

政策研ニュース No.50

OPIR Views and Actions

2017年3月

目次

Points of View

- 低分子医薬品の標的分子のトレンド分析 – 過去47年間の上市品からの調査 –
医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊 雅則…… 1
- バイオ医薬品（抗体医薬品）の製剤・剤形検討 – 利便性の向上と今後の展開 –
医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽 宏友…… 8
- 近年の新医薬品の承認状況と審査期間 – 2016年の承認品目を踏まえて –
医薬産業政策研究所 主任研究員 加賀山貢平
医薬産業政策研究所 主任研究員 佐藤 一平……14
- 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 – 2015年の動向 –
医薬産業政策研究所 主任研究員 白神 昇平……20

Topics

- 米国新政権始動による日本国内製薬産業への影響
– オバマケアと薬価見直しを中心として –
医薬産業政策研究所 統括研究員 村上 直人……23
- Personal Health Record の活用
『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
医薬産業政策研究所 主任研究員 杉浦 一輝……27
- IoT を活用した服薬管理 – 服薬遵守率の向上に向けて –
医薬産業政策研究所 主任研究員 杉浦 一輝……35
- 指定難病の臨床試験に用いられる上市医薬品
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……39

目で見える製薬産業

- 臨床開発の成功率の推移
医薬産業政策研究所 首席研究員 西角 文夫……44

政策研だより

- 主な活動状況（2016年11月～2017年2月）、レポート・論文紹介（2016年11月～） ……49

低分子医薬品の標的分子のトレンド分析 ー過去47年間の上市品からの調査ー

医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊雅則

これまでの調査研究において、1971～2015年の45年間に上市された1,177品の低分子医薬品¹⁾のデータセットを取得しており、これらのデータに基づき、上市品数の年次推移や、上市品の分子量分布と疾患領域との関連性について分析した²⁾。今回は、本データに基づく低分子医薬品の標的分子について、年代ごとの標的分子数の推移や各種機能別分類での標的分子数の推移を調査し、上市された低分子医薬品の標的分子についてのトレンド分析を試みた。

新規標的分子数の年代推移

これまでの低分子医薬品データセットに、1970年と2016年のデータを追加し、1970～2016年までの47年間に上市された1,205品のデータセットに更新した。各種医薬品データベース³⁾を用いて、更新した1,205品の低分子医薬品に対応する標的分子の特定を行った。そして、標的分子が特定できない上市品を除く1,085品を今回の調査対象の低分子医薬品とした。また、1970年から2016年までの47年間を、10年ごとに5つの期間に年代区分し、標的分子を年代ごとに分類した。2010年代は

表1 新規標的分子数の年代推移

年	新規標的分子数	上市品数
1970-79	84	139
1980-89	88	313
1990-99	44	282
2000-09	55	197
2010-16	47	154
計	318	1,085

出所：脚注3)に記載

2010年から2016年までの7年間とした。

新規標的分子数⁴⁾の年代推移を表1に示した。過去47年間での新規標的分子の総数は318種であった。新規標的分子数の年代推移は、1980年代の88種をピークとして、1990年代は半減したものの、2000年代は増加に転じており、2010年代も2016年現在で47種の新規標的分子に作用する医薬品が上市されており、1990年代をすでに上回っている。

新規標的分子数と既知標的分子数⁵⁾の年代比較

次に、各年代における既知標的分子数を集計し、新規標的分子数と年代比較した。表2に示すよう

- 1) 本稿では、低分子医薬品を製造工程に化学合成が含まれる新規化学成分の品目と定義し、分子量2,000以内の天然物医薬品（糖鎖構造含有品は除く）を含み、抗体薬物複合体、配合剤（含新規化学成分）、麻酔薬、筋弛緩薬、診断薬、放射性医薬品、無機医薬品（含金属複合体）を含まない。
- 2) 医薬産業政策研究所「低分子医薬品の上市品数と分子量」政策研ニュース No.49（2016年11月）
- 3) Informa社のPharmaprojectsTMとClarivate Analytics社のThomson Reuters IntegrityTMの2種のデータベースをもとに作成した。また、DrugBankならびにKEGGの医薬品データベースを標的分子特定のためのサポート・データベースとして使用した。
- 4) 1970年代の本稿での低分子医薬品データセットにおける初出の標的分子を新規標的分子として設定した。1980年代以降の年代では、前年代までに上市品の標的分子として本稿でのデータセットに登録されず、対象年代で新たに公表された標的分子を新規標的分子として集計した。
- 5) 1970年代を新規標的分子の基準としたことから、1970年代の既知標的分子はない。1980年代以降の年代では、前年代までに上市品の標的分子として本稿でのデータセットに登録される標的分子を既知標的分子として集計した。

表2 新規標的分子数と既知標的分子数の年代比較

年	上市品数 (A)	標的分子 総数 (B)	新規標的 分子数	占有率 (%)	既知標的 分子数	占有率 (%)	標的分子あた りの上市品数 (A/B)
1970-79	139	84	84	100	0	0	1.7
1980-89	313	151	88	58	63	42	2.1
1990-99	282	133	44	33	89	67	2.1
2000-09	197	120	55	46	65	54	1.6
2010-16	154	128	47	37	81	63	1.2

出所：表1に同じ

に、各年代の標的分子総数の推移は、1980年代の151をピークとして2000年代まで減少していたが、2010年代に入り増加傾向に転じた。新規標的分子数と既知標的分子数を比較すると、1980年代は新規標的分子が約60%を占め、既知標的分子より優位であったが、1990年代に新規標的分子が半減し、既知標的分子が約40%増加し、占有率が逆転した。

2000年代は既知標的分子との差は縮小したが、2010年代では1990年代とほぼ同等の占有率で既知標的分子が優位であった。各年代において標的分子あたりの上市品数の平均値を比較すると、1980年代から1990年代までは2品であったが、2000年代からは減少しており、一つの標的を複数の薬剤で共有している割合が近年では減少してきていることが窺えられた。

機能別大分類による新規標的分子数の年代推移

次に、今回集計した318種の新規標的分子を、「受容体・酵素・イオンチャネル・トランスポーター」

の機能別に大分類し、年代別に標的分子数を集計した。表3に示すように、新規標的分子総数の機能別での内訳は酵素が157で最も多く、続いて受容体、イオンチャネル、トランスポーターの順であった。年代ごとの推移を見ると、1970年代は受容体が30種と最も多く、全体の36%を占めていたが、その後は減少しており、2000年代では増加に転じたが、2010年代では6種に減少している。

1980年代以降は酵素が最も多く、1990年代以降の全体の占有率は60%を超えるレベルで推移している。1980年代をピークとした後、1990年代以降は増減を繰り返しているが、2010年代はすでに30種の新規標的分子が登場しており、2000年代レベルの数に到達している。

一方、イオンチャネルの新規標的分子は1970年代がピークであり、その後減少し、2000年代は新規標的分子の薬剤が上市されず、2010年代も1種である。トランスポーターも2000年代まではイオンチャネルと同様の推移を示したが、2010年代に

表3 機能別大分類による新規標的分子数の年代推移

年	新規標的 分子総数	受容体		酵素		イオンチャネル		トランスポーター		その他	
			%		%		%		%		%
1970-79	84	30	36	18	21	20	24	14	17	2	2
1980-89	88	20	23	46	52	12	14	4	4	6	7
1990-99	44	9	21	27	61	3	7	1	2	4	9
2000-09	55	15	27	36	66	0	0	0	0	4	7
2010-16	47	6	12	30	64	1	2	5	11	5	11
合計	318	80		157		36		24		21	

注)「受容体・酵素・イオンチャネル・トランスポーター」の4種の機能別分類に属さない標的分子を「その他」の項目として分類した。

出所：表1に同じ

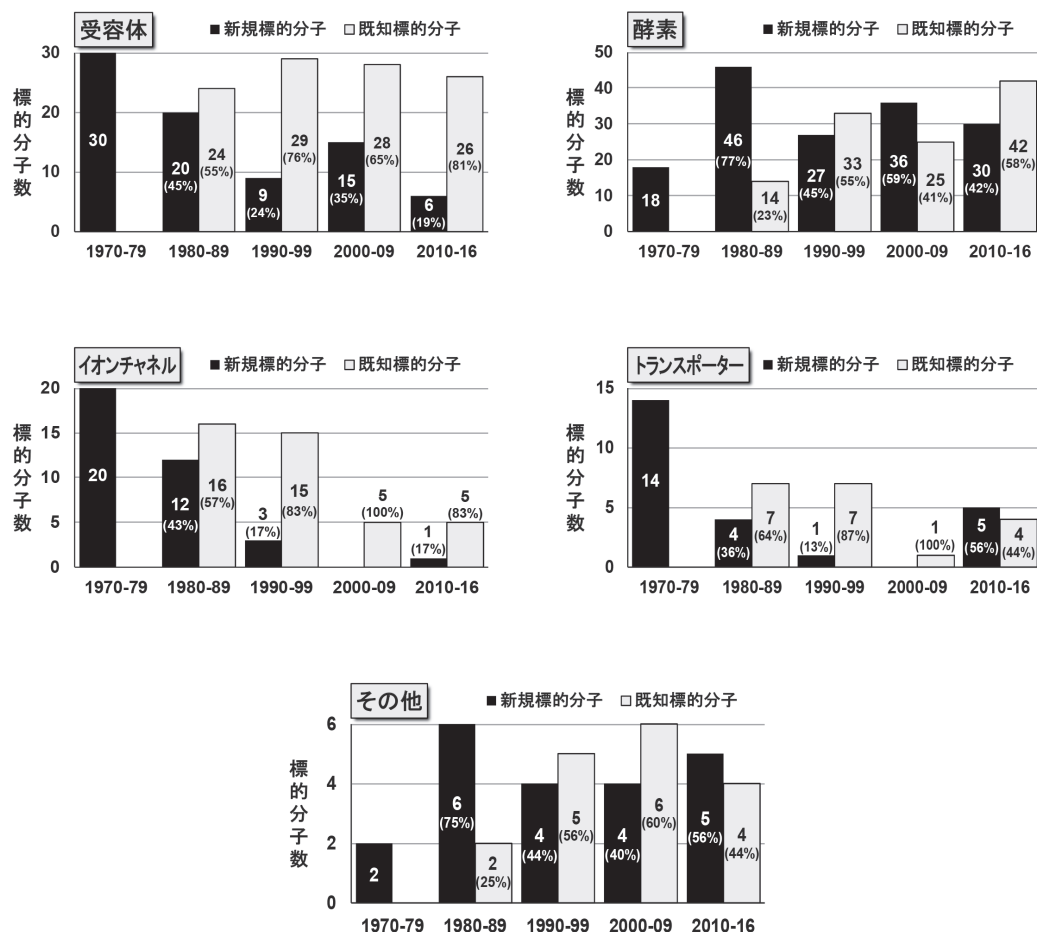
入り新規標的分子が5種と増加に転じている。また、その他に分類される新規標的分子を有する薬剤も着実に上市され、2010年代の標的分子数はトランスポーターと同様であり、占有率は全体の11%を占めている。古典的な機能分類の枠では収まらない新たな標的分子とする薬剤が上市されていることが示唆された。

機能別大分類での新規・既知標的分子数の比較

次に、機能別大分類における新規標的分子数と既知標的分子数の比較を行った。結果を図1に示した。受容体における既知標的分子の占有率は、1980年代から50%を超えており、1990年代は76%、

2010年代は81%と増加している。受容体における近年の標的分子は、既知標的分子が主体であることが確認された。一方、酵素の新規標的分子の占有率は、1980年代は77%と高かったが、1990年代で45%まで低下した。2000年代で再び59%まで回復したが、2010年代では42%まで低下している。90年代以降、イオンチャネルは既知標的分子が主として占めているが、トランスポーターは2010年代に入り、新規標的分子が複数登場し、その結果、新規標的分子数が既知標的分子数を上回っている。上記4分類以外のその他の標的分子では、1990年代以降、既知標的分子と新規標的分子がほぼ同数のレベルで存在していることが確認された。

図1 機能別大分類での新規・既知標的分子数の比較



出所：表1に同じ

機能別小分類での新規標的分子数の年代推移

次に、「受容体・酵素・イオンチャネル・トランスポーター・その他」の5つに大分類した新規標

的分子に対して、各分類を機能別に小分類し（表4）、年代別に標的分子数を集計した結果を表5に示した。受容体においては、GPCRが1980年代ま

表4 標的分子の機能別小分類

① 受容体	② 酵素	③ イオンチャネル	④ トランスポーター	⑤ その他
・ GPCR ・ イオンチャネル型受容体 ・ 核内受容体 ・ その他の受容体	・ 酸化還元酵素 ・ 転移酵素 ・ 加水分解酵素 ・ 異性化酵素 ・ その他の酵素	・ カリウム (K) チャネル ・ ナトリウム (Na) チャネル ・ カルシウム (Ca) チャネル ・ その他のチャネル	・ ABC トランスポーター ・ SLC トランスポーター ・ その他のトランスポーター	・ リボソーム RNA ・ チューブリン ・ タンパク質間相互作用

では70%を超える占有率を示しており、新規標的分子を牽引していた。1990年代以降は新規標的分子数が一桁まで減少しており、2010年代も同レベルであった。2010年代はイオンチャネル型や核内受容体の新規標的分子は登場していない。K・Na・Caの3種のイオンチャネル群においては、新規標的分子の大部分は1980年代以前のものであり、新規標的分子がほとんど登場しない期間が続いている。

トランスポーターにおいてはSLCが主体であ

り、イオンチャネル同様に新規標的分子がほとんど登場しない期間が続いていたが、2010年代に入り、新規標的分子数はSLCの2種を含め5種まで増加し、全体でも1980年代のレベルに回復している。

酵素においては、加水分解酵素が1980年代まで主体であったが、1990年代は酸化還元酵素と同数の10種まで減少した。2000年代では酸化還元酵素が2種まで大幅に減少した一方で、それまで一桁であった転移酵素が23種まで著しく増加し、占有

表5 機能別小分類による新規標的分子数の年代推移

★ 受容体の分類

年	新規標的分子総数	GPCR		イオンチャネル型		核内受容体		その他	
			%		%		%		%
1970-79	30	22	73	2	7	6	20	0	0
1980-89	20	14	70	2	10	4	20	0	0
1990-99	9	4	45	3	33	0	0	2	22
2000-09	15	9	60	2	13	3	20	1	7
2010-16	6	6	100	0	0	0	0	0	0
計	80	55		9		13		3	

★ トランスポーターの分類

年	新規標的分子総数	ABC		SLC		その他	
			%		%		%
1970-79	14	2	14	10	72	2	14
1980-89	4	1	25	3	75	0	0
1990-99	1	0	0	1	100	0	0
2000-09	0	0	0	0	0	0	0
2010-16	5	1	20	2	40	2	40
計	24	4		16		4	

★ イオンチャネルの分類

年	新規標的分子総数	K チャネル		Na チャネル		Ca チャネル		その他	
			%		%		%		%
1970-79	20	6	30	8	40	6	30	0	0
1980-89	12	0	0	6	50	6	50	0	0
1990-99	3	2	67	0	0	1	33	0	0
2000-09	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2010-16	1	0	0	0	0	0	0	1	100
計	36	8		14		13		1	

★ その他の分類

年	新規標的分子総数	rRNA		チューブリン		PPI	
			%		%		%
1970-79	2	1	50	1	50	0	0
1980-89	6	3	50	2	33	1	17
1990-99	4	0	0	2	50	2	50
2000-09	4	0	0	0	0	4	100
2010-16	5	1	20	0	0	4	80
計	21	5		5		11	

★ 酵素の分類

年	新規標的分子総数	酸化還元		転移		加水分解		異性化		その他	
			%		%		%		%		%
1970-79	18	6	33	3	17	9	50	0	0	0	0
1980-89	46	9	19	6	13	21	47	8	17	2	4
1990-99	27	10	37	1	4	10	37	1	4	5	18
2000-09	36	2	6	23	64	10	27	0	0	1	3
2010-16	30	1	3	24	80	4	14	0	0	1	3
計	157	28		57		54		9		9	

・ GPCR : G タンパク質共役受容体
(G Protein-Coupled Receptor)
・ ABC : ABC トランスポーター
(ATP-Binding Cassett Transporter)
・ SLC : SLC トランスポーター
(Solute Carrier Transporter)
・ rRNA : リボソーム RNA
(Ribosomal RNA)
・ PPI : タンパク質間相互作用
(Protein-Protein Interaction)

出所：表1に同じ

率も64%まで上昇した。酵素全体だけでなく標的分子全体でも2位の加水分解酵素、3位のGPCRと倍以上の差であった。2010年代に入っても、転移酵素は24種の新規標的分子を出しており、全体でも2桁の新規標的分子数は転移酵素のみであり、新規標的分子全体の主体となっていることが確認された。

一方、2010年代での加水分解酵素の新規標的分子は4種であり、1970年代以降、最も少ない値を示した。その影響で転移酵素の占有率は、さらに80%まで上昇した。このように酵素においては、1990年代以降の新規標的分子数の機能別順位が変

動していることが確認された。その他の分類では、1980年代までは、リボソーム RNA やチューブリンが新規標的分子の主体であったが、2000年代以降はタンパク質間相互作用の標的分子領域に属するタンパク質が、新規標的分子の主体となっている。

機能別小分類での標的分子のトレンド

最後に、機能別小分類に属する標的分子の中で、対応する上市品の総数が上位の標的分子を主として抽出し、標的分子のトレンド分析を行った。結果を表6ならびに表7に示した。

表6 機能別小分類における上市品数上位の標的分子 (1)

機能別大分類	機能別小分類	標的分子		上市品総数	主な医薬品（一般名）	
		名称	上市年代			
受容体	GPCR	ドーパミン D2 受容体	1970～	49	プロモクリプチン	リスベリドン
		セロトニン5-HT2 受容体	1970～	38	オランザピン	クエチアピン
		アドレナリン β 2 受容体	1970～	33	レバルブテロール	サルメテロール
		アドレナリン β 1 受容体	1970～2000	32	メトプロロール	アテノロール
		アドレナリン α 1 受容体	1970～2000	24	ブナゾシン	タムスロシン
	イオンチャネル型受容体	GABA-A	1970～2000	33	クアゼパム	アルプラゾラム
		セロトニン5-HT3 受容体	1980～	13	オンダンセトロン	ミルタザピン
		NMDA 型グルタミン酸受容体	1970～1990	7	メマンチン	アカンプロセート
	核内受容体	グルコルチコイド受容体	1970～2000	25	ベタメタゾン	フルチカゾン
		PPAR	1980～	13	ビオグリタゾン	ゲムフィプロジル
		エストロゲン受容体	1970～	11	タモキシフェン	ラロキシフェン
	その他受容体	トロンボポエチン受容体	2000～	2	エルトロンボバグ	ルストロンボバグ
酵素	酸化還元酵素	シクロオキシゲナーゼ	1970～	64	フルルビプロフェン	セレコキシブ
		ステロール-14-デメチラーゼ	1970～	25	ケトコナゾール	フルコナゾール
		HMG-CoA 還元酵素	1980～2000	6	ブラバスタチン	アトルバスタチン
	転移酵素	逆転写酵素	1980～	12	ラミブジン	エファビレンツ
		ファルネシルピロリン酸合成酵素	1970～2000	11	アレンドロネート	ゾレドロネート
		チミジル酸合成酵素	1970～2000	10	テガフル	ラルチトレキセド
		PDGF 受容体チロシinkinase	2000～	10	イマチニブ	スニチニブ
		VEGF 受容体チロシinkinase	2000～	10	ソラフェニブ	バンデタニブ
		c-KIT 受容体チロシinkinase	2000～	8	ボナチニブ	レゴラフェニブ
		EGF 受容体チロシinkinase	2000～	7	エルロチニブ	アフアチニブ
	加水分解酵素	ペニシリン結合タンパク	1970～	58	セフトリアキソン	セフジニル
		アンジオテンシン変換酵素	1980～1990	15	カプトプリル	エナラプリル
		DPP-4	2000～	12	シタグリブチン	アログリブチン
		H ⁺ /K ⁺ -ATP アーゼ	1980～	9	オメプラゾール	エソメプラゾール
		アセチルコリンエステラーゼ	1970～1990、2010	8	ドネベジル	ガラントミン
		HIV-1 プロテアーゼ	1990～2000	8	リトナビル	アタザナビル
	異性化酵素	DNA トポイソメラーゼ IV	1980～	29	ノルフロキサシン	レボフロキサシン
		DNA トポイソメラーゼ II	1980～	21	アムルピシン	ミトキサントロン
	その他酵素	炭酸脱水素酵素 II	1990、2010	3	ドルゾラミド	プリンゾラミド

注) 標的分子の上市年代は上市品がその年代に1剤でも上市されていれば上市年代とした。
出所: 表1に同じ

上市品総数トップはシクロオキシゲナーゼの64品であり、続いてペニシリン結合タンパクの58品、ドーパミンD2受容体の49品、セロトニン5-HT2受容体の38品であった。上位2種は酵素であり、他2種は受容体のGPCRであった。これらの標的分子の多くは、1970年代から現在もなお、上市品の標的分子として継続して存在している。特に、GPCRだけでなくイオンチャネル型受容体や核内受容体の標的分子を見ても、ほとんどが1970年代から存在しており、これら標的領域内から新規標的分子の薬剤が上市されることは容易ではないと考えられる。酸化還元酵素や異性化酵素でも同様の傾向であり、古典的標的分子が多い。加水分解酵素ではDPP-4が2000年代に登場しているが、その他は古くから存在している標的分子で占められている。

一方、転移酵素においては、EGF受容体チロシンキナーゼに代表される数多くのキナーゼが次々と上市品の新規標的分子として登場するに至っており、2000年代からの転移酵素における新規標的分子数の急増に大きく寄与している。

表7に示すように、イオンチャネルにおいては、K・Na・Caに属する標的分子の大部分が、1970年代から存在している。これら標的分子の大部分は、上市年代が2000年代を最後に、近年では新規標的分子はほとんど報告されていない状況である。トランスポーターにおいては、セロトニントランスポーターに代表されるモノアミントランスポーターが、2010年代で再度登場しており、2010年代から登場したSGLT2は、6品もの上市品の標的分子となっている。

その他の分類においては、1970～1980年代から

表7 機能別小分類における上市品数上位の標的分子 (2)

機能別大分類	機能別小分類	標的分子		上市品総数	主な医薬品（一般名）	
		名称	上市年代			
イオンチャネル	カリウムチャネル	KCNH カリウムチャネル	1970～1990	7	ニフェカルラント	ドフェチリド
		KCNJ カリウムチャネル	1970～1990	6	ジアゾキシド	ドロネダロン
	ナトリウムチャネル	Nav1.5ナトリウムチャネル	1970～1990	11	フレカイニド	ビルシカイニド
		Nav1.1ナトリウムチャネル	1970～1990	6	ゾニサミド	トビラマート
	カルシウムチャネル	L型カルシウムチャネル $\alpha 1$	1970～2000	24	アムロジピン	ジルチアゼム
		カルシウムチャネル $\alpha 2/\delta 1$	1970～1990、2010	8	フェロジピン	ニカルジピン
		T型カルシウムチャネル $\alpha 1$	1970～1990	7	イスラジピン	アラニジピン
		N型カルシウムチャネル $\alpha 1$	1990、2010	4	ガバベンチン	レベチラセタム
	その他	TRPV1チャネル	2010	1	ズカブサイシン	
トランスポーター	ABC	ABCC8 (SUR1)	1970～1990	6	レバグリニド	ナテグリニド
	SLC	セロトニントランスポーター (SERT)	1970～1990、2010	21	パロキセチン	セルトラリン
		ノルアドレナリントランスポーター (NAT)	1970～1990、2010	14	マプロチリン	レボキセチン
		ナトリウム・グルコース輸送体2 (SGLT2)	2010	6	ダバグリフロジン	エンバグリフロジン
		ドーパミントランスポーター (DAT)	1970～1990	4	マジンドール	アプロピオン
	その他	輸送タンパク質 (18kDa) (TSPO)	1970～2000	4	フルニトラゼパム	ザレプロン
		シナプス小胞糖タンパク質2A (SV2A)	1970、1990、2010	3	レベチラセタム	プリバラセタム
その他	リボソームRNA	50Sサブユニット	1980～	10	アジスロマイシン	クラリスロマイシン
		30Sサブユニット	1970～2000	9	ミノサイクリン	アルペカシン
	チューブリン	β チューブリン	1970～	8	パクリタキセル	エリブリン
	タンパク質間相互作用	シクロフィリン/カルシニューリン	1980	1	シクロスポリン	
		FK506結合タンパク/カルシニューリン	1990～2000	2	タクロリムス	ビメクロリムス
		糖タンパク IIb/IIIa	1990	1	チロフィバン	
		セレブロン/CRL4	2000～	2	レナリドミド	ボマリドミド
		HIV-1インテグラーゼ/LEDGF (p75)	2000～	3	ラルテグラビル	エルビテグラビル
		LFA-1/ICAM-1	2010	1	リフィテグラスト	
		Bcl-2/BH3	2010	1	ベネトクラックス	

注) 標的分子の上市年代は上市品がその年代に1剤でも上市されていれば上市年代とした。

出所: 表1に同じ

の標的分子であるリボソーム RNA やチューブリンを標的分子とするアジスロマイシン、パクリタキセル、エリブリンのような革新的医薬品が含まれている。これら薬剤は分子量が700を超える天然物構造を特徴としている。

さらに、2000年代以降、タンパク質間相互作用の新規標的分子数は8種であり、直近の2016年では、LFA-1/ICAM-1と Bcl-2/BH3の2種が、上市品の新規標的分子として登場している。タンパク質間相互作用は、2000年代まではシクロスポリン、タクロリムス、チロフィバン等の限られた薬剤の標的分子であり、継続的な新規標的分子の拡充までは至らなかった。短期間の間に、タンパク質間相互作用を標的とする複数の上市品が登場したことから、タンパク質間相互作用が再び注目すべき新規標的分子領域であることが示唆された。

まとめと次世代の標的分子のトレンド

1970～2016年までの47年間に上市された低分子医薬品の新規標的分子の総数は318種であった。1980年代をピークとして新規標的分子数は減少したが、2000年代以降は50種前後を維持しており、上市品における新規標的分子数が減少している傾向は認められなかった。各年代での新規標的分子数と既知標的分子数の比較から、近年では既知標的分子の割合が高いことが明らかとなった。機能別分類による年代推移の調査から、酵素が新規標的分子数での全体のトップであり、各種キナーゼを主とする転移酵素が、新規標的分子数に大きく寄与していた。受容体やイオンチャネルは新規標的分子数が減少しており、2010年代では受容体の8割が既知標的分子で構成されていた。受容体の主体はGPCRであることから、GPCRを新規標的

分子とする薬剤を上市していくことは容易ではないことが考えられる。

一方、既存の機能別分類の枠に収まらない「その他」に分類される標的分子が、2000年代以降に増加していることが興味深い。その内容より、上市品の標的分子のトレンドは、リボソーム RNA やチューブリンから、タンパク質間相互作用に関与する標的分子へと変遷しており、タンパク質間相互作用が注目すべき標的分子領域であることが明らかとなった。

新薬の疾患領域の変遷とともに、近年ではがんを疾患領域とする低分子医薬品の上市品数が増加しており²⁾、対応する標的分子のトレンドはキナーゼを中心とする転移酵素である。転移酵素の標的分子数の年代推移は、1970年代は3種、1980年代は6種、1990年代はわずか1種であり、キナーゼが登場する以前は低迷していた標的分子群であった。また、2000年代以前での新規標的分子の中心的地位にあったGPCRや加水分解酵素も、現在では新規標的分子数は低迷している。

このような状況を考慮すると、年代とともに新規標的分子のトレンドは変遷してきており、既存の機能別分類の枠外から次世代のトレンドとなる新規標的分子が登場する可能性が十分考えられる。今回の調査から、次世代標的分子のトレンドの候補としてタンパク質間相互作用の標的分子領域が挙げられ、これら領域から見出された標的分子を有する革新的医薬品の開発を大いに期待したい。

今回の調査を受けて、今後は標的分子と疾患領域ならびに上市品の分子量との関係について詳細に調査を行う予定である。

バイオ医薬品（抗体医薬品）の製剤・剤形検討 ー 利便性の向上と今後の展開 ー

医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽宏友

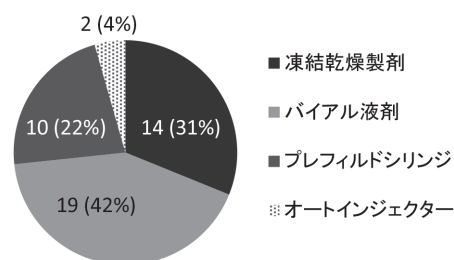
医薬品の製造には、有効成分にあたる活性本体を製造する原薬製造工程と、続いてそれを医薬品として使用するために適した剤形に製する製剤化工程がある。医薬品の有効性・安全性にも関わる原薬の製造工程だけでなく、どのような形で医薬品のユーザーに届けるかを決定していく製剤化工程も重要な工程となる。そこでバイオ医薬品、特に近年売上シェアを拡大している抗体医薬品にフォーカスし、その剤形の変遷を踏まえ、医薬品の利便性についても調査し、現在のトレンドや今後の展望・課題に関して分析を行った。

抗体医薬品¹⁾の上市時の剤形

日本で上市されている抗体医薬品は全て注射剤であり、薬剤の性状の違いにより、凍結乾燥機内にて減圧水分昇華することで薬剤を粉末化状態にした凍結乾燥製剤と、薬剤が液剤化されている製剤がある。液剤化製剤はさらに充填容器による剤形分類ができ、液剤がバイアルに充填されたバイアル液剤と、投与用注射器に予め充填されたプレフィルドシリンジ、そして患者自身による簡便かつより安全な自己注射を可能にしたオートインジェクターがある。

まず、日本で上市されている抗体医薬品の上市時の剤形について分析した(図1)。最も多いのがバイアル液剤であり、19品目(42%)であった。次いで凍結乾燥製剤14品目(31%)、プレフィルドシリンジが10品目(22%)、オートインジェクターが2品目(4%)であった。このうち上市時に2

図1 抗体医薬品の上市時の剤形



出所：各製品の添付文書およびインタビューフォームより作成

種類の剤形で同時に発売開始されている品目もあり、凍結乾燥製剤とプレフィルドシリンジの組合せが1品目、プレフィルドシリンジとオートインジェクターの組合せが2品目であった。

これらの上市時の剤形分類を上市年毎に分析した(表1)。抗体医薬品が登場し始めた2000年代前半においてはバイアル液剤より凍結乾燥製剤がやや多く、その後2000年代後半よりプレフィルドシリンジで上市される品目が登場している。さらに昨年2016年においてはプレフィルドシリンジと同時ではあるが、上市時においてオートインジェクターを剤形とする品目が登場している点では、新しい流れと言える。全体としては、凍結乾燥製剤⇒バイアル液剤⇒プレフィルドシリンジ⇒オートインジェクターというトレンドがあることが分かる。しかし、2016年においても凍結乾燥製剤で上市されている品目もあるため、全てがシフトしている訳ではない。剤形検討において新たな設備投資や提携などを伴うこともあり、開発に必要な期

1) 抗体医薬品には、抗体と類似した部分構造を有する融合タンパク4品目も含めて42品目を分析した

表1 抗体医薬品の上市時の剤形の変遷

剤形\年	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
凍結乾燥製剤	1	2			2				1	1	1		2	2		2
バイアル液剤	1	1			1		1	2	1	2		2	2	3	2	1
プレフィルドシリンジ								1			2	2		1		3
オートインジェクター																2

出所：図1と同じ

注：2014年に凍結乾燥製剤とプレフィルドシリンジの組合せ1品目、2016年にプレフィルドシリンジとオートインジェクターの組合せ2品目があり、各剤形でそれぞれカウントしている。

間と費用が想定される場合に、患者へ早く医薬品を届けることを優先し、現有の剤形で上市・供給する判断がされることもあると考えられる。また、品目によっても、適応疾患領域などによっても、適用可能な剤形は異なってくるが、把握できた全体としてのトレンドから剤形の利便性について分析した。

剤形変更による利便性の向上

凍結乾燥製剤は剤形が粉末状であるため、注射剤として医療現場で実際に使用する際には、調剤工程において液剤化するための溶解作業が必要となる。

特に、抗体医薬品はタンパク製剤であり、また添加剤として界面活性剤なども含まれているために、溶解時には、活性低下につながるタンパクの凝集や泡立ちを防ぐ必要がある。そのため調製時の適用上の注意として「ゆっくりと溶液を回転させて溶解」「溶解した後5～10分間静置」や「溶解には15分から20分程度を要する」などと添付文書に明記されている品目もある。

また、凍結乾燥製剤14品目の溶解後の使用期限を見ると（表2）、半数近い6品目では速やかに使用するという用時調製となっており、8時間以内が合計10品目となっている。このことから抗体医薬品の溶解後の安定性・保存性を確保することの難易度が伺える。

抗体医薬品の調剤における溶解工程は手間と時間がかかるため、その液剤化は作業の効率化にも

表2 凍結乾燥製剤の溶解後の使用期限

溶解後使用期限	品目数
速やかに（用時調整）	6
3時間以内	1
6時間以内	1
8時間以内	2
24時間以内	4

出所：図1と同じ

寄与し、品質確保の面でも有用である。

「抗がん剤の剤型変更（液剤化）による有用性の検討」報告²⁾によると、ある低分子医薬品における液剤の平均調製時間は62.39秒と、凍結乾燥製剤の171.22秒と比べて約2分の短縮が認められ、液剤は調製時間の短縮に寄与しているとされている。

溶解に要する時間を見ても、また、溶解後の使用期限という制限を見ても、抗体医薬品における液剤化による有用性のインパクトは低分子医薬品よりも大きいと考えられ、医療従事者の作業にも時間的な影響を及ぼすと思われる。

バイアル液剤においても、使用にあたり溶解工程は省力化できるものの希釈等の作業がある。そのためプレフィルドシリンジ化により、希釈時の作業時間の短縮や無菌調剤における安全性の確保といったリスクマネジメントにも繋がる。

このように剤形検討が、医療従事者にとっての利便性や品質面にも効果をもたらすと期待できる。

2) 中村久美ほか、癌と化学療法、40巻、3号、337-341（2013）

表3 各抗体医薬品の上市後の剤形等の変化の例

	品目	上市日	上市時	Date	Event 1	Date	Event 2	上市からの発売期間		静注⇒皮下注	濃度 (mg/mL)	
								PFS発売まで	AI 発売まで		静注	皮下注
剤形追加	エンブレル	2005-3	凍乾	2008-6	PFS	2013-6	AI (ペン)	3年3ヶ月	8年3ヶ月			
	アクテムラ	2005-6	バイアル	2013-5	PFS、AI			7年11ヶ月	7年11ヶ月	○	20	180
	ルセンティス	2009-3	バイアル	2014-6	PFS			5年3ヶ月				
	オレンシア	2010-9	凍乾	2013-8	PFS	2016-5	AI	2年9ヶ月	4年8ヶ月	○	25	125
	コセンティクス	2015-2	凍乾、PFS	2016-11	AI (ペン)				1年9ヶ月			
	レバーサ	2016-4	PFS	2016-7	AI (ペン)				3ヶ月			
規格追加	ハーセプチン	2001-6	150mg	2004-8	60mg							
	シムレクト	2002-4	20mg	2008-10	10mg (小児用)							
	エンブレル	2005-3	凍乾25mg	2009-12	凍乾10mg							
		2008-6	PFS25mg	2010-10	PFS50mg							
	アクテムラ	2005-6	200mg	2008-6	80mg、400mg							
	ヒュミラ	2008-6	40mg/0.8mL (50mg/mL)	2011-9	20mg/0.4mL (50mg/mL)	2016-11	40mg/0.4mL、 80mg/0.8mL (100mg/mL)					
	ゾレア	2009-3	150mg	2012-11	75mg							
	ベクティビックス	2010-6	100mg	2011-9	400mg							
患者利便性向上	レミケード	2002-5	点滴2時間以上	2012-5	点滴時間短縮							
	ヒュミラ	2008-6	注射針27G	2013-1	注射針29G							
	アクテムラ AI	2013-5	投与時間20秒	2014-7	投与時間15秒							

出所：各製品の添付文書、インタビューフォームおよび各社 HP 情報より作成

(略語) 凍乾：凍結乾燥製剤、バイアル：バイアル液剤、PFS：プレフィルドシリンジ、AI：オートインジェクター

上市後の剤形の変化

各抗体医薬品の上市後の剤形等の変化についても分析した(表3)。抗体医薬品全体としてのトレンド(凍結乾燥製剤⇒バイアル液剤⇒プレフィルドシリンジ⇒オートインジェクター)は、個々の製品についても見られる。即ち、まず凍結乾燥製剤やバイアル液剤で上市し、その後プレフィルドシリンジやオートインジェクターといった剤形を追加する例である。凍結乾燥製剤⇒バイアル液剤には液剤化、バイアル液剤⇒プレフィルドシリンジには高濃度化といった検討課題がある。近年では最初の剤形の上市から、剤形追加への期間も短くなっている傾向もあり、検討課題を解決するスピードも必要である。剤形追加の結果、現在の抗体医薬品の剤形は、凍結乾燥製剤14品目(26%)、バイアル液剤19品目(36%)、プレフィルドシリンジ14品目(26%)、オートインジェクター6品目(11%)となり、上市時と比較して変化している。

利便性向上のためのその他の変化

利便性の向上のために剤形以外にもいくつかの変化が試みられている。

剤形追加と共に静脈注射から皮下注射への投与ルートが変更されるケースもあり、その際には皮

下注射の最大投与液量の制限から、同じ投与用量を確保するための薬剤濃度の高濃度化も同時に検討されている。

規格追加では、低容量化と高容量化の両者が見られるが、低容量化のケースが多い。規格追加により、小児への適応拡大に伴い少量での投与量に対応でき、また、使用後の保存ができないため、残液は廃棄しなければならないという課題に対して、効率的な使用を可能にできるといったメリットが挙げられる。規格追加の中で高濃度化も検討されている例も見られ、投与液量の減量による患者負担の軽減にもつながると考えられる。

またその他の変化として、点滴静脈注射に2時間以上要していた投与時間を、臨床エビデンスを踏まえて、点滴速度を上げることで短縮させている。これなども投与のための拘束時間を考えると患者にとっても大きなメリットである。

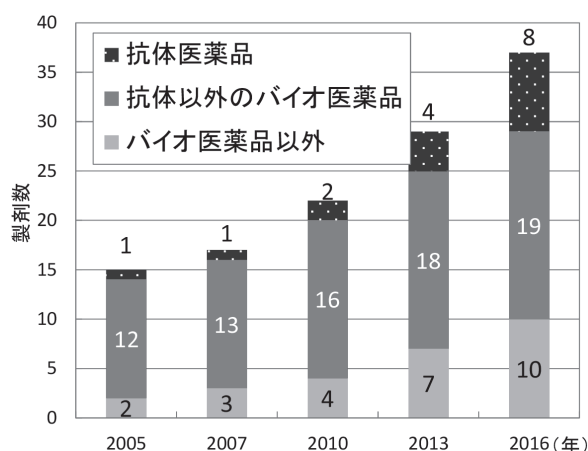
プレフィルドシリンジにおいては、注射針の外径サイズのみを27G(ゲージ)から29Gへと小さくすることにより、機能性を確保したまま、より痛みの少ない、さしやすい針への改良が見られる。また、同様に、オートインジェクターにおいては、注射針の内径サイズのみを大きくすることで、薬剤投与時間を20秒から15秒へ短縮するなど、患者

利便性の向上や患者負担軽減の面からも剤形のみならず様々な検討がなされている。

自己注射対象製剤

剤形追加による患者の利便性向上の例として、オートインジェクターの登場により、在宅での自己注射がより簡便となり、投与のための通院という時間的制約を軽減したことが挙げられる。剤形追加なども含め様々な要因により、どの程度自己注射が可能となったのか、その状況を把握するために、在宅自己注射指導管理料³⁾の対象製剤数の推移を調査した(図2)。在宅自己注射指導管理料の対象製剤数は、平成17年にはバイオ医薬品を中心に15製剤であったのに対し、近年では抗体医薬品も増加し、平成28年には37製剤となり年々増加している。自己注射使用のための制度整備もされつつある状況と言えよう。

図2 在宅自己注射指導管理料の対象製剤数の推移



出所：中医協総会資料より作成

今後の展望と課題

これまでも製剤・剤形検討において適切な添加物の選択等行われてきたが(コラム参照)、今後もさらなる製剤・剤形の検討がなされ、液剤化も含めた安定性の向上、保存性の改良、凝集性の低下につながることを期待される。現状の保存条件を

みると上市されている抗体医薬品の貯法は、全品目が2～8℃の保存で、約8割が遮光となっている。製剤・剤形検討により安定性向上、保存性改良がなされ、例えば常温保存可能など保存条件の制約が緩和されれば、様々な臨床現場での使用機会もさらに広がる可能性がある。

その他にも、オートインジェクターの開発によって、自己注射の拡大というトレンドが見られ、患者の利便性の向上・医療従事者の作業省力化に寄与している。ただこの場合、これまで医療機関で医療従事者によって行われてきた医療行為が、在宅で患者自身によって可能となることから、懸念すべき点や管理が必要となる点も出てくる。例えば抗体医薬品の添付文書の投与時の適用上の注意には、溶状/性状として微粒子が含まれると記載されていることもあり、目視での判断が容易となる無色透明な溶状の抗体医薬品はわずか3品目のみである。一方で、変色等外観上の異常が認められる時は使用を控えるとの記載があるなど、使用時に知識・経験も必要となってくる薬剤であることも念頭に置かなければならない。現在も新規なバイオ医薬品の研究開発は多く行われており、またバイオ後続品の上市も今後増えることから、自己注射可能なバイオ医薬品の品目の増加も予想される。そのため、使用者側の利便性の向上と共に、製薬企業・医療機関・患者間での、医薬品や適切に使用するための情報提供と情報収集、患者教育やヘルスリテラシーの向上といったサポート体制がより不可欠となる。

表1の抗体医薬品の上市時の剤形の変遷で示したように、上市時から完成度の高い製品のニーズが高まっていると思われる。研究開発で比較的后期になりがちな製剤・剤形検討も、多くの場合は医療機器メーカーと共にこれまで以上に早期に取り組んで完成させていく必要がある。また、在宅自己注射においては、対象製剤数の増加と共に、対象疾患も多様になると考えられるため、それぞれの疾患患者を想定した利便性への工夫も今後の

3) 在宅自己注射指導管理料：厚生労働大臣が定める注射薬の自己注射を行っている入院中の患者以外の患者に対して自己注射に関する指導管理を行った場合に算定される

展開の1つになるであろう。

現在の抗体医薬品の9割以上は点滴静脈注射または皮下注射である。患者負担の軽減においては、注射時の針の径や投与時間といった同じ投与ルート内での改良だけでなく、新規な投与経路の研究開発もなされている。他の投与ルート候補として、経皮吸収や粘膜吸収、経口投与化など、分子量が大きいのが故に、ハードルは高くチャレンジングな課題でもある。しかし、このような低侵襲性薬剤

の開発は、患者負担の軽減のみならず、投与ルートの新規開拓により標的分子へのアクセス向上をもたらし、バイオ医薬品の可能性の拡大にも寄与すると期待される。

製剤設計や剤形検討は、医薬品としての最終形態を決定する過程でもあり、そこに至る創薬から開発までの蓄積したエビデンスや情報や思いを、エンドユーザーにどのような形で届けるかという大切な工程であると言えよう。

コラム：抗体医薬品の添加物

医薬品の剤形の変更や高濃度化には、製剤化における添加剤の処方検討が重要であり、凝集、変性、吸着など抗体医薬品の品質特性への影響の低減に寄与している。現在、抗体医薬品に用いられている添加剤は、緩衝剤、アミノ酸、糖、等張化剤、界面活性剤など44種類がある（別表2）。検討したが不適となった添加剤もさらに存在するであろうが、各品目中に含まれる添加物の種類は、最も少ない品目で2種類、最も多い品目では8種類、平均では4.4種類である（別表1）。添加剤の組合せは各品目で様々であり、同じ製品の場合でも剤形あるいは、薬剤濃度によっても、添加剤の組合

せを変えるなど工夫が見られ、各々の品目に適した処方設計が工夫されている。

別表1 抗体医薬品中の添加物数

添加物種類	品目数
2	2
3	6
4	22
5	10
6	5
7	1
8	1

出所：各製品の添付文書およびインタビューフォームより作成

別表2 抗体医薬品に用いられている添加剤

商品名	規格等	アイリニア	ロミブレート	オレンシア	エンブレル	エムプリシテイ	プリスバインド	トルツ	ルミセフ	ブラルエント	ヌーカラ	レバロサ	ヤーボイ	サイラムザ	コセンテックス	マブキャンパス	オプジーボ	タイサブリ	アドセトリス	カドサイラ	バジーエタ	アーゼラ	シムジア	ボテリジオ	ランマーク・ブラリア	イラリス	シンボニー	ステララ	ペクティビックス	ゾレア	ルセントイス	アビタックス	ヒュミラ	アバスタチン	マイロターグ	アクテムラ	シムレクト	レミケード	シナジス	リツキサン	ハーセブチン				
				皮下注（シリンジ・A I） 静注（凍結乾燥製剤）	皮下注（シリンジ・ペン） 静注（凍結乾燥製剤）	皮下注（シリンジ・ペン） 静注（凍結乾燥製剤）									皮下注（シリンジ・ペン） 皮下注（凍結乾燥製剤）										ブラリア ランマーク									40mg/0.4mL、80mg/0.8mL、 20mg/0.4mL、40mg/0.8mL			皮下注（シリンジ・A I） 静注（バイアル液剤）								
リン酸一水素ナトリウム		●																												●														2	
無水リン酸一水素ナトリウム				●																																									4
リン酸水素ナトリウム水和物				●																																									1
リン酸一水素ナトリウム二水和物						●																																							1
リン酸二水素ナトリウム一水和物			●													●																													6
リン酸水素二ナトリウム二水和物			●													●																													3
リン酸水素二ナトリウム七水和物										●																																			2
リン酸二水素ナトリウム				●																										●															5
リン酸二水素カリウム				●												●																												2	
クエン酸ナトリウム水和物		●														●																												6	
無水クエン酸		●																																										2	
クエン酸水和物																																												5	
塩酸																																												1	
希塩酸																																												1	
コハク酸																																												1	
水酢酸																																												5	
酢酸ナトリウム水和物																																												4	
トロメタモール																																												1	
トロメタモール塩酸塩																																												2	
L-ヒスチジン塩酸塩水和物		●																																										9	
L-ヒスチジン		●	●																																									14	
L-アルギニン																																												2	
L-アルギニン塩酸塩																																												2	
L-メチオニン																																												2	
L-グルタミン酸																																												1	
L-プロリン																																												2	
グリシン			●	●																																									

出所：各製品の添付文書およびインタビューフォームより作成

注：溶液中では同一と考えられる添加剤も含まれるが、添付文書に記載のままの添加剤名にて一覧とした

近年の新医薬品の承認状況と審査期間 —2016年の承認品目を踏まえて—

医薬産業政策研究所 主任研究員 加賀山貢平
医薬産業政策研究所 主任研究員 佐藤 一平

当研究所では、新医薬品の承認情報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¹⁾。本稿では2010年以降に承認された新医薬品の承認取得情報に、2016年1～12月に承認された新医薬品情報を加えた分析結果を紹介する。

なお、従来は承認品目の申請企業に対するアンケート調査結果を報告していたが、承認情報のタイムリーな報告を志向し、今回より公表情報に基づく報告としている²⁾。

研究方法

国内で承認された新医薬品のうち、2010～2016年の7年間に承認された品目を対象とした。新医薬品は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）ホームページの「新医薬品の承認品目一覧」³⁾に掲載されている医薬品とした。品目は審査報告書毎にカウントすることを基本とし、学会等からの要望により同一成分の品目を複数の企業が同時に公知申請したような場合や併用薬物療法等にて複数成分が承認されたものは1つの品目として集計した。各品目の承認情報は、審査報告書、新医薬品の承認品目一覧、添付文書および薬務公報から抽出した。解析には、標準的な統計解析ソフト Stata/IC 14.0 for Windows (Stata Corp LP, College Station,

TX, USA) を使用し、審査期間（承認申請日から承認日）を算出した。

承認品目の内訳

2010～2016年に国内で承認された新医薬品の部会区分、申請区分および審査区分を承認年ごとに表1に示した。2016年の新医薬品の承認品目数は、2015年の106品目よりも多く、125品目が承認された。

2016年承認品目の内訳を申請区分別でみると、新有効成分含有医薬品（NME）が最も多く52品目となり、2014年の60品目に次ぐ多さである。次いで、新効能医薬品が45品目、新用量医薬品が11品目承認されている。審査区分別でみると、通常審査品目が81品目、優先審査品目は39品目であり、そのうち希少疾病用医薬品が33品目である。迅速処理品目には迅速審査品目および事前評価済公知申請品目を含めており、2011年には41品目承認されていたが、2015年は9品目、2016年は5品目と減少傾向にある。

また、表には示していないが「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」において開発要請により承認された9品目が含まれる（NME 4品目を含む）。

- 1) 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.69 (2016年11月)
- 2) 従来報告していた数値と一部異なる点があることに留意が必要である。
- 3) PMDA ホームページ「新医薬品の承認品目一覧」(<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html>, Accessed on Jan 16, 2017)

表1 承認品目の内訳

品目特性		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
部会 区分	部会審議品目	71	74	82	70	100	71	96	564
	部会報告品目	33	57	38	54	37	35	29	283
申請 区分	新有効成分含有医薬品（NME）	33	38	45	32	60	38	52	298
	（％）	(31.7)	(29.0)	(37.5)	(25.8)	(43.8)	(35.9)	(41.6)	(35.2)
	新医療用配合剤	8	5	3	6	8	2	8	40
	新投与経路医薬品	7	5	8	7	8	2	6	43
	新効能医薬品	34	59	41	57	46	51	45	333
	新剤型医薬品	3	2	1	3	0	3	1	13
	新用量医薬品	16	22	20	16	8	9	11	102
	バイオ後続品	1	0	1	1	3	0	1	7
	類似処方医療用配合剤	2	0	1	2	3	0	1	9
	その他の医薬品	0	0	0	0	1	1	0	2
審査 区分	通常審査品目	77	75	72	80	81	67	81	533
	優先審査品目	13	15	23	20	43	30	39	183
	内、希少疾病用医薬品	10	9	18	14	33	24	33	141
	内、希少疾病以外の優先審査品目	3	6	5	6	10	6	6	42
	迅速処理品目	12	41	25	24	13	9	5	129
	内、事前評価済公知申請品目	10	34	23	21	10	4	5	107
品目数		104	131	120	124	137	106	125	847

注1：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2：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3：迅速審査品目および事前評価済み公知申請品目を「迅速処理品目」とした。

注4：希少疾病用医薬品かつ迅速審査品目は、希少疾病用医薬品の区分を優先し「優先審査品目」とした。

審査期間の推移

2010年から2016年に承認された845品目の審査期間の年次推移を表2および図1に示した。なお、審査期間の分析対象品目からは、審査プロセスが通常の品目と異なる2010年の特例承認品目（2品目）を除外している。

2016年承認の125品目の審査期間（中央値）は、全体で10.1ヶ月、通常審査品目（迅速処理含む）で10.9ヶ月、優先審査品目で8.4ヶ月となり、昨年よりも0.2～0.4ヶ月長くなっていた。一方、2011年以降の審査期間の推移を見れば、多少の長短はあるものの通常審査品目および優先審査品目の審査は共に近年は安定した期間で審査されていることがわかる。

また、過去には追加臨床試験の実施を理由に審査期間が40ヶ月を超える品目も複数見られていた

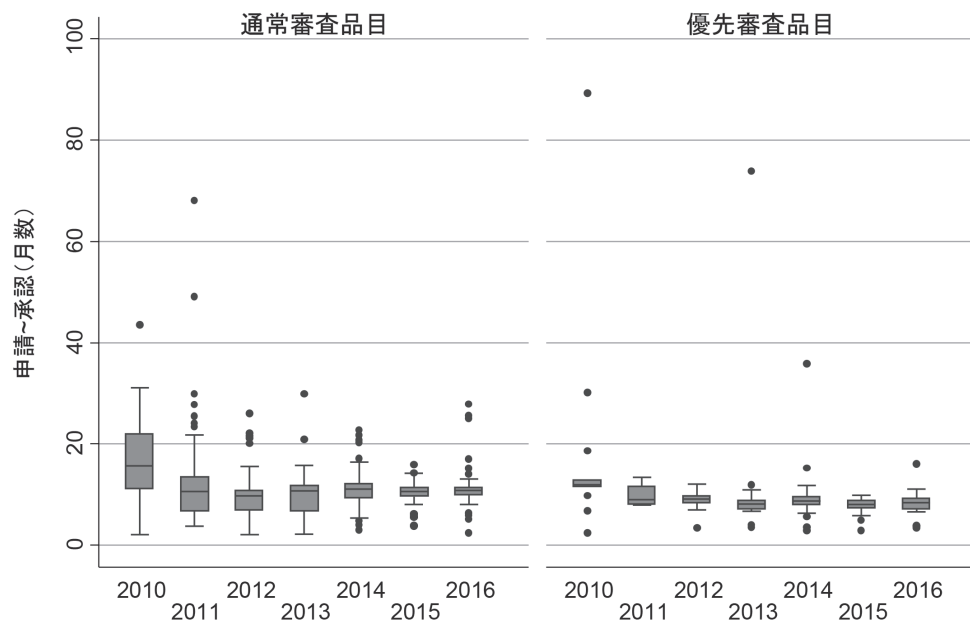
が、近年は審査期間のばらつきも少なくなっており、2016年の承認品目では、審査期間が20ヶ月を超える品目は3品目のみであった。審査に長期を要した理由は、申請者の照会事項に対する対応に多大な時間を要したことや承認申請資料に記載された安全性情報の集計に誤りがあることが判明したことである。

表3および図2に申請区分別（NMEとNME以外）の審査期間を示した。2016年承認のNME 52品目の審査期間（中央値）は、10.2ヶ月であり、2015年よりも0.9ヶ月長くなっていた。NME以外の品目は、10.1ヶ月であり、2015年の10.0ヶ月とほぼ同等の期間となった。従来は、NMEの審査期間がNME以外の品目の審査期間よりも長くなっていたが、近年は、同程度の期間で審査されている。

表2 審査期間（月数）の推移

承認年	全体				通常審査品目（迅速処理含む）				優先審査品目			
	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD
2010	102	14.8	18.5	20.1	89	15.7	18.5	19.9	13	12.0	18.7	22.1
2011	131	10.1	11.7	7.8	116	10.6	12.0	8.2	15	9.1	9.7	1.8
2012	120	9.5	9.5	3.7	97	9.7	9.6	4.0	23	9.1	8.9	1.6
2013	124	10.2	9.9	6.8	104	10.7	9.7	3.9	20	8.2	11.2	14.8
2014	137	10.0	10.5	3.9	94	11.0	11.0	3.5	43	8.8	9.3	4.6
2015	106	9.9	11.4	19.2	76	10.7	12.8	22.5	30	8.0	7.9	1.5
2016	125	10.1	10.3	3.4	86	10.9	11.1	3.5	39	8.4	8.4	2.2
計	845	10.1	11.5	11.1	662	10.8	12.0	11.7	183	8.7	9.7	8.3

図1 審査期間（月数）の推移

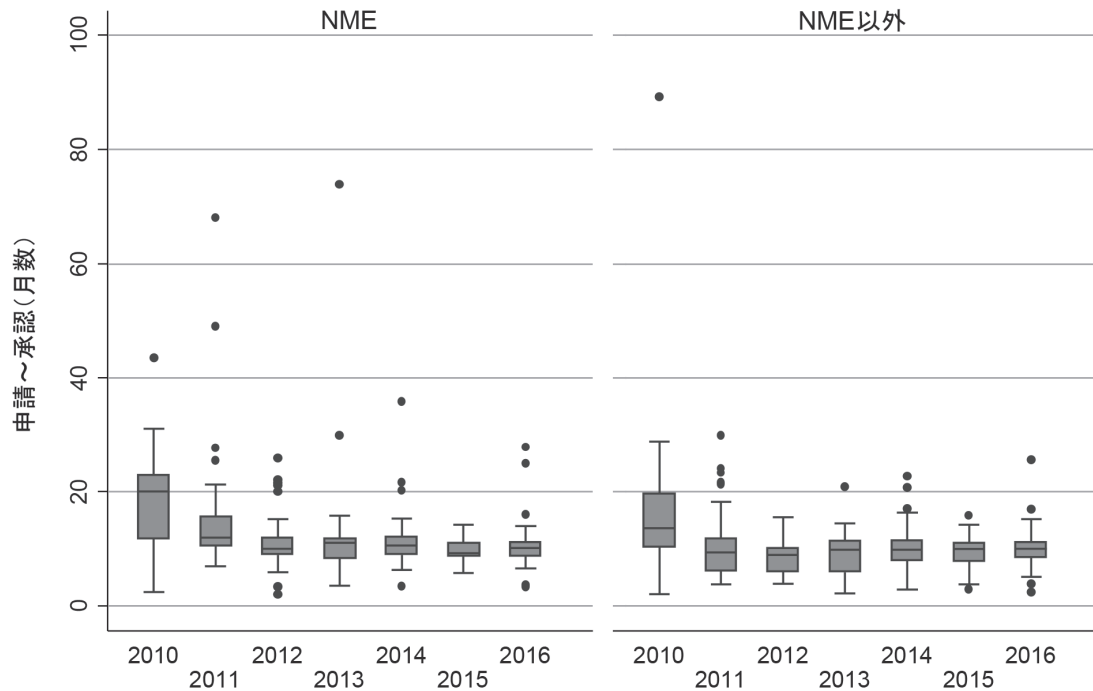


注：100ヶ月を超える品目は、グラフから除外した。

表3 審査期間（月数）の推移（NME と NME 以外）

承認年	NME				NME 以外			
	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD
2010	31	20.0	18.7	8.6	71	13.7	18.4	23.5
2011	38	12.1	15.6	11.5	93	9.4	10.2	4.9
2012	45	10.1	11.0	4.7	75	9.0	8.5	2.5
2013	32	11.0	12.8	11.9	92	9.9	9.0	3.3
2014	60	10.5	11.3	4.4	77	9.9	9.8	3.5
2015	38	9.3	9.8	1.9	68	10.0	12.4	23.9
2016	52	10.2	10.5	3.9	73	10.1	10.1	3.0
計	296	10.9	12.4	7.5	549	9.9	11.0	12.6

図2 審査期間（月数）の推移（NME と NME 以外）



注：100ヶ月を超える品目は、グラフから除外した。

2016年に承認された NME の概要

ここでは、2016年に承認された NME 52品目の概要を紹介する（図3）。

NME の審査区分では、通常審査品目が28品目（54%）、希少疾病用医薬品（優先審査品目）が19品目（37%）、希少疾病用医薬品以外の優先審査品目が5品目（8%）である。なお、希少疾病用医薬品の NME 数に占める割合は、2010年以降で最も多くなっている。NME の申請企業を内・外資企業別に見ると、内資企業の NME は18品目（35%）、外資企業の NME は33品目（63%）であり、外資企業の NME 数は内資企業の2倍近い承認数

となった。一方で内資企業の品目割合は、2011年以降で最も低い数値となっている。また、2016年承認のバイオ医薬品の NME は14品目であり、全 NME の30%を占めていた。そのうち、抗体医薬品は7品目あり、また内資企業品目は3品目のみ（合併含む）である。薬効分類別では、抗悪性腫瘍薬が最も多く11品目と23%を占めていた。抗悪性腫瘍薬の NME 中の割合は近年増加しているが、薬効分類別で最も多くなったのは2010年以降初めてである。また、代謝性医薬品6品目、化学療法剤6品目、中枢神経系用薬5品目、循環器官用薬4品目の順で多く承認されている。

図3 2016年に承認されたNMEの区分別承認数

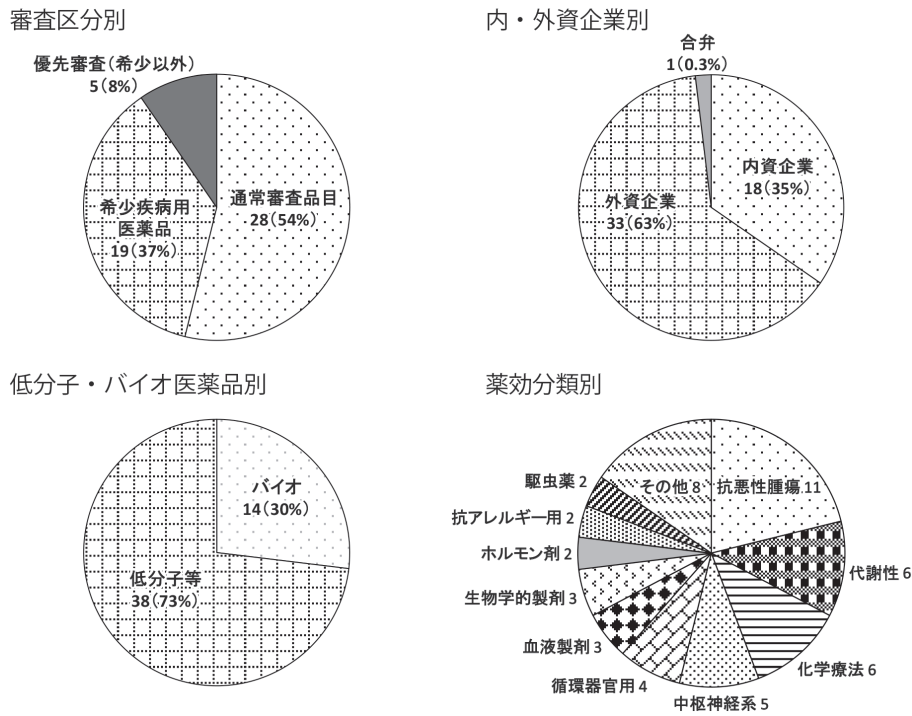


表4に2016年承認のNMEのうち、世界に先駆けて日本で承認された医薬品を示した。世界で最初の承認国が日本であったNME（先駆け承認品目）は4品目であり、C型肝炎治療薬が3剤を占めていた。なお、これらは国内のみを対象とした医薬品ではなく、海外においても臨床試験が実施されている。

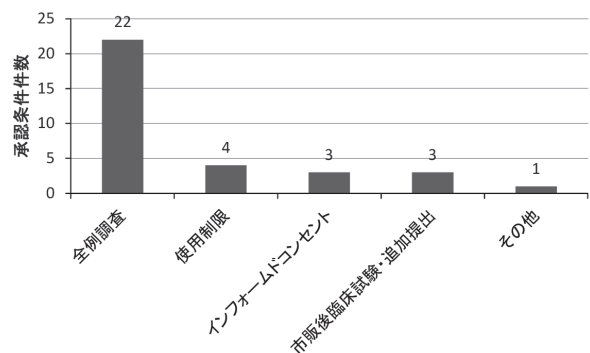
表4 2016年の先駆け承認品目（NME）

製品名	薬効分類名	効能又は効果
エレルサ グラジナ ジメンシー	抗ウイルス剤	セログループ1のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
ルミセフ	ヒト型抗ヒトIL-17受容体Aモノクローナル抗体製剤	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

NMEの承認条件について図4にまとめた。複数の承認条件がある場合は、それぞれ1件としてカウントした。NME 52品目のうち、22品目で全例調査が承認条件となっており、そのうち19品目が希少疾病用医薬品である。また、医療機関や薬局が限定される医薬品（使用制限）が4品目、インフォームドコンセントが必要な医薬品が3品

目、市販後の臨床試験結果の提出が3品目に求められている。

図4 NMEの承認条件（延べ数）



注：医薬品リスク管理計画を除く

国際誕生年月から見るNMEの承認ラグ

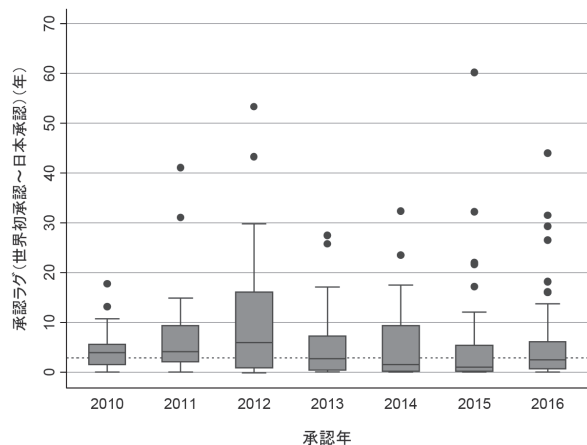
2010年以降に承認されているNMEのうち、国際誕生年月が添付文書に記載されている品目を対象に、世界初承認から日本で承認されるまでの承認ラグ（日本承認日－国際誕生年月）（年）を検討した（図5、表5）。承認ラグは、年によってばらつきが大きいですが、中央値で見ると1.0～6.0年となっていた。また2013年以降は1.0～2.5年となっており、2012年以前よりも短くなっていた。

PMDAの日米間でのドラッグ・ラグの調査報告⁴⁾によれば、審査ラグはほぼ0となっており、開発ラグと審査ラグの和であるドラッグ・ラグは、2010年以降0.3～1.7年となっている。世界初承認からの承認ラグでは、PMDA報告の日米間のドラッグ・ラグよりもやや長い結果が得られたことになる。

図6に審査区分別にみた承認ラグを示す。通常審査や希少疾病用医薬品の承認ラグ（中央値）は全品目の承認ラグ2.9年とほぼ同じであった。なお、経年変化をみると、通常審査及び希少疾病ともに2010～2012年に比べ2014～2016年の承認ラグ

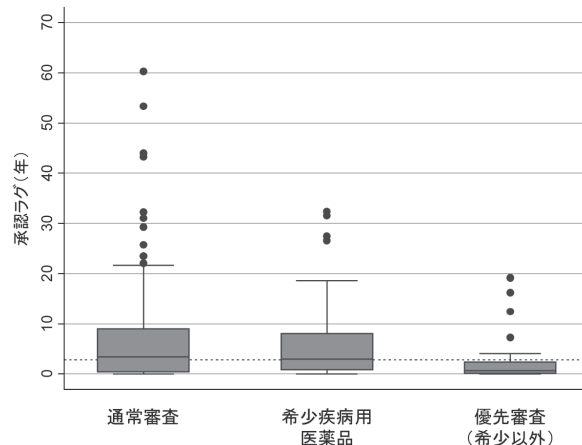
は短くなっていた。また、希少疾病用医薬品以外の優先審査品目は承認ラグがほぼない状況にあった。図7に、薬効分類別の承認ラグを示した。承認ラグ（中央値）が大きい薬効分類（5品目以上）では、抗アレルギー用薬（7.9年）、中枢神経系用薬（7.0年）、ホルモン剤（4.0年）、抗悪性腫瘍薬（2.9年）および代謝性医薬品（2.3年）となった。一方、承認ラグの小さい薬効分類は、呼吸器官用薬（0.5年）、化学療法剤（0.5年）、生物学的製剤（0.7年）および眼科・耳鼻科用薬（0.9年）であり、いずれも承認ラグは1年未満となっていた。

図5 NMEの承認ラグの推移（年）



注：グラフの点線は集計期間（2010～2016年）の中央値2.9年を示す。

図6 NMEの承認ラグ（審査区分別）（年）



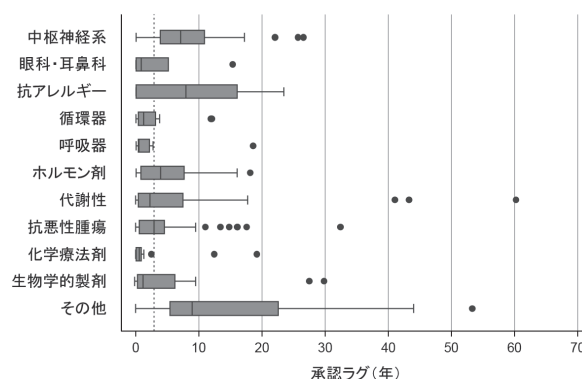
注1：迅速処理品目はN数が少ないため、グラフには示していない。

注2：グラフの点線は図5に同じ

表5 NMEの承認ラグの推移（年）

承認年	N	中央値	平均値	SD
2010	25	3.9	4.7	4.3
2011	33	4.2	7.0	8.7
2012	38	6.0	9.5	12.0
2013	24	2.7	5.7	8.0
2014	50	1.5	5.3	7.5
2015	33	1.0	6.4	12.4
2016	47	2.5	6.3	9.7
計	250	2.9	6.5	9.4

図7 NMEの承認ラグ（薬効分類別）（年）



注1：NMEが5品目以上ある薬効分類を示し、5品目未満および不明のものは「その他」にまとめた。

注2：グラフの点線は図5に同じ

4) PMDAホームページ「ドラッグ・ラグの試算について」(<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0013.html>, Accessed on Jan 23, 2017)

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 —2015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、医薬品世界売上上位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・報告している^{1)、2)}。2014年に引き続き、2015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。

2015年売上上位100品目³⁾の概要

IMS World Review による2015年の医薬品市場は1兆72億ドルで、医薬品売上上位100品目（以下、上位品目）の市場占有率は約30%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。2015年の上位品目は、2014年と比べて11品目の入替えがあった。当該品目の薬効分類（ATC code Level 1）をみると、抗悪性腫瘍薬・免疫調節薬が26品目で最も多く、続いて全身用抗感染薬、消化器用剤及び代謝性医薬品、神経系薬がそれぞれ14品目、13品目、12品目であった。有効成分の技術分類では、低分子医薬品が68品目、バイオ医薬品が32品目となっており、2014年の調査（それぞれ67品目、33品目）とほぼ同様の結果となっている。

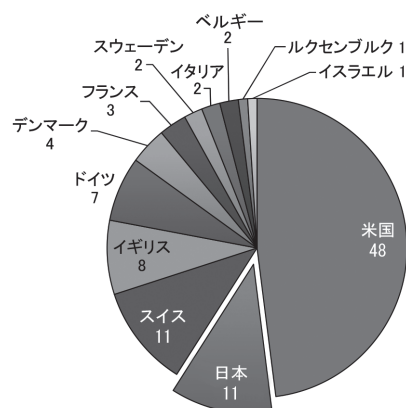
特許から見た医薬品創出企業の国籍別医薬品数

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)。

2014年の調査と比較すると、国籍別医薬品数が

最も多い米国が2品目減って48品目となり、スイスが12品目から1品目減少した一方で、昨年8品目であった日本が3品目増えて11品目となったことから、スイスと日本が同数で2番手となった。日本国籍企業が創出した医薬品の個別品目をみると、2014年の調査品目は入れ替わる事無く新たに3品目が加わっている。イギリスは昨年同様8品目で4番手であった。その他の国については、ドイツ、イタリアが1品目増加し、それぞれ7品目、2品目となっており、デンマーク、フランスの品目数に変化はなく4品目、3品目で、ベルギー、スウェーデンは1品目ずつ減り、ともに2品目であった。

図1 医薬品創出企業の国籍別医薬品数



出所：Copyright©2017QuintilesIMS, World Review, Life-Cycle, ARK, Citeline, Evaluate Pharma, Orange Book をもとに作成（複写・転載禁止）

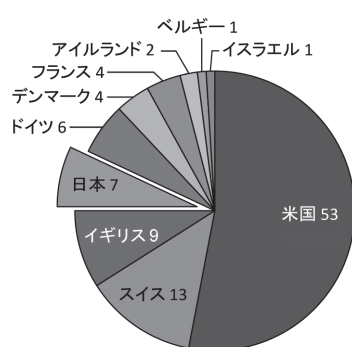
1) 医薬産業政策研究所「国・企業国籍からみた医薬品の創出と権利帰属」政策研ニュース No.42（2014年7月）
2) 医薬産業政策研究所「世界売上上位医薬品の創出企業および主販売企業の国籍」政策研ニュース No.47（2015年3月）
3) IMS World Review掲載リストのうち、同一成分やデバイス等4品目を除いた上位100品目を対象とした。なお、1品目については、昨年の売上データ的大幅な変更があったため昨年の調査対象外の品目であったことから、入替え対象品目から除外した。

主販売企業の国籍別医薬品数

次に主販売企業国籍別⁴⁾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、QuitilesIMS社のデータにおいて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(53品目)、続いてスイス(13品目)の順である。3番手はイギリス(9品目)であり、日本は7品目で4番手あった。その他の国々についてみると、アイルランドが1品目増えて2品目となっており、ドイツ(6品目)、フランス(4品目)、デンマーク(4品目)、ベルギー(1品目)、イスラエル(1品目)は昨年と同じ品目数で、大きな変化は見られなかった。

図1で示した日本企業が創出した医薬品をみると、11品目のうち6品目を創出企業が主販売しており、約半数の5品目については導出先企業が主販売を行っている。一方で、創出品目数が同じスイス企業は11品目中10品目の主販売を行い、かつ他国籍企業が創出した3品目をグローバルに販売しており、日本企業とスイス企業のグローバルにおける販売戦略に違いがみられる。

図2 主販売企業の国籍別医薬品数



出所：Copyright©2017QuitilesIMS, World Reviewをもとに作成（複写・転載禁止）

医薬品創出企業の国籍別医薬品数推移

2003年からの5年おきの調査結果⁵⁾と今回の創出企業国籍別での調査結果を図3に示した。これまでの調査結果では、上位品目を創出している企業の国籍は15か国となっている。

国別にみると、米国が各調査年で40品目以上を占める最大の医薬品創出国であり、続いてスイス、日本、イギリスが品目の入れ替わりにつれて順位が変動している。日本企業の品目をみると、生活習慣病等の医薬品の特許の存続期間が終了したことから2013年は品目数が減少したものの、2015年には新製品が加わり品目数が増加している。

上位品目について2003年と2015年を比較すると、78品目が入れ替わっていた(表1)。日本企業の品目をみると、品目数では2003年(12品目)と2015年(11品目)は1品目の違いであるが、両年ともに含まれているのは1品目のみで、内容は大きく入れ替わっている。

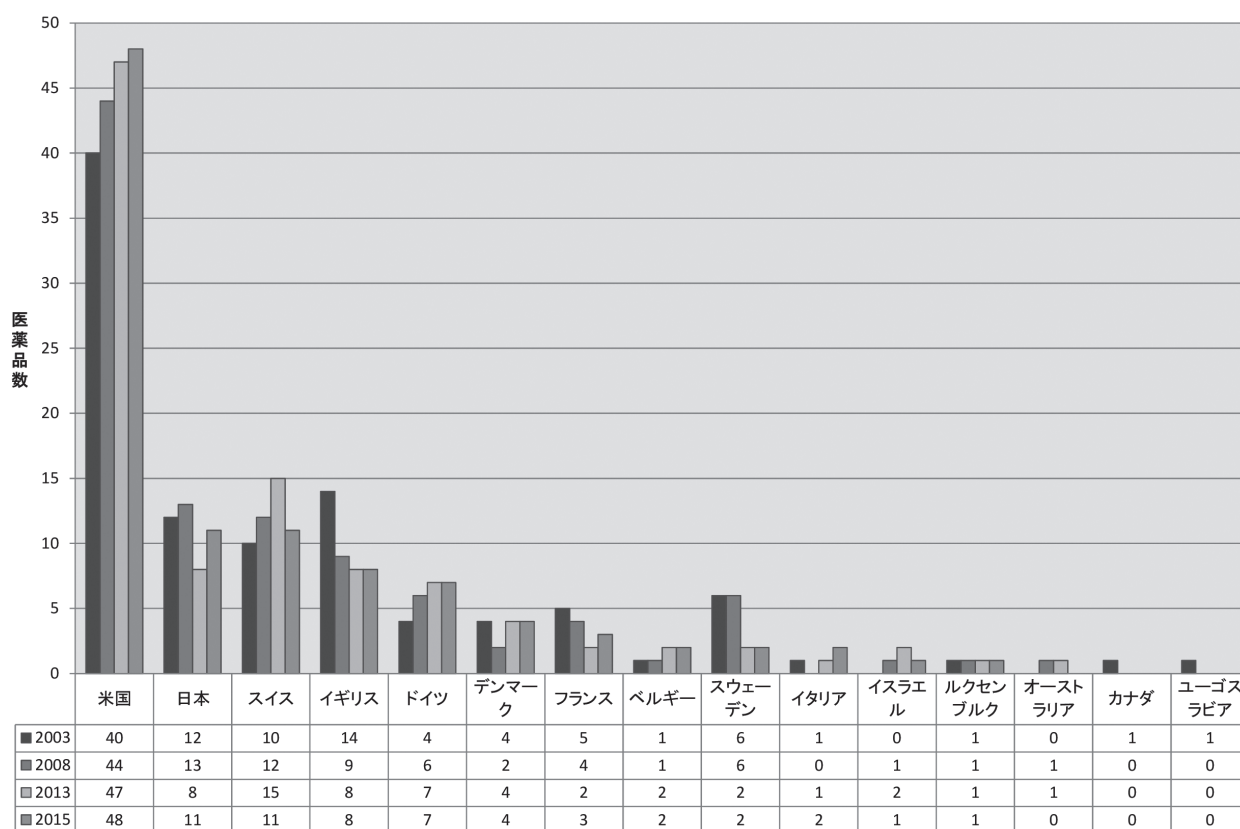
技術分野別にみると、低分子医薬品は、2003年の89品目から2015年には68品目へと減少し、バイオ医薬品は、逆に11品目から32品目に増加している。個別品目の推移からは、低分子医薬品は2003年の89品目のうち14品目(16%)が2015年の上位品目にも含まれているが、バイオ医薬品は2003年の11品目のうち8品目(67%)が2015年の上位品目に含まれている。バイオ医薬品がロングセラーとなる傾向があることが窺われる。日本企業は、この間、継続して低分子医薬品を創出しているが、2015年上位品目に入るバイオ医薬品については、32品目のうち1品目に留まっている。

本調査によって、世界で貢献する医薬品を創出できる国は限られており、日本は中でも主要国であること、品目数では大きな変化がみられなくとも、その内容の変化は激しいことがわかった。

4) 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企業、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。

5) 医薬産業政策研究所「製薬産業を取り巻く現状と課題 第1部」産業レポート No.5 (2014年12月)

図3 企業国籍別品目数推移



出所：Copyright©2017QuintilesIMS, World Review, LifeCycle, ARK, Citeline, Evaluate Pharma, Orange Bookをもとに作成
(複写・転載禁止)

表1 企業国籍別技術分類別品目数推移

企業国籍	2003		2008		2013		2015	
	低分子医薬品	バイオ医薬品	低分子医薬品	バイオ医薬品	低分子医薬品	バイオ医薬品	低分子医薬品	バイオ医薬品
米国	30	10	29 (15)	15 (9)	27 (7)	20 (9)	29 (4)	19 (7)
日本	12	0	13 (8)	0	8 (3)	0	10 (1)	1
スイス	9	1	7 (5)	5 (1)	9 (3)	6 (1)	5 (2)	6 (1)
イギリス	14	0	9 (7)	0	8 (3)	0	8 (3)	0
ドイツ	4	0	4	2	5	2	5	2
デンマーク	4	0	1 (1)	1 (1)	1	3	1	3
フランス	5	0	4 (4)	0	2 (2)	0	3 (2)	0
ベルギー	1	0	1	0	2	0	1	1
スウェーデン	6	0	6 (5)	0	2 (1)	0	2 (1)	0
イタリア	1	0	0	0	1	0	2	0
イスラエル	0	0	1	0	2	0	1	0
ルクセンブルク	1	0	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0
オーストラリア	0	0	0	1	0	1	0	0
カナダ	1	0	0	0	0	0	0	0
ユーゴスラビア	1	0	0	0	0	0	0	0
合計	89	11	76 (46)	24 (10)	68 (20)	32 (10)	68 (14)	32 (8)

(注) 括弧内の数字は2003年の品目が含まれている数

出所：Copyright©2017QuintilesIMS, World Review, LifeCycle, ARK, Citeline, Evaluate Pharma, Orange Bookをもとに作成(複写・転載禁止)

米国新政権始動による日本国内製薬産業への影響 ーオバマケアと薬価見直しを中心としてー

医薬産業政策研究所 統括研究員 村上直人

2017年1月20日に、米国の政権がオバマ氏からトランプ大統領に移った。その後、速やかに選挙公約のひとつであったオバマケアの見直しやTPP（環太平洋経済連携協定）からの離脱に関する大統領令を発令した。その他の選挙公約、就任演説あるいは当選後に示された数々の政策に関連した発言内容の中にも、各種産業活動に係わる政策の大幅な転換を求めるものがあり、米国内外産業界に波紋を投げかけている。

ヘルスケア産業も例外ではなく、オバマケア¹⁾の見直し方針に加えて、メディケアに基づき投薬される医薬品に関し、政府による価格交渉を通じた価格の引き下げに言及するなど、製薬産業の業績に対してネガティブな施策が模索されており、

まだ具体的な内容は明らかではないが、具現化する可能性は決して低くないとみており、その影響が今から懸念される。

そしてそれは、日本における医療用医薬品市場環境の好転に大きな期待が望めない中、積極的にビジネスの場を海外に求めている研究開発志向型製薬企業²⁾を中心とする国内製薬産業にも波及することは避けられないとみられることから、その影響の程度について検討する。

オバマケアの見直し

オバマケアは、Patient Protection and Affordable Care Act (PPACA)³⁾を法令の柱とする新健康保険制度で、医療費の高騰などによる財政問題

表1 オバマケア施行に伴う米国製薬産業への主な影響要因^{3), 4)}

POSITIVE	NEGATIVE
○処方対象患者の大幅増 ●バイオ医薬品のデータ保護期間を承認後12年とする⁵⁾ ○メディケア パートDにおいて、政府がブランド医薬品について直接価格交渉（50%にも及ぶ値引きを要求）を行う条項の見送り ●中小企業に対する研究開発投資に係る優遇税制	●規定されたブランド医薬品（含むバイオ医薬品）の売上高に応じた課金（メディケア パートBトラストファンドに積み立てられる） ●メディケア パートDにおいて、“ドーナツ ホール”⁶⁾現象により生じるブランド医薬品に対する薬剤費の患者負担増等を解消するためのコスト負担⁷⁾（\$800億/10年） ●メディケイドにおける薬剤費の患者負担分の一部コスト負担

(注：●で示す項目は法令に規定された事項、○の項目はオバマケアの制度設計の段階で定まった事項や施行によりもたらされる結果を示す。)

1) <http://obamacarefacts.com/>（参照：2017/01/31）

2) 医薬産業政策研究所、「研究開発志向型製薬企業の業績と課題」、政策研ニュース No.48（2016年7月）

3) <http://housedocs.house.gov/energycommerce/ppacacon.pdf>（参照：2017/01/31）

4) Ian D. Spatz ; Health Reform Accelerates Changes In The Pharmaceutical Industry, Health Affairs 29, no.7 (2010) : 1331-1336 <http://content.healthaffairs.org/content/29/7/1331.full.pdf+html>

5) https://www.morganlewis.com/pubs/washgrpp_regulatorypathforbiosimilarbiologicalproducts_lf_15apr10.pdf（参照：2017/01/31）

6) <https://www.medicare.gov/part-d/costs/coverage-gap/part-d-coverage-gap.html>（参照：2017/01/31）

7) <http://www.phrma.org/press-release/phrma-statement-on-health-care-reform-talks>（参照：2017/01/31）

への対応と、2013年時点で米国全人口の約16%にあたる約4,400万人とも言われる健康保険未加入者⁸⁾に対して、手頃な費用で一定の品質の医療アクセスを可能とすることを主な目的としたヘルスケア改革である(2016年1Q時点:未加入者率8.6%)。

PPACAとその関連法令(一部の条項がPPACAにより修正されている)では、被保険者(保険購入者)を中心に、保険会社、医療機関、製薬会社、医療機器会社などあらゆるヘルスケア関係者に関わる、医療サービスの提供からその費用負担と財源に関連する事項、さらには関連する企業活動に関わる事項までを幅広く規定している。それらの中から、オバマケアの施行により製薬産業に影響する主要な要因について表1にまとめた。基本的には米国内でバイオ医薬品を含むブランド医薬品事業を行なっている会社への影響が最も大きい。

オバマケアの施行に伴って、表1.のPOSITIVE欄に示したように、i)処方患者数の大幅な増加による市場拡大という直接的なメリット、ii)低分子医薬品よりも長いバイオ医薬品のデータ保護期間(独占販売期間)の適用、iii)メディケアパートD(詳細は後述)の運用開始以来継続的に議会で議論されている政府による価格交渉権付与条項の見送り、といった間接的なメリットを受けている。その一方で、同表のNEGATIVE欄に示したように、ブランド医薬品を販売する会社を中心に金銭面での大きなコスト負担義務が課せられているのである。

日本製薬工業協会(製薬協)医薬産業政策研究所(政策研)の調べでは⁹⁾、製薬協会会員会社(2017年1月1日現在72社)のうち、9社が米国内でブランド医薬品の自販体制を有している。9社のうち、米国において販売する主要な医薬品の売上高に関する情報を公表している6社の2015年度におけるブランド医薬品売上高実績は、連結総売上高

合計の27.8%にあたる1兆4,700億円(6社の計44製品の合計)¹⁰⁾であった。これら各社がオバマケア施行に伴って受けるメリット、デメリットの詳細を知ることはできないが、少なくともメディケアあるいはメディケイドで処方されるブランド医薬品を販売している限りは、一定の影響を受けていることになる。

新政権がオバマケア、より正確にはオバマケアに関するPPACAとその関連法令をどのように見直してゆくのか現時点では定かではなく、また、米議会がどの様に対応をするのかについても明らかになっていない。2017年1月20日付で発令された大統領令¹¹⁾に基づいて、今後見直しが実現した場合には、製薬産業側にとってのベストケースシナリオとして、表1.に示すネガティブ要因であるコスト負担義務のみが解除あるいは軽減されることに期待がかかる。しかし、本大統領令がオバマケア施行に伴う公的、私的な経済的負担の軽減に主眼を置いており、また引き続き1月26日付の行政管理予算局ディレクター声明¹²⁾の中で、全関係行政機関に対し、オバマケア見直しに当たって公的予算への影響を最小限にとどめることを前提とした2017年度より向こう5ヶ年の予算立案とその影響分析の実施が指示されたことから、今後、公的予算全体の収支バランスが厳しく議論される中で、市場拡大というベネフィットにあずかるであろう産業側が強くコスト負担を求められることが懸念され、甘い見通しは禁物である。

加えて、間接的なメリットであるメディケアパートDにおける政府の直接価格交渉権付与条項の見送りに対する今後の見直し論議の行く末次第では、大きなネガティブな影響となりえ、予断を許さない。

8) <http://obamacarefacts.com/uninsured-rates/> (参照:2017/01/31)

9) 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所、活動概況調査(2014年度、2015年度)、非公表

10) 2014年度、2015年度、各社決算短信補足資料、決算説明会資料を基に医薬産業政策研究所にて集計

11) <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2017/01/2/executive-order-minimizing-economic-burden-patient-protection-and> (参照:2017/01/31)

12) <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2017/01/26/statement-acting-omb-director-sandy-budgetary-impact-analysis-executive-order> (参照:2017/01/31)

メディケア パートDにおける政府の直接価格交渉権（薬価引き下げ）

メディケアは、65歳以上を対象とする公的健康保険で、そのうち外来処方される医薬品に関する保険部分がパートDである。居住する州単位でメディケアが許可した購入可能な保険プランが、複数の保険会社によって用意されており、2016年には、1州平均で26種類のプランが用意されていたと報告されている¹³⁾。プランにより保険で償還される医薬品の種類や支払い条件が異なることがあり、被保険者（保険購入者）は、自らでプランを選択しなければならない。プランごとに定められている償還医薬品リスト（フォーミュラリ）に収載する医薬品に関して、次のような規定が定められている。すなわち、

- ① HIV 感染/エイズ治療薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、痙攣性疾患に用いる鎮痙薬、免疫抑制剤および抗腫瘍薬に分類されるすべての医薬品、
 - ② 購入可能なワクチン（但し、パートBで償還可能なワクチンを除く）、
 - ③ メディケア対象者が一般によく処方を受ける医薬品分類（Medicare Prescription Drug Benefit Manual, Chapter 6 – Part D Drugs and Formulary Requirements, Appendix D）に該当する薬剤で、少なくとも1種類以上のブランド医薬品とジェネリック医薬品、
- などは収載しなければならない。一方、抗肥満薬、美容目的の医薬品などメディケアでは償還してはならない医薬品群も規定されている¹⁴⁾。

米国内で外来処方される全医薬品に対する支払

い支出のうち、プライベート健康保険による支出分のシェアが最も高く（約43%）、次いでパートDによる支出分の約29%となっており、その額は約940億ドルに上る（2014年実績）¹⁵⁾。パートDが償還する医薬品の購入価格は、プランを販売する保険会社と製薬会社間の交渉により決定され、プラン販売前に行政当局の許可を得る仕組みとなっている。米国の薬価が他主要先進諸国と比べて相対的に高いことはよく知られているが、パートD向け医薬品に対して平均で約17%の値引きを引き出していることがCarleton Universityと非営利アドボカシー団体 Public Citizen との共同調査により報告されている。すなわち、米国内で外来処方される医薬品の工場出荷価格レベルでの加重平均価格を1とすると、パートDが償還する医薬品では0.83に相当することになる。同じ報告の中で、OECD加盟国の平均購入価格（中央値）は0.42に相当することが示されているように¹⁶⁾、まだ高値感が強く、一層の価格低減の必要性が議論されてきた。一例としては、パートDが本運用開始された2006年以降、毎年政府の価格交渉権を求めて、その法令化を目指した法案が提出されており、2007年には下院の承認を得たものの、その後法令化には至っていない¹⁷⁾。

トランプ新大統領が就任前より表明してきた米国内の薬価引き下げ、という公約は、ややもすると自動車産業に続き製薬産業の現行ビジネスの在り方に対して新たに批判を展開しているかのようになりがちだが、以上で述べたように、実は、政府に対して多大な経済的負担を強いていると論評されてきた医薬品コストの低減という政府にと

13) Jack Hoadley, Juliette Cubanski, and Tricia Neuman: Medicare Part D: A First Look at Plan Offerings in 2016, Kaiser Family Foundation, Oct 13, 2015 <http://kff.org/medicare/issue-brief/medicare-part-d-a-first-look-at-plan-offerings-in-2016/>（参照：2017/01/31）

14) <https://www.cms.gov/medicare/prescription-drug-coverage/prescriptiondrugcovcontra/partdmanuals.html>（参照：2017/01/31）

15) 10 Essential Facts About Medicare and Prescription Drug Spending, Kaiser Family Foundation, Jul 07, 2016 <http://kff.org/infographic/10-essential-facts-about-medicare-and-prescription-drug-spending/>（参照：2017/01/31）

16) Marc-André Gagnon and Sidney Wolfe: Mirror, Mirror on the Wall: Medicare Part D pays needlessly high brand-name drug prices compared with other OECD countries and with U.S. government programs, Carleton University Policy Brief, July 23, 2015, <http://carleton.ca/sppa/wp-content/uploads/Mirror-Mirror-Medicare-Part-D-Released.pdf>（参照：2017/01/31）

17) <https://www.congress.gov/bill/110th-congress/house-bill/4/text?q=%7B%22search%22%3A%5B%22medicare+part+D%22%5D%7D&r=1>（参照：2017/01/31）

つての積年の課題であり、また、オバマケアの制度設計段階においてより具体的に検討された重要な政策課題で、オバマケアの見直しの一環と言えるものなのである。従って、1月26日付の行政管理予算局ディレクター声明を受けて、今後、パートDのフォーミュラに収載されているブランド医薬品を中心に、それらの購入価格の大幅引き下げに向けた議論が進められる可能性はかなり高いものと考えられる。

日本企業への影響

米国内でブランド医薬品の自販体制を有する製薬協会会員会社が被り得る薬価引き下げの影響についての初期検討を、2015年度の実績値に基づいて行なった。

米国内にブランド医薬品の自販体制を有する9社中、製品毎の売上高実績を公表している6社の44製品の2015年度における純売上高合計は、1兆4,700億円であった。6社中、パートDのフォーミュラ収載製品を販売していない1社を除く5社に関しては、販売製品の79%から100%の製品がパートD対象製品で、合計で全38製品、売上高合計は約1兆2,400億円であった¹⁰⁾。

製品毎の売上高のうちのパートDで公費償還される割合を知ることはできないため、全米で外来処方される全医薬品支出に対する平均割合である29%を適用し、更に新政権下での価格引き下げが、オバマ政権下で検討されていた最大50%の値下げ幅で断行されると仮定すると、約1,800億円相当の減収になると概算された。これは、5社の連結売上高合計の3.5%に相当し、また、個社毎の引き下げ率は3.1%から6.5%となり、売上収益への無視し得ないネガティブインパクトとなり得ることが示唆された。

おわりに

米国製薬産業界がオバマケアの施行を通じて享受する予定であった市場の拡大やメディケ

ア パートD ビジネスにおける安定的な売上収益性などの直接、間接的なメリットは、米国新政権の始動により、今やその行方は全く見通せない状況となってきたように見受けられる。逆に、パートDに係る医薬品の価格引き下げ圧力が現実のものとなった場合には、米国でブランド医薬品を中心に事業を進めるすべての製薬会社にとって売上収益に対する一定のブレーキとなることは疑いがない。更に、パートDにおける薬価の引き下げは、米国においても今後着実に65歳以上の人口の増加が進んでゆく中で、徐々にその負の影響は広がってゆくことになろう。加えて、プライベート健康保険のフォーミュラ収載医薬品の購入価格の押し下げ圧力となることも懸念される。

ビジネスの主戦場の軸を海外に求めてゆくことが持続的企業成長の重要な経営戦略のひとつとなる日本ベースの研究開発志向型製薬企業にとっても例外ではなく、米国ビジネス戦略の再検討を要する場面が想定される。潤沢にパイプライン製品を米国市場に投入することが出来れば対応策として望ましいが、現実的には容易ではない。中長期的な視点とはなるが、取るべき方向性のひとつとしては、イノベーション力を最大限に発揮し、世界に先駆けて患者、医療従事者等にとって価値の高い革新的医薬品を開発し、先ず日本国内でビジネス展開を図ることは、一つの方策ではなかろうか。

とは言え、既に米国内で確立した事業を如何に維持してゆくかが喫緊の課題であることに議論の余地はなく、その対策を講じるためにも、今後の本件に関する米国新政権の動きを注視してゆく必要がある。

以上

(本稿は、2017年1月31日において入手可能な情報に基づいて記述したものである。公表が予定される3月1日までに米国新政権により政策内容が新たに示された場合には、記述内容がそぐわなくなることがあり得ることに留意されたい。)

参考資料：

- ・JETRO；医療保険制度（ヘルスケア）改革法が産業界に与える影響 ～新たに生まれる負担とビジネスの可能性～、2011年10月 https://www.jetro.go.jp/ext_images/jfile/report/07000743/us_healthcare.pdf（参照：2017/01/31）
- ・医療経済研究機構；薬剤使用状況等に関する調査研究報告書、平成28年3月

Personal Health Record の活用

医薬産業政策研究所 統括研究員 森田正実
 医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 雅
 医薬産業政策研究所 主任研究員 杉浦一輝

Personal Health Record (PHR)

PHRの定義は定まったものはないが、一般的には、個人によって電子的に管理される自らの医療・健康情報のことを指す。

バイタル情報や生活情報といった健康情報に特化して、スマートフォンなどの「健康アプリ」や「疾患別アプリ」等によって個人情報を収集するシステムが近年日本では増えてきているが、これらのシステムで集められる情報も PHR と呼んでいる。一方で、欧州を中心にEHR(Electronic Health Record) システムにより、医療情報の一元化、ネットワーク化の整備が進められているが、その拡張として、個々人に対する医療情報と健康情報を統合化して、個人用アカウントとして生涯を通じた情報の管理・活用を行うことが目指されている。このシステムも PHR と呼ばれている。このようになり異なる目的や概念を持つシステムも含めて、一括して PHR と表現しているのが現状である。

近年ICT技術の進歩によって、個人の健康に関する情報が、医療機関のみならず、家庭などでも簡単に計測、記録可能になったことから、膨大な情報がPHRに収集できるようになった。また、スマートフォン等のインターフェースの革新やクラウド化によるストレージ（データ保存）の革新、

測定デバイスの利便性の向上などにより、データの取得、蓄積、共有化等が容易になった。

一方で、その情報をどう活用するかに注目が集まっている。現在の PHR の目的は種々異なるが、個人の健康管理、医療現場での疾患管理などを目的とするものが多い。将来的に目指される PHR は、個人の生活や健康情報、医療・介護・検診といった情報を経年把握、蓄積するとともに、適宜必要な介入をすることにより、本人の健康意識の向上や行動変容による生活習慣病や発症リスクのある疾患の予防、日常生活の健全化、医療・介護の効率化等につなげることが目的とされる。更には、集積されたPHRデータの二次利用として、医療・健康に関するエビデンスの創出や革新、医薬品・医療機器等の研究開発、健康サービスの高付加価値化、医療政策など、多岐にわたる活用が期待されている。

PHR の活用を考えると、活用主体を踏まえて、目的による分類ができる(表1)。リアルタイムの情報を健康管理や疾病管理にそのまま活用することが主目的であるもの(表1の①～③)と、ビッグデータとしての健康医療情報の解析により、現状分析や新たなエビデンスを活用することを目的とするもの(表1の④～⑥)に大別される。

※) 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、株式会社ウェルビー代表取締役比木武氏の講演の中で紹介のあった「Personal Health Record の活用事例」を題材にしてまとめたものである。文中の図は、比木氏よりご提供いただいた。

表1 PHR (Personal Health Record) の活用に対する期待

目的	活用主体	活用法
①	Health Management 健康管理、行動変容	個人、家族
②	Health/Disease Management 関係人員の健康増進、医療費の適正化	健康状態、疾患リスクの認知 生活習慣病予防 生活改善、健康志向
③	Health/Disease Management 疾患管理、医療・介護の効率化、健康長寿	データヘルス 地域や企業内人員の健康管理 経済的で効率的な健康医療政策
④	Health/Disease Management 医療従事者、介護者、自治体、個人	予防・治療・予後の情報、疾患教育 診断支援、介護対応支援 地域包括ケア、在宅医療、遠隔診療、救急医療 ライフコースヘルスケア
⑤	Health Business 健康サービスの高付加価値化、新規ビジネス	健康関連事業者（ヘルスケア、食品・給食、スポーツジム等）、生命保険企業
⑥	Medical Innovation 医療・医薬品の改善・開発・革新	健康関連のエビデンス構築 サービスレベルの向上・改善 新商品、サービスの開発
⑦	Policy Planning 健康政策、医療・介護政策	医療機関、アカデミア 製薬企業、医療健康関連事業者
⑧	Policy Planning 健康政策、医療・介護政策	ビッグデータの解析・評価 現状分析、エビデンス発見 費用対効果検証 施策効果予測（HTA）

PHRには、究極的には個人の医療や健康に関する全ての情報が生涯にわたって蓄積されることが理想であるが、まだ十分な統合化の状況にはない。現状、個別のPHRのアプリによって収集されている情報には身長、体重、血液型、バイタル情報（脈拍、呼吸、血圧、体温など）、アレルギー、既往歴・症状、通院・検査・診療、処方・投薬、服薬状況、主治医のコメント、ケアプラン、食事、運動、健康診断、医療保険関連情報などがある。これらの情報は、それぞれ、医療機関や薬局、保険組合、ヘルスケア事業者などPHRアプリの提供側に蓄積されているが、このような各個人に関するデータが個人別に紐付け、集積され、保存・管理する機能を持ち、EMR（電子カルテ）やEHRとも連携したPHRシステムを構築する動きも始まっている。

日本におけるPHRの活用についての議論は既

に10年ほど前より経済産業省¹⁾等で行われており、2010年に政府のIT戦略本部が「どこでもMY病院」のサービス構想²⁾を公表しているが、これは国民一人一人が自分の健康医療情報を持つというPHRの考えに基づいたものであった。その後2015年には総務省の「クラウド時代の医療ICTの在り方に関する懇談会」³⁾でPHR実現に向けての課題などが検討、報告されている。また、2016年には国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が「PHR利活用研究事業」を立ち上げている。さらに同年の10月には、厚生労働省の検討会より「ICTを活用した「次世代型保険医療システム」の構築に向けて」⁴⁾という提言が出され、その中で、患者・国民を中心としたオープンな保健医療情報基盤（PeOPLe）の整備について提案が出されている。このPeOPLeは個人の保健医療データを一生涯にわたって統合したPHRの発想

1) 日本版PHRを活用した新たな健康サービス研究会 http://www.meti.go.jp/policy/service/files/phr_houkoku_honbun.pdf (2017/01/31参照)

2) 高度情報通信ネットワーク社会推進戦略本部 <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/it2/100511honbun.pdf> (2017/01/31参照)

3) http://www.soumu.go.jp/main_sosiki/kenkyu/cloud-ict-medical/ (2017/01/31参照)

4) 保健医療分野におけるICT活用推進懇談会 http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitsu_Shakaihoshoutantou/0000140306.pdf (2017/01/31参照)

である。一方、日本医師会においても「かかりつけ連携手帳」の電子化を検討するなど、官民における PHR 普及に向けた取組みが活発化している。

PHR サービス事業者の日本での動き

日本においても5年ほど前からいくつかの企業が、患者・医療機関向けのアプリケーションや PHR プラットフォームの提供を行っているが、広まってきたのは2～3年前からである。これらのプラットフォームを使い、実際に個人への PHR アプリ提供を行っているのは、製薬メーカー、医療機関、薬局などが中心である。最近は官公庁、自治体や一般企業、健康保険組合などにも PHR 活用の動きが広がりつつある。

PHR プラットフォームを提供する企業のビジネスモデルは三つに分類される。一つは BtoC (Business to Consumer) で、利用者から利用料を集める形であるが、実際には有料でアプリを利用する人はまだ少ない。二つ目は、BtoBtoC (Business to Business to Consumer) で、医療機関などが利用料を払い、ユーザーには無料で提供する形である。医療機関は患者へ無料で疾患別アプリ等を提供し、患者との情報交流を高め、診療関連データとして患者の診療に活用している。これらのビジネスの顧客は企業や自治体など広がりを見せている。三つ目は集まってきた PHR データを加工してデータ販売する形である。現在はまだ少ないが、将来的には加工データの販売が増えていくことが予想されている。

日本において、こうした PHR による健康情報の収集の動きは、当初は健康医療機器メーカーが、機器と連動して測定データを管理するために始まった。しかし健康医療機器メーカーの PHR アプリは特定の機器の専用であり、ユーザーにとっては不便であった。最近は PHR プラットフォームを提供する事業者のアプリでは、主だった機器メーカーの異なる機器のデータ（血圧、体重、血糖、活動量、体温、睡眠など）をつなぐことがで

きるものもあり、より使いやすくなっている。

このような PHR プラットフォームを提供する事業者の出現により、機器メーカー各社は逆にハードウェア開発に特化しつつある。欧米も含めて、機器メーカーはオープンに PHR プラットフォーム上でデータ連携する形が主流である。

海外における PHR の利用

アメリカでは PHR という言葉はあまり使われていない。代わりにインターネットを通じて行われる健康医療に関する情報システムは Telehealth という言葉が多く使われている。Telehealth は日本語訳すると遠隔診療だが、日本の遠隔診療とはイメージが異なり、EHR や PHR のことを総称している。Telehealth によって検査データの確認や処方を受けることができ、また病院予約もできるなど、通常の外来と変わらないサービスが可能である。オバマケアにより、アメリカでは電子カルテの普及が格段に進んだが、その普及を背景として、Telehealth に対して医療機関側での許容度やニーズが高くなり、広く標準的に使われている。アメリカのように EMR (電子カルテ) や EHR の普及が進んでいる国では、日本に比較してデジタル医療に対する親和性が高く、一般に PHR の普及も進んでいる。

そういう中で、アメリカでは PHR として活用されているアプリに対しては、FDA が MMA (モバイルメディカルアプリケーション) という認定を出して、品質の担保を行っている⁵⁾。既に、現在200種類弱のデジタルツールが FDA に申請されて審査を受け、認定されている(2016年9月現在)。

Telehealth でアプリを利用する主要な目的としてトラッキングがある。血糖、食事、服薬状況などをモニタリングしながら行動管理をすることができる。もう一つの主要な目的は患者教育で、従来のいろいろな教育プログラムをデジタル化して、自己学習によって行動変容を促す試みが行われている。

5) FDA <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DigitalHealth/MobileMedicalApplications/ucm255978.htm> (2017/01/31参照)

アメリカにおいては、循環器系、糖尿病、呼吸器系の領域に対する Telehealth の利用事例が多い。初めて FDA 認定を取った WellDoc の糖尿病アプリが代表的な事例である。2011年には、このモバイルアプリを使用することで HbA1c が下がるという臨床研究結果を糖尿病学術誌に発表した⁶⁾ことから、以降、医療機関での導入が増えていく。

アプリと連携し、糖尿病患者の血糖値やインスリンを始めとした薬の種類と用法用量、食事、運動療法などの糖尿病ガイドラインにある治療法、行動管理が全てデータ入力できるようになっている。さらにデータ記録のフォーマットに加えて、患者が継続できる工夫があり、行動変容につながるような、例えば、「励まし」や「情報共有」といった「続けるための仕組み」がある。

治療だけでなく予防に対するアプリの利用も盛んである。特に、糖尿病では DPP (Diabetes Prevention Program) という早期に介入をして重症化予防をしようというアプリもある。

また、精神神経疾患、特にうつ病についても Telehealth の利用が盛んである。アメリカでは既に患者の 5 人に 1 人は Telehealth を使っていると言われている。その背景には患者の通院の困難性があり、そのため外来通院の代わりに活用されて、Telehealth のアプリを通じた処方などにより、患者の利便性を上げている。

他の事例として汎用されているものでは、Propeller Health 社の気管支ぜんそく患者向けの治療アプリもある。これは GSK (Glaxo Smith Kline) 社と提携している。吸入器にセンサーが付いており、吸入の頻度や吸入時間、吸入量などのデータがクラウド上に蓄積され、医療者にも情報共有ができ、疾患管理に役立っている⁷⁾。

また、アメリカでは病院ごとにアプリをカスタマイズしている例もあり、例えば、メイヨークリ

ニックやジョンホプキンス大学、サンフランシスコの UCSF のメディカルセンターなどに個別の疾患アプリがある。病院によっては教育ツールだけを切り出して、患者教育に利用している。

他方、英国では NHS の公式のホームページで健康医療関連 PHR アプリを Health Apps Library というリストで紹介しており、300種類ぐらいの PHR アプリが記載されている。よく使われている PHR アプリをリスト化し、セルフメディケーションを薦めるためである。英国で使われている PHR アプリの対象疾患の種類はアメリカと類似しており、一番多いのがうつ病で、次が糖尿病である。

このように、欧米の医療先進国では医療機関や個別の医師はもちろん、当局の活動も見られ、疾患・健康のために PHR アプリが広く活用されつつある。国際的な多くの医学会では既に PHR アプリを使った臨床エビデンスの報告が盛んになされている。

日本における PHR の利用

日本においても PHR を利用した疾患ソリューションは進みつつある。糖尿病や高血圧をはじめ、様々な疾患の患者向け PHR アプリがあり、効果検証の研究が始められている。アメリカでの学会報告事例から約 5 年遅れではあるものの、2016年の糖尿病学会では、徳島大学の松久宗英教授や東京大学の脇嘉代准教授から、PHR アプリ使用症例での臨床効果が報告された⁸⁾。PHR を使うことで 6 カ月後に HbA1c や体重が下がるというエビデンスについてである。他にも、生活習慣病を中心に、PHR アプリによる動機づけや、服薬アドヒアランスの改善、治療継続率の上昇といった報告も出てきている。これらのエビデンスは、PHR アプリが医療従事者と患者のコミュニケーションを上げることに効果があるということを示すものである。

6) <http://care.diabetesjournals.org/content/34/9/1934> (2017/01/31参照)

7) <https://www.propellerhealth.com/2016/11/07/propeller-health-receives-fda-clearance-for-the-propeller-platform-in-association-with-gsks-ellipta-inhaler/> (2017/01/31参照)

8) 第59回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム <http://www2.convention.co.jp/jds59/program/index.html#03> (2017/01/31参照)

また、患者に対する効果だけではなく、臨床現場の医療従事者に対する利便性の向上も PHR の大きな論点になっている。いくつかの事例では、有効性に加えて、導入によって現場の負荷が減少することが検証されている。

PHR アプリは一覧性が高く、情報が正確であり、また診療の事前に見られる等の長所があるため、臨床現場で問診時間や紙のハンドリングが減り、効率化につながっている。例えば、あるクリニックでは、食事指導で従来10分近くかかっていた問診時間が、PHRアプリを利用することで半分以上の時間に短縮したことが報告されている。

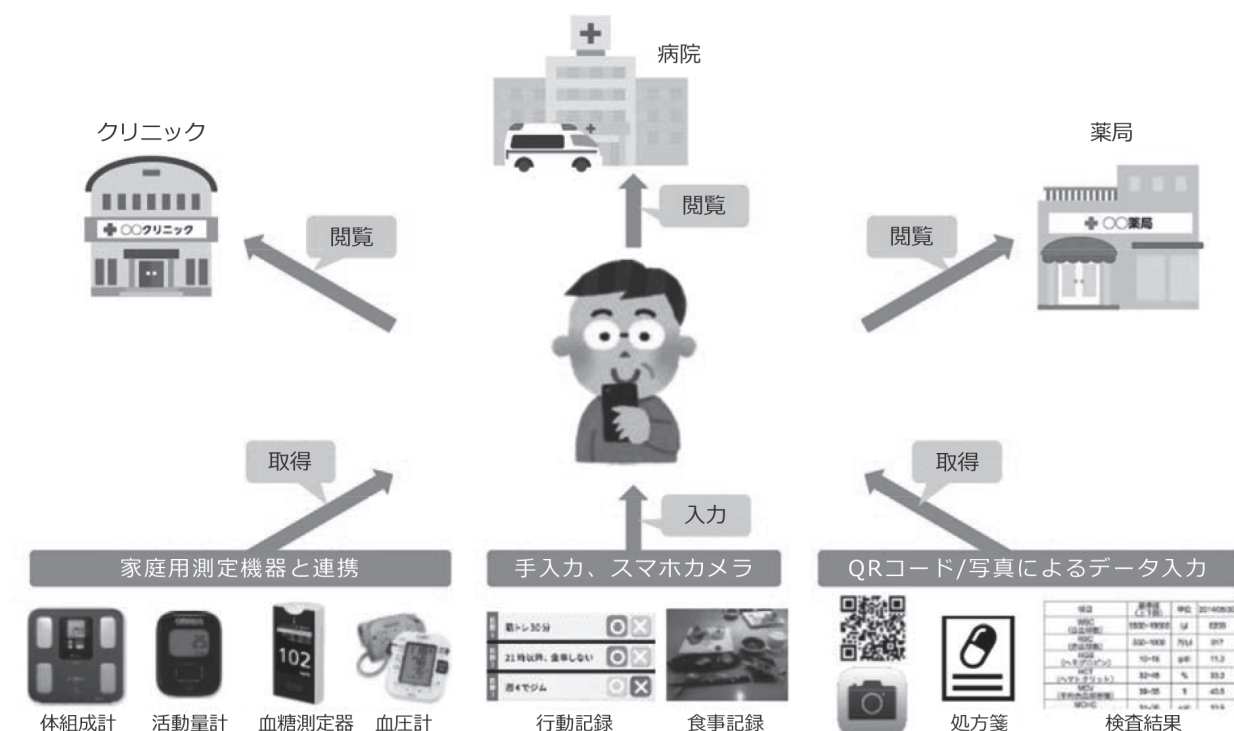
日本における PHR は、自治体、医師会単位など地域包括ケアの実現に向けて、エリアで活用する事例が増えつつある。PHRを地域ネットワークに導入すると、そのエリア内の病院、クリニック、薬局が連携をして、データを共有できるようになる。元々の大きなトレンドは、電子カルテ同士をつないだ地域医療連携（EHRによる情報共有）であったが、今ではクラウドにデータをあげて、そこに PHR も取り入れることで、クラウド上で患

者の PHR データを共有し、医療連携に使うという事例が出てきている。

先進事例では、PHRのアプリとして患者のデータが収集され、それを医師が見ることができるというシステムにとどまらず、患者を中心として、デジタルデバイスから取得したバイタルデータ、行動・食事記録、お薬手帳のデータなどと連動して、電子カルテの臨床検査の数値などの診療データの一部を PHR へ移行するシステムも出てきた（図1）。PHRは医療画像データなどを含めた電子カルテ機能を完全に備えてはいないが、このようなシステムを取り入れている医療機関では、多くの電子カルテのデータが入力できるようになっている。

PHR側のデータが充実したことから、結果として医師が PHR を見る頻度も増えている。例えば糖尿病の患者では、HbA1cのトレンドや最近の食事傾向を把握するために、PHRを見て患者に指導することが、外来での患者コミュニケーションの中心になるなど、医師の PHR に対するスタンスが変わってきている。

図1 患者を中心とした PHR データの連携



製薬企業からの PHR の提供

製薬企業も、患者や医療機関向けのサービスとして、PHRアプリの提供などを開始している。主にアドヒアランス支援、医師への治療貢献、MRの情報提供ツールなどの形で利用しており、Beyond the Pill の観点から取り組みを進めている企業もある。

製薬企業から提供される PHR アプリは、PHR（システム）サービス事業者が作成した PHR プラットフォームが使われることが多い。診療ガイドラインや疾患手帳の内容の網羅、記載フォームや機能に工夫を加える際などに、製薬企業が自社開発するよりも早く、比較的便利なものを提供することができるためである。製薬企業のニーズを反映したオリジナル性の高い PHR アプリが共同作成されているケースも多い。

製薬企業が提供している PHR（疾患別）アプリの事例には次のようなものがある。

例えば、体重が下がるという特徴を持つ糖尿病治療薬を処方する際に、医師の処方や指導をサポートするために体重計と連動して、測定値を自動入力できるアプリがある。患者の利便性も高く、日常の体重変動が一目でわかるため、医療従事者は体重データを見ながら、指導や食事の管理ができるようになる。

また、がんの患者向けのがん疼痛の「見える化」を意図したアプリがある。がん患者のがんの痛みが医師にうまく伝わらずに鎮痛薬が処方されないということの改善のため、患者の痛みを医療従事者に見える化し、さらに痛みだけではなく、しびれや吐き気など様々な自覚症状を共有化できる PHR となっている。入力データが蓄積されてグラフになるので、利用者は痛みの変動や傾向がビジュアルに時系列でわかる。

また、前立腺がんの特化したアプリも企業が提供しているが、前立腺がん治療中の患者のいろいろな症状や状況の記録を、患者と医師で共有できるように開発されている。その他にも、継続的な服薬順守が有効性安全性に大きな影響を与える薬

剤などで、アプリによって服薬アドヒアランスを改善するという目的を持ったものも出ている。

こうした各アプリには、患者が日々入力したデータを医療従事者が一覧してわかるようにレポート化できる機能を有しているものが多い。また、患者に継続して使用してもらえるように、自動入力機能を付けたものや、患者学習が行えるように開発されたアプリ、指導箋のようなコンテンツを活用しながら患者の協力を得ていくことによって継続を促す工夫を入れたアプリもある。また、疾患理解度クイズなどを使って患者の理解度を把握しながら患者指導を行い、それを診察時のコミュニケーションツールや、振り返りデータとして活用するアプリも出てきている。

医薬品企業の取組みとして、このような PHR アプリを活用する動きは徐々に出てきているが、PHR データを使って、エビデンスの解析などにつなげるという動きはまだあまり目立っていない。これらの PHR アプリを通して取得されるデータは、通常 PHR サービス事業者が蓄積されており、製薬企業が直接 PHR アプリを提供している場合でも、製薬企業は患者のデータにアクセスしていないケースも多いのが現状である。

臨床現場以外での PHR の活用

特定健診後の保健指導に、一般企業や健康保険組合が PHR アプリを用いる取り組みも始まっている。

経済産業省の健康寿命延伸産業創出事業では、健康保険組合から、特定健診でハイリスク判定された300名に対して、アプリと今までの「対面／電話」の指導効果の比較試験を行っている。その結果、体重を下げるという目標設定に対して、アプリを使うと「対面／電話」より効果が上がることが報告されている⁹⁾。これは、アプリ利用群の方は毎日データ入力するため、医療者とのコミュニケーションや動機づけの頻度が多くなり、行動変容しやすいと考えられるためである。

また、健康医療の範囲にとどまらず、スポーツ、

9) http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/downloadfiles/02bene-one.pdf（参照：2016/12/20）

フィットネス、美容、食事といった幅広い分野で PHR サービスは始まっており、医療機関以外の PHR アプリの利用も広がりつつある。

PHR の継続的な利用の課題

PHR アプリを長く継続的に利用してもらうことは、これからの究極的なライフコースヘルスケアの体制を創っていくためにも重要なテーマである。そのために特定の疾患専用ではなく、健康医療のための一般的な PHR を作って、広く使えるようにするという視点は大事であるが、ユーザーサイドに立ってみると、自分の関心のない疾患のために、多くの入力項目や管理項目の記載をすることは煩雑で、継続を妨げる。

実際、シンプルにするほどユーザーのアクティブ率（月に 1 回以上何らかのアプリ操作をした割合）が上がるという報告がある。そのため疾患別アプリが主流となっているトレンドはある。

PHR に電子カルテや EHR を統合して、患者の疾患別アプリの記載内容を診療に活用している医療機関においては、データベース上は同じ ID でつながるため、複数の疾患別アプリがあったとしても、患者データは一元的に見ることができる。

そういうシステムと連携していくという観点では、ユーザー（患者）は疾患毎の PHR アプリを使う（入力する）形式を残しつつ、別途標準的な汎用 PHR フォームを設け、疾患毎の PHR アプリに記載された内容の共通項目は自動的に汎用 PHR にも入力され、情報の一覧の時にはその汎用 PHR も見れるようにするなど、疾患毎の PHR 間の連携を可能とするシステムを開発していくことが望ましい。

また、記載したことが、医療担当者とのコミュニケーションに使われるなど活用されていること、そしてそれによって病気の軽減などのアウトカムが具体的に実感できることも重要である。

PHR アプリは、医療機関や薬局で、医師や薬剤師からの紹介を契機に使われることが多かったが、最近では、個人が PHR アプリを検索してダウンロードし、医師と共有せずに、完全に自己管理、セルフメディケーションで使うケースも出て

きている。

しかし、医療機関でアプリを勧められて使用している人の方が、継続的にアプリを使用し続けているという報告データがある。動機づけや利用シーンによって、アクティブ率が変わり、一般に医療機関から勧められて使用している人に比較して、自身でアプリを探して使い始める人のアクティブ率は短期間に低下することが示されている。また、アクティブ率は全ユーザーで徐々に減衰していき、およそ 3 カ月後が一つのポイントとなる。3 カ月続けた人はそのあとも習慣化する傾向がある。医療機関から動機づけされてデータを入力するユーザーを増やし、3 カ月継続率をキープすることが PHR アプリを広めていくためには重要と考えられている。

今後の PHR の活用と課題

PHR の活用について、目的毎にまだ課題は多いが、今後、広く PHR アプリを普及させていくためには、ユーザーを増やして、その行動変容とアウトカムのデータを収集し、より良いアウトカムが得られる行動変容を可能とするコンテンツへと改善していくことが第一段階としてキーとなる。それにより、ユーザーのアウトカムへの期待が高まり、継続の意欲を高め、さらに新規ユーザーを惹きつけることにつながり、データを増やす正のスパイラルを回すことができる。

現状は、各 PHR システムのユーザー数やデータの量、アプリのコンテンツの質、さらにはアウトカム実証などがどれもまだ不十分である。しかしスマートフォンの普及に伴って、時間とともにアプリの導入率は伸びてきており、いかに良質のアウトカムを出すかがより重要な課題と認識されている。アウトカムへの評価が高まれば、データの量と質が上がり、アプリの汎用化のスパイラルに繋がっていくことが期待される。

また、アウトカムが向上したデータ等を積極的に取得・発信し、世間に効果があることを認めてもらうために科学的な客観性のあるエビデンスを取っていく努力は非常に重要である。さらに、医療従事者の認識を高めて、診療や疾患管理のため

PHR アプリが広く活用される状況を作っていくことも、必須の活動になっていく。今後、社会的認知が進み、PHRを継続使用して健康管理することで行動変容していることに対して、健康保険や生命保険などの保険料が下がるなどのインセンティブが得られるといった事例が出てくれば、PHRを使い続けることがさらに定着していくと考えられる。

前述のように、定着化への要素としては、PHRの情報入力の一簡素化ということも大きな要素である。デジタル化の強みとして、機器と連動させ、自動入力できるシステムが広がっており、保存、共有を容易にしてくれるが、この自動入力のシステム導入が継続的に利用するための重要な要素である。また、測定項目や入力項目をやみくもに増やさないことも重要な視点であり、その入力している項目の健康への反映（あるいは疾患に罹患するリスクの軽減）が、ユーザーに継続的に分かるということも重要な要素である。

一方、入力されたデータの信頼性という観点に、いくつかの課題がある。患者が入力したデータ自体が正しいかどうかに加えて、測定項目によっては、測定機器の違いで値が変わるという問題がある。どのメーカーの機器で取得した値か記録されているアプリもあるが、現状、機器ごとの補正やデータ精度の向上、測定値の標準化に関する取り組みは進んでいない。また、FDAの事例もあったように、規制当局がデバイスやアプリなどの測定ソフトに対して一定の基準を設けることで利用者が安心安全に使うことができる環境整備も必要である。

製薬企業の現状は、疾患治療のサポートツールとしての提供が中心であるが、今後、マーケティングやプロモーションへの活用、臨床試験の際の

PHRによるデータ収集なども考えられる。市販後調査にも、PHRの活用による効率的なデータ収集の期待があり、海外では事例も出てきている。データの信頼性という課題については、業界内で事例を増やして対応策の抽出を進める必要がある。また、薬効や副作用につながる新たな指標を探索し、そのデータがPHRで取得できるようになれば、よりPHR活用の幅は広がると考えられる。

PHRが広まることで、データが蓄積されて、さらに多様な価値を生む可能性が期待される。将来的に重要なことは、個別必要性があって取られた疾患PHRのデータ情報等がEHRのようなネットワークされた診療情報と連結され、その個人の健康医療の情報として活用されると共に、各個人の情報がPHRクラウドのようなストレージで統合され、その人のライフコース情報として、継続して活用されていく環境を創っていくことである。また、蓄積されたデータの二次利用までを視野に入れたPHRデータの利用範囲やアウトカムの評価方法の検討等も進めていかなければならない。

将来的には、ユーザーの基本情報、行動履歴などの蓄積された様々なPHRデータの利用が、医療従事者側にとっては診療の効率化や患者とのコミュニケーションソリューションにつながり、また患者側にとっては自分の健康医療履歴を自ら把握・管理し、健康維持や疾患コントロールにも繋がるというように、さらなる医療パフォーマンスの発展への貢献が期待される。

PHRデータの二次利用を含めた幅広い目的への活用には、個人情報保護の問題を始めとして、前提となるEHRのシステム構築など、多くの課題が存在することも確かであるが、「PHRを活用するデジタル医療」をスピード感を持って取り入れる時期に来ている。

IoT を活用した服薬管理

—服薬遵守率の向上に向けて—

医薬産業政策研究所 主任研究員 杉浦一輝

服薬アドヒアランスは、医療および製薬業界において長年課題とされている。世界保健機構（WHO）によると、慢性疾患におけるアドヒアランスは平均50%であり、治療アウトカムの低下や医療費の増大を招く重要な問題だとしている¹⁾。世界中でアドヒアランス向上に向けた数多くの調査・試みが行われているが、それらの取り組みの一つとして、MEMS（Medication Event Monitoring System）と呼ばれる電子的に服薬記録を残すことで、実際の服薬遵守率を把握したり、さらに服薬遵守率を高めようとする取り組みが行われている。MEMSを用いた研究は10年以上前から行われているが、近年、様々な産業でIoTの活用が進む背景にもあるように、通信モジュールや通信コストの低価格化、スマートフォンの普及などを背景にして、研究から実用化へ活用の幅が広がろうとしている。今回、こうしたIoTを活用した服薬管理サービスについて調査した。

IoT を活用した服薬管理の利点

服薬遵守率が低いことは、患者本人、医療従事者、企業、医療財政などに様々な悪影響を及ぼす。例えば、てんかんなどの発作を抑える薬剤の場合などは特に、飲み忘れによる発作の誘発なども懸念される。また、服薬状況が悪いことにより、薬

剤の効果が十分に発揮されないだけでなく、そのことが不適切な薬剤の追加や変更、および残薬に繋がってしまうこともある。感染症においては、ウイルスや細菌の薬剤耐性化を招くリスクもあり、HIVでは服薬率が治療の成否を分け、耐性化にも影響する重要な因子だとされている²⁾。

IoTを活用した服薬管理の特徴は、服薬状況を精度高く把握できることである。患者の自己申告や錠数カウントによる服薬遵守率は、MEMSと比べてそれぞれ17%、8%過剰に見積もられているという報告もある³⁾。また、心不全患者を対象にMEMSを用いた研究報告では、服薬遵守率が薬効発現に関係することが示唆されている⁴⁾。

また、IoTを活用した服薬管理の利点は単なる状況の把握だけでなく、服薬遵守率の向上も期待できることである。例えば、患者本人に対して服薬時間のお知らせを出すだけでなく、設定された時間を過ぎても服薬記録がない場合のアラートを本人、家族や介護者等に連絡する仕組みをつくることもできる。管理するという視点だけでなく、一緒に治療を応援・支援する観点も取り入れることで、患者の治療に対するモチベーション向上にも繋がるのが期待できる。米国では、このような仕組みにより服薬遵守率が70%から95%に向上したという報告もある⁵⁾。また、患者の服薬状況

1) World Health Organization. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf> (2017/01/31参照)

2) 抗HIV治療ガイドライン2016年3月発行7月改訂 <http://www.haart-support.jp/pdf/guideline2016v2.pdf> (2017/01/30参照)

3) El Alili M, et al., A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence., Br J Clin Pharmacol. 82, 268-79 (2016)

4) Wu JR, et al., Objectively Measured, but Not Self-Reported, Medication Adherence Independently Predicts Event-Free Survival in Patients With Heart Failure, J Card Fail. 14, 203-210, (2008)

5) http://www.vitality.net/docs/managedcare_presentation.pdf (2017/01/23参照)

を医療従事者が把握できれば、その人に合った薬剤選択や服薬指導が可能になり、より良い治療に繋がることも期待される。

さらに将来的には、インセンティブ制度の構築に繋がる可能性もある。近年、健康保険組合や生命保険会社では、健康への取り組み状況に応じて、インセンティブを設ける仕組みが検討されている。重症化を防ぐという観点から、治療を継続し、服薬を適切に行う患者に対してはインセンティブを提供するという仕組みも、服薬データがあることで可能にもなると考える。この仕組みが、患者自身の治療継続および服薬に対する意識向上に繋がることも期待される。

国内外の IoT 服薬管理ツール

現在、国内外で様々な IoT 服薬管理ツールが開発中あるいは市販されている。主に内服薬の管理を想定した各ツールを「形態」で分類し、特徴を評価した(表1)。それぞれの評価項目の基準を以下に示す。

「専用・汎用」については、そのツールが特定の薬剤専用かどうかで分類している。汎用型は、基本的にどんな内服薬にも対応できるものである。専用型は、製品ごとにカスタマイズが必要で主に医薬品の出荷時に備え付けられることを想定したもののだが、後から備え付けることが可能なものもある。

「対応薬剤数」は、一つのツールで複数の薬剤に対応できるかどうかで分類している。「単剤」であれば蓄積されるデータも薬剤ごとに評価が可能である一方、「複数」であれば一つのツールで複数薬剤に対応できるため、患者の利便性向上やコストの分散化も期待できる。

「データの精度」は、服薬状況として蓄積されたデータの精度について評価している。服薬したことをほぼ確実に捉えられるものは「非常に高い」としており、服用する直前の動きをトラッキングしたものは「高」、服薬とトラッキングの間に一動作あるものは「中」、事後報告が可能なものを「低」とした。日常診療における服薬管理と、研究における服薬管理では、求められる精度も異なるため、

表1 IoT 服薬管理ツールの種類と特徴

形態	説明	専用・汎用	対応薬剤数	データの精度	データ記録の負担	準備の負担	コスト要素(ハード)	ツール開発・販売企業例
お薬手帳アプリ	服薬記録を自己入力	汎用	複数	低	大	不要	不要	docomo 等
スマホカメラ型	スマホカメラを用いた服薬確認(錠剤と口を画像認識)	汎用	複数	非常に高い	非常に大きい	不要	不要	AiCure emocha
お薬 Box 型	お薬箱の中にある薬剤の重さで服薬を検知	汎用	複数	中	小	小	デバイス	NTT サービスエボリューション研究所
PTP ケース型	PTP シートを入れたケースの蓋を開ける動作を記録	汎用	複数	中	小	中～大	デバイス	Flixxy
マシン型	服薬時間を知らせ、ピルケースを排出したことを記録	汎用	複数	中	小	大	デバイス	エーザイ ケアボット
カレンダー型	服薬カレンダーから薬を取り出したことを検知	汎用	複数	中	小	大	デバイス	大日本印刷 Flixxy
お薬ケース型	一回分に小分けされたケースを開ける動作 or ケースをセンサーにかざす	汎用	複数	中～高	小～中	中～大	デバイス	Medisafe PillDrill
ボトル型	ボトルのキャップを開けたことを検知、またはボトル内の重さを検知	汎用	単剤	高	小	小	デバイス	AdhereTech Vitality
服薬容器	容器から薬剤を出したことを検知	専用・後付可	単剤	高	小	小	デバイス	NEC・大塚製薬
PTP シート	PTPシートに、「ラベルの貼りつけ」or「印刷」or「台紙をセット」し、薬剤を取り出す際に破れたことを検知	専用・後付可	単剤	高	小	小～中	デバイス+シート	NEC カナエ 大日本印刷
錠剤	チップ付き錠剤を服薬したことを、体に貼りつけた専用パッチが検知	専用	単剤	非常に高い	中	小	デバイス+チップ	Proteus
(内服薬以外)								
吸入器	吸入器にデバイスを組み込み、吸入したことを検知	専用	単剤	非常に高い	小	小	デバイス	Propeller Health Adherium
インスリン注射	インスリンの接種量とタイミングを記録	専用	単剤	非常に高い	小	小	デバイス	Companion-Medical

出所：公開情報およびインタビューを元に著者にて作成
注：下線は、コンセプト開発段階の企業を示す

その他の要素と合わせ、利用目的によって求められる適切なツールは異なってくるだろう。

「データ記録の負担」は、服薬状況を記録する行為における、患者自身の作業的負荷の大きさを評価した。自然な服薬動作の中で記録が残るものは「小」とし、記録を残すために服薬の度に追加の動作が必要なものをその程度によって「大」および「非常に大きい」とした。また服薬動作以外で、前提条件が必要だと考えられるものはランクを一つ後退させている。この要素は患者本人が継続的にシステムを利用し、服薬遵守率向上等の成果に繋げるためには非常に重要な要素であると考ええる。患者自身が自ら積極的に服薬記録を残したいと考えるケースは多くなく、いかに患者自身の負担をゼロに近づけるかという工夫が必要である。

「準備の負担」は、データを記録するために定期的に必要となる作業の頻度を評価している。作業が毎週必要なものを「大」、2週間に一度必要なものを「中」、月に一度以下のものを「小」とした。こちらも利用を継続するためには重要な要素であるものの、家族や介護者、薬剤師等が準備をサポートするなど、運用方法を工夫することで対処できる場合もある。

コストについては、通信方式によっても異なり、また生産量によってもデバイス等の単価が大きく異なるため高低の評価はせず、「コスト要素」として費用が発生するハード面の要素のみを記載している。

表2 各通信方式の特徴

	データのリアルタイム性	対象ユーザーの制限	追加の通信コスト
Bluetooth	○	スマートフォンが必要	－
NFC	△	NFCリーダーが必要	－
3G/LTE	○	－	必要
無線・有線LAN	○	LAN環境が必要	－

通信方式について

IoTを活用した服薬管理サービスに用いる主な通信方式として、「Bluetooth」「NFC（Near Field Communication）」「3G/LTE」「無線・有線LAN」が検討されており、各通信方式によって特徴がある（表2）。

データのリアルタイム性があるシステムであれば、服薬遵守率を向上させるために適時、家族等によるサポートを行うことも可能となる。NFCを用いた場合には、デバイスをNFCリーダーにかざす必要があるため、リアルタイム性は若干劣る。

通信方式は対象ユーザーにも影響する。例えば、Bluetoothを用いた場合、原則スマートフォンを必要とするが、その所有率は30～40代では8割前後であるものの、60代で3割、70代では1割と低い⁶⁾。疾患という切り口で見ると、若年層の患者が多い疾患では影響は少ないものの、高齢の患者が多い疾患では対象が大きく制限されてしまう（表3）。一方、このスマートフォン所有率は平成27年のデータであるため、この1、2年でも比率は急速に高まっており、今後もさらに高くなることが期待される。また、Bluetoothに限らずNFCにも共通する点だが、運用方法によって解決できる場合もある。リアルタイム性は損なわれるが、モジュールにデータを蓄積することができれば、

表3 疾患別の年齢分布とスマートフォン所有率（推定）⁷⁾

疾患	疾患年齢分布の中央値（年代）	スマートフォン所有割合（推定）
HIV	40～44歳	70%
てんかん	45～49歳	53%
精神神経疾患	60～64歳	42%
結核	65～69歳	30%
糖尿病	65～69歳	28%
静脈血栓症	70～74歳	17%
認知症	80～84歳	4%

出所：第一回 NDB オープンデータ、および総務省「平成27年通信利用動向調査」より作成

6) 総務省「平成27年通信利用動向調査」<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001074118&cycode=0> (2017/01/30参照)

7) 各疾患のスマートフォン所有率は、NDB オープンデータに掲載されている薬剤の数量の年代別分布に対し、総務省の年代別スマートフォン所有率をかけ合わせて推計したものである。

家族や介護者、あるいは医療機関や薬局でデータの読み込みも可能になるため、スマートフォンやNFCリーダーを所有しない患者でも利用できる。

3G/LTEの場合はデバイスから直接通信を行うため、利用者層の制限がなく、データのリアルタイム性も確保できるが、通信コストがかかるという大きなデメリットがある。ただし、これについても最近ではIoT向けの低価格サービスも登場している。

費用負担について

IoTを活用した服薬管理は、服薬遵守率の向上や服薬状況のデータ化など、様々なステークホルダーにとってメリットがあり、多くのマネタイズパターンが考えられる。

まずは患者やその家族が支払うケースである。高齢者や小児などの患者の病状を心配する家族が、きちんと服薬が行えるようサポートする目的で導入する場合が想定される。

次に考えられるのは、医療機関や薬局である。こうした服薬管理ツールを導入することで、より質の高い医療の提供や、患者との関係を深めることが期待される。かかりつけ医やかかりつけ薬局に対する診療報酬上の加算や、対象は限られるが介護保険における居宅療養管理指導費、医療保険における在宅患者訪問薬剤管理指導料もあることが後押しとなり、導入しているケースもある。

そして、製薬企業が費用負担することもあると考える。服薬状況を正確に把握できるシステムは、臨床試験に活用することで薬効評価の精度向上等に繋がることも期待され、実際に製薬企業向けのサービスも既に存在する⁸⁾。また、上市後において製品の付加価値向上策としての導入も想定される。さらにはリアルワールドデータの活用が検討されている状況を踏まえると、そこに正確な服薬状況データが含まれていることの価値は大きいと考えられるため、自社で服薬管理サービスを提供する、あるいはデータ購入を通じて間接的に費用負担するケースもあるかもしれない。

さらに国としても、こうした服薬管理サービスに

よる治療アウトカム向上や医療費削減に繋がること
が実証された際には、診療報酬への加算、薬価の上乗せといった形で費用負担する可能性も考えられる。

普及に向けて

今回調査したように、IoTを活用した服薬管理は様々なメリットがあり、多様なツールが開発されている。一方、スマートフォンが普及することで便利で安価なBluetoothを活用できる環境が広がっているとはいえ、高齢者の多い疾患では対象は限られてしまう。また、様々なステークホルダーに対してメリットがあり、費用負担者となりうる可能性はあるものの、誰がその費用を負担するのが最適なのかが定まっていない。どれだけ費用対効果があるのかという確信が得られないため、導入を見送るケースもあると想定される。

より広く普及させるためには、実証実験などによるエビデンス構築と、より魅力的なツール・サービスの開発が必要だと考える。企業や国が費用負担できる根拠が得られれば導入が進み、導入が進めばツールの単価も下がり、蓄積されるデータの付加価値も高まり、さらに導入が広がるという正のサイクルが回りだすと考えられる。また、このサイクルを回すためには患者の協力は欠かせない。患者がより使いやすいツールや、使いたくなるサービスの開発も必要である。

仮に普及した時のことを想定して懸念されるのは、プラットフォームの乱立である。各企業がより良いツールを開発しようとすることは歓迎すべきことだが、服薬状況を管理するプラットフォームが乱立した場合には、ユーザーである患者、服薬状況を把握したい医療者、データを二次利用したい企業等にとっても、不便な状況となってしまう。それを避けるためにも、ツール開発企業には相互連携できる仕組みの検討や、国にはデータ提供者にもメリットのあるデータ流通の仕組みの早期導入を期待したい。そして製薬企業に対しては、早い段階から業界標準の検討を行うこと、さらには共同での開発・普及促進を行うことも期待したい。

8) <https://www.oracle.com/jp/corporate/pressrelease/jp20150119.html> (2017/01/23参照)

指定難病の臨床試験に用いられる上市医薬品

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

医薬産業政策研究所では、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所と共同で、難病・希少疾病の創薬に向けて、臨床試験や薬物などの多角的な情報を疾患横断的に調査・分析することができる評価データの構築を行っている。指定難病306疾患からスタートし、関連する他疾患（同じ薬物の適応対象など）へ拡大する予定である。

既に、指定難病306疾患に対する臨床試験実施状況などについて報告したが^{1) 2) 3)}、今回、それら指定難病の臨床試験に用いられる上市医薬品（上市薬）について調査を行ったので報告する。

分析医薬品および対象臨床試験

近年注目されているドラッグリポジショニングや適応拡大による難病治療薬などの開発動向を探るため、指定難病の臨床試験に用いられた上市薬（分析医薬品）、それらが初めて用いられた臨床試験（対象臨床試験）を中心に調査を行った。

調査方法

方法は、前回までの手法に準じて行った。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、WHO International Clinical Trials Registry Platform⁴⁾で臨床試験を検索した。検索結果から、ClinicalTrials.gov⁵⁾とJapan Primary Registries Network⁶⁾で、Intervention項目に薬物情報がある臨床試験を抽出した。

上記の方法で抽出された臨床試験は、152疾患に対する4,399件（のべ4,572件；複数疾患を対象とするものあり）、薬物は4,359件であった⁷⁾。これらの薬物から、DrugBank⁸⁾のGroups項目が“Approved”の薬物（承認薬）が577件抽出できた。これらについて、さらに上市情報などの詳細を見るために、Thomson Reuters Integrity データベース（Integrity）との対応付けを行った。577件のうち、CAS No.により493件、残り84件のうち名前などの確認で59件、合わせて552件についてDrugBankとIntegrityの対応付けができた。

このうち、上市年の登録が確認できたIntegrityの医薬品499件（分析医薬品）について、上市年、指定難病に対する初めての臨床試験（対象臨床試験）の実施年、対象とする指定難病の疾患数、臨

* 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により実施されたものであり、ここに感謝申し上げる。

1) 医薬産業政策研究所「指定難病に対する臨床試験実施状況」政策研ニュース No.48（2016年7月）

2) 医薬産業政策研究所「指定難病に対する臨床試験の実施者」政策研ニュース No.49（2016年11月）

3) 医薬産業政策研究所「指定難病情報のデータベースとの連結」政策研ニュース No.49（2016年11月）

4) <http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>（参照：2017/2/1）

5) <https://clinicaltrials.gov>（参照：2017/2/1）

6) <http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/10/tp1017-1.html>（参照：2017/2/1）

7) 2016年4月時点

8) <http://www.drugbank.ca>（参照：2017/2/1）

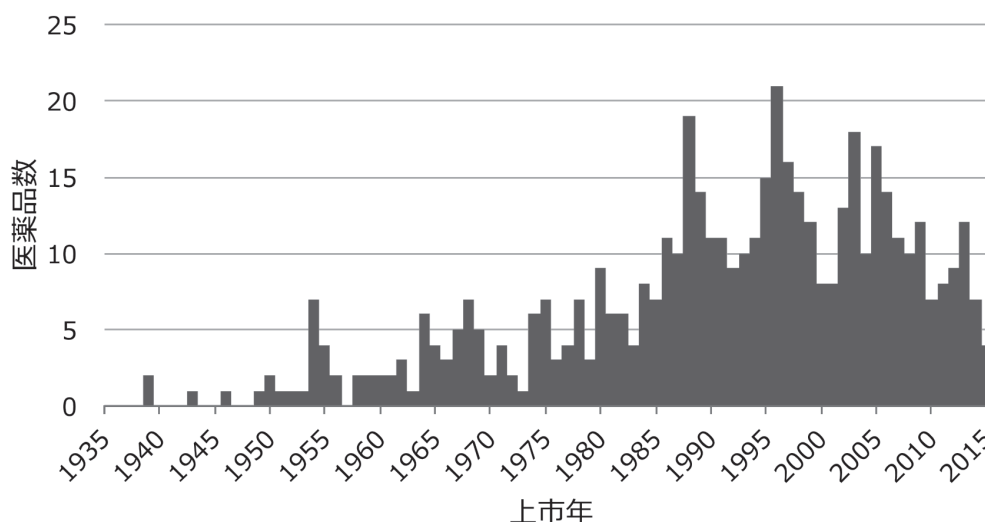
床試験実施数などを抽出した⁹⁾。

分析医薬品の上市時期

分析医薬品のうち、Integrity上で一番古い登録が確認できたものは1939年上市の炭酸リチウムで

あった。以後、最近に至るまで多くの上市薬が指定難病の臨床試験に用いられていることがわかる。指定難病の臨床試験に用いられている医薬品は、特に1980年代後半、1990年代後半、2000年代半ばに多く上市されている（図1）。

図1 分析医薬品の上市年

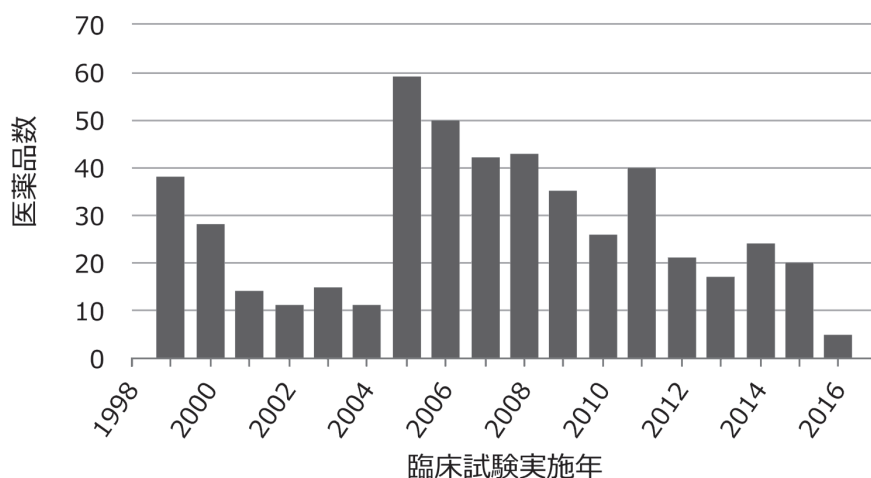


対象臨床試験の実施年

分析医薬品が初めて指定難病に対して初めて用いられた臨床試験（対象臨床試験）の実施年（登録年）を図2に示す。以前報告しているように¹⁾、上記の方法で抽出できる最も古い臨床試験の登録年は1999年である（2016年は4月まで）。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が、2005年に医薬品数が大きく増えているのは、この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。

図2 対象臨床試験の実施年

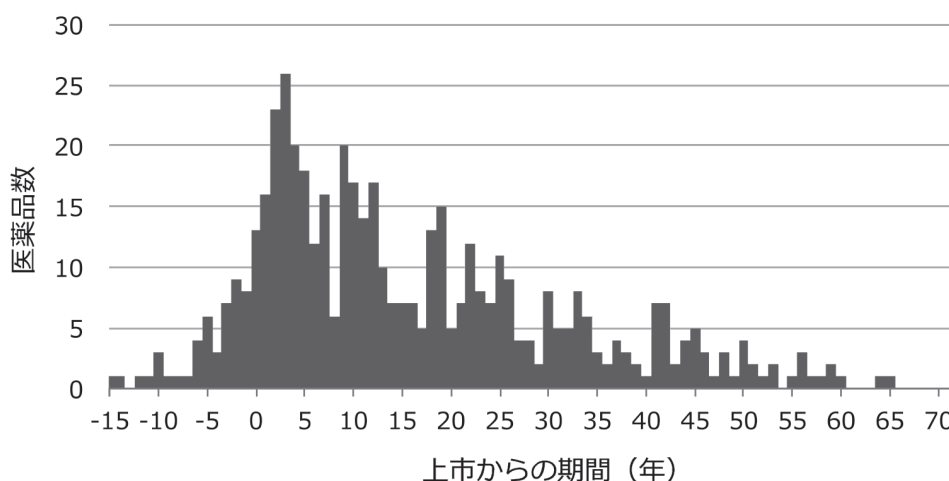


9) 平成28年12月～1月実施

さらに、分析医薬品の上市から対象臨床試験までの期間（図3）を見ると、上市後3年をピークに上市から数十年たっているものや、上市前から指定難病で臨床試験が実施されているもの（図3で横軸がマイナスのもの）など、多様であることがわかる。

上市前のものについては、難病を第一適応症に開発されていると考えられる。これらについて、臨床試験情報と上市情報とで疾患、実施者、国が一致するケースを見てみると、Selexipag（肺動脈性肺高血圧症）、Macitentan（肺動脈性肺高血圧症）、Natalizumab（多発性硬化症）などの上市薬が該当した。

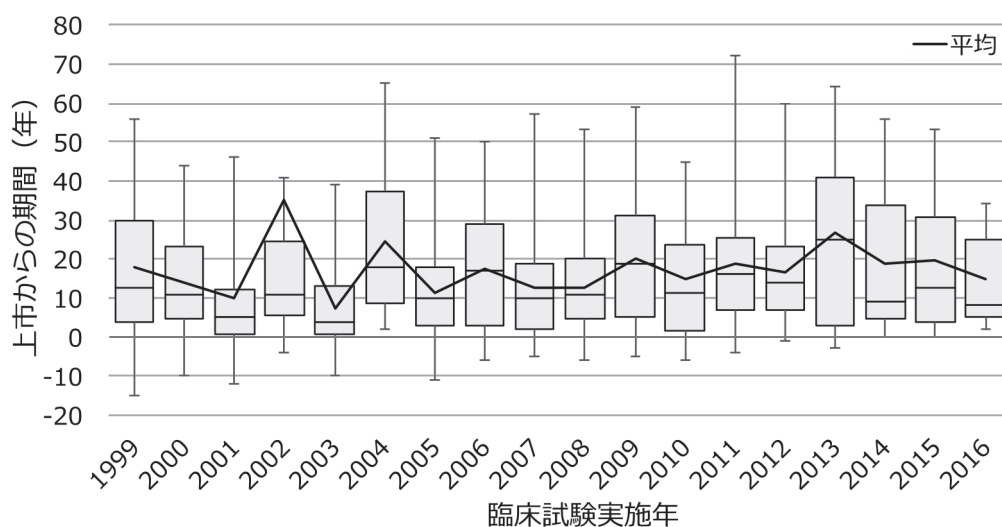
図3 分析医薬品の上市から対象臨床試験実施までの期間



次に、上市からの期間が対象臨床試験の実施年によって違いがあるかを確認した。1999年から現在に至るまで、対象臨床試験実施までの期間は、

対象臨床試験の実施時期によらず、上市前～50年前後と幅広いことがわかる（図4）。

図4 分析医薬品の上市から対象臨床試験実施までの期間
（対象臨床試験実施年ごと）

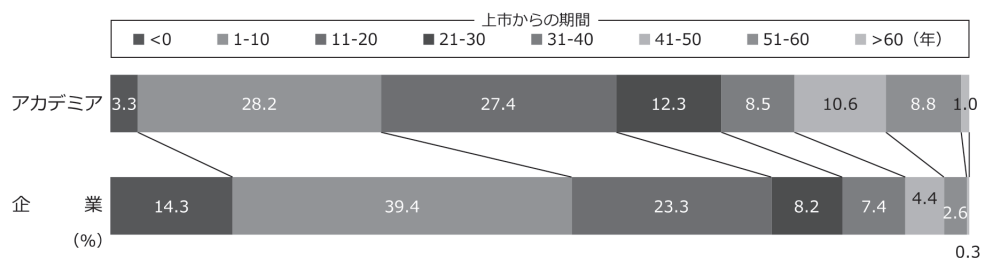


分析医薬品を利用した臨床試験の実施者

分析医薬品を利用したすべての臨床試験の実施者について、分析医薬品の上市からの期間によって違いがあるかを確認した。アカデミアと企業それぞれで全臨床試験数を100%として比較した。ア

カデミアが実施者となっている場合、上市から10年を超える医薬品が用いられる割合が高く、企業が実施者となっている場合は、上市後10年以内の医薬品が用いられる割合が高いことがわかった（図5）。

図5 実施者別の分析医薬品の上市から対象臨床試験実施までの期間



分析医薬品の上市年と臨床試験実施の指定難病数、臨床試験数

上市が古い医薬品ほど適応拡大が進み、対象とする指定難病の疾患数が多いかどうか調べるため、分析医薬品の上市年と指定難病に対する臨床

試験数、疾患数を確認した。どの年代にも10を超える指定難病を対象として臨床試験が行われている上市薬があり、古い医薬品が必ずしも指定難病数や臨床試験数が多いとは言えないことがわかった（図6、図7）。

図6 分析医薬品の上市年と指定難病数

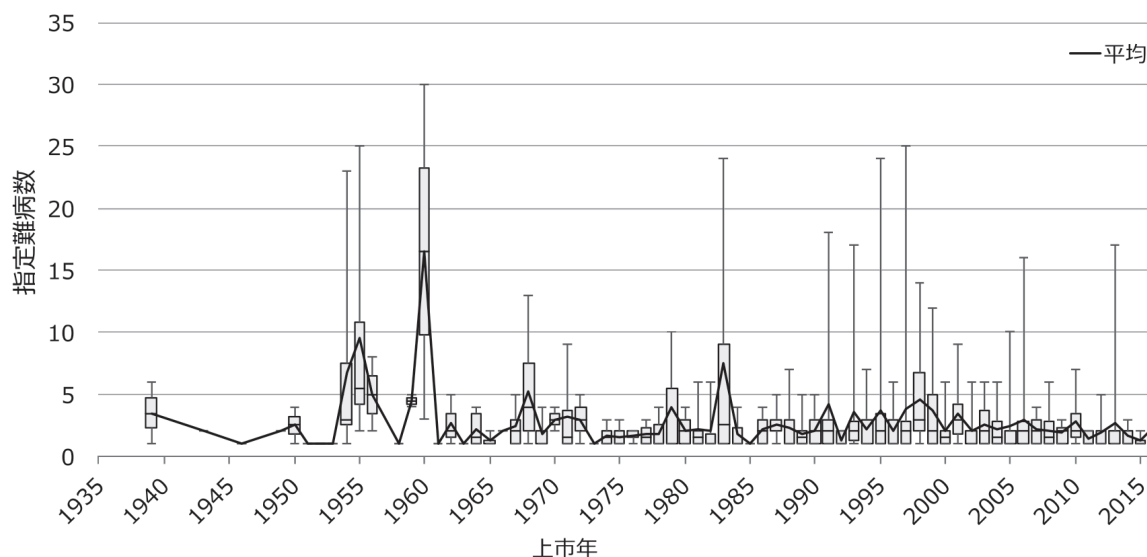
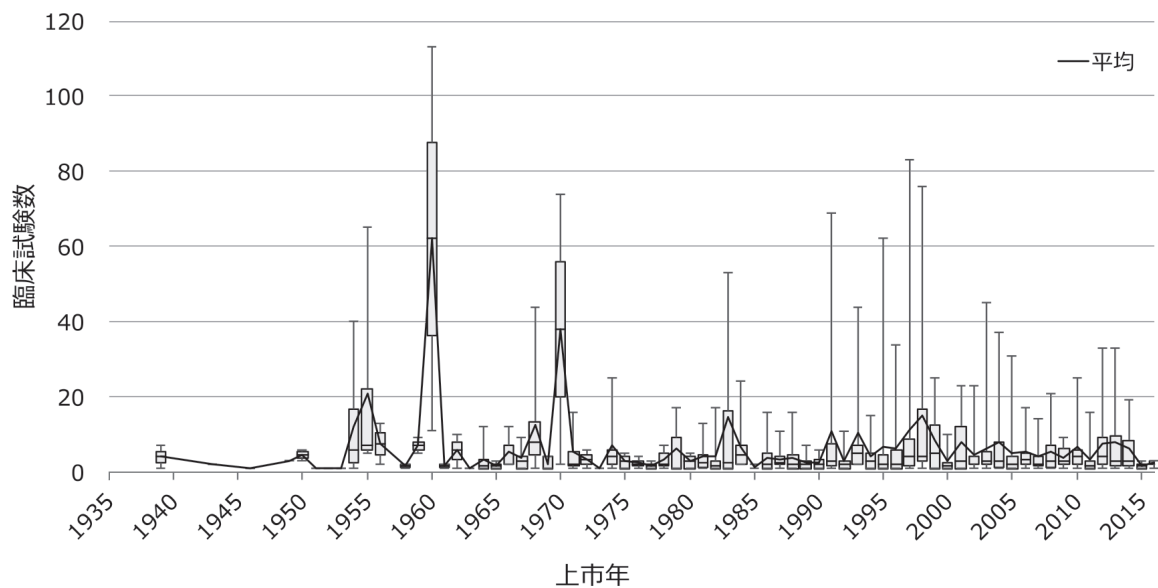


図7 分析医薬品の上市年と臨床試験数



今後の課題

アンメットメディカルニーズが高く、より早い治療薬開発が待ち望まれる難病においては、安全性の確保された上市薬を用いることが重要な戦略となる。

難病・希少疾患に対するドラッグリポジショニングや適応拡大が注目されているが、上市から数十年経っている医薬品については、難病や希少疾患に対する有効性が想定されても、既に物質特許が切れているなど、医薬品としての権利化が難しい場合もある。企業が実施者となっている指定難病に対する臨床試験については、上市10年以内の医薬品が用いられることが多く、古い上市薬の難病治療薬としての開発にどのようなインセンティブを与えるかについては、今後の検討課題だと思

われる。

一方、指定難病に対する臨床試験に用いられる上市薬の上市時期については、十数年前も最近も顕著な違いは見られなかった。最近になっても古い上市薬を用いた新たな指定難病に対する臨床試験は実施されており、まだまだ「温故知新」による創薬ができる可能性が高い分野であるとも言える。

今後も指定難病の創薬開発を進め、患者により早く薬を届けるためにも、上市薬のプロファイル研究や難病の疾患メカニズムの解明、患者レジストリの構築、難病創薬に対する政策的なインセンティブの検討などをさらに進めていくべきである。

臨床開発の成功率の推移

医薬産業政策研究所 首席研究員 西角文夫

臨床試験開始から承認に至る成功率を高めることは、創薬の研究開発の生産性を改善する上で重要な課題である。臨床開発の成功率に関しては多くの研究があり、最近では、Paul ら¹⁾は11.6%、DiMasi ら²⁾は16.5%と報告している。しかしながら、成功率の経時的な変化を調べた例はあまりない。

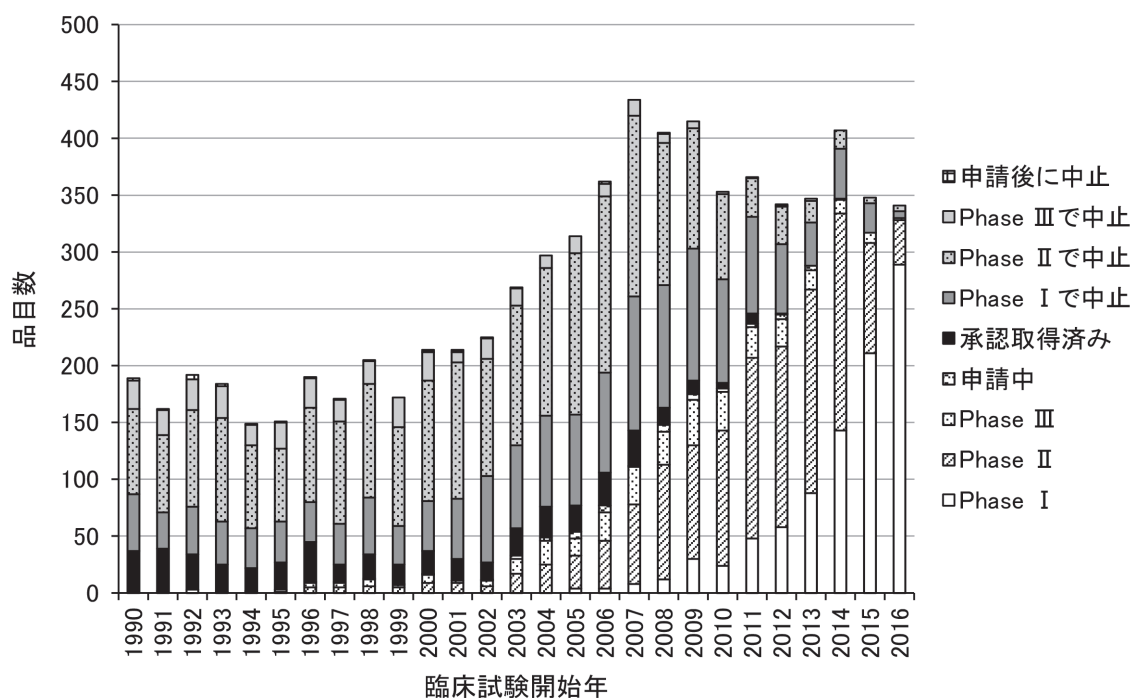
今回の調査では、1990年以降に臨床試験が開始

された各品目の開発の経過を追跡し、それらの臨床試験の承認に至るまでの成功率を試算した。また、低分子医薬品とバイオ医薬品、および対象疾患領域で成功率に違いがあるかを分析した。

解析対象データ

Pharmaprojects のデータベースをもとに、日本、北米および欧州に本社が所在する企業（1,768

図1 1990年以降に開発が開始された品目の現在のステージ



Pharmaprojects のデータベースから作成

- 1) Paul, S.M. *et al.*, How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Rev. Drug Discov.* 9, 203-214 (2010)
- 2) DiMasi, J. *et al.*, Trend in risks associated with new drug development: Success rates for investigational drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 87, 272-277 (2010)

社)を対象に、1990年以降にこれら企業が創出した新有効成分を含有する開発品目を抽出した(2017年1月末時点のデータを使用)。

また、これらの品目の現在の開発段階(承認取得も含む)と開発が中止された場合には、その臨床試験のフェーズを調べた。

Phase I 試験の記録がデータベースに記載されているものは5,052品目、Phase I / II 試験からの着手があるものが447品目ある。また、これらの品目とは別に、Phase II 試験からの記録があるものが2,115品目となっている。合計7,614品目が分析対象となる。

今回の分析では、開発着手年ごとに品目の相移行を追跡することから、Phase II 試験からの記録はあるがPhase I 開始の記録がない品目については、便宜的にPhase I 試験の開始をPhase II 開始の2年前と設定した。

図1に1990~2016年の各年に臨床試験が開始された品目の現在の開発状況を示す。2002年までに開発が開始された品目の多くは、承認を取得したか、あるいは、開発が中止されており、現在も開発中の品目は少ない。2003年以降については開発中のものが10%を上回っている。今回の解析では、

半数以上の品目で最終的な結果が得られている1990~2009年に臨床試験が開始された4,914品目を分析の対象とする。

相移行率

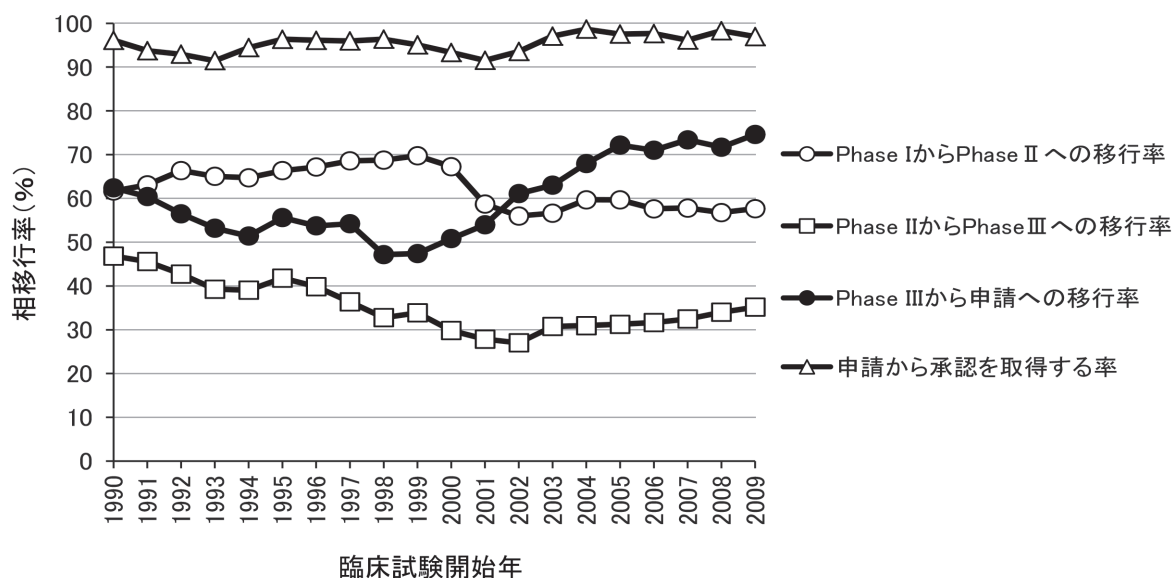
相移行率は、次相に進んだ品目数を、その相で開発が中止された品目数と次相へ進んだ品目数を足した数で除して求める。

$$\text{相移行率} = \frac{\text{次相への移行品目数}}{\text{次相への移行品目数} + \text{中止品目数}}$$

臨床試験開始年ごとに、各相の移行率を求めた結果を図2に示す。Phase I からPhase II に進む率は、1990年代は約70%で推移した。2001年に約60%まで下降した後は大きな変化は認められない。Phase II からPhase III に進む率は1990年代前半の50%弱から徐々に低下し、2000年代初頭には30%台となっているが、その後若干の上昇が見られる。Phase III から申請に移行する率は、1990年代は徐々に低下したが、2000年に入ってから年を追って上昇し、2005年以降は70%に達した。

これらの相移行率を乗じ、Phase I 開始から承認取得に至る成功率を求めた(図3)。1990年代当

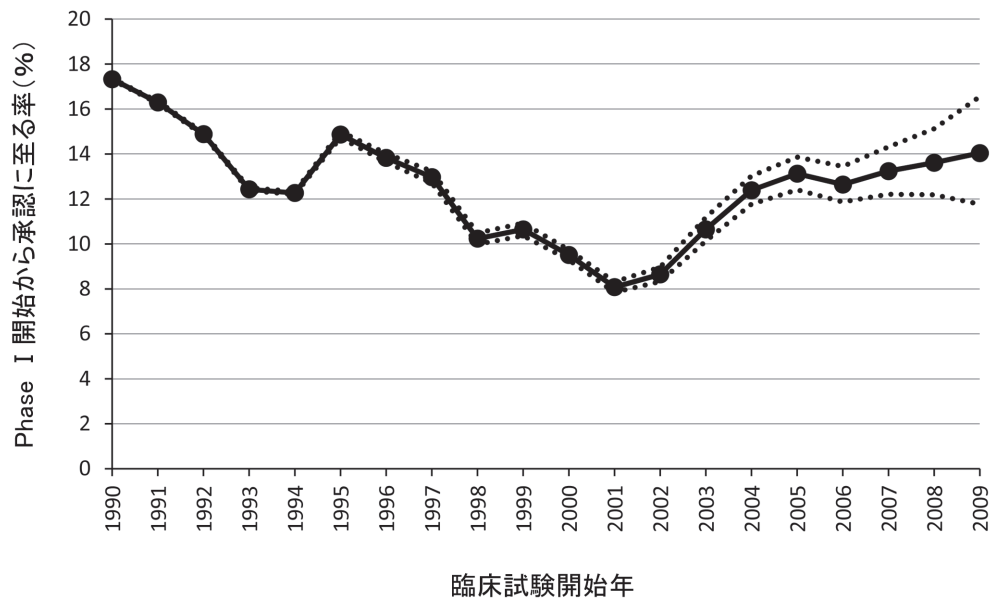
図2 相移行率



Pharmaprojects のデータベースから作成

注) 値は3年間の移動平均。ただし、1990年の値は1990年と1991年の、2009年の値は2008年と2009年の2年間の平均値である。図3~5についても同様。

図3 臨床試験開始から承認取得に至る率



Pharmaprojects のデータベースから作成

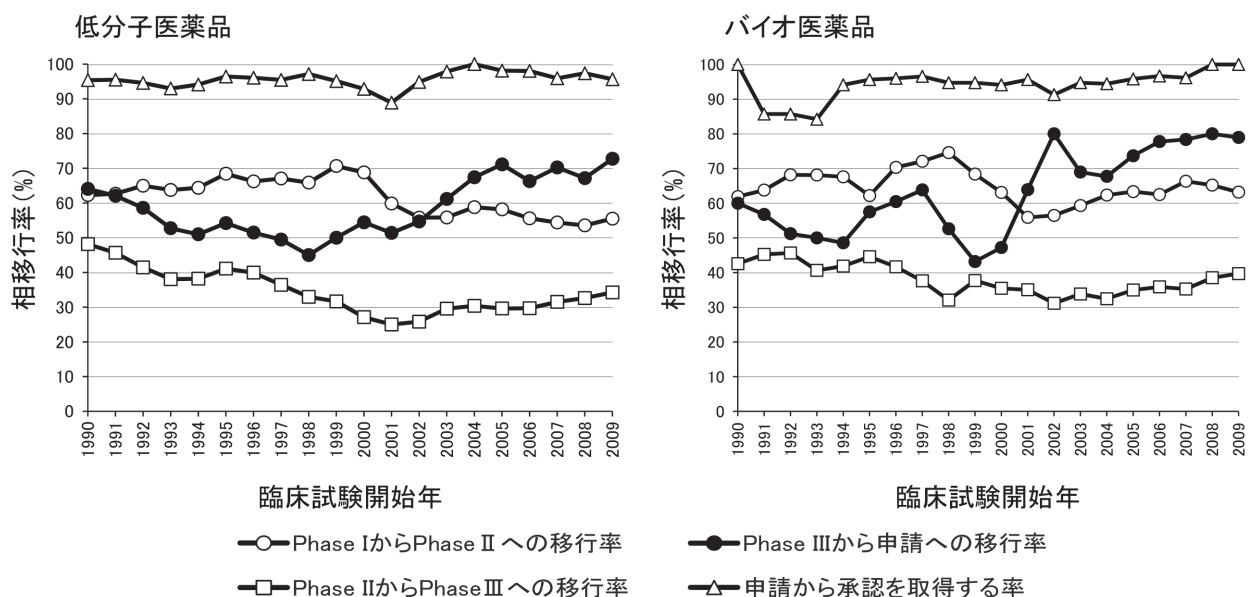
注) 破線は各相における移行率の95%信頼区間の上限値と下限値をそれぞれ累積して求めた値

初に15%以上であった成功率は、2001年まで、多少の増減はあるものの漸減している。その後、上昇に転じ、2009年には約15%まで回復していることが窺える。

低分子医薬品とバイオ医薬品の成功率

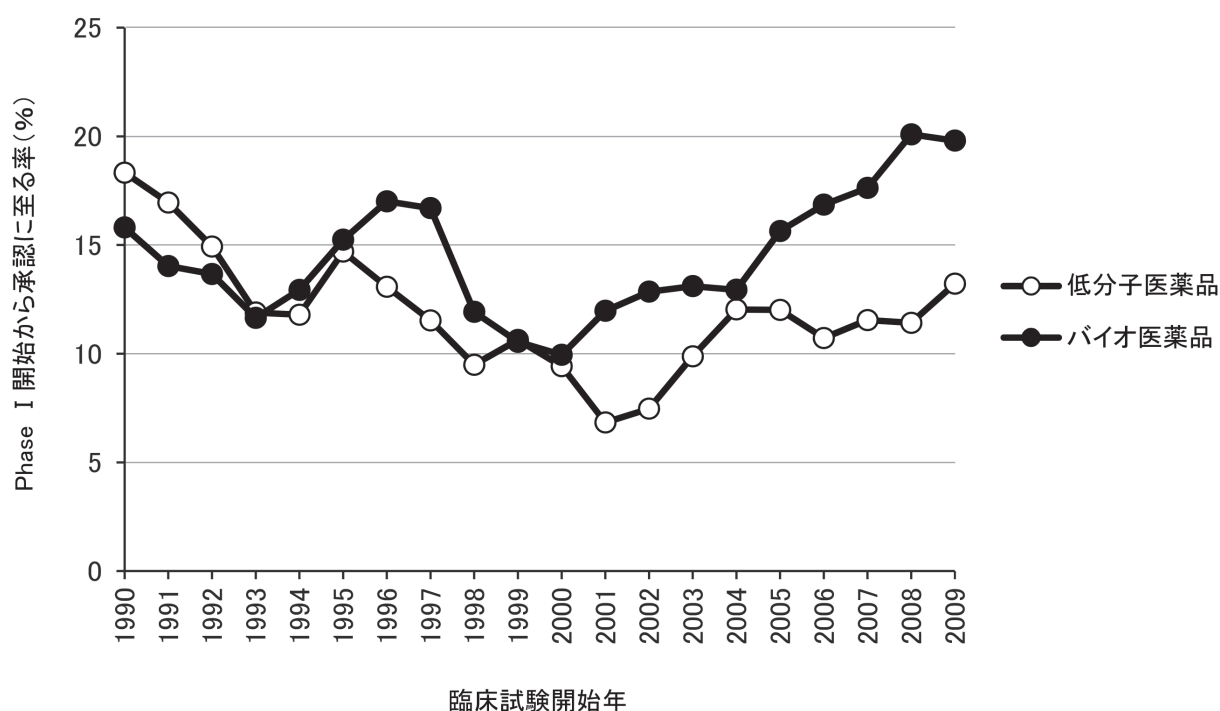
代表的なモダリティである低分子医薬品とバイオ医薬品の相移行率を比較する。図4に示すように、各相の移行率の推移の傾向は両者間であまり大きな差はないようである。すなわち、2000年前後で Phase I から Phase II への移行率が低下し、

図4 低分子医薬品とバイオ医薬品の相移行率



Pharmaprojects のデータをもとに作成

図5 低分子医薬品とバイオ医薬品の臨床試験開始から承認取得に至る率



Pharmaprojects のデータをもとに作成

対照的に2000年以降では Phase III から申請への率が上昇する。

両者の Phase I 開始から承認取得までの成功率を図5に示す。2000年以前は、年によって変化はあるが、ほぼ同水準にあると見られる。2000年以降は、バイオ医薬品の成功率が漸増するのに対し、低分子医薬品では2001年以降成功率が上昇したが、その回復トレンドはゆるやかである。

対象疾患領域から見た成功率

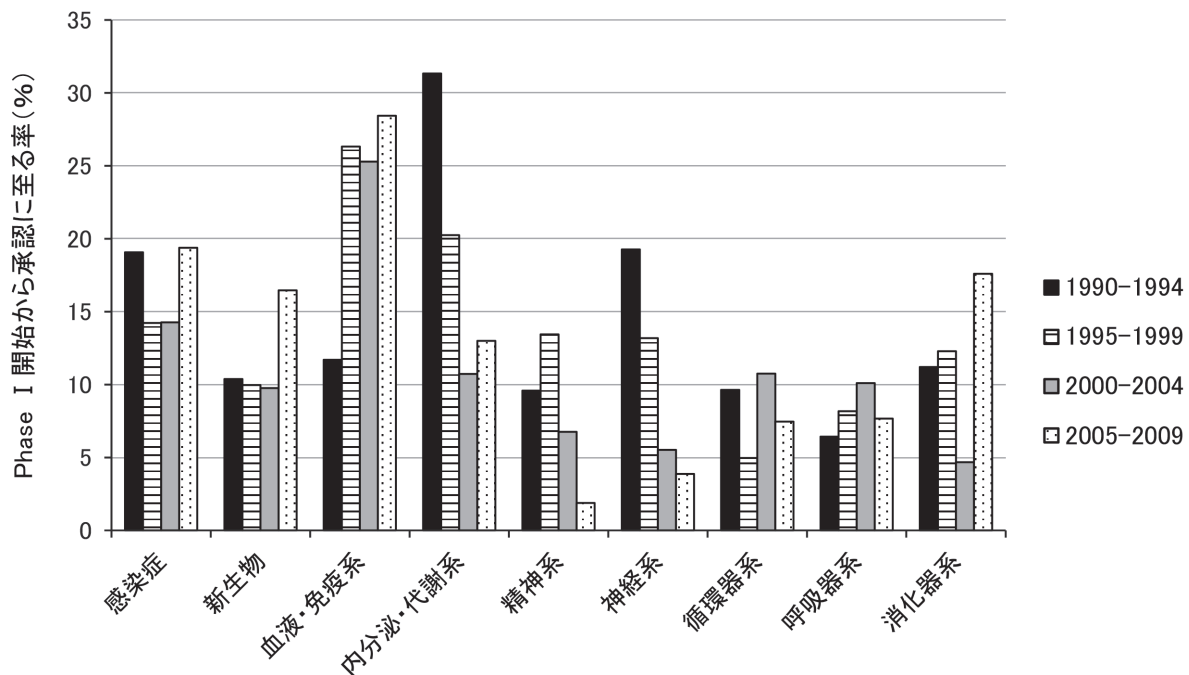
主要な9種の対象疾患領域について Phase I 開始から承認取得に至る成功率を比較する。ここでは、対象疾患領域ごとの相移行率を1990年から5年ごとに4期に分けて解析の対象とする。対象疾患は国際疾病分類第10版 (ICD10) に従い分類する。

その結果を図6に示す。感染症を対象疾患とする品目はいずれの期においても比較的高い成功率である。新生物に対する品目は2000年代後半はそれ以前に比して高い成功率を示している。血液・免疫系の品目では1990年代後半から25%以上の高

い成功率を維持している。内分泌・代謝系を対象とした1990年代前半の開発品目は高い成功率を示すが、2000年代は10%まで成功率が低下している。精神および神経系の品目は2000年以降で成功率が低い。その他、循環器系、呼吸器系、消化器系の品目は、2005～2009年の消化器系を除いて、いずれの期においても5～12%であり、高い成功率とは言えない。

以上のように、開発開始年ごとの Phase I から承認に至る成功率を試算した。まだ臨床開発中の品目があり、現時点までに得られている相移行率が開発中の品目にも当てはまるということを前提にすると、承認に至る成功率の経時的推移について興味深い変化が観察される。すなわち、1990年から10年以上にわたって低下しつづけた成功率は、2000年初頭以降、持続的に上昇に転じていることが示されている。臨床試験の各相の移行率で見ると、Phase I から Phase II への移行率が2001年以降に低下している反面、Phase III から申請への移行率は上昇傾向を示している。これらの結果

図6 対象疾患領域ごとの臨床試験開始から承認取得に至る率



品目数

開発開始年	感染症	新生物	血液・免疫系	内分泌・代謝系	精神系	神経系	循環器系	呼吸器系	消化器系
1990-1994	135	149	35	44	50	74	139	54	46
1995-1999	146	192	26	65	40	75	109	50	32
2000-2004	198	276	38	101	69	124	90	54	44
2005-2009	284	467	41	214	87	207	106	100	67

Pharmaprojects のデータをもとに作成

から、臨床試験段階の初期にNo-Goを見極め、後期の臨床開発中止を減らすということに結びついているとも考えられる。

低分子医薬品とバイオ医薬品の成功率は、1990年代後半からバイオ医薬品の方が高い傾向がある。低分子医薬品も、2000年代前半では成功率の上昇が認められるが、2000年代後半からは大きな改善はない。

対象疾患領域ごとに承認に至る成功率を見ると、疾患領域により経時的変化に特徴がある。総じて、バイオ医薬品が開発される疾患領域では承認に至る成功率が高いようである。新生物を対象とする品目は、多くのものが2005～2009年に開発が開始され、それらの医薬品の成功率が比較的高いことを反映しているのかもしれない。

主な活動状況（2016年11月～2017年2月）

11月	1日	政策研ニュース No.49発行	
	24日	医薬産業政策研究所	リサーチペーパー・シリーズ No.69発行
	30日	講演	“The Japanese Pharmaceutical Industry” 医薬産業政策研究所 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)
12月	1日	学会発表	ポスター発表「新医薬品の臨床開発期間 ～2015年調査結果を踏まえて～」 医薬産業政策研究所 主任研究員 加賀山貢平 (医薬産業政策研究所 白神昇平主任研究員、東京大学大学院薬学 系研究科 小野俊介准教授との共同研究：第37回日本臨床薬理学 会学術総会にて)
	1日	学会発表	ポスター発表「本邦における希少疾病用医薬品の指定制度に関す る現状」 岐阜大学医学部付属病院 先端医療・臨床研究推進センター 浅田隆太准教授 (医薬産業政策研究所 森田正実統括研究員、渋谷勝一主任研究員 が研究協力者として研究グループに参加：第37回日本薬理学会学 術総会にて)
2月	22日	講演	「海外と日本におけるバイオ医薬品・バイオシミラーの現状」 医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽宏友 (東薬工セミナー：「バイオシミラーの現状」～動向と課題～にて)
	28日	講演	「医療ビッグデータの可能性と PHR の位置づけ」 医薬産業政策研究所 主任研究員 杉浦一輝 (シミックホールディングス株式会社・株式会社ウェルビー共催 Patient Centric セミナー「PHRや Real World Data を活用した付 加価値の創造」にて)

レポート・論文紹介（2016年11月～）

医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ No.69

日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績 ～2000～2015年承認品目～

医薬産業政策研究所 主任研究員 加賀山貢平

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系研究科 准教授 小野俊介

2016年11月

日本製薬工業協会
医薬産業政策研究所
OPIR

Office of Pharmaceutical Industry Research

政策研ニュース

2017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

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

無断転載を禁ずる