16	20	41	46	40	54	54	62	62	60	70	57	666
(%)	(39)	(56)	(42)	(62)	(57)	(33)	(57)	(55)	(51)	(57)	(52)	(47)	(52)	(49)	(51)	(54)	(51)
品目数	67	39	43	29	28	61	72	83	78	94	104	131	120	123	138	106	1,316

注1：2000～2004年は部会審議品目、2005～2015年は部会審議・報告品目を対象とした。

注2：複数の申請区分に該当する品目は上位の区分に含めた。

注3：希少疾病用医薬品（HIVを除く）、HIV感染症治療薬、希少疾病以外の優先審査品目を「優先審査品目」とした。

注4：抗がん剤併用療法は「通常審査品目」とした。2015年は調査項目から削除した。

注5：「迅速処理品目」は迅速審査品目と事前評価済公知申請品目である。

注6：バイオ医薬品は過去の品目の見直しにより、数値を変更している。

国内申請時点における欧米とアジア地域の開発状況

国内申請時点における欧米の開発状況を調査するため、2003年以降に国内申請された1,058品目を「欧米で承認済み（既承認）」、「欧米で臨床開発中あるいは申請中（開発中/申請中）」、「欧米で臨床開発未実施（開発未実施）」の3つに分け、国内および外資系企業別に表2に示した。

国内企業では、2003年以降「欧米で承認済み」の段階で国内申請された品目割合は集計期間計で

50%、「欧米で臨床開発中あるいは申請中」の段階で国内申請された品目割合は14%であり、これまで大きな変化は見られていない。一方、外資系企業では、2000年代前半には、欧米で承認済みの品目を日本で承認申請するのが大半であったが、2010年ころよりその割合は低下傾向であり、「欧米で臨床開発中あるいは申請中」の品目割合が増加し、2014年申請品目では22%となっている。

表2 国内申請時点の欧米における開発状況

申請年	国内企業				外資系企業			
	既承認	開発中/申請中	開発未実施	計	既承認	開発中/申請中	開発未実施	計
2003	13 (48%)	1 (4%)	13 (48%)	27	20 (83%)	1 (4%)	3 (13%)	24
2004	17 (63%)	4 (15%)	6 (22%)	27	28 (88%)	0 (0%)	4 (13%)	32
2005	13 (48%)	5 (19%)	9 (33%)	27	22 (92%)	1 (4%)	1 (4%)	24
2006	19 (49%)	8 (21%)	12 (31%)	39	37 (86%)	3 (7%)	3 (7%)	43
2007	20 (54%)	2 (5%)	15 (41%)	37	41 (84%)	5 (10%)	3 (6%)	49
2008	21 (53%)	3 (8%)	16 (40%)	40	39 (87%)	6 (13%)	0 (0%)	45
2009	14 (39%)	5 (14%)	17 (47%)	36	22 (67%)	7 (21%)	4 (12%)	33
2010	35 (59%)	10 (17%)	14 (24%)	59	38 (79%)	7 (15%)	3 (6%)	48
2011	24 (53%)	8 (18%)	13 (29%)	45	39 (71%)	10 (18%)	6 (11%)	55
2012	37 (54%)	6 (9%)	25 (37%)	68	49 (66%)	14 (19%)	11 (15%)	74
2013	23 (38%)	12 (20%)	26 (43%)	61	35 (58%)	17 (28%)	8 (13%)	60
2014	22 (47%)	7 (15%)	18 (38%)	47	43 (74%)	13 (22%)	2 (3%)	58
合計	258 (50%)	71 (14%)	184 (36%)	513	413 (76%)	84 (15%)	48 (9%)	545

表3 国内申請時点のアジア地域における開発状況

申請年	国内企業				外資系企業			
	既承認	開発中/申請中	開発未実施	計	既承認	開発中/申請中	開発未実施	計
2004	9 (36%)	4 (16%)	12 (48%)	25	20 (74%)	3 (11%)	4 (15%)	27
2005	9 (39%)	4 (17%)	10 (43%)	23	16 (70%)	5 (22%)	2 (9%)	23
2006	14 (39%)	2 (6%)	20 (56%)	36	28 (72%)	3 (8%)	8 (21%)	39
2007	15 (41%)	1 (3%)	21 (57%)	37	33 (70%)	8 (17%)	6 (13%)	47
2008	11 (30%)	4 (11%)	22 (59%)	37	33 (77%)	6 (14%)	4 (9%)	43
2009	9 (25%)	3 (8%)	24 (67%)	36	14 (42%)	7 (21%)	12 (36%)	33
2010	20 (36%)	6 (11%)	29 (53%)	55	29 (60%)	7 (15%)	12 (25%)	48
2011	15 (33%)	2 (4%)	28 (62%)	45	29 (53%)	11 (20%)	15 (27%)	55
2012	20 (30%)	3 (5%)	43 (65%)	66	30 (41%)	17 (23%)	27 (36%)	74
2013	10 (16%)	11 (18%)	40 (66%)	61	20 (35%)	20 (35%)	17 (30%)	57
2014	13 (28%)	7 (15%)	27 (57%)	47	19 (35%)	25 (45%)	11 (20%)	55
合計	145 (31%)	47 (10%)	276 (59%)	468	271 (54%)	112 (22%)	118 (24%)	501

表3には、2005年以降の承認品目のうち、国内申請時点のアジア地域における開発状況についてデータの得られた969品目を表2と同様、申請年別に示した。国内企業および外資系企業ともに国内申請時点における「アジア地域で承認済み」の品目割合は「欧米で承認済み」の品目割合より少なく、「アジア地域で臨床開発未実施」の品目割合は「欧米で臨床開発未実施」の品目割合よりも多い結果となっている。特に国内企業の「アジア地域で臨床開発未実施」の品目割合は、外資系企業と比べて非常に高く、2014年で57%（外資系企業20%）である。外資系企業では、欧米における開発状況（表2）の傾向と同様、「アジア地域で承認済み」の品目割合は近年大きく低下し、「アジア地域で臨床開発中あるいは申請中」の品目割合が増加して

いる。外資系企業の2014年申請品目では、これまでの調査の中で最も高い45%が「アジア地域で臨床開発中あるいは申請中」に国内申請されており、外資系企業のアジア地域における日本での申請のタイミングが相対的に早くなっていることがわかる。

国内臨床開発期間の推移

2000年以降の承認品目のうち、国内で実施された治験に関するデータが得られた962品目の国内臨床開発期間³⁾の年次推移を表4および図1に示した。

2000～2015年を通じた国内臨床開発期間（中央値）は、全品目で45.6ヵ月、NMEで61.9ヵ月、NME以外で34.9ヵ月であり、臨床開発期間は、経年的に短縮している。2015年の承認品目では、全体で41.5ヵ月、NMEで54.0ヵ月、NME以外で32.2ヵ月となっている。

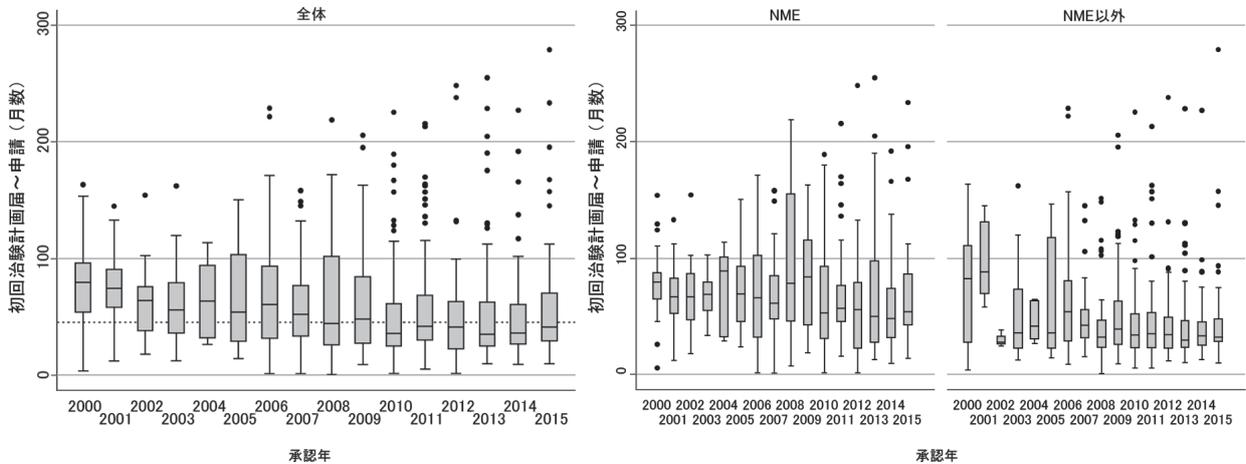
3) それぞれの申請区分を目的に実施した最初の治験計画届提出から申請までの期間

表4 国内臨床開発期間（月数）の推移

承認年	全体					NME					NME以外				
	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV
2000	43	79.6	77.9	34.6	0.4	33	79.6	78.3	29.2	0.4	10	82.4	76.7	50.6	0.7
2001	24	74.5	77.3	32.0	0.4	17	66.9	69.7	29.8	0.4	7	88.1	95.9	31.5	0.3
2002	26	64.1	62.3	30.9	0.5	22	66.8	68.2	29.9	0.4	4	27.6	29.5	6.0	0.2
2003	24	56.0	62.2	34.9	0.6	14	68.8	67.7	18.8	0.3	10	35.9	54.4	49.9	0.9
2004	17	63.6	64.3	30.8	0.5	11	88.8	74.9	32.1	0.4	6	41.5	44.7	16.1	0.4
2005	34	54.2	65.8	42.7	0.6	16	69.2	71.6	36.0	0.5	18	35.7	60.7	48.3	0.8
2006	51	60.9	70.6	53.9	0.8	19	66.1	75.0	50.0	0.7	32	54.1	68.0	56.6	0.8
2007	63	52.4	59.0	36.2	0.6	28	61.3	70.5	40.5	0.6	35	42.3	49.7	29.9	0.6
2008	60	44.6	66.6	52.7	0.8	27	78.4	91.4	57.1	0.6	33	32.1	46.4	39.1	0.8
2009	78	48.2	61.8	45.5	0.7	24	83.9	83.3	45.8	0.5	54	39.0	52.2	42.4	0.8
2010	87	35.9	52.9	43.9	0.8	29	53.0	71.0	52.0	0.7	58	34.1	43.8	36.5	0.8
2011	87	42.2	57.6	45.7	0.8	34	57.1	72.2	46.2	0.6	53	34.9	48.2	43.3	0.9
2012	83	41.6	50.3	41.1	0.8	39	55.7	57.5	43.2	0.8	44	34.2	44.0	38.6	0.9
2013	88	35.3	54.1	49.0	0.9	31	50.0	72.6	60.7	0.8	57	29.6	44.1	38.2	0.9
2014	112	36.2	49.0	37.2	0.8	55	48.2	57.9	40.8	0.7	57	33.3	40.4	31.3	0.8
2015	85	41.5	56.5	46.9	0.8	34	54.0	70.8	48.5	0.7	51	32.2	47.0	43.8	0.9
合計	962	45.6	58.9	43.8	0.7	433	61.9	70.8	44.2	0.6	529	34.9	49.1	40.9	0.8

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

図1 国内臨床開発期間（月数）の推移



注：点線は全体の中央値45.6ヵ月を示す。

審査期間の推移

2000年から2014年までの、1,314品目⁴⁾の審査期間の年次推移を表5および図2に示した。

2015年承認の106品目の審査期間（中央値）は、全体で9.9ヵ月、迅速処理品目では5.5ヵ月と前年とほぼ同等であったが、通常審査品目で10.9ヵ月、優

先審査品目で8.0ヵ月と前年より短くなっている。近年の審査期間は、審査区分によらず短期間で安定している。

図3では2005年以降の承認品目の審査期間を「申請から初回照会事項発出まで⁵⁾」、「初回照会事項発出から回答提出まで」、「初回照会事項の回答

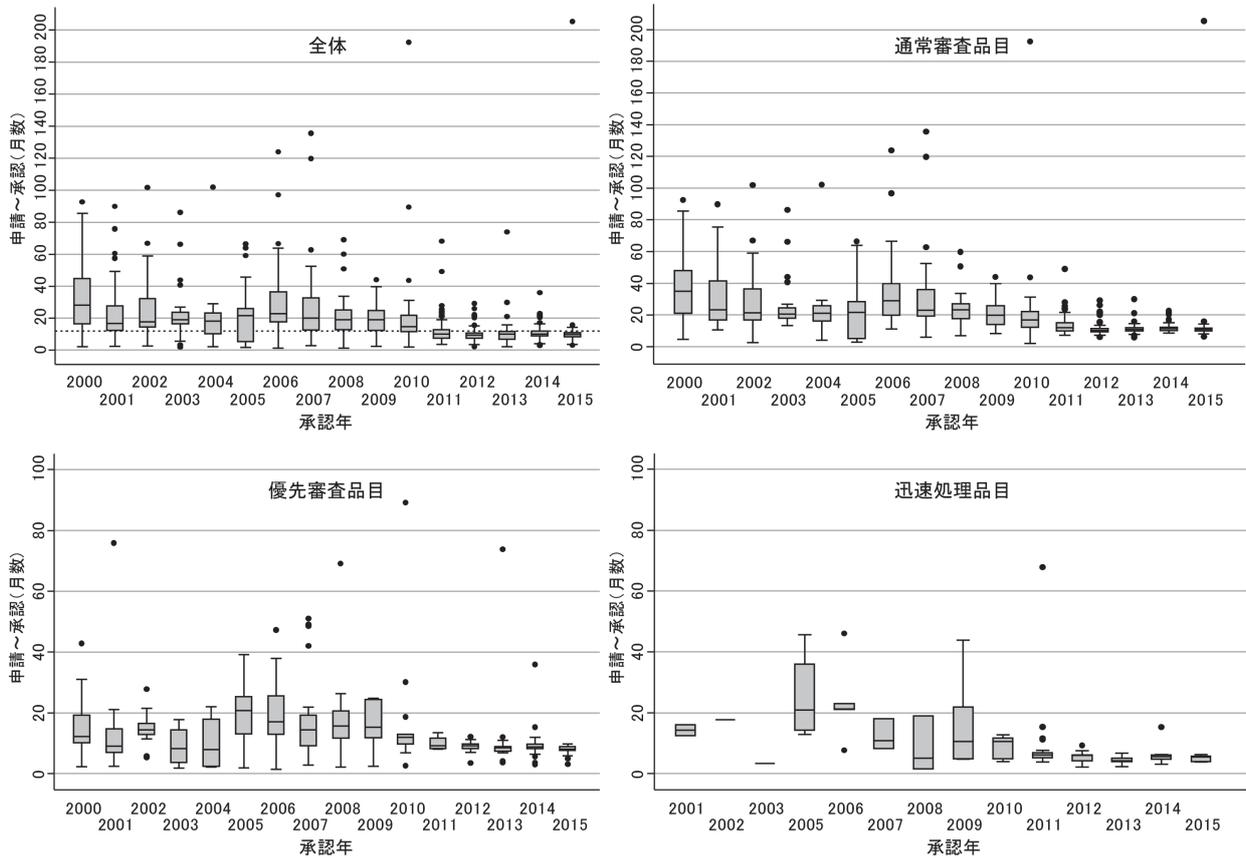
4) 審査プロセスが通常の品目と異なることから、2010年の特例承認品目（2品目）を集計から除外している。

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

表5 審査期間（月数）の推移

承認年	全体					通常審査品目					優先審査品目					迅速処理品目				
	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV
2000	67	28.3	31.9	20.1	0.6	51	34.9	36.9	19.7	0.5	16	12.2	15.8	10.8	0.7	0	0.0	0.0	0.0	0.0
2001	39	16.8	26.1	21.4	0.8	25	23.2	32.0	21.2	0.7	12	9.0	15.7	19.6	1.3	2	14.2	14.2	2.6	0.2
2002	43	17.7	25.2	19.0	0.8	29	21.4	30.2	21.1	0.7	13	14.3	14.6	5.9	0.4	1	17.7	17.7	-	-
2003	29	19.1	23.2	17.3	0.7	24	20.6	26.3	17.2	0.7	4	8.2	9.0	7.0	0.8	1	3.3	3.3	-	-
2004	28	18.3	19.4	18.2	0.9	18	21.0	24.6	20.3	0.8	10	7.9	10.0	8.0	0.8	0	0.0	0.0	0.0	0.0
2005	61	21.5	20.7	14.4	0.7	37	21.5	20.7	16.7	0.8	20	20.7	19.7	9.5	0.5	4	20.9	25.1	14.9	0.6
2006	72	22.8	29.1	20.1	0.7	42	28.9	35.4	22.5	0.6	25	17.0	19.6	11.4	0.6	5	21.3	23.8	13.9	0.6
2007	83	20.0	25.1	20.7	0.8	52	23.0	29.9	23.0	0.8	28	14.3	17.7	13.5	0.8	3	10.8	12.4	5.0	0.4
2008	78	19.0	20.0	11.0	0.5	40	23.2	23.4	9.8	0.4	35	15.6	17.0	11.1	0.7	3	5.0	8.4	9.3	1.1
2009	94	19.1	19.6	8.6	0.4	71	19.8	20.8	7.9	0.4	13	15.2	16.2	7.0	0.4	10	10.5	15.4	13.0	0.8
2010	102	14.8	18.5	20.1	1.1	82	17.0	19.3	20.5	1.1	14	12.0	17.9	21.4	1.2	6	10.5	9.0	3.7	0.4
2011	131	10.1	11.6	7.6	0.7	77	11.9	13.5	6.1	0.4	15	9.1	9.7	1.8	0.2	39	6.1	8.6	10.3	1.2
2012	120	9.5	9.6	4.1	0.4	72	10.2	11.4	4.1	0.4	22	9.1	8.9	1.7	0.2	26	5.9	5.5	1.4	0.3
2013	123	10.1	9.9	6.9	0.7	80	11.0	11.2	2.9	0.3	19	8.5	11.4	15.2	1.3	24	4.1	4.5	1.0	0.2
2014	138	10.1	10.5	3.9	0.4	81	11.5	11.9	2.8	0.2	43	8.8	9.3	4.6	0.5	14	5.6	6.0	2.8	0.5
2015	106	9.9	11.4	19.2	1.7	68	10.9	13.7	23.6	1.7	30	8.0	7.9	1.5	0.2	8	5.5	5.0	1.0	0.2
合計	1,314	12.1	17.3	15.9	0.9	849	14.4	20.1	17.5	0.9	319	10.0	13.8	11.0	0.8	146	5.8	8.5	8.8	1.0

図2 審査期間（月数）の推移



提出から専門協議開催まで、「専門協議開催から承認まで」の4つのプロセスに分け、それぞれの期間の中央値を積み上げた⁶⁾。経年的に各プロセスが短縮されていることが分かるが、2011年では

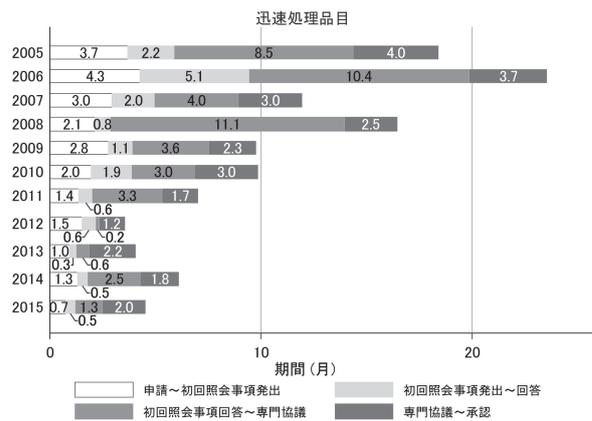
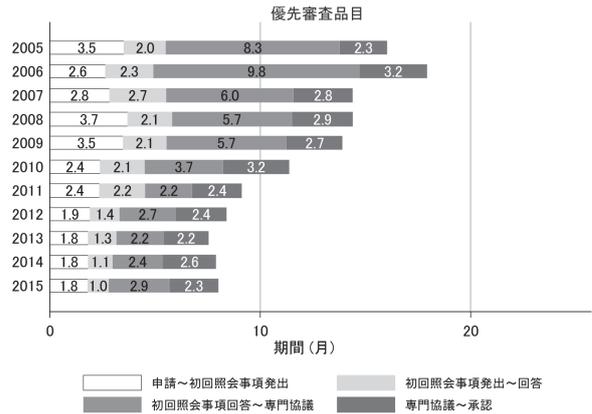
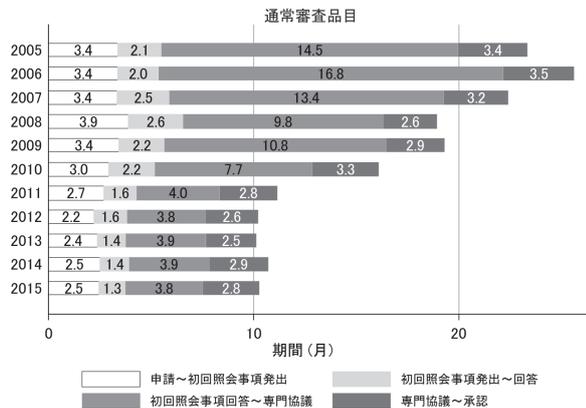
特に前年に比べ、「初回照会事項の回答提出から専門協議開催まで」のプロセスに通常審査品目において3.7ヵ月（7.7→4.0ヵ月）、優先審査品目で1.5ヵ月（3.7→2.2ヵ月）の短縮がみられている。2012年

6) 各プロセスの中央値を積み上げており、その合計は図2の中央値とは異なる。

の迅速処理品目は、専門協議の省略などプロセスに違いがある事前評価済公知申請品目が多く含まれているため、2011年に比べると大きく短縮している。2015年は通常審査品目で初回照会事項発出以降の各プロセスで短縮していた。優先審査品目では、「初回照会事項回答～専門協議」でやや長くなっているものの、「初回照会事項発出～回答」「専門協議～承認」で短縮が見られた。迅速処理品目では、「初回照会事項の回答～専門協議」で大きく短縮されていた。

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

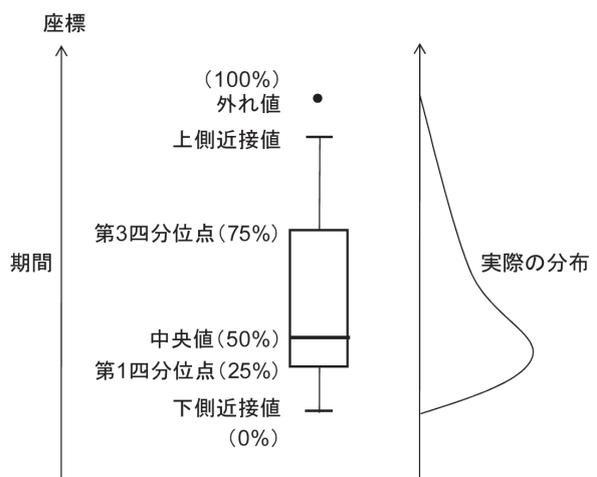
図3 プロセス別の審査期間



(補足)

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

箱ひげ図



新薬の国際共同治験実施状況と症例数

—新薬の臨床開発と承認審査期間調査より—

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系研究科 准教授 小野 俊介

2007年に厚生労働省から「国際共同治験に関する基本的考え方」が発出されて以降、日本で実施される国際共同治験数は増加を続けており、2014年度では治験計画届601件中、国際共同治験に係るものは178件(29.6%)を占めるにいたっている¹⁾。

本稿では、当研究所と東京大学大学院薬学系研究科が共同で実施している新薬の臨床開発と承認審査期間に関するアンケート調査をもとに、承認された新薬²⁾の国際共同治験実施状況について分析した。なお、承認申請において評価資料とした国際共同治験を対象とし、集計期間は、国際共同治験実施品目数が複数となる2009年以降とした。

新薬における国際共同治験実施品目の推移と内訳

2009～2015年に国内で承認された新薬において国際共同治験を評価資料として申請した品目数を図1に示した。国際共同治験を実施した承認品目数は、816品目中106品目であり、年々増加している。2015年承認品目では、2014年の33品目に続いて2番目に多い21品目となっている。

国際共同治験を実施した新薬について、疾患領

域別内訳を図2に示した。腫瘍用薬が30%と最も多く、続いて、代謝性医薬品14%、呼吸器官用薬11%となっている。

申請区分別内訳(図3)では、新有効成分含有医薬品(NME)が最も多く全体の半数を占めており、次いで新効能医薬品が39%となり、この2つの区分で約9割を占めている。全新薬(2009～2015年)の内訳ではNME9%、新効能医薬品17%であることから、国際共同治験実施品目は特徴ある品目構成となっていることがわかる。

臨床段階別に国際共同治験実施品目を見たのが図4である。PhaseⅢの国際共同治験数は、2009年以降で97試験となり、全試験数の82%を占めていた。一方で、PhaseⅡ試験数は、15品目(13%)、PhaseⅠ試験数は6品目(5%)のみであった。

なお、図には示していないが、2015年承認品目で国際共同治験を評価資料とした品目は、腫瘍用薬が7品目で、国際共同治験を実施して承認された品目の3分の1を占めている。また、NMEが9品目、新効能医薬品7品目となっている。

1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構。平成26事業年度業務報告：

<http://www.pmda.go.jp/files/000206930.pdf>. Accessed on June 2, 2016.

2) 品目は審査報告書ごとにカウントし、併用薬物療法などで複数の品目を同時に審査し、承認されたものはひとつの品目として集計した。なお、本調査は再生医療等製品についても実施しているが、本稿では再生医療等製品は除外している。

—新薬の国際共同治験実施品目の推移と内訳（2009～2015年承認品目）—

図1 新薬の国際共同治験実施品目数

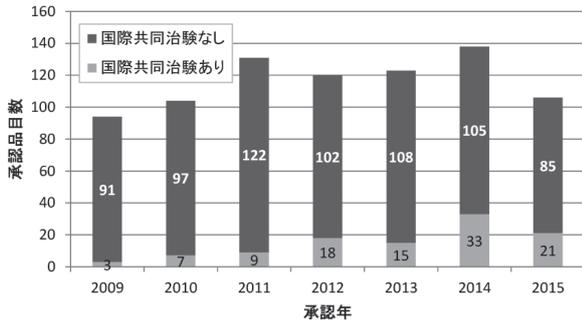


図2 国際共同治験実施品目の疾患領域別内訳

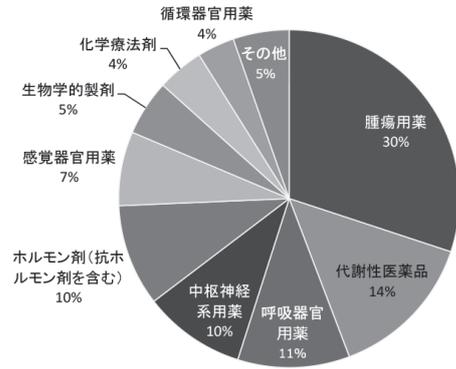


図3 国際共同治験実施品目の申請区分別内訳

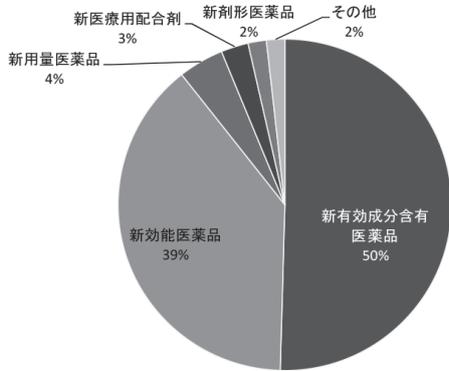
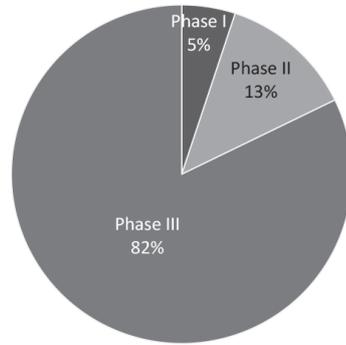


図4 国際共同治験実施品目の臨床段階別内訳



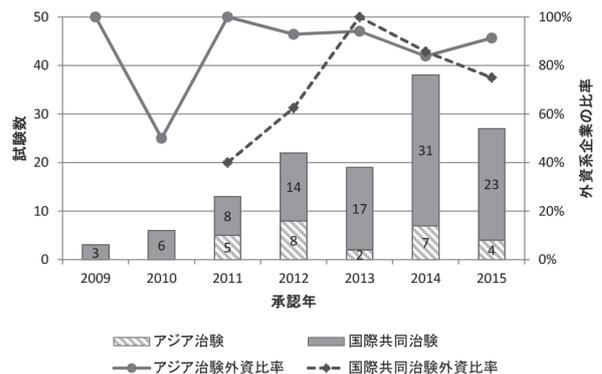
アジア治験実施状況と症例数（Phase III試験）

厚生労働省は、中国や韓国などの東アジア地域を対象とした国際共同治験（アジア治験）の取り扱いを「国際共同治験に関する基本的な考え方(参考事例)」として2010年に公表している。また、2015年6月には「国際薬事規制調和戦略～レギュラトリーサイエンス イニシアティブ～」を発表し、アジア地域における共同治験を推進している。

そこで、アジア治験の実施状況を見るため、2009年以降の承認品目において承認申請に評価資料としたPhase III国際共同治験126試験のうち、国際共同治験（アジア治験を除く）およびアジア治験数の推移を調べた(図5)。Phase III国際共同治験数の総数（アジア治験含む）は、年々増加しており、2014年は、承認品目数が多いことも影響して最も多く評価資料として利用されている。2015年承認品目では、Phase III国際共同治験数が27試験

となっている。Phase III国際共同治験数の総数（アジア治験含む）の増加は、国際共同治験のうち、アジア以外での治験数の増加によるところが大きく、アジア治験数は2011年以降増加したものの、Phase III国際共同治験数に占める割合は、近年増加傾向はみられていない。

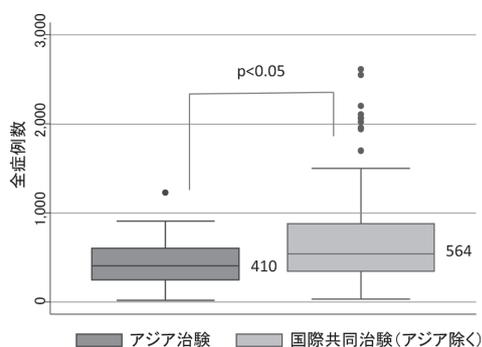
図5 Phase III国際共同治験数とアジア治験実施数の推移



内外資別にみると、アジア治験を除く国際共同治験は、従来外資系企業の実施が多く、2011年以降は8割以上で推移している。アジア治験でも、近年は外資系企業の実施が7割を超えており、国際共同治験はアジア治験を含めて、外資系企業が中心的に実施している状況がうかがえる。内資系企業も国際共同治験を実施しているものの、2015年承認品目では2試験のみとなっており、アジア治験は、1試験のみであった。

承認品目において国内承認申請時に評価資料としたPhase III国際共同治験について、国際共同治験（アジア治験を除く）とアジア治験の全症例数を箱ひげ図で示した(図6)。治験の症例数規模では、アジア治験の症例数（中央値）は、410例となっており、国際共同治験（アジア治験を除く）の症例数の中央値は、564例となっていた。国際共同治験（アジア治験を除く）の症例数は、アジア治験よりも有意に多かった（Wilcoxon検定）。

図6 全症例数比較³⁾

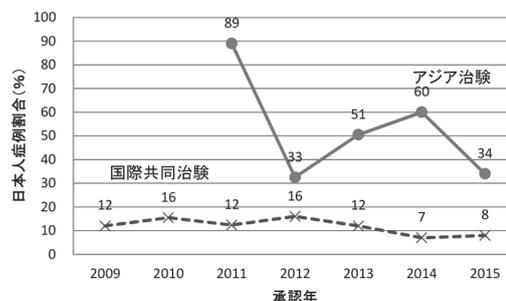


注：図中数値は中央値を示す

一方、全症例数に対する日本人症例割合（中央値）の推移（図7）をみると、アジア治験での日本人症例割合は相対的に高く、2014年は60%、2015

年は34%となっている。国際共同治験（アジア治験除く）では、従来低い日本人症例割合がさらに低下しており、2014年では10%を切り、2015年は8%であった。

図7 日本人症例割合の推移（中央値）



国際共同治験と臨床開発期間

表1に国際共同治験の実施の有無と臨床開発期間の関係を示した。NMEでは、国際共同治験を評価資料とした品目の国内臨床開発期間（初回治験届～申請）の中央値は、55.1ヶ月、国際共同治験を実施しなかった品目では55.2ヶ月となり、国際共同治験実施の有無にかかわらず臨床開発期間に差はなかった。NME以外の品目では、国際共同治験ありが40.0ヶ月、国際共同治験なしが32.2ヶ月となり、国際共同治験を実施した品目で有意に臨床開発期間が長くなっていた（Wilcoxon検定、 $p < 0.01$ ）。国際共同治験実施品目では、NME以外の品目の約8割は新効能医薬品であり、他のNME以外の品目と比較して臨床開発期間が長いことが要因として考えられる。また、国際共同治験実施品目の疾患領域として、腫瘍用薬や呼吸器官用薬が多いが、これらの疾患の国際共同治験品目の臨床開発期間が長いことも関係していると思われる。

表1 国際共同治験の実施と臨床開発期間（月数）

国際共同治験の実施	全体				NME				NME以外			
	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD
なし	519	37.1	54.1	46.2	194	55.2	69.1	51.8	325	32.2	45.1	40.0
あり	101	49.5	55.4	30.8	52	55.1	61.5	28.0	49	40.0	49.0	32.6
計	620	39.8	54.3	44.0	246	55.2	67.5	47.8	374	33.7	45.6	39.1

3) 箱ひげ図では、箱の高さ（第1四分位点～第3四分位点の長さ）の1.5倍以内の近接値外を外れ値（点）として示しているが、本図では、症例数3,000例以上の外れ値を省略して示した。

おわりに

外資系企業を中心に、国際共同治験を利用した国内申請が継続的に増加している。本誌「新薬の臨床開発と審査期間－2015年実績－」で示した通り、外資系企業の欧米・アジア地域での日本での申請のタイミングが相対的に早くなっている状況もあり、ドラッグラグ（申請ラグ）は解消に向かいつつあると思われる。一方で、内資系企業の国際共同治験を利用した国内申請は依然として

少ない。製薬協が本年1月に作成している「産業ビジョン2025」では、ビジョン「世界に届ける創薬イノベーション」を掲げており、日本企業オリジンの革新的医薬品が世界にタイムリーに届けられるようさらなるグローバル展開に期待したい。

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

新薬の開発期間に関係する因子 —2005～2015年の承認品目の分析—

医薬産業政策研究所 主任研究員 白神昇平
 東京大学大学院薬学研究科 准教授 小野俊介

近年、新薬の国内臨床開発期間および審査期間は短縮されてきた¹⁾。今回、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）設立後の2005年から2015年に承認された新薬の承認審査期間アンケートデータを用いて、新薬の開発期間に関わるいくつかの変数を取り上げて、要因分析を行った。

分析データ・方法

2005～2015年に承認された、1110品目（再生医療等製品を除く）のうち、国内で臨床試験が実施され、臨床開発期間（初回治験届～申請）及び審査期間（申請～承認）の両方が算出可能で、表1に示した説明変数のデータが得られた新薬794品目（71.5%）を対象とした。臨床開発期間、審査期間および両期間の合計である開発期間（初回治験届～承認）の3期間をそれぞれ被説明変数とし、アンケート調査にてデータを収集した承認品目、申請企業、臨床開発および承認審査に関わる14項目を

説明変数として最小二乗法を用いて推計した^{2)、3)}。

表1 分析に用いた説明変数⁴⁾

分類	説明変数
品目	申請区分（NME（新有効成分含有医薬品）/NME以外） バイオ医薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/化学合成品） 同種同効薬の有無
申請企業	企業国籍（国内/外国） 導入品（自社開発品/他社からの導入品） 当該疾患領域における開発経験の有無
臨床開発	P2試験終了後相談実施の有無 申請前相談実施の有無
承認審査	審査区分（通常審査/優先審査（迅速審査を含む）） 評価資料としたP1～P3の臨床試験数 外国P2～P3臨床データの利用の有無 学会・患者団体の要望書の有無 承認条件の有無 承認年

被説明変数である臨床開発期間、審査期間および開発期間と説明変数の基本統計量を表2に示した。3つの期間の平均値±SDはそれぞれ57.4±45.5ヵ月、16.5±12.4ヵ月、73.9±48.5ヵ月であり、加賀山らの報告¹⁾にある全体の臨床開発期間（58.9±43.8ヵ月）及び審査期間（17.3±15.9ヵ月）と比較して大きな違いはなかった。

- 1) 医薬産業政策研究所「新薬の臨床開発と審査期間」政策研ニュース No.48 2016年7月
- 2) 説明変数に内生性に係る検討が必要なものも含まれている可能性があるが、本稿ではそのような検討は行っていない。
- 3) 2000～2011年に承認された医薬品555品目における先行研究：医薬産業政策研究所「日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績」リサーチペーパーシリーズ No.55（2012年11月）
- 4) 用語説明
 - (ア) NME以外：新医療用配合剤、新投与経路、新効能、新剤形、新用量及びバイオ後続品などを指す。
 - (イ) 自社開発品：自社からの創出品だけではなく、外国本社の開発品を日本法人が開発した場合や自社開発品を共同開発した場合、他社の開発品を会社ごと買収して開発した場合も含んでいる。
 - (ウ) 優先審査：希少疾病用医薬品と希少疾病外優先審査品目に分類される。希少疾病外優先審査品目は重篤な疾病であり、医療上の有用性が高いと認められた品目が指定される。指定されると総審査期間の目標が通常の12ヵ月から9ヵ月に短縮される。なお、平成27年4月1日付薬食審査発0401第6号で示されている先駆け審査指定制度の対象品目は含まれていない。先駆け審査指定制度とは、対象疾患の重篤性など、一定の要件を満たす画期的な新薬などについて、開発の早期段階から対象品目に指定し、薬事承認に関する相談・審査で優先的な取扱いをすることで、承認審査の期間を短縮することを目的とした制度である。
 - (エ) 迅速審査：優先審査とは別に迅速に審査する必要があると当局により判断された品目が対象となる。事前評価済公知申請品目は自動的に迅速審査扱いとなることが通知（2010年9月15日付薬食審査発第0915第3号）により示されている。
 - (オ) 学会・患者団体の要望書：申請時または申請中に厚生労働省に文書で提出された要望書を指す。なお、未承認薬・適応外薬検討会議のスキームに基づき、開発要請を受け、承認申請を行った場合も「要望書有り」とした。

説明変数は、評価資料とした臨床試験数以外はダミー変数であり、例えば60%の品目がNME以外となっており、21%がバイオ医薬品、30%が導入品目で、54%がフェーズ2（P2）終了後相談を実施し、51%が外資系企業による申請であったことを示している。評価資料とした臨床試験数の

平均値は7.34であり、評価資料としたフェーズ1～フェーズ3（P1～3）の数は最大で75であった。承認年別にみると、2005年が30品目と対象年では最も少ない品目数であり、2014年が最も品目数が多く、105品目となっていた。

表2 基本統計量

変数	平均値	SD	最小	最大	承認年*	N	割合 (%)
被説明変数					2005	30	3.8
臨床開発期間 (月数)	57.4	45.5	0.9	279.0	2006	47	5.9
審査期間 (月数)	16.5	12.4	1.4	135.4	2007	59	7.4
開発期間 (月数)	73.9	48.5	10.5	289.3	2008	56	7.1
説明変数					2009	78	9.8
新有効成分含有医薬品 (NME) 以外*	0.60	0.49	0	1	2010	85	10.7
バイオ医薬品*	0.21	0.41	0	1	2011	86	10.8
同種同効薬あり*	0.75	0.44	0	1	2012	82	10.3
導入品*	0.30	0.46	0	1	2013	86	10.8
P2終了後相談を実施*	0.54	0.50	0	1	2014	105	13.2
申請前相談を実施*	0.36	0.48	0	1	2015	80	10.1
優先審査*	0.27	0.45	0	1	合計	794	100
学会・患者団体の要望書あり*	0.35	0.48	0	1			
承認条件あり*	0.31	0.46	0	1			
評価資料としたP1～3試験の数	7.34	8.74	0	75			
外国P2～3試験を利用*	0.39	0.49	0	1			
当該疾患領域の開発経験あり*	0.57	0.49	0	1			
外資系企業*	0.51	0.50	0	1			
N数	794						

*ダミー変数

推計結果

14の説明変数のうち、承認年を除いた変数の相関行列を表3に示した。変数間において強い相関は見られなかったことから、多重共線性の可能性は低いと判断した。弱い相関（0.3以上0.5未満、有意水準は1%以下）がみられた2変数をみると、新有効成分（NME）以外の医薬品はフェーズ1～

フェーズ3の試験の数が少なくなる傾向にあることが示された。外資系企業は導入品目が少なく、外国で実施したフェーズ2及びフェーズ3の試験を積極的に利用していることが示された。また、学会・患者団体からの要望書が出されている品目については、優先審査との間に有意な相関が認められた。

表3 変数の相関行列

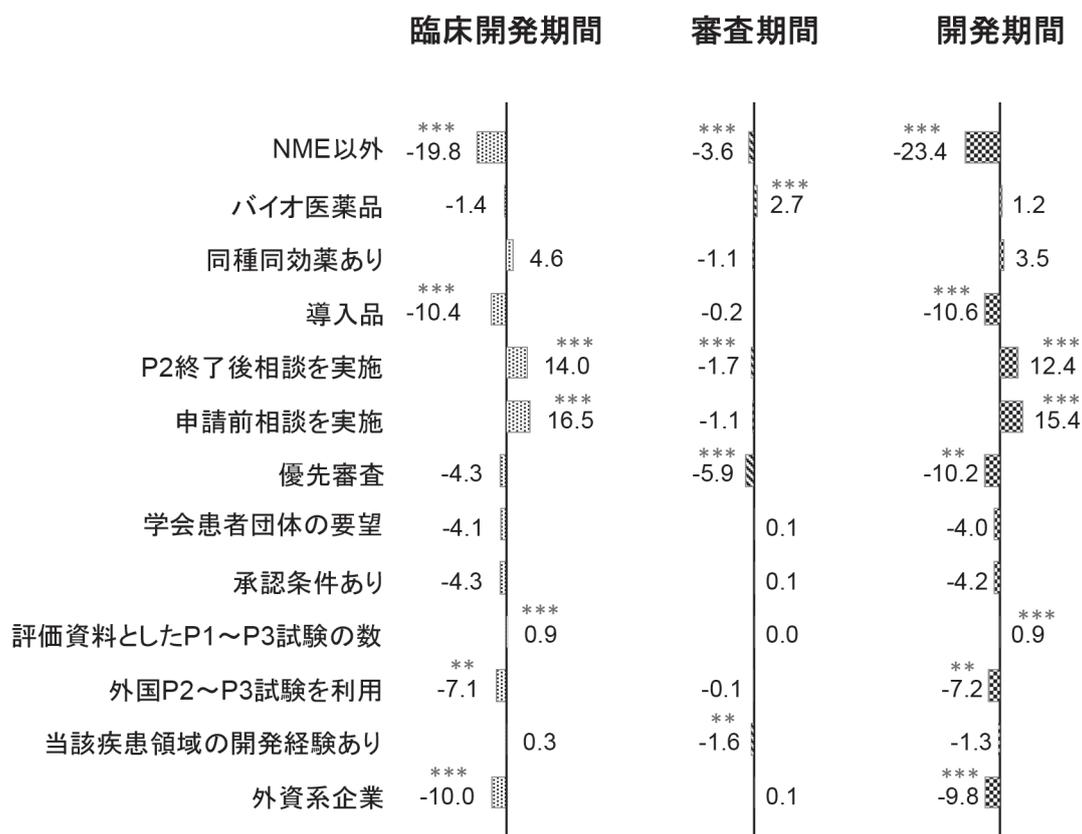
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1 新有効成分含有医薬品(NME)以外*	1.000												
2 バイオ医薬品*	-0.077	1.000											
3 同種同効薬あり*	0.040	-0.147	1.000										
4 導入品*	-0.063	0.009	0.002	1.000									
5 P2終了後相談を実施*	0.019	-0.048	0.084	-0.037	1.000								
6 申請前相談を実施*	-0.137	-0.046	0.020	0.023	-0.008	1.000							
7 優先審査*	-0.140	0.237	-0.273	0.064	-0.156	0.037	1.000						
8 学会・患者団体の要望書あり*	0.015	0.036	-0.136	0.078	-0.092	0.091	0.339	1.000					
9 承認条件あり*	-0.198	0.170	-0.159	0.088	-0.091	0.087	0.327	0.170	1.000				
10 評価資料としたP1～3試験の数	-0.429	-0.130	0.072	-0.025	0.026	0.103	-0.124	-0.071	0.003	1.000			
11 外国P2～3試験を利用*	-0.173	0.127	-0.098	0.045	-0.073	0.100	0.164	0.144	0.158	0.233	1.000		
12 当該疾患領域の開発経験あり*	0.295	-0.018	0.124	-0.105	0.028	-0.076	-0.107	-0.092	-0.126	-0.077	0.002	1.000	
13 外資系企業*	-0.097	0.109	-0.031	-0.340	0.008	0.050	0.048	0.128	0.057	0.087	0.351	0.143	1.000

注：アスタリスクはダミー変数であることを示す。

次に回帰分析を行った結果を図1と表4に示した。図1は左から順に臨床開発期間、審査期間、開発期間の結果を表しており、回帰係数の値を棒グラフで示している。回帰係数が正であれば各期間は長く、負であれば短くなっていることを示し、

値が大きいほどその相関が大きいことを示している。また、その相関が統計的に有意な説明変数にはアスタリスク“*”を付した。(有意水準：
* $p<0.1$ 、** $p<0.05$ 、*** $p<0.01$)

図1 開発期間に関する因子



注：アスタリスクは有意水準を示す。(* $p<0.1$ 、** $p<0.05$ 、*** $p<0.01$)

臨床開発期間についてみると、他の条件が同じであれば、NMEと比べてNME以外の品目の期間は有意に短いことが示された(回帰係数: -19.8)。同様に、導入品(-10.4)、外国P2~3試験の利用(-7.1)、外資系企業(-10.0)においても期間が短いことが明らかとなった。対照的に、P2終了後相談の実施(14.0)や申請前相談を実施した品目(16.5)は期間が長くなる要因であるという結果が得られた。

次に、審査期間についてみると、臨床開発期間と同様に、NME以外の品目(-3.6)及び優先審査品目(-5.9)の期間は有意に短いという結果が得られた。臨床開発期間が増加する因子であった

P2終了後相談の実施(-1.7)は、審査においては期間が短くなる要因となることが認められた。また、バイオ医薬品(2.7)は化学合成品と比べて審査期間が長くなる傾向がある一方で、当該疾患領域の開発経験(-1.6)は期間短縮に関係していることが明らかとなった(図1)。

承認年別のトレンドをみると、臨床開発期間では、統計的な有意な差は認められなかったが、審査期間では2008年(-4.9)から2012年(-17.1)にかけて経年的に審査期間が短くなり2012年以降は安定して期間が短縮されていることが示された(表4)。

まとめ

2005年以降の承認品目のアンケートデータを用い、臨床開発期間と審査期間にわけてPMDA 設立後における新薬の開発期間に関係する因子について統計的手法を用いて分析した。その結果、①NME 以外の品目であること、②導入品であること、③優先審査品目であること、④外国P2～P3 試験を利用していること、⑤外資系企業であることといった5 因子は開発期間が短くなる項目であり、①P2 終了後相談及び②申請前相談を実施し

た品目は期間が長くなる項目であることが明らかとなった。また、承認年ごとにみると、審査期間の短縮トレンドに伴って2010年以降の承認品目は開発期間が有意に短くなっていることが示された。

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

表4 新薬の開発期間に関係する因子

説明変数	臨床開発期間			審査期間			開発期間		
	係数	SE	p 値	係数	SE	p 値	係数	SE	p 値
新有効成分含有医薬品(NME)以外	-19.8	3.6	<0.001***	-3.6	0.9	<0.001***	-23.4	3.7	<0.001***
バイオ医薬品	-1.4	3.8	0.703	2.7	1.0	0.005***	1.2	3.9	0.755
同種同効薬あり	4.6	3.5	0.195	-1.1	0.9	0.223	3.5	3.6	0.338
導入品	-10.4	3.5	0.003***	-0.2	0.9	0.84	-10.6	3.6	0.003***
P2 終了後相談を実施	14.0	3.1	<0.001***	-1.7	0.8	0.031**	12.4	3.2	<0.001***
申請前相談を実施	16.5	3.1	<0.001***	-1.1	0.8	0.174	15.4	3.2	<0.001***
優先審査	-4.3	3.9	0.265	-5.9	1.0	<0.001***	-10.2	4.0	0.011**
学会・患者団体の要望書あり	-4.1	3.3	0.215	0.1	0.8	0.858	-4.0	3.5	0.249
承認条件あり	-4.3	3.6	0.234	0.1	0.9	0.88	-4.2	3.7	0.265
評価資料としたP1～3 試験の数	0.9	0.2	<0.001***	0.0	0.1	0.963	0.9	0.2	<0.001***
外国P2～3 試験を利用	-7.1	3.5	0.044**	-0.1	0.9	0.88	-7.2	3.6	0.047**
当該疾患領域の開発経験あり	0.3	3.2	0.929	-1.6	0.8	0.045**	-1.3	3.3	0.689
外資系企業	-10.0	3.5	0.004***	0.1	0.9	0.865	-9.8	3.6	0.006***
承認年									
2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	4.6	9.6	0.631	3.3	2.4	0.166	7.9	9.9	0.424
2007	-6.8	9.2	0.461	-0.5	2.3	0.819	-7.3	9.5	0.443
2008	2.8	9.3	0.766	-4.9	2.3	0.036**	-2.1	9.6	0.825
2009	0.4	8.8	0.963	-7.7	2.2	0.001***	-7.2	9.1	0.427
2010	-8.5	8.7	0.333	-10.8	2.2	<0.001***	-19.3	9.0	0.033**
2011	-4.4	8.8	0.612	-14.3	2.2	<0.001***	-18.7	9.1	0.039**
2012	-16.0	8.8	0.069*	-17.1	2.2	<0.001***	-33.1	9.1	<0.001***
2013	-8.3	8.8	0.345	-16.1	2.2	<0.001***	-24.4	9.1	0.007***
2014	-13.8	8.6	0.108	-16.2	2.2	<0.001***	-30.0	8.9	0.001***
2015	-3.5	9.1	0.695	-16.7	2.3	<0.001***	-20.3	9.4	0.031**
β 係数	66.7	9.3	<0.001***	33.6	2.3	<0.001***	100.3	9.6	<0.001***
N 数	794			794			794		
p 値	<0.001			<0.001			<0.001		
自由度修正済み決定係数	0.2038			0.3235			0.247		

注：アスタリスクは有意水準を示す。（*p<0.1、**p<0.05、***p<0.01）

低分子医薬品の創出品目数と起源企業

—ベンチャーの活動をふまえて—

医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊雅則

医薬品の研究開発の難易度が高まっている状況において、製薬企業は同業他社やアカデミアとの共同研究開発や医薬品の導出入活動により、少しでも効率的・効果的に革新的医薬品を創出するために日々奮闘を続けている。その研究開発活動の中で、ベンチャーの果たす役割も大きくなってきている。本年4月に米国サンディエゴで開催された Drug Discovery Chemistry¹⁾での発表内容や、最近の米国化学会の創薬化学部門における発表件数推移から²⁾、低分子医薬品の創薬研究はもちろんのこと、中分子を用いた創薬研究においても、ベンチャーが活発に活動している状況が明らかになってきている。

今回、低分子医薬品³⁾の創出品目数を指標として、その起源企業が属する地域・国籍・従業員規模に関する状況を把握し、開発段階におけるベンチャー⁴⁾を含む起源企業の現況について調査した。調査に際しては、医薬品の開発・創出状況に関するデータベースである Pharmaprojects を用いて、登録されている合成医薬品を網羅的に抽出し、分析した。

低分子医薬品の創出品目数

各開発段階における低分子医薬品と抗体医薬品の創出品目数を表1に示した。低分子医薬品は創出品目総数が全体の38.2%を占める2,011品目であ

表1 低分子医薬品と抗体医薬品の創出品目数

開発段階	総品目数	低分子医薬品		抗体医薬品		その他医薬品	
		品目数	占有率(%)	品目数	占有率(%)	品目数	占有率(%)
Phase I	1,866	808	43.3	233	12.5	825	44.2
Phase II	2,254	868	38.5	205	9.1	1,181	52.4
Phase III	1,139	335	29.4	111	9.7	693	60.8
合計	5,259	2,011	38.2	549	10.4	2,699	51.3

注1：開発段階はデータベース内の Global Status より設定し、Phase III の品目には Pre-Registration の品目も含む。
 注2：「抗体医薬品」は新規化学成分の制限はつけていない。「その他医薬品」は、配合剤、新規化学成分でない合成医薬品、抗体医薬品以外のバイオ医薬品、天然物医薬品、抗体薬物複合体、診断薬、放射性医薬品、を含む。
 出所：Pharmaprojects をもとに作成（2016年4月時点）

- 1) 創薬化学研究を軸とした低分子医薬の創薬研究の最新動向について年一回のペースで開催される学会。製薬企業・ベンチャーの研究者や企業幹部の参加が多く、グローバルに企業間交流が活発であることが特徴である。
- 2) 政策研ニュース No.46「企業における創薬化学研究者の研究活動状況」
- 3) 本稿では「低分子医薬品」を、Pharmaprojects の開発段階（Phase I・II・III）に登録される合成医薬品の中で、分子量の制限をかけていない新規化学成分の品目と定義し、化学合成が製造工程に含まれる抗体薬物複合体、配合剤、診断薬、放射性医薬品や、新規化学成分でない合成医薬品を含まない。
- 4) 本稿では「ベンチャー」を、調査範囲内で従業員規模が100人未満であり、低分子医薬品を開発パイプラインに保有する企業と定義する。

り、抗体医薬品が549品目と続き、全体の10.4%を占めている。各開発段階において、低分子医薬品は抗体医薬品の3～4倍の品目数となっており、現状において低分子医薬品は開発段階で最も創出品目数の多い医薬品のモダリティ⁵⁾であることが確認できた。

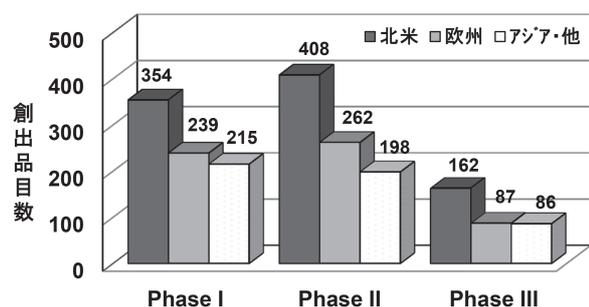
起源企業の地域別・国籍別の創出品目数

次に、表1で示した各開発段階における低分子医薬品について、起源企業の国籍に基づき北米地域、欧州地域、アジア・他地域の3地域に分類し、各々の創出品目数を集計した。その結果を図1に示した。各段階において北米地域の創出品目数が最も多く、続いて欧州地域、アジア・他地域の順であった。北米地域は創出品目総数のうち45.9% (924品目) を占めており、低分子医薬品の創出が最も活発な地域であった。北米地域に次いで欧州

地域が29.2% (588品目) を占め、差がなくアジア・他地域が24.8% (499品目) の占有率であった。

一方、創出品目を起源企業の国籍の観点から分類した場合、国籍総数は34カ国であり、北米地域2カ国、欧州地域20カ国、そしてアジア・他地域12カ国であった。創出品目総数が100品目を超える国は「米国・日本・スイス・英国」の4カ国であった(表2)。4カ国の創出品目総数は1,400品目であり、全体の69.6%を占めており、各開発段階においても70%前後の占有率であった。米国の創出品目総数は874品目にのぼり、全体の43.5%を占めていた。米国に続く2番手は日本であり、238品目であった。各開発段階においてもスイス、英国を凌いで2位の地位を確保しており、日本企業の低分子創薬のポテンシャルの高さが反映していると考えられる。

図1 低分子医薬品の地域別の創出品目数



注1: 「アジア・他」地域は北米および欧州地域以外の地域とする。

出所: 表1に同じ

表2 低分子医薬品の起源企業の国籍別創出品目数

順位	起源企業の国籍	創出品目総数			
		Phase I	Phase II	Phase III	
1	米国	874	341	388	145
2	日本	238	96	103	39
3	スイス	167	63	76	28
4	英国	121	55	56	10
4カ国合計		1,400	555	623	222
4カ国占有率 (%)		69.6	68.7	71.8	66.3

出所: 表1に同じ

従業員規模による起源企業の分類と創出品目数

次に、創出品目総数の上位4カ国(米国・日本・スイス・英国)を対象にして、従業員規模の観点で起源企業を分類し、起源企業の従業員規模と創出品目数との関係を把握することとした。従業員規模は「<100人・100～500人・501～5,000人・

5,000人<」の4区分とした⁶⁾。

表3に示すように、米国では各開発段階におけるベンチャーが、Phase IとPhase IIでは各々118社、141社であり、他国の企業数と比較しても圧倒的に多い。Phase IIIの医薬品の起源企業も65社あり、米国ではベンチャーが医薬品の研究開発の一

5) 医薬品のモダリティ (Modality): 低分子医薬品、抗体医薬品、核酸医薬品、ワクチン、細胞医薬品等の医薬品形態の総称

6) 起源企業の従業員規模は、企業HP、企業情報が豊富なデータベースである Evaluate PharmaTM、ビジネス特化型 SNS である LinkedIn 等のインターネットより得た情報に基づき規模の範囲を設定した。本調査にて従業員規模等の情報が不明確な企業ならびに対応する品目は除外した。なお、各国の各開発段階での除外数は、Phase I: 米国12社/12品目; 日本1社/1品目; スイス2社/3品目、Phase II: 米国14社/14品目; スイス2社/4品目; 英国1社/1品目、Phase III: 米国5社/5品目; スイス2社/2品目、であった。

翼を担う大きな存在であることが確認された。従業員数100～500人の小規模企業も20～30社が各開発段階で医薬品を創出しており、ベンチャーだけでなく小規模企業も医薬品を創出できる土壌が整っていることが窺える。

一方、日本では500人を越える中規模から大規模の企業が主体となって医薬品の創出を行っており、各開発段階での500人以上の企業数の比率は他国に比べて高く（Phase I：69.7%、Phase II：75.6%、Phase III：77.3%）、特に、米国との差が顕著

である（Phase I：9.9%、Phase II：8.5%、Phase III：13.9%）。米国のベンチャーの存在感ほどではないが、日本のベンチャーもPhase Iに9社、Phase IIに8社が起源企業となっている。英国やスイスは5,000人を越える大規模企業の活動が活発であり、各開発段階において一企業あたりの創出品目数が多いことが特徴である。ベンチャーはPhase IとPhase IIの開発品目の起源となっている割合が多いことが確認された。

表3 主要国の従業員規模による起源企業の分類と創出品目数

従業員規模 (人)	米国						日本					
	Phase I		Phase II		Phase III		Phase I		Phase II		Phase III	
	品目数	企業数	品目数	企業数	品目数	企業数	品目数	企業数	品目数	企業数	品目数	企業数
<100	152	118	187	141	70	65	10	9	10	8	1	1
100-500	36	27	56	31	27	22	1	1	2	2	5	4
501-5,000	14	6	14	4	5	5	24	12	34	17	7	6
>5,000	127	10	117	12	38	9	60	11	57	14	26	11
合計	329	161	374	188	140	101	95	33	103	41	39	22

従業員規模 (人)	スイス						英国					
	Phase I		Phase II		Phase III		Phase I		Phase II		Phase III	
	品目数	企業数	品目数	企業数	品目数	企業数	品目数	企業数	品目数	企業数	品目数	企業数
<100	8	6	6	6	3	3	14	12	14	12	3	2
100-500	2	2	5	4	1	1	3	3	6	3	0	
501-5,000	9	2	3	2	4	3	0		0		0	1
>5,000	41	2	58	3	18	3	38	2	35	2	7	2
合計	60	12	72	15	26	10	55	17	55	17	10	5

注1：各開発段階における「企業数」の項目は、創出品目の起源企業を示しており、重複企業は含まれない。
出所：表1に同じ

起源企業の設立年・従業員規模による分類

最後に、今回調査対象にした低分子医薬品のうち、主要4カ国に属する起源企業を抽出し、企業設立年と従業員規模の観点で分類することで各国における起源企業の特徴を捉えることとした。表4に示すように、起源企業総数は米国337社、日本58社、スイス26社、英国28社であった。従業員規模が500人を越える企業数は、日本が最も多い40社であり、国内起源企業総数の69.0%を占めた。設立年においても1975年以前に設立の伝統的企業が主であることが特徴であった。米国と英国は各々

21社、2社であり、国内起源企業総数の占有率は各々6.3%、7.1%に留まった。スイスは6社であり、日本に次ぐ占有率であった（23.0%）。

一方、従業員規模が100人未満のベンチャーは、米国が最も多く271社であり、国内起源企業総数の80.4%を占めた。次いで英国が22社、スイスが16社と続き、占有率は各々78.6%、61.5%であった。日本は11社が100人未満のベンチャーであり、4カ国中で最も低い占有率（19.0%）であった。米国ではベンチャーが他国とは比較にならない企業数で年々増加していることが確認された。

1976年以降に設立した創業年数の浅い企業の中で、5,000人以上の大規模企業に成長を遂げた企業として、バイオジェン（1978年設立）、アムジェン（1980年設立）、セルジーン（1986年設立）、ギリア

ド・サイエンシズ（1987年設立）の米国企業4社があげられる。これら4社は表4において、設立年が1976～1985年代の2社と1986～1995年代の2社に対応している。

表4 主要4カ国（米国・日本・スイス・英国）の起源企業数の分布

設立年	従業員の規模（人）																				
	米国					日本					スイス					英国					
	<100	100-500	501-5,000	>5,000	合計	<100	100-500	501-5,000	>5,000	合計	<100	100-500	501-5,000	>5,000	合計	<100	100-500	501-5,000	>5,000	合計	
1975以前	1		1	8	10		4	26	12	42			1	3	4					2	2
1976-1985	5	1		2	8			1		1		1	1		2						0
1986-1995	21	12	6	2	41	1	1			2					0	1					1
1996-2005	115	21	2		138	6	2	1		9	6	3	1		10	12	4				16
2006以降	129	11			140	4				4	10				10	9					9
合計 (占有率%)	271 (80.4)	45 (13.4)	9 (2.7)	12 (3.6)	337	11 (19.0)	7 (12.1)	28 (48.3)	12 (20.7)	58	16 (61.5)	4 (15.4)	3 (11.5)	3 (11.5)	26	22 (78.6)	4 (14.3)	0 (0)	2 (7.1)		28

注1：各企業の設立年は、企業HP、Evaluate PharmaTM、ビジネス特化型SNSであるLinkedIn等のインターネット情報から取得した。

注2：過去に合併を実行してきた企業については、設立年は合併前の起源が古い企業の設立年を採用した。

注3：各国での起源企業総数に占める各従業員規模での起源企業総数の割合を占有率（%）として示した。

出所：表1と同じ

継続的な低分子医薬品の創出のために

低分子医薬品の創出品目数と起源企業の現況について調査した。現状において低分子医薬品は創出品目が最も多い医薬品モダリティであることが確認できた。低分子医薬品の起源企業は北米地域が最も多く、主体となる米国が国籍別品目数でもトップであった。続く2番手は日本であり、欧州を凌いで健闘しており、日本の低分子医薬品の創出力の高さが反映していると思われる。

従業員規模による起源企業の分類から、米国では数多くのベンチャーが低分子医薬品の起源企業となっていることが確認でき、ベンチャーと大規模企業が共存共栄している環境が形成されている。今後もこの環境を維持しながら、米国からはベンチャー起源の低分子医薬品が継続的に創出されていくと考えられる。英国とスイスでは、ベンチャーの活動は確認されているが、起源企業の多くは限られた少数の大規模企業となっている。

一方、日本では、起源企業の主体は、歴史と伝統のある中規模から大規模企業であり、ベンチ

ャーの活動状況は米国には及ばない。昨今、日本は欧米、特に米国のようなベンチャーが設立・育成されない理由についての議論が展開されている。米国スタイルを参考にしてもよいが、追随することには疑問がある。米国のベンチャーは、過去に多くの起業と廃業の繰り返しの中で醸成されてきた経緯がある。このような米国スタイルを取り入れるとなると、ベンチャーが起業と廃業を好循環に回転する環境の整備が必要であり、現状では多くの課題があると考えられる。

今回の調査から、日本の低分子医薬品の創出品目数が米国に次ぐ値を示したことは、起源企業の主体である多くの中規模企業の貢献によるところが大きい。これら日本の特徴とも言うべき有能かつ伝統のある中規模企業が、米国のベンチャーに相当する機動性に富んだ役割を担い、低分子医薬品の起源企業の軸となり、大規模企業との共存共栄関係の基盤構築ができれば、継続的な低分子医薬品の創出への期待感が、より一層高まる好循環な状況になると思われる。

バイオ医薬品のライフサイクルマネジメント — 適応拡大の観点から —

医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽宏友

近年、新薬研究開発費の増大や新規創薬標的分子の発見難易度の上昇などにより、新薬創出のハードルは高まっていると言える。そのような状況において、製薬企業は今後も継続的に、アンメットメディカルニーズに対する創薬研究に積極的に取り組むとともに、既に創出された新薬が持っている医薬品としての価値を最大限に引き出すことも、医療への貢献においては有効な手段と考えられる。そのため各企業において、医薬品のライフサイクルマネジメントや育薬という概念により取り組みが行われている。

医薬品のライフサイクルマネジメントとしては、適応拡大による対象疾患患者の拡大、小児用等新用量設定による対象患者の拡大、新剤形や新規投与ルート追加等による患者や医療従事者に対する利便性の向上などが挙げられる。

承認事項の一部変更（以下一変）にあたるライフサイクルマネジメントは、当然のことながら新薬が承認された後に実施される。そこで近年、医薬品市場において売上シェアが増加しているバイオ医薬品に着目し、ライフサイクルマネジメント、特に適応拡大の観点から検討を行った。

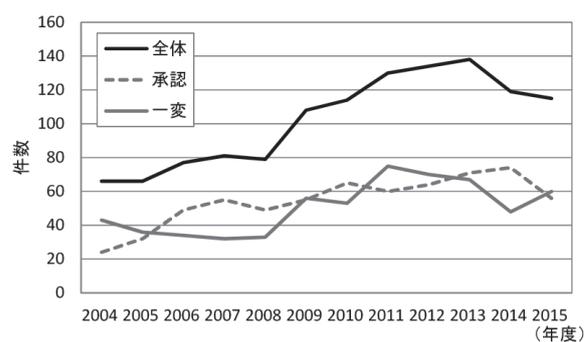
国内の新医薬品承認状況の分析

2004年度から2015年度まで12年間の新医薬品の承認状況を、独立行政法人 医薬品医療機器機構（PMDA）の新医薬品承認品目一覧より、分析した¹⁾。「承認」か「一変」かのPMDAの表記により分類を行い、また、バイオ医薬品への分類は、

成分名の遺伝子組換えの表記を参考にした。さらに、備考欄の新効能追加の表記を参考に、「一変」が適応拡大か否かの分類を行った。

新医薬品の承認品目の全体の件数は、最近やや減少しているが、2009年度以降は100件/年度以上で推移している。また、「承認」と「一変」の割合は年度によって変化があるが、平均すると両者の割合はほぼ半々といった状況である（図1）。バイオ医薬品を抽出して見てみると、2009年度以降は、12年間の承認平均値8件を超える年度が継続していると共に、「一変」が「承認」を上回る年度も見られる（図2）。2000年以降に抗体医薬品の「承認」が本格化した後、それに伴い、2009年度以降から「一変」が増加したものと考えられる。

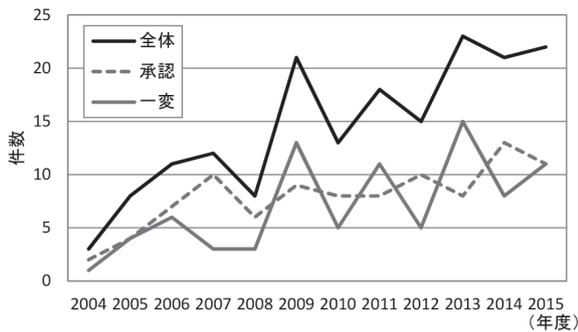
図1 新医薬品承認件数の年次推移(医薬品全体)



出所：PMDA ホームページをもとに作成

1) <http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html> (参照日：2016/05/23)

図2 新医薬品承認件数の年次推移（バイオ医薬品）

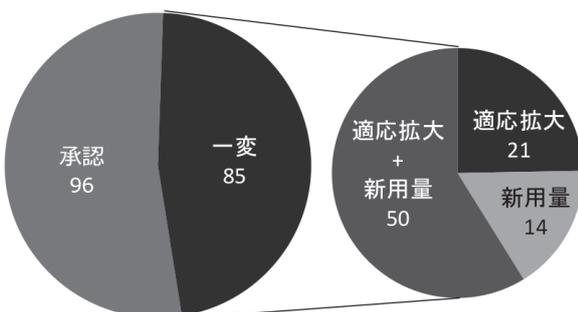


出所：図1に同じ

バイオ医薬品における12年間の合計の内訳を見ると、「承認」が96件、「一変」が85件となりそれぞれ約半数を占めている（図3）。その中で「一変」の内訳を見てみると、適応拡大が21件、新用量追加を伴う適応拡大が50件となり、「一変」の中で適応拡大を伴う件数が、83.5%に達している。経年的な変化を見ても、年度による増減はあるが、2009年以降は、バイオ医薬品の適応拡大の件数が増加する傾向が見られる（図4）。

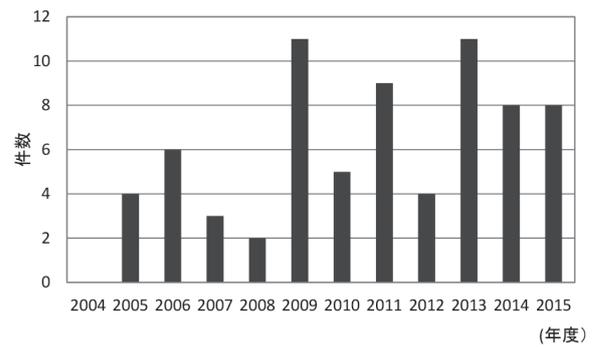
近年のバイオ医薬品の市場シェアの拡大に、新薬創出も大きく寄与していると考えられるが、バイオ医薬品の適応拡大の広がりも1つの要因になっている可能性が考えられる。

図3 バイオ医薬品の一変件数と内訳



出所：図1に同じ

図4 バイオ医薬品の適応拡大件数の年次推移



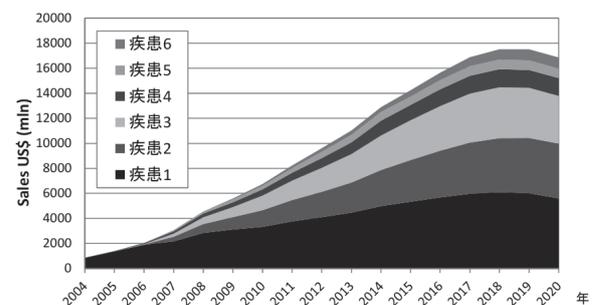
出所：図1に同じ

適応拡大における売上への影響

バイオ医薬品の適応拡大が、どの程度売上に影響を及ぼすと考えられるのか、分析を試みた。Evaluate Pharma のデータベースより、バイオ医薬品の疾患ごとの世界での売上は、2004年から2014年は公表されている実績値を、2015年から2020年はデータソース元がカバーするアナリストによる予測値を用いた。また各製品において、最初に承認を取得した疾患を、疾患1stとした。

図5の例は、適応疾患ごとの売上の年度変化を示している。疾患1stにおいて、市場への浸透により売上の増大が見られるなか、疾患2～6への適応疾患の拡大による売上を含む製品の総売上への寄与が見られる。まさに製品の新たな価値を引き出しているとも言える。またこの例の場合、疾患1stの売上ピークは2018年が予想されるが、総売上のピークは2019年と予想され、製品ライフサイクルの延長にも寄与するケースと見られている。

図5 疾患別売上推移の1例



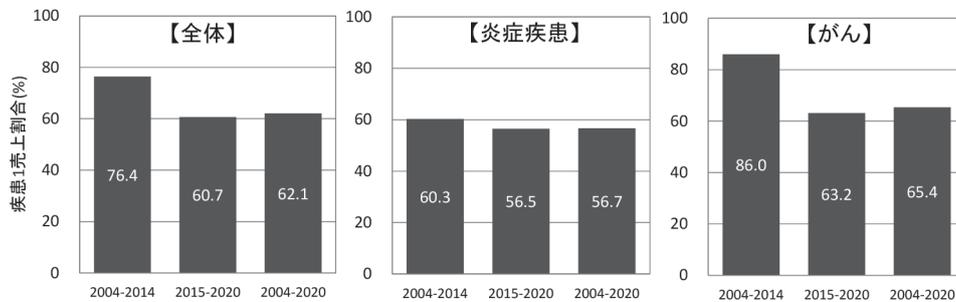
出所：Evaluate Pharma をもとに作成

表1 疾患別売上割合の比較（実績値と予測値）

カテゴリー	年代	疾患別売上割合 (%)										疾患1stに対する全体の売上倍率				
		疾患1st					疾患2nd	疾患3rd	疾患4th	疾患5th以下	平均値	中央値	SD	最小値	最大値	
		平均値	中央値	SD	最小値	最大値										
全体	2004-2014	76.4	82.1	27.5	1.7	100.0	18.3	3.9	3.4	4.2	3.8	1.2	11.9	1.0	59.4	
	2015-2020	60.7	61.8	28.0	0.7	99.6	28.2	7.3	7.4	11.3	7.5	1.6	27.0	1.0	134.1	
	2004-2020	62.1	64.0	28.1	1.0	99.6	28.2	7.0	6.6	8.3	5.9	1.6	19.4	1.0	97.0	
炎症疾患	2004-2014	60.3	63.8	34.6	1.7	99.1	30.5	3.0	5.7	6.2	8.2	1.6	19.2	1.0	59.4	
	2015-2020	56.5	57.6	33.6	0.7	99.5	28.6	4.2	8.6	12.2	16.7	1.7	44.0	1.0	134.1	
	2004-2020	56.7	64.8	33.4	1.0	99.2	30.5	4.0	7.8	9.4	12.5	1.5	31.7	1.0	97.0	
がん	2004-2014	86.0	96.8	17.1	50.7	100.0	11.0	4.9	1.1	1.5	1.2	1.0	0.3	1.0	2.0	
	2015-2020	63.2	62.8	25.1	19.6	99.6	28.0	10.9	6.3	8.2	2.0	1.6	1.1	1.0	5.1	
	2004-2020	65.4	63.2	25.0	19.6	99.6	26.8	10.4	5.5	5.7	1.9	1.6	1.1	1.0	5.1	

出所：図5に同じ

図6 疾患1st 売上割合の比較



出所：図5に同じ

図5のような解析事例を拡大して、抗体医薬品を中心に、2つ以上の疾患で売上データを抽出できた24品目に関して行い、2004年-2014年の実績値と2015-2020年の予測値において、それぞれ売上を累積して傾向を把握した（表1、図6）。疾患別売上割合に関して、全体では疾患1stの割合が2004年-2014年の実績値で76.4%であったのに対し、2015-2020年の予測値では60.7%と適用拡大によりその比率の低下が予想されている。また炎症疾患の場合は、実績値では疾患1stの割合が60.3%であるが、予測では、56.5%へと低下していく。がんの場合は、実績値ではこの比率は86.0%となっているが、将来の適用拡大の寄与が予想され、その比率は63.2%にまで低下すると予想されている。

炎症疾患、がん疾患の領域別に、各製品ごとの状況を見ると（図7）、適用拡大により疾患1st以外の売上への寄与が実績値でも高く、予想値でもその寄与が拡大すると予想される製品A（疾患1

stに対する全体の売上倍率が2.0倍から2.8倍に上昇）のようなケースと、実績値では、疾患1st以外の売上への寄与が高いが、その寄与は今後減少する可能性がある製品B（同倍率3.5倍から2.2倍へ低下）のようなケースもある。また、製品F、Hのように適用拡大が行われても疾患1stが売上の大部分を占めているケースもあれば、製品Iのように最初に適用取得した疾患1st以外が売上の大部分を占めて、全期間では同倍率が100倍近くになると予想されるケースも見られる。

適用拡大による売上への影響としては、製品によって様々な状況であると言えるが、全体としてはより多くの患者に医療を提供できるようになったということは間違いない。

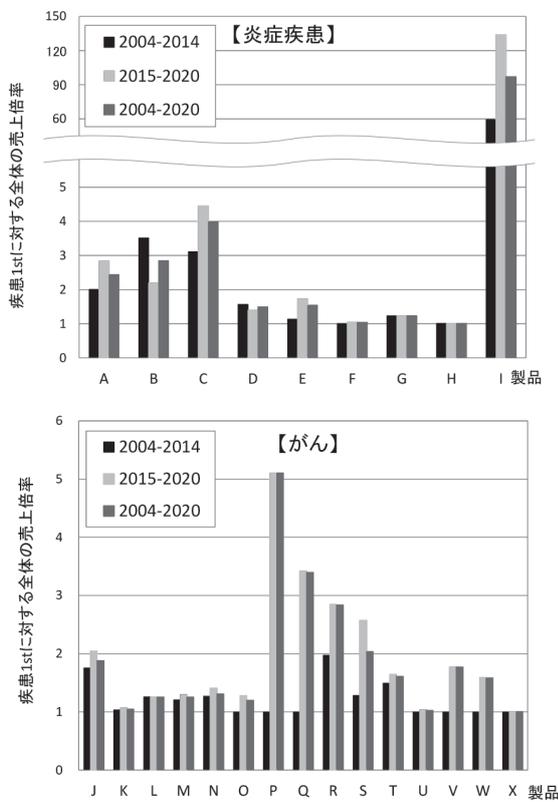
どの疾患で最初に適用取得し、その後どのように適用拡大を展開していくかは、個々の製品の作用メカニズムによる適用拡大への適応性の違いや、各社が注力する疾患領域の選択、当該疾患に

おける承認取得までに要する開発スピード等にも依存するため、各社各製品における開発戦略に係わってくる。いずれにしても適応拡大には、臨床試験を行い、用途特許や承認の取得といったハードルが存在するわけで、安易に適応拡大ができるわけではない。

適応拡大のタイミング

どのようなタイミングで適応拡大がされているか、Evaluate Pharma 社のデータベースを用いて

図7 各製品の疾患1stに対する全体の売上倍率



出所：図5に同じ

解析した。複数の適応疾患を持ち、上市日を抽出できた抗体医薬品18品目のデータを元に分析した(表2)。米国での最初の疾患に対する上市日を起点とすると、1st indicationに対する上市は欧州で0.6年、日本で2.3年遅れている。その後の適応拡大は、平均すると2ndで3.0年、3rdはさらに1.6年経過したタイミングである。売上が大きく複数の適応疾患のある4製品の適応拡大のタイミングの例を見ても、日本での適応拡大が後追いで起きている様子が窺える(図8)。

また適応疾患数の比較において、該当品目の合計数は、米国で62、欧州で60、日本では50疾患であり、疾患数を見ても日本はやや少ない状況にある。適応疾患を拡大するかは各国の患者数に依存する可能性もあるが、日本においてさらに適応拡大の余地があるとも言える。製品によっては、日本の方が上市が早い例や適応疾患数が多い例もあるが、全体としては、日本における適応拡大のタイミングは、欧米と比較して遅れる傾向であると捉えられる。

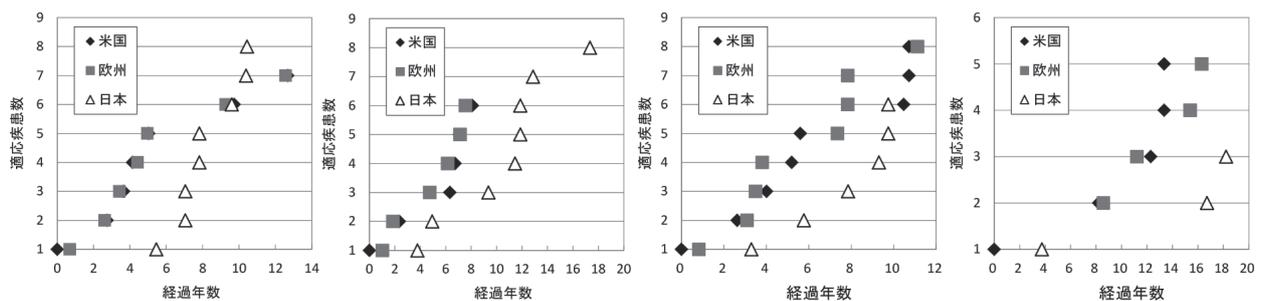
表2 適応拡大のタイミング

適応疾患順	経過年数			
	平均	米国	欧州	日本
1st		0	0.6	2.3
2nd	3.0	3.1	2.7	3.1
3rd	1.6	1.8	1.3	1.6
4th	1.4	1.4	1.9	1.1
5th	0.8	0.5	1.7	0.3
適応疾患数		62	60	50

注：1stは米国からの経過年数、2nd以降は各1stからの経過年数

出所：図5に同じ

図8 適応拡大のタイミング比較(4製品の例)



出所：図5に同じ

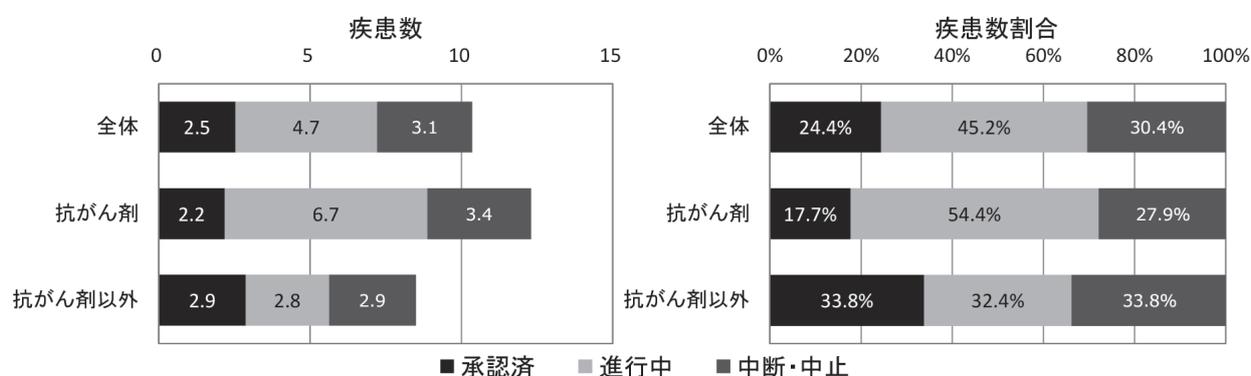
抗体医薬品の適応拡大に関する開発進捗状況

承認済みの抗体医薬品に関して、適応拡大の開発進捗状況を Pharmaproject のデータベースを用いて分析した。開発が中断または中止の疾患は、データベースの分類に従い、Disease Status が、Withdrawn、No Development Reported、Suspended または Discontinued の表記の疾患を選択した。また開発段階としては前臨床段階以降のステージの疾患を抽出した。

全体の平均としては、承認を取得した適応疾患

数は2.5、開発が進行中の疾患数は4.7、開発が中断・中止となっている疾患数は3.1となり、1つの薬剤において、これらの合計値10.3疾患に対しての開発が検討されたこととなる。抗がん剤に関しては新規に適応疾患として承認された2.2疾患に加えて、開発が進行中の疾患数が6.7と、複数のがん種に対して開発が進められている。また、抗がん剤を含め、全体では、約3割の疾患について、開発の中断・中止を余儀なくされていることもわかった（図9、表3）。

図9 承認済み抗体医薬品の適応拡大に関する開発進捗状況



出所：Pharmaproject をもとに作成

表3 承認済み抗体医薬品の適応拡大に関する開発進捗状況（疾患数）

	抗体医薬品（全体）				抗がん剤（内訳）				抗がん剤以外（内訳）			
	総数	承認済	進行中	中断・中止	総数	承認済	進行中	中断・中止	総数	承認済	進行中	中断・中止
平均値	10.4	2.5	4.7	3.1	12.3	2.2	6.7	3.4	8.5	2.9	2.8	2.9
中央値	8.0	2.0	3.0	3.0	10.0	1.0	3.0	3.0	7.5	2.0	1.5	2.5
SD	7.7	2.4	6.2	3.2	8.7	2.3	7.7	3.4	6.3	2.5	3.5	3.0
最大値	31.0	10.0	29.0	12.0	31.0	9.0	29.0	12.0	24.0	10.0	12.0	11.0
最小値	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0

出所：図9に同じ

承認済み抗体医薬品47製品、それぞれを見ると、適応疾患数にはばらつきがある(図10)。1つの疾患に絞って開発し承認を得ている製品(製品33、製品44)もあれば、20や30を超える疾患に対して開発が検討されている製品(製品12、14)もある。

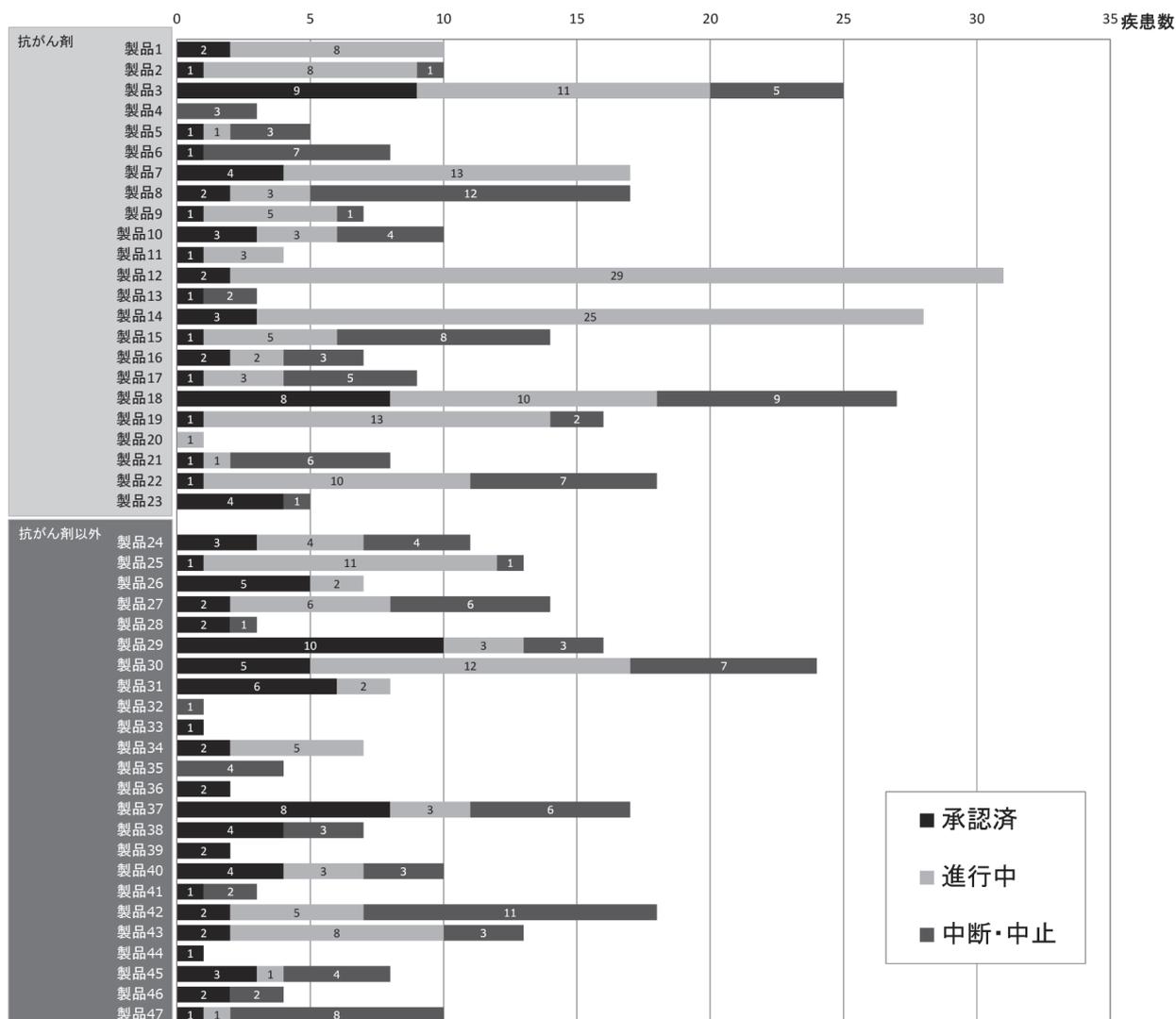
抗体標的分子の種類により、ある疾患特異的な抗原なのか、あるいは多様な疾患に関与する抗原かにより、その後の適応症の取得方針も変わってくる。また件数の中には、併用により開発が進められている疾患も含まれていると考えられるが、製品によって状況は様々である。

先行疾患に対する開発時に、有効性や薬物動態・副作用に関する情報が幾分得られているものの、

適応拡大を目指した開発にもある程度のハードルがある。開発の中断・中止の具体的な理由は不明であるが、疾患領域による各社の戦略的な理由や、疾患を変更したことに対する適切な用量設定や患者背景の違い、さらには抗体標的分子のその疾患に対する寄与度・重要度の違いなども開発には大きく影響すると考えられる。

新薬の開発、そして、その後の適応拡大のためには、創薬標的の発見だけでなく、疾患メカニズムのさらなる理解が不可欠であり、産学連携などにおいても、そうしたメカニズム解明を視野においた基礎研究の推進にも期待したい。

図10 承認済み各抗体医薬品の適応拡大に関する開発進捗状況



出所：図9に同じ

おわりに

医薬品のライフサイクルマネジメントにおいては、適応拡大などにより適応患者や対象患者の増加、利便性向上による使用患者・使用機会の増大が見込まれる。その他にも、例えば剤形変更により自己投与が可能となれば、在宅医療や医療現場において便宜性が高まる可能性もある。DDS技術の発展により投与頻度の減少や、投与ルートの変更による患者負担の軽減につながるものもあろう。

一方で、使用患者・使用機会が増大し、同じ製品であっても、それまでとは異なる患者群や使用環境につながることから、より安全に、適切に、適正に使用されることが必要とされる。

市販後を含めたフォローやデータの追跡・蓄積、

情報提供も製薬企業の責任として重要な課題になる。また、全体としては適応疾患が拡大する中で、個々の患者に対しては個別化医療の推進のための診断薬開発やバイオマーカーに関する研究・開発など、医薬品をより効率的に適切に使用するための対応にも製薬企業は注力しなければならないと言える。

医薬品のライフサイクルマネジメントは、企業の開発戦略の一環というだけでなく、医薬品の価値を最大限に発揮させるものである。同時に、医薬品の価値は、それを必要とする患者に届いて初めて評価される。そのため、適応拡大などによる新たな患者層にも、その価値をいかに実感してもらえるか、その対応が重要である。

アカデミアと企業との間の人材交流の状況について —他組織へ転入・転出した研究者数を参考に—

医薬産業政策研究所 主任研究員 渋谷勝一

昨年、厚生労働省により策定された「医薬品産業強化総合戦略」では、創薬を巡る国際競争は厳しさを増す一方であり、国内の産業構造やイノベーションを生み出す力が現状のままでは、日本の創薬産業は生き残りが困難な状況にあると警鐘が鳴らされている。さらに、国内の研究開発型製薬企業に対しては、グローバルに展開できる革新的医薬品を創出していくための資本力、研究開発力、人材確保等の企業力を強化することが望まれている。

革新的医薬品創出に向けての製薬企業からの主導的な取組みとして、従来の自前主義の研究開発からの脱却を図り、アカデミア・研究機関などの社外組織との研究開発の連携・協力のためのオープン・イノベーションを積極的に推進している。

また、日本医療研究開発機構（AMED）の設立を契機に、医薬品創出のプロジェクトや創薬支援ネットワークなど、国が主導するオープン・イノベーションのプラットフォームの構築、参画にも積極的な動きを見せている。

産学連携の推進のために相互理解の重要性

第10回健康・医療戦略推進専門調査会（平成28年4月25日開催）において、「医療分野研究開発推進計画」の各省連携プロジェクトに関する実行状況が公表された。連携プロジェクトのうちの医薬品創出プロジェクトのKPIとして掲げられた「2015年度までの企業への導出（ライセンスアウ

ト）1件」の目標は、導出先の公募まで至ったものの、残念ながら未達成であったことが報告された。

この現状に対応して、創薬支援ネットワーク協議会¹⁾は、「産業界の意見を取り入れた創薬支援機能の強化」が必要として、本年3月から産業界との意見交換を通じた支援テーマの採択・導出テーマの決定等の議論を始めている。

また、産業界でもアカデミアと製薬企業との連携における問題点を明らかにする努力を払っている。日本製薬工業協会 研究開発委員会 産学官連携部会が実施したアンケートもそのひとつである。アンケート結果には、いくつかの興味深い意見が回答されている。このアンケートは国内254の大学・独立行政法人研究機関に対して依頼され、90機関からの回答があったものである。アンケートの自由記載（表1）には、「企業が求めるデータの幅や量が大学には過大」といった産学間のギャップを示す意見や「広く技術をアピールしたいが、クローズドで詳細情報を求められる」などのマッチングについての対応の違いが見られる。さらに、「（アカデミアの）機関によっては要員不十分」という意見や「大学は企業ニーズがわからない」、「企業が何を考え、何を求めているのか、大学や研究者とどう付き合おうとしているのか知りたい」などの相互理解を深める必要があるとする意見も見られた。

また、アンケート中の産学連携における契約交渉が長期化／難航する理由についての設問（図1）

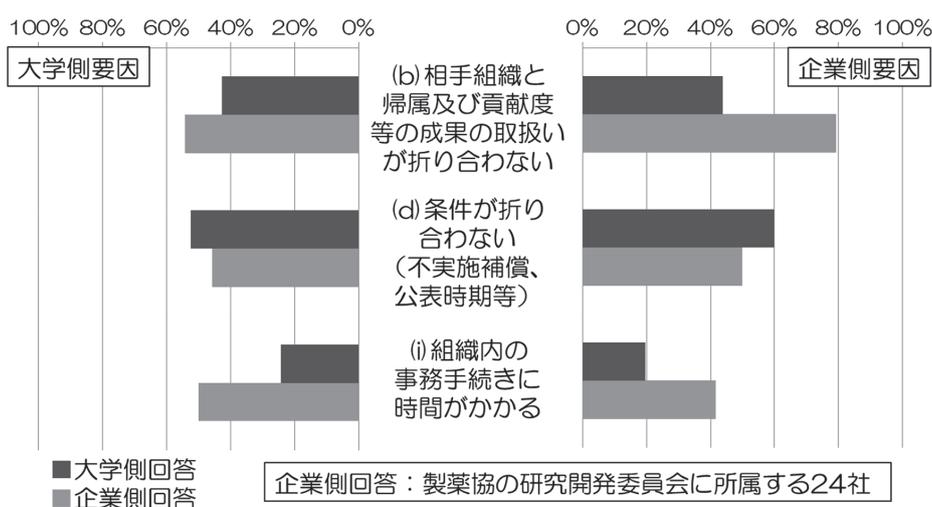
1) 創薬支援ネットワーク協議会（第6回）、「創薬支援ネットワークの活動状況及び活動計画」、健康・医療戦略推進本部、<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryousouyaku/dai6/siryoushu2-1.pdf>

表1 アカデミアに対する産学連携に関するアンケート結果：自由記載（抜粋）

項目	現状及び不具合点、問題点、提案、要望のまとめとコメント
① 産学間のギャップ	<ul style="list-style-type: none"> ・企業が求めるデータの幅や量（例：動物実験、安全性）が大学には過大。委託できる試験でもその資金がない。 ・企業のリスク回避。企業が基礎／基盤研究に消極的。 ・大学の成果公表／狭い特許範囲が連携に障害（特に化合物）。 ・アカデミアの研究者は研究成果を事業化につなげることを理解できない。 ・創薬の事業化には時間と資金のハードル大（例：ベンチャーの治験）。
② マッチング	<ul style="list-style-type: none"> ・大学では論文発表や特許出願により研究内容を公開するので、特に化合物についての連携が難しい。 ・早期シーズ（標的分子）のマッチングに手段が欲しい。 ・広く技術をアピールしたいが、クローズドで詳細情報を求められる。 ・CDA 締結できず（企業が交差回避）、ノンコン説明では理解が進まず。 ・大規模なシーズバンク組織やDBの構築／立上げによりマッチングを効率化、活性化すべき。
③ 要員・人材	<ul style="list-style-type: none"> ・機関によっては要員不十分。ごく少数のマルチ人材を中心に運営。担当業務の幅は広い。経験が少ない（契約条項を十分チェックできない）。
④ 学内周知・学内連携	<ul style="list-style-type: none"> ・出願前発表の障害の周知が必要。 ・学内 LS 系研究科の連携体制の強化を図る（現状、研究者個人ベース）。
⑤ 相互理解	<ul style="list-style-type: none"> ・大学は企業ニーズがわからない。大学研究の延長線上にあるのか。企業が何を考え何を求めているのか、大学や研究者とどう付き合おうとしているのか知りたい。 ・大学シーズの企業への橋渡しファンドが整備される一方、創薬支援戦略室が採択しないシーズの意義の担保が悩ましい。 ・共同研究の進捗につれて目指す方向がずれる。企業から研究者に成果目標を示して欲しい。産学双方の CDN が進捗管理すると円滑に進む。 ・利益相反の考え方が未浸透。企業と病院では対等の立場で話し合えない。

出所：日本製薬工業協会 研究開発委員会 産学官連携部会により実施されたアンケート（2014年6月23日～7月14日に実施）結果より抜粋

図1 アカデミアに対する産学連携に関するアンケート結果：契約交渉の長期化／難航理由（抜粋）



- ・相手組織との折合い、条件の折合いが双方とも多い。
- ・相手組織との折合い（企業側）、事務手続き（双方）は大学と企業とで見解が異なる。

出所：表1に同じ

については、「相手組織と成果の取扱いが折り合わない」、「条件が折り合わない」などの回答が見られた。これらのアンケート結果から、オープン・イノベーションによる取組みをはじめとして、アカデミアからの成果の橋渡しが円滑に行なわれるためには、アカデミアと企業、双方において相手の立場に立った状況認識、ニーズ把握などを行う必要があると思われる。相手の立場に立つということは、単に先方の組織風土や組織文化の相違を知るだけでなく、何を成果として重要視するのか、目標達成のスピード感、コスト意識などをトータルで理解することにある。そのためには、実際に相手側の組織内に入りこんで協働しながら業務にあたっていくことが、相互理解促進の効果的な手段となると思われる。異なる組織間の人材交流が、それを具体化するひとつの方法であると考えられるが、現状、どれほどの人材交流がなされているのか、総務省の「科学技術研究調査」を基に調査した。

組織間の研究者の転出・転入状況

「科学技術研究調査」が、対象とした組織は、「企業」、「非営利団体」、「公的機関」及び「大学等」であり、各組織間で転入・転出した「研究者」の移動数に注目した²⁾。

図2に、これら4つの組織間における研究者の移動状況を示した。2013年度、2014年度における他の組織へ移動した研究者の合計はそれぞれ10,367人、11,087人であった。

大学等に転入した研究者の内訳を比率で見ると、公的機関から大学等には2013年度は41.5%、2014年度は39.0%、非営利団体からはそれぞれ30.0%、28.3%、企業からはそれぞれ11.7%、12.9%となっている。企業への転入者については、大学等からの移動が最も多く、2013年度の1.6%（164人）から2014年度の3.0%（330人）に増えていることがわかった。

次に、他の組織への転入した割合、他の組織から転出した割合、の両面から調べてみることにした。転入先として、大学等へは、2013年度で83.2%（8,622人）、2014年度で80.2%（8,892人）、企業へは、同2.5%（259人）、3.7%（414人）、となっており、大学等への転入が両年度とも大きな割合を占めている。2013年度と2014年度とで比較すると、大学等への転入者の割合が減少（実数では8,622人から8,892人へと増加）した一方、企業、公的機関、非営利団体いずれも割合は増えていた。転出した研究者の割合では、企業および大学等からの転出の割合が増加し、公的機関および非営利団体からの転出の割合が減少していた。

「科学技術研究調査」には、分野別、産業別の集計もなされているので、企業、特に医薬品産業に視点を当てた転出・転入状況にも目を向けたい。表2は、企業から転出した研究者の人数を「医・歯・薬学」分野に絞って、転出先の組織別にみたものである。2013年、2014年ともに大学等への転出人数が最も多く、2013年度は208人（計に占める割合は90.4%）、2014年度は463人（同89.2%）であった。両年度間での人数の増減をみると、2014年度は前年度から289人増加しており、そのうち大学等が255人（同88.2%）を占めていた。

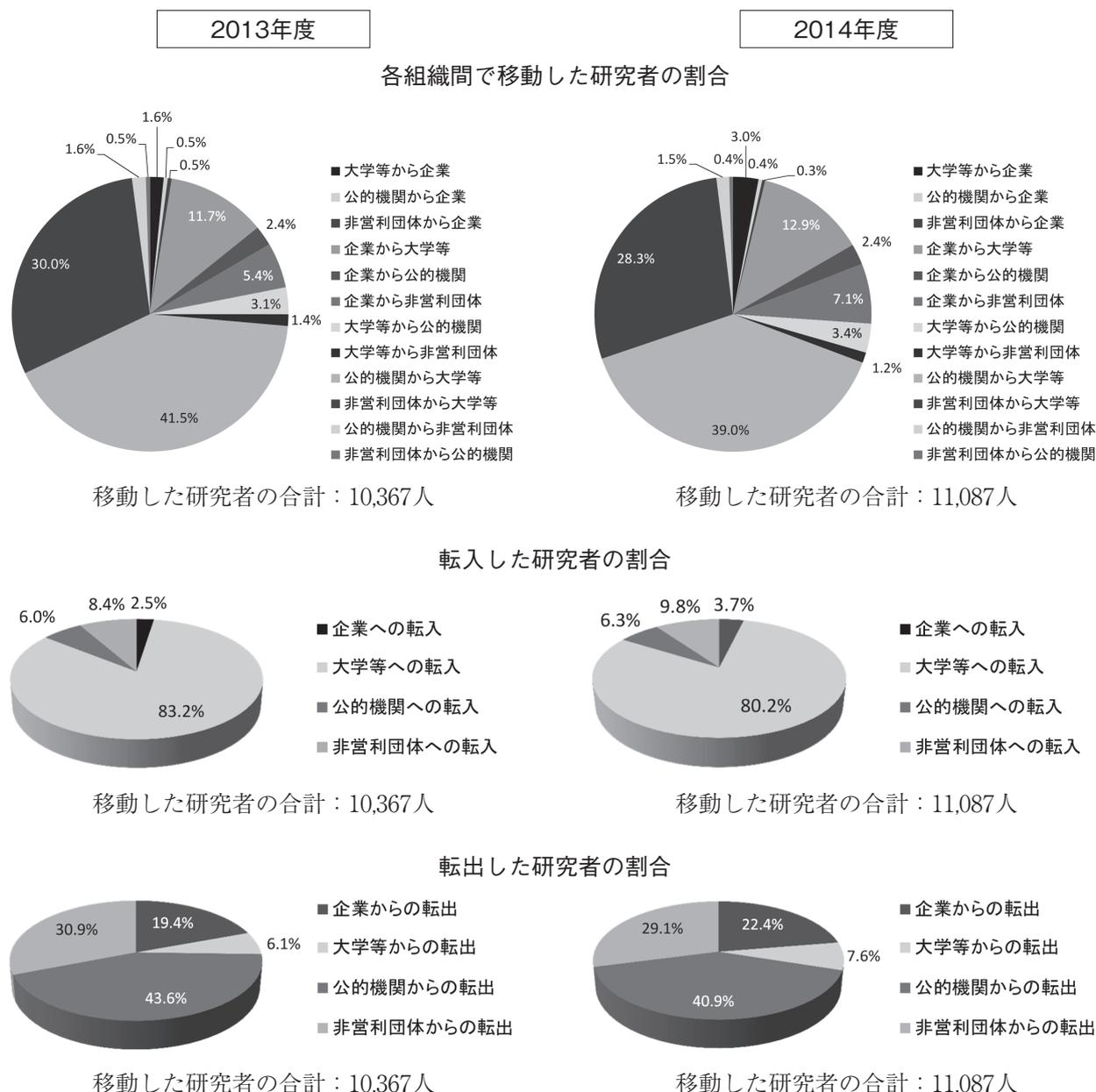
表3には医薬品製造業の企業に転入した研究者の人数を企業の資本金別、転出元の組織別に示した。移動者数が少数であり、トレンドとは言い難いが、資本金別にみると、10億円～100億円の企業が2013年度、2014年度ともに最も人数が多かった。

産・学に注目した人材交流について

研究者を指標とした組織間の人材交流においては、大学等が研究者の転入先として主要な存在となっているのに対して、大学等から他組織へ転出者数は、少ない（2013年度で632人、2014年度で842人）。これらの結果から、大学等は、他の組織からの研究者を多数受け入れている一方で、他の

2) 「企業」は法人、「非営利団体」・「公的機関」は法人及び研究機関、「大学等」は大学の学部（大学院の研究科を含む）、短期大学、高等専門学校、大学附置研究所、大学附置研究施設、大学共同利用機関法人及び独立行政法人国立高等専門学校機構である。「研究者」は大学（短期大学を除く）の課程を修了した者（又はこれと同等以上の専門的知識を有する者）で、特定の研究テーマをもって研究を行っている者をいう。

図2 組織間における研究者の移動状況（2013年度と2014年度の比較）



出所：「科学技術研究調査」（総務省統計局）（<http://www.stat.go.jp/data/kagaku/kekka/index.htm>）平成26年（平成25年度実績）統計表および平成27年（平成26年度実績）統計表を基に作成

表2 企業から「医・歯・薬学」分野の組織への転出

(単位：人)

「医・歯・薬学」分野の転出先	2013年度		2014年度		増減の人数	計に占める割合
	人数	計に占める割合	人数	計に占める割合		
大学等	208	90.4%	463	89.2%	+255	88.2%
公的機関	10	4.3%	40	7.7%	+30	10.4%
非営利団体	12	5.2%	16	3.1%	+4	1.4%
計	230	100%	519	100%	+289	100%

出所：図2に同じ

表3 医薬品製造業に転入した研究者数（企業の資本金別、転出元別）

(単位：人)

転出元	資本金階級別の医薬品製造業の分類							
	1,000万円～1億円未満		1億円～10億円		10億円～100億円		100億円以上	
	2013年度	2014年度	2013年度	2014年度	2013年度	2014年度	2013年度	2014年度
大学等	1	1	3	0	4	4	1	1
公的機関	1	0	0	0	3	1	1	0
非営利団体	1	0	0	0	1	1	0	0
計	3	1	3	0	8	6	2	1

出所：図2に同じ

組織への研究者の移動は、あまり活発でないことが確認できた。

企業からの転出者は、2013年度で2,009人、2014年度で2,481人であるが、そのうち、それぞれ230人、519人が、「医・歯・薬学」分野に転出した。それらの内、大学等への転出が両年度とも全体の約9割を占めており、この分野での研究者が大学等を志向して移動していることが窺えた。

製薬産業における産学連携の強化を図る上では、大学等から企業への転入者を増やすなど、研究人材交流の活発化を一層高めていく必要があると考える。

産学間での人材交流が果たす役割

国立大学は、2004年に法人化されることを契機に、その使命に「研究成果の社会的還元」が付け加えられた。大学で生み出される「知」を社会に還元する一つの方法としては、企業との人材交流が考えられる。図3は、科学技術・学術政策研究所「民間企業の研究活動に関する調査報告2014」の中で、企業にとって知識の導入先として、どの組織が重要かを示したものと見ることができよう。企業全体では知識導入先として、顧客企業の割合が最も大きかったが、医薬品製造業では、国内の大学等・公的研究機関からの知識導入が最も必要とされている。また、図4には、企業における国内の大学等・公的研究機関からの知識の導入方法が示されている。全体としては、共同研究・委託研究が最も多く、次いで学術論文や学会・研

究会等において公開された研究成果となっている。これらについては、医薬品製造業でも同様の高い数字となっている。注目したいのは、47.8%の医薬品製造業が知識の導入手段として研究者の人事交流を取り上げていることである。医薬品製造業では、「人」を介して、大学等から生み出された「知」を取り込もうとする姿勢が窺い知れる。

今後、更なる研究人材の流動化に向けて

政府は、産官学連携の推進を図る一つの方法として、クロスアポイントメント制度を推奨している。

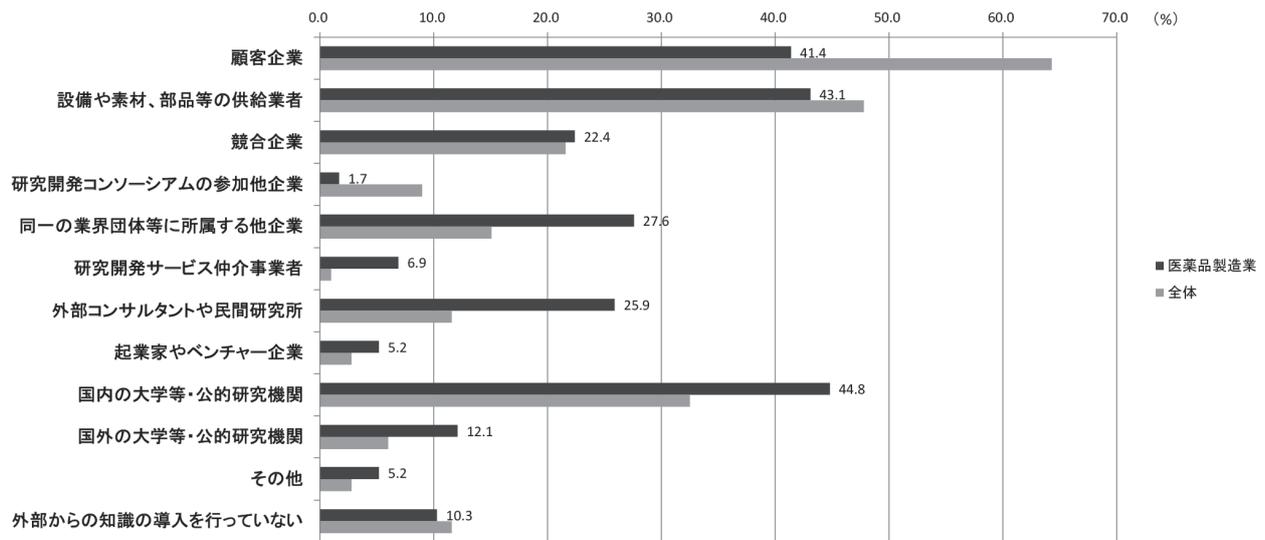
「クロスアポイントメント制度」とは、経済産業省の解説³⁾によれば「研究者等が大学、公的研究機関、企業の中で、二つ以上の機関に雇用されつつ、一定のエフォート管理の下で、それぞれの機関における役割に応じて研究・開発及び教育に従事することを可能にする制度」であり、「今後、大学や公的研究機関、企業等の間でクロスアポイントメント制度が活用されることにより、研究者等の人材が組織の壁を越えて活躍することを通じて、イノベーション・ナショナルシステムにおける技術の橋渡し機能が強化されることを期待」しているとされている。この制度の趣旨からすれば、人材交流については、交流する研究者の数に留まらず、人材の質そのものが価値のあるもので、大学で優秀な研究成果を挙げた人材に外部組織においても活躍の場を提供することでイノベーション創出の好循環が生み出されることを意図したもの

表4 クロスアポイントメント制度の記述がある政策作成の主な戦略

担当の会議・組織	戦略の名称
産業競争力会議	「『日本再興戦略』改訂2014」(平成26年6月24日閣議決定) 「『日本再興戦略』改訂2015」(平成27年6月30日閣議決定) 「日本再興戦略2016」(平成28年6月2日閣議決定)
経済財政諮問会議	「経済財政運営と改革の基本方針2015について」(平成27年6月30日閣議決定)
総合科学技術・イノベーション会議	「科学技術イノベーション総合戦略2014」(平成26年6月24日閣議決定) 「科学技術イノベーション総合戦略2015」(平成27年6月19日閣議決定) 「科学技術イノベーション総合戦略2016」(平成28年5月24日閣議決定)
文部科学省	「国立大学経営力戦略」(平成27年6月16日 文部科学省)

3) <http://www.meti.go.jp/press/2014/12/20141226004/20141226004.html>

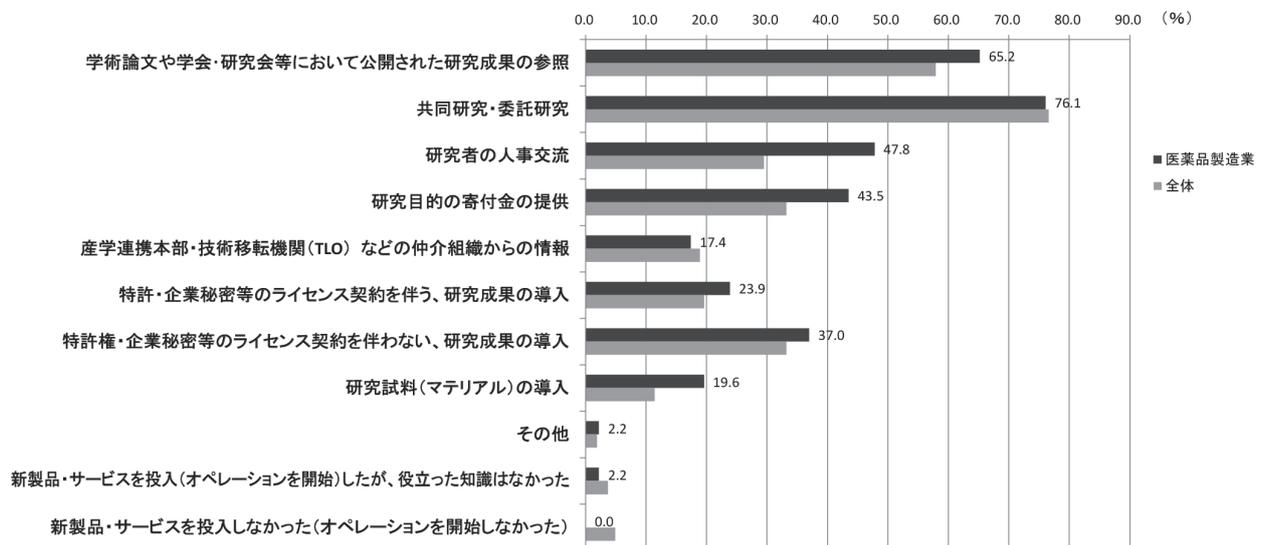
図3 企業にとって知識の導入が必須であった相手先



出所：「民間企業の研究活動に関する調査報告2014」（文部科学省 科学技術・学術政策研究所）
 (<http://data.nistep.go.jp/dspace/handle/11035/3049>) を基に作成

2013年度に主力製品・サービスの分野で新たに市場に投入した新製品・サービスや新たに開始した製品の生産・供給のオペレーションのために、企業にとってそこからの知識の導入が必須であった相手先を示したもの。

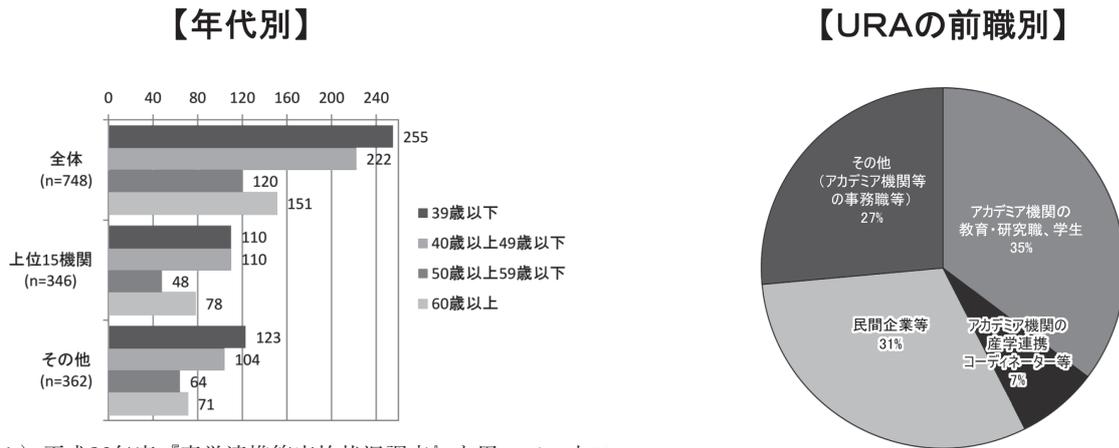
図4 医薬品製造業における国内の大学等・公的研究機関からの知識の導入方法



出所：図3に同じ

2011年度～2013年度の3年間に、主力製品・サービスの分野において、新たに市場に投入した新製品・サービスや、新たに開始した製品の生産・供給のオペレーションを完成させるにあたって、企業が国内の大学等・公的研究機関からどのような方法で導入した知識が役に立ったかをまとめたもの。

図5 URA の人数構成



(注1) 平成26年度『産学連携等実施状況調査』を用いて、本アンケート調査の回答機関（77機関）について集計。
 (注2) 「上位15機関」とは、平成26年度における科学研究費補助金の獲得額上位15機関を、「その他」とはそれ以外の機関を指し、それぞれについて集計を行った。

(注) 平成26年度『産学連携等実施状況調査』を用いて、本アンケート調査の回答機関（77機関）について集計。

出典：「リサーチ・アドミニストレーター業務の自立的運営に向けた調査・分析」報告書（文部科学省 平成27年度産学官連携支援事業委託事業）(http://www.mext.go.jp/component/a_menu/science/micro_detail/_icsFiles/afiedfile/2016/05/13/1369880_001.pdf)

図6 URA を配置したことによる効果



出典：図5に同じ

と推察できる。

表4に示すように、昨今の政府作成の諸々の戦略の中にも、この制度について毎年継続的に言及されているものがあることから、政府としても重要な施策として位置づけている様子が見て取れる。しかしながら、多くの国立大学等では、運営費交付金が毎年減額される状況にあり、人件費を考慮すると学内職員の数を容易には増員できない環境もある中では、クロスアポイントメント制度を利用し、大学と企業等の他の研究機関とで活躍することになる研究者が、本格的な人材交流を担えるのかどうか、未知の部分が多いようにも思える。

また、企業から大学へ移動した人材を活かす方法として、リサーチ・アドミニストレーター（URA）制度がある。URA制度とは大学等において、研究者とともに研究活動の企画・マネジメント、研究成果の活用促進を行うことにより、研究者の研究活動の活性化のための環境整備及び大学等の研究開発マネジメント強化等を支える業務に従事する人材を処遇する制度である。2011年から文部科学省により、URAの活用・育成の支援がなされている⁴⁾。図5に示すように、調査対象となった77機関全体で約750名がURAに従事しており、その年齢構成をみると、49歳以下の層が主力となっているが、60歳以上の層も20%程を占める。

URAの前職別の構成をみると、アカデミア機関の教育・研究職、学生であった層が大半ではあるが、次いで、民間企業等の出身者が多く、約3割を占めている。このことは、民間企業を定年退職した人材がURAとして大学の研究開発マネジメントにかなりの程度関わっていることを窺わせる。

URAが学内でどのような活躍をしているのかを見てみるために、図6にURAを配置することによる効果を示した。外部資金の獲得、機関内での交流・情報共有の進展に寄与していることを高く評価する状況が見て取れるが、企業出身者のURAが中心となり、企業で培った経験・知識を遺憾なく発揮し、産学連携の橋渡しの中核的役割を担っていくことで、さらに高評価を得ることができると考える。それに向けて大学側としても、企業から優秀な人材をURAとして確保していくには、安定的な雇用の保証や処遇面でのインセンティブなども考慮していかなければならないのではないかと。

「科学技術イノベーション総合戦略2016」（平成28年5月24日閣議決定）における記載をみると、「人材の流動性を高めることで、それぞれの人材が資質と能力を高め、また、多様な知識の融合や触発による新たな知の創出や研究成果の社会実装の推進等が図られるが、我が国では長期雇用を前提に人材を育成・確保する考え方が基本となっており、多くの社会システムもその考え方に基づいて整備されていること等から、分野や組織、セクター等を越えた人材の流動性が高まっていない状況にある。」との指摘がなされている。前述のクロスアポイントメント制度を活用した大学人材の外部交流の活性化や研究開発マネジメント経験が豊富な企業人材を取り込むURAの活用・育成はこの指摘に応えることを狙いとしている。イノベーションに必要な「新たな知（識）」を創出するという目標に向けて、異なる組織間での人材交流をより活発化するための意識、制度、財源などを総合的な観点で最適化していくことが、産官学一体となつて、取り組まなければならない課題であろう。

4) 「平成26年度 URA システム整備についての現状」、文部科学省、http://www.mext.go.jp/component/a_menu/science/micro_detail/_icsFiles/afeldfile/2016/04/13/1316577_01.pdf

主な活動状況（2016年3月～2016年6月）

3月 1日	政策研ニュース No.47発行	
6月 23日	講演	「製薬産業の概要と最近のトレンド」 所長 奥田 齊 (第1回 日韓医療製品規制に関するシンポジウムにて)
24日	講演	「製薬産業の現状と課題」 所長 奥田 齊 (東京医科歯科大学 疾患予防科学概論 講義にて)

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4月1日より〉			
① 杉浦 一輝（主任研究員）			近年、ビッグデータやIoT、AIなどICTの技術革新が目覚ましく、産業を問わず国内外で利活用が急速に進められております。医薬品産業として、これらの技術をどう活用し、どのように産業の発展に繋げることができるのかを考え、情報発信していきたいと考えております。
② 名古屋大学大学院 生命農学研究科 修士課程			
③ 第一三共株式会社			
④ 入社して7年間、東京都にてMRとして活動後、国内営業部門において中期戦略などの企画業務に携わってまいりました。			

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7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