

政策研ニュース No.51

OPIR Views and Actions

2017年7月

目次

Points of View

- 低分子医薬品の標的分子と分子量 – 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）の生産動向 – 販売重量からの分析 –
医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽 宏友…… 9
- 新有効成分含有医薬品の特許期間と再審査期間の比較
医薬産業政策研究所 主任研究員 佐藤 一平……15

Topics

- IoT を活用した臨床研究 – 活用のメリットと今後の課題 –
『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 杉浦 一輝
医薬産業政策研究所 元主任研究員 鈴木 雅 ……19
- ICT を活用した治療継続率向上に向けた取り組み
医薬産業政策研究所 主任研究員 杉浦 一輝……25

目で見る製薬産業

- 企業と開発品の特徴から見た臨床開発の成否
医薬産業政策研究所 首席研究員 西角 文夫……30

政策研だより

- 主な活動状況（2017年3月～2017年6月）、レポート・論文紹介（2017年3月～） ……37
- OPIRメンバー紹介 ……38

低分子医薬品の標的分子と分子量 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、市販の医薬品データベースを活用して¹⁾、1970～2016年までの47年間に世界で上市された低分子医薬品²⁾のデータセットを作成し、分子量に焦点を当てた低分子医薬品の分子量分布や疾患領域との関連性についての分析や³⁾、新規標的分子数の年代推移を基にした標的分子のトレンド分析⁴⁾など、様々な側面から低分子医薬品の現況調査を行ってきた。

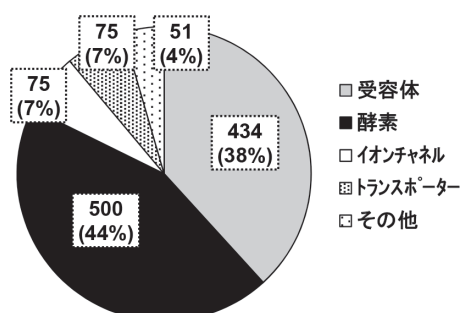
これまでの調査によって、低分子医薬品の分子量が年代とともに増加していることを明らかにしたが³⁾、これに寄与した標的分子の特徴について興味をもたれるところである。そこで今回、従来と同じデータセットを対象に、表1に示す標的分子の各種機能別分類に基づき分類した低分子医薬品の分子量中央値⁵⁾の年代推移を集計し、分子量

の増加に寄与する標的分子について調査した。

機能別大分類での上市品の割合と分子量中央値

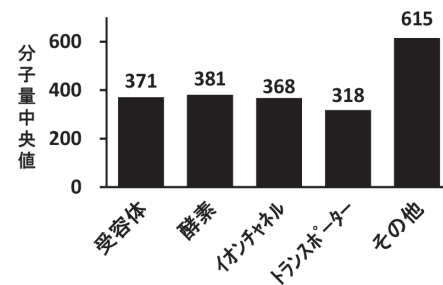
機能別大分類での上市品の割合を図1に示す。酵素を標的分子とする医薬品が総数500品目と最

図1 機能別大分類での上市品の割合



出所：脚注1)に記載

図2 機能別大分類での上市品の分子量中央値



出所：図1に同じ

表1 標的分子の機能別分類

大分類	小分類
受容体	・ GPCR ・ イオンチャネル型受容体 ・ 核内受容体
酵素	・ 酸化還元酵素 ・ 加水分解酵素 ・ 転移酵素
イオンチャネル	・ 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
トランスポーター	・ SLC ・ ABC
その他	・ リボソーム RNA ・ チューブリン ・ タンパク質間相互作用

GPCR：Gタンパク質共役受容体 (G protein-coupled receptor)；

ABC：ABC (ATP-binding cassette) トランスポーター；

SLC：SLC (Solute carrier) トランスポーター

- 1) Informa社のPharmaprojectsTM・Clarivate Analytics社のIntegrityTMの2種のデータベースをもとに作成した。また、DrugBankとKEGG Drugのデータベースを標的分子の特定のためのサポート・データベースとして使用した。
- 2) 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。また、抽出した低分子医薬品は塩構造を除いたフリー体構造として分子量を算出している。
- 3) 政策研ニュース No.49 2016年11月「低分子医薬品の上市品数と分子量」
- 4) 政策研ニュース No.50 2017年3月「低分子医薬品の標的分子のトレンド分析」
- 5) 分子量分布では極端な外れ値や著しく非対称な分布の場合が想定されることから、平均値ではなく中央値を本稿では適用した。

も多く、続いて受容体が434品目、イオンチャネルとトランスポーターが同数の75品目であった。酵素と受容体で全体の約80%を占めており、過去47年間での低分子医薬品の中心的な標的分子であることが確認された。次に、大分類の各項目での医薬品の分子量を比較した結果を図2に示す。受容体、酵素、イオンチャネル、トランスポーターはいずれも分子量中央値が400未満であった。一方、その他の上市品⁶⁾の分子量中央値は615と高値を示しており、4項目とは異なる特徴を示した。

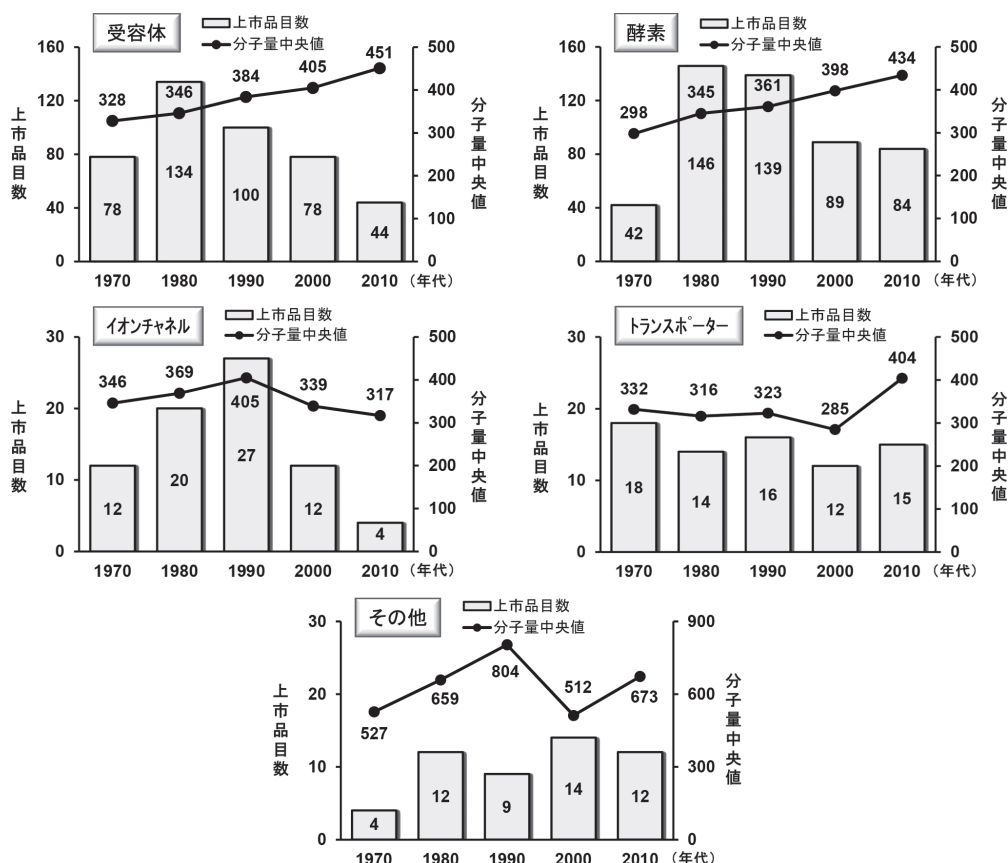
機能別大分類での上市品目数と分子量の年代推移

次に、図2で示した機能別大分類に対して上市年代別⁷⁾に低分子医薬品を分類し、年代ごとに分子量中央値を集計した。結果を図3に示す。受容

体標的の上市品目数のピークは1980年代の134品目であり、その後、年代ごとに減少を続けており、2010年代で44品目となっている。一方、分子量中央値は1970年代の328から増加を続けており、2010年代では451となっている。酵素標的の上市品目数は1970年代では受容体に続く順位であったが、1980年代では146品目まで急増し、受容体標的を抜いてトップとなった。2000年代に入ると89品目まで減少したが、2010年代は2016年現在で84品目であり、前年代を維持するレベルにある。分子量中央値は受容体標的と同様に、1970年代の298から増加を続けており、2010年代では434となっている。

イオンチャネル標的の上市品目数のピークは1990年代の27品目であり、その後は減少しており2010年代は4品目である。分子量中央値は1970年

図3 機能別大分類での上市品目数と分子量中央値の年代推移



出所：図1に同じ

6) 「リボソーム RNA・チューブリン・タンパク質間相互作用」を標的分子とする上市品をその他として分類した。

7) 本稿では1970～2016年までの対象期間を10年ごとに年代区分している。2010年代は2000年から2016年までの7年間として区分した。

1970年代：1970～1979年；1980年代：1980～1989年；1990年代：1990～1999年；2000年代：2000～2009年；2010年代：2010～2016年

代から上市品目数の増加とともに上昇したが、2000年代以降は減少しており、2010年代では317となっている。トランスポーター標的の上市品目数は、1970年代より15品目前後ではほぼ変わっていないものの、分子量中央値は2010年代に前年代の285から404まで急増した。

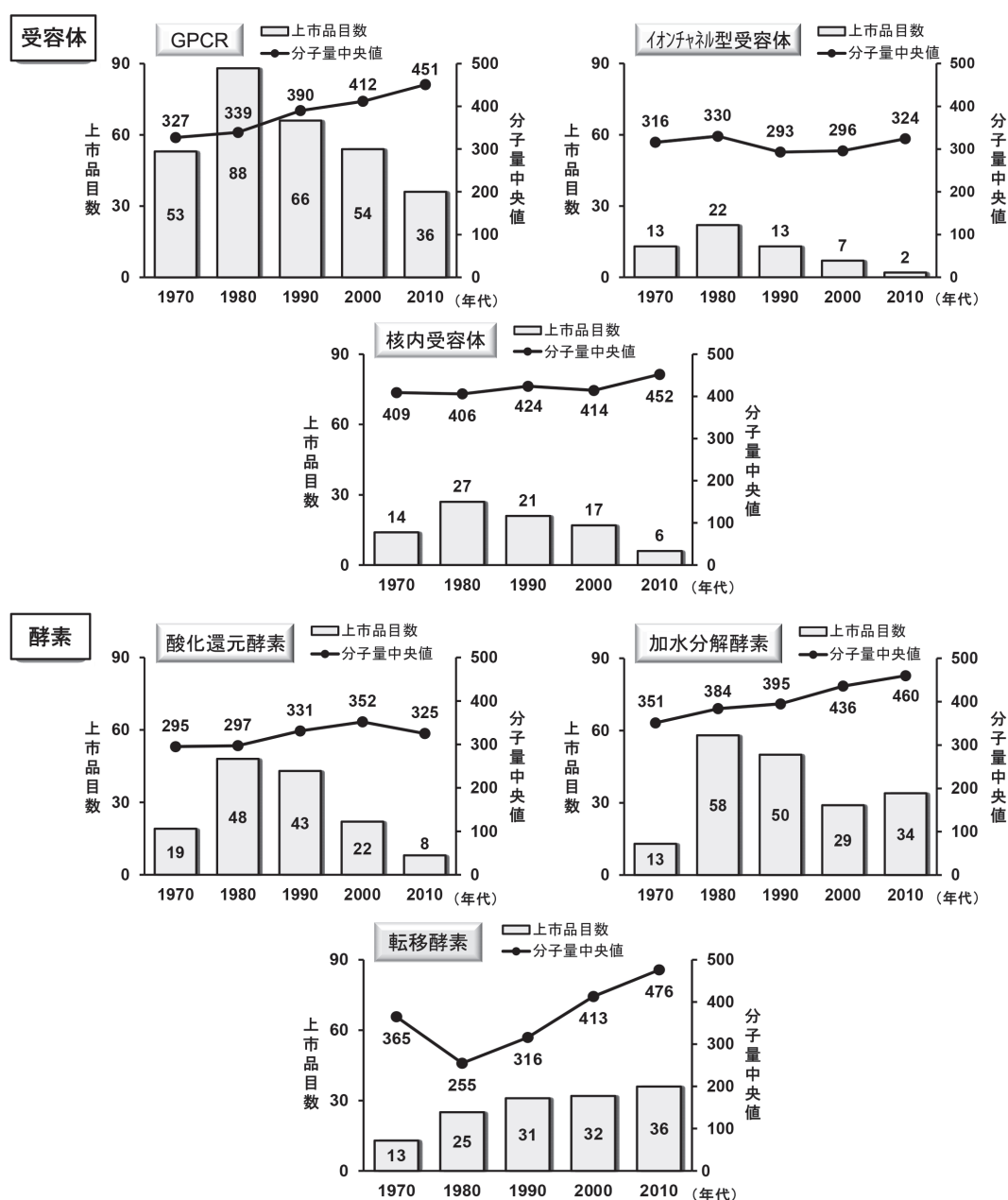
上記4項目以外のその他⁶⁾の項目では、1980年代以降の上市品目数は10品目前後で推移しており、2010年代では2016年時点で上市品目数が12であり、前年代を維持するレベルにある。さらに、各

年代で分子量中央値が500を越えており、他の4項目とは異なる特徴を持っていることが確認された。

機能別小分類での上市品目数と分子量の年代推移

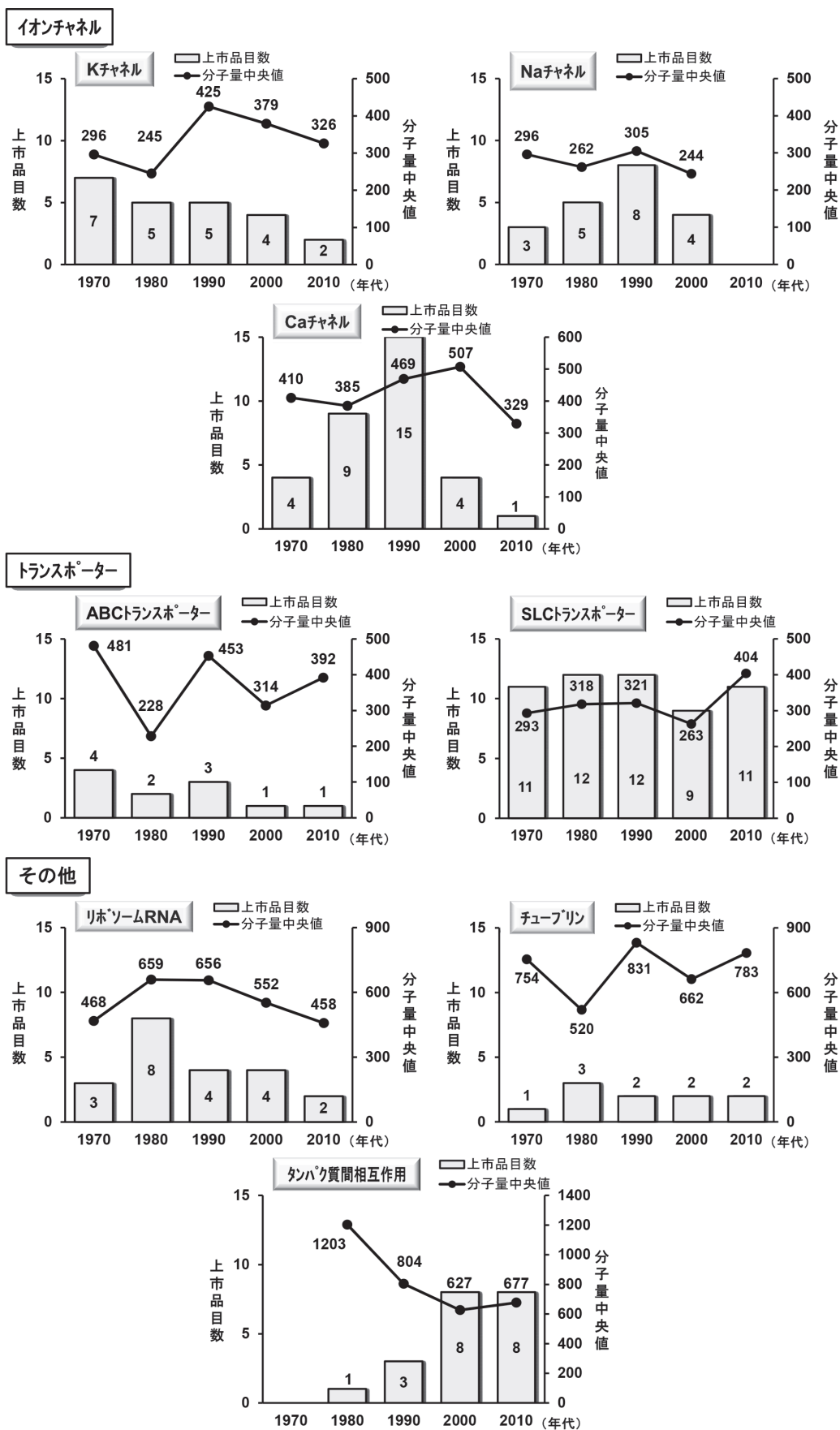
機能別大分類に基づき年代ごとに集計した結果、分類項目において分子量中央値の年代間での変動が確認されたことから、機能別小分類においても上市年代別に上市品を分類し、年代ごとに分子量中央値を集計することとした。結果を図4に示す。

図4 機能別小分類での上市品目数と分子量中央値の年代推移



出所：図1に同じ

図4 機能別小分類での上市品目数と分子量中央値の年代推移（続き）



出所：図1に同じ

受容体においては、上市品目数の年代推移は、GPCR、イオンチャネル型受容体、核内受容体、いずれも1980年代をピークとして、その後は減少を続けている。分子量中央値はGPCRのみが1970年代から増加を続けており、2010年代は核内受容体と同等となった。

酵素においては、酸化還元酵素と加水分解酵素の上市品目数と分子量中央値が、2000年代まで同様の推移を示したが、2010年代に入ると、加水分解酵素は上市品目数の増加とともに分子量中央値も460まで増加した。一方、酸化還元酵素は双方とも減少していた。転移酵素は1970年代から上市品目数が増加を続け、分子量中央値も1990年代から増加に転じており、1980年代の255から2010年代は476まで増加した。

イオンチャネルにおいては、1970年代のカリウムチャネルから1990年代のカルシウムチャネルへと、上市品目数トップの項目が変遷している。2000年代以降は、全体として上市品目数は減少の一面を辿っている。トランスポーターにおいては、ABC トランスポーターの上市品目数は少なく、SLC トランスポーターが各年代で主体となっている。分子量中央値は2000年代までは300前後を推移していたが、2010年代では400を超える大幅な上昇が確認された。2010年代に入り、ナトリウム・グルコース輸送体2（Sodium Glucose Transporter 2；SGLT 2）を標的分子とする薬剤が立て続けに6品目上市され、そのうち5品目の分子量は400を超えており、このことが分子量中央値の上昇の一因であることが示唆された。

リボソームRNAは1980年代が上市品目数のピークであり、その後は段階的に減少しており、分子量中央値も1980年代と1990年代は600を超える値であったが、2000年代以降は減少している。

チューブリンの上市品目数は各年代とも2品目程度であるが、分子量は700を超える薬剤が多い。タンパク質間相互作用の上市品数は、1980年代に上市されたシクロスポリンの1剤から、増加を続けており、2010年代は2016年現在で、前年代の上市品目数と同じ8品目が上市されている。分子量中央値は2000年代までは減少しているものの、600を超えており、2010年代は677まで上昇している。

分子量500以上の上市品の標的分子のトレンド

経口投与可能な低分子医薬品の分子量の範囲は、リピンスキー則⁸⁾に基づいて一般的には500未満とされている。そこで、分子量500を一つの基準として、500を超える上市品を機能別小分類に従って抽出した。そして、500以上の分子量の上市品目数とその占有率を集計した結果を表2に示す。

1970年代は各項目において、上市品目数は多くないが、1980年代は酵素が増加し、中でも加水分解酵素が最も多い品目数であった。1990年代では加水分解酵素が引き続きトップを維持していたが、2000年代以降ではGPCRと転移酵素が、加水分解酵素とほぼ同レベルの上市品目数まで増加した。トランスポーターでは、1980年代以降、分子量500以上の薬剤が上市されていないことが確認された。リボソームRNA、チューブリン、タンパク質間相互作用では、分子量500以上の上市品の割合が各々高く、2010年代ではタンパク質間相互作用の上市品目数が増加している。

2010年代において、前年代から上市品目数が増加している、あるいは占有率が50%以上を占める機能別小分類の項目は、GPCR、加水分解酵素、転移酵素、リボソームRNA、チューブリン、タンパク質間相互作用の6種であった。

8) 1997年にファイザー社のC. A. Lipinskiにより提唱された経験則。薬剤の分子構造に基づく物性が、次の4条件を満たすことが経口吸収性に優れる薬剤の可能性があるとされており、世界的に低分子医薬品の創薬研究の現場で取り入れられている。① 分子量500以下；② logP値（脂溶性指標）5以下；③ 水素結合受容体（窒素・酸素等の原子）の数10以下；④ 水素結合供与体（水酸基・アミノ基等）の数が5以下。4条件の数字が5の倍数であるため、別名「Lipinski's rule of five」とも呼ばれる。

表2 機能別小分類での分子量500以上の上市品目数の年代推移と占有率

機能別小分類	項目	上市年代				
		1970	1980	1990	2000	2010
GPCR	上市品目数	2	0	5	9	10
	(%)	4	0	8	17	28
イオンチャネル型受容体	上市品目数	0	0	1	0	0
	(%)	0	0	8	0	0
核内受容体	上市品目数	3	4	5	5	1
	(%)	21	15	24	29	17
酸化還元酵素	上市品目数	0	3	2	3	1
	(%)	0	6	5	14	13
加水分解酵素	上市品目数	2	17	13	8	12
	(%)	15	29	26	28	35
転移酵素	上市品目数	0	5	5	8	10
	(%)	0	20	16	25	28
ABCトランスポーター	上市品目数	2	0	0	0	0
	(%)	50	0	0	0	0

機能別小分類	項目	上市年代				
		1970	1980	1990	2000	2010
SLCトランスポーター	上市品目数	0	0	0	0	0
	(%)	0	0	0	0	0
カリウムイオン	上市品目数	1	1	0	1	0
	(%)	14	20	0	25	0
ナトリウムイオン	上市品目数	0	0	0	1	0
	(%)	0	0	0	25	0
カルシウムイオン	上市品目数	0	0	4	1	0
	(%)	0	0	27	20	0
リボソームRNA	上市品目数	1	5	4	3	1
	(%)	33	63	100	75	50
チューブリン	上市品目数	1	2	2	2	2
	(%)	100	67	100	100	100
タンパク質間相互作用	上市品目数	0	1	2	2	5
	(%)	0	100	67	25	63

注) 表中の項目での上市品目数は、各年代での分子量500以上の上市品の総品目数を示し、%表記は、各年代での機能別小分類ごとの全上市品目数に対する分子量500以上の上市品の占有率を示す。

最後に、GPCR や加水分解酵素を含めた前述の6種の機能別小分類の項目において、年代ごとに分子量500以上の上市品と対応する標的分子を疾患領域⁹⁾とともに抽出した結果を表3に示す。

まずGPCRは、1990年代のアンジオテンシン受容体やロイコトリエン受容体から、2000年代のエンドセリン受容体やニューロキニン受容体、2010年代ではP2Yタイプの受容体が各々の年代でのトレンドとなっており、疾患領域は循環・血液系や呼吸器系が比較的多い。加水分解酵素の1990年代は、ペニシリン結合タンパクとエイズウイルスのHIV-1プロテアーゼが主体となっている。ペニシリン結合タンパクは1980年代から1990年代にかけて数多く上市されたセフェム系抗菌薬の標的分子である。HIV-1プロテアーゼを標的分子とする上市品のすべての分子量が500を越えている。さらに、2010年代に入ると、C型肝炎ウイルス（Hepatitis C Virus；HCV）のNS3/4Aプロテアーゼを標的分子とする薬剤が立て続けに上市され、分子量が700を超える薬剤も多い。これら薬剤は、経口

剤としての低分子医薬品の分子量基準の目安である500を大きく超えており、中分子量の領域にあると言える。転移酵素は、2000年代以降、一連のキナーゼファミリーから新規標的分子が数多く登場しており、がんを疾患領域としている。分子量が500～600の上市品が多い。

リボソームRNAからはクラリスロマイシンに代表される大環状のマクロサイクル構造の天然物類縁体が、チューブリンからはドセタキセル、エリブリンのような天然物や天然物類縁体が各年代で上市されており、それらの分子量は700～900の範囲となっている。さらに、近年注目されているタンパク質間相互作用は、天然物であるタクロリムスが1990年代に、それら類縁体が2000年代に各々上市されており、分子量は800～900となっている。2010年代では、HCVのNS5A複製複合体やBcl-2等の複数の標的分子から天然物ではない合成化合物の上市品が登場している。分子量も600～900の範囲に及んでいる。

9) 国際疾患分類 第10版（ICD-10）の基本分類（第1～22章）をもとに、以下の11の疾患領域に分類し、本分類から上市品の主な疾患領域を選定した。① 感染症領域（第1章）；② がん領域（第2章）；③ 循環・血液領域（第3、9章）；④ 内分泌・代謝系領域（第4章）；⑤ 精神・神経系領域（第5、6章）；⑥ 皮膚・感覚系領域（第7、8、12章）；⑦ 呼吸器系領域（第10章）；⑧ 消化器系領域（第11章）；⑨ 筋骨格系領域（第13章）；⑩ 腎尿路生殖器系領域（第14～16章）；⑪ その他の領域（第17～22章）

表3 分子量500以上の上市品と標的分子の年代推移

機能別 小分類	標的分子		上市品 (一般名)	分子量	主な 疾患領域
	名称	年代			
GPCR	アンジオテンシン II 受容体	1990	テルミサルタン	515	循環・血液
	アンジオテンシン II 受容体	1990	カンデサルタンシレキセチル	611	循環・血液
	ロイコトリエン受容体	1990	ザフィルカスト	576	呼吸器
	ロイコトリエン受容体	1990	モンテルカスト	586	呼吸器
	ケモカイン CCR5受容体	2000	マラビロク	514	感染症
	エンドセリン受容体	2000	ボセンタン	552	循環・血液
	ニューロキニン1受容体	2000	アプレビタント	534	消化器
	エンドセリン受容体	2010	マシテンタン	588	循環・血液
	ムスカリン M3受容体	2010	アクリジニウム臭化物	565	呼吸器
	P2Y12受容体	2010	チカグレロル	523	循環・血液
	P2Y12受容体	2010	カングレロル	776	循環・血液
	P2Y2受容体	2010	ジクアホソル	790	感覚器
加水分解 酵素	ペニシリン結合タンパク	1990	セフビロム	515	感染症
	ペニシリン結合タンパク	1990	セフカベンピボキシル	568	感染症
	ペニシリン結合タンパク	1990	セフジトレンピボキシル	621	感染症
	HIV1プロテアーゼ	1990	インジナビル	614	感染症
	HIV1プロテアーゼ	1990	サキナビル	671	感染症
	HIV1プロテアーゼ	1990	リトナビル	721	感染症
	ホスホジエステラーゼ5	2000	ミロデナフィル	532	腎尿路生殖器
	レニン	2000	アリスキレン	552	循環・血液
	HIV1プロテアーゼ	2000	アタザナビル	705	感染症
	第 Xa 因子	2010	エドキサバン	548	循環・血液
	プロテアソーム	2010	カルフィルゾミブ	720	がん
	HCV NS3/4A プロテアーゼ	2010	テラプレビル	680	感染症
	HCV NS3/4A プロテアーゼ	2010	ナラプレビル	708	感染症
	HCV NS3/4A プロテアーゼ	2010	アスナプレビル	748	感染症
	HCV NS3/4A プロテアーゼ	2010	シメプレビル	750	感染症
	HCV NS3/4A プロテアーゼ	2010	グラゾプレビル	767	感染症
転移酵素	DNA 依存性 RNA ポリメラーゼ	1990	リファブチン	847	感染症
	ABL-1チロシンキナーゼ他	2000	ニロチニブ	530	がん
	EGF 受容体チロシンキナーゼ	2000	ラパチニブ	581	がん
	1,3- β -D-グルカンシンターゼ	2000	ミカファンギン	1,270	感染症
	EGF 受容体チロシンキナーゼ	2010	オシメルチニブ	500	がん
	B-Raf キナーゼ	2010	ダブラフェニブ	520	がん
	PDGFR チロシンキナーゼ他	2010	ニンテダニブ	540	がん
	ALK キナーゼ	2010	セリチニブ	558	がん
	MEK キナーゼ	2010	トラメチニブ	615	がん
リボソーム RNA	50S サブユニット	1990	クラリスロマイシン	748	感染症
	50S サブユニット	2000	テリスロマイシン	812	感染症
チューブリン	β チューブリン	1990	ドセタキセル	808	がん
	β チューブリン	1990	パクリタキセル	854	がん
	β チューブリン	2000	ビンフルニン	817	がん
	β チューブリン	2010	エリブリン	730	がん
タンパク質間 相互作用	FK506結合タンパク	1990	タクロリムス	804	その他
	FK506結合タンパク	2000	ピメクロリムス	810	皮膚・感覚
	FK506結合タンパク	2000	エベロリムス	958	がん
	HCV NS5A 複製複合体	2010	ダグラタスビル	739	感染症
	HCV NS5A 複製複合体	2010	エルバスビル	882	感染症
	LFA-1/ICAM-1	2010	リフィテグラフト	615	皮膚・感覚
	Bcl-2	2010	ベネトクラックス	868	がん

出所：図1に同じ

まとめと中分子医薬への期待

過去47年間に上市された低分子医薬品のデータセットを用いて、標的分子の機能別分類に基づき低分子医薬品を分類し、上市品目数と分子量中央値の年代推移を調査した。標的分子の機能別大分類では、受容体と酵素が上市品全体の約80%を占めており、双方の分子量中央値は1970年代より増加を続けており、2010年代では受容体は451、酵素は434であった。機能別小分類では、受容体の主体はGPCRであることが確認され、これが受容体全体の上市品目数と分子量中央値の年代推移の傾向を決めている。

酵素の機能別小分類を見ると、1990年代までは酸化還元酵素と加水分解酵素が上市品の主体であったが、2000年代以降は、転移酵素と加水分解酵素が、分子量増加を伴いながら上市品の主体となっている。機能別分類外のその他に分類される標的分子では、タンパク質間相互作用の薬剤が2000年代以降、着実に上市されており、2010年代での分子量中央値は600を超えている。

低分子医薬品の分子量の分布量は年代とともに増加しているが³⁾、今回の機能別小分類に基づく標的分子と分子量の調査により、GPCR、転移酵素、加水分解酵素、そしてタンパク質間相互作用を標的とする薬剤が分子量増加に寄与していることが明らかとなった。さらに、分子量500を超える上市品に焦点を当て、機能別小分類から具体的な標的分子を対応させたところ、近年では転移酵素からは種々のキナーゼ群が、加水分解酵素からはHCVのNS3/4A プロテアーゼ、タンパク質間相互作用からはFK506結合タンパク、HCVのNS5A複製複合体、Bcl-2等を標的分子とする上市品が複数抽出された。

特に、タンパク質間相互作用を標的分子とする上市品は、約半数は700を超える分子量の薬剤で占められており、低分子医薬品の一般的な分子量範囲(<500)ではなく、これらは中分子量の薬剤群と言ってもよい。このように、タンパク質間相互作用を標的分子とする薬剤は、低分子量では対応できずに中分子量の分子サイズを必要とする場合が多いことが確認された。

最近、将来の医薬品モダリティの一つとして中分子医薬品が次世代の革新的医薬品として注目されている。従来の低分子医薬や抗体医薬では、標的分子の宝庫とされる細胞内のタンパク質間相互作用に関与する機能性タンパク質を創薬の標的分子とすることが困難とされてきたが、中分子医薬はこれら機能性タンパク質を創薬の標的分子とすることが可能であることが、その理由として挙げられる。2010年代に入りタンパク質間相互作用を標的分子とする中分子量の薬剤が上市される状況になっており、中分子医薬が今後の創薬研究のトレンドの一翼を担う可能性が考えられる。

注目される中分子医薬ではあるが、創薬研究での課題点も挙げられる。製薬企業が保有する低分子用に構築した化合物ライブラリーからは、タンパク質間相互作用を標的分子とするヒット化合物を見出すことが困難な場合が多く、既存の化合物ライブラリーを整備する必要がある。中分子量の上市品は天然物構造を特徴としている場合が多いことから、天然物構造をライブラリー内の骨格の基盤として、インシリコ技術と有機合成技術を融合しながら、中分子医薬に対応できるように化合物ライブラリーの再構築を行うことが一つの考えであろう。

また、中分子医薬品の経口剤としての分子量範囲の限界の課題もある。例えば、分子量が2,000を超えるような中分子量の薬剤は、経口吸収性や細胞膜透過性が極めて悪化する可能性があるが、ドラッグデリバリーシステムの技術の中分子医薬に取り入れることで、分子量範囲の制限をかけずに標的組織内や標的細胞内に送達させることが課題解決の糸口になると考えられる。

このような課題を踏まえると、中分子医薬品の研究開発が活性化するためには創薬基盤技術の整備が必要であり、一企業ですべて解決できる内容ではない。従って、昨今の国主導の創薬基盤技術整備の範疇において、中分子創薬の推進を現実的な課題として捉え、企業とアカデミアが融合できる体制を構築し、中分子医薬品の創出のための創薬基盤技術が整備されることを大いに期待したい。

バイオ医薬品（抗体医薬品）の生産動向 —販売重量からの分析—

医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽宏友

現在、医薬品の世界市場は約8,000億ドルある中で、バイオ医薬品市場は約2,000億ドルとなり、その比率は約24%にまで伸びていることを報告¹⁾してきた。このバイオ医薬品の市場拡大の背景には、それまでの低分子医薬品とは異なる標的分子に薬効・有効性を示したことと、バイオテクノロジーの技術革新に伴い、商用生産が可能となり供給体制の確立といった製造面での進展があったためと考えられる。化学合成による安定した生産が可能な低分子医薬品とは異なり、バイオ医薬品の生産には、用いる細胞・微生物の状態や、培養・精製工程における製造条件が品質に影響を与えうるため、製造一貫性、安定的な品質確保のコントロールが難しく、製造に関する高度な技術やノウハウが必要となる。

これまでの市場分析では主に、医薬品の品目数や売上高に着目して行ってきたが、今回、バイオ医薬品においては重要なポイントとなる生産量や製造プロセスに着目し、生産量の目安としての販売重量、および生産細胞などについて分析を行った。

バイオ医薬品の販売重量

遺伝子組換え技術が用いられるバイオ医薬品製造においては、培養工程とそれに続く精製工程の2つのプロセスがある。製造スケールを主に規定するのは上流の培養プロセスにおける培養槽サイズ（L）となり、遺伝子組換え細胞による発現効率（g/L）と掛け合わせて算出される原薬重量（gやKg）により、バイオ医薬品の生産量は示される。現状の生産量や流通量を把握するために、国内で販売されたバイオ医薬品の重量を算出した（図1）。算出方法についての詳細は欄外に記述したが、各品目の有効成分の含量に販売数量を乗じて、年度ごとの販売重量として分析に用いた。実際の培養生産量は、精製収率や在庫分等も考慮する必要があると考えられるが、今回は販売重量を生産量の目安とした点については留意されたい。参考までに平均的な精製収率として約70%という報告²⁾もある。

バイオ医薬品の販売重量に関して、2005年から2015年までの10年間の推移を見ると、インスリン製剤は年間販売重量が約400kgで推移しており大

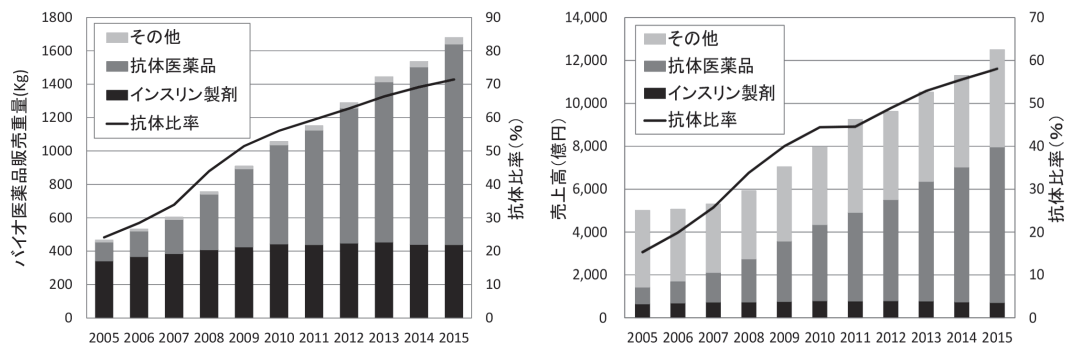
1) 政策研ニュース No.49『世界と日本のバイオ医薬品市場の比較』（<http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-49.pdf>）

2) BioProcessing Journal WINTER 2014/2015・Volume 13/ Issue 4

【分析方法詳細】

- ・対象品目は、国立医薬品食品衛生研究所のHP（http://www.nih.go.jp/dbcb/approved_biologicals.html）に掲載されている、日本で承認されたバイオ医薬品（組換え医薬品・細胞培養医薬品）133品目の内、2015年の国内売上データを入手できた120品目を対象とした。このうち17品目は、含量がユニット単位などの表記であったため、添付文書、インタビューフォーム、日本薬局方、審議結果報告書の記載内容等を参考にして、重量単位に変換した。また8品目（血液凝固線溶系因子5品目、ホルモン1品目、インターフェロン類2品目）は、該当する記載内容がないため重量単位への変換ができず、ヒト血清アルブミンと合わせて9品目は分析対象から除外した。従って、今回は111品目を最終的な分析対象品目とした。
- ・その他の分類には、酵素、血液凝固線溶系因子、ホルモン、一部のワクチン、インターフェロン類、エリスロポエチン類、サイトカイン類が含まれる。抗体医薬品には、抗体医薬品と構造が類似している一部の融合タンパク4品目が含まれる。
- ・投与量ではなく含量を用いて算出したため、添付文書等の情報より、過量充填されている品目は過量充填量を用いて算出した。

図1 日本でのバイオ医薬品市場推移（左：販売重量、右：売上高）



出所：Copyright © 2017 QuintilesIMS. JPM 2016年3月 MAT をもとに作成 無断転載禁止

きな変化はない。その他に分類したサイトカインやホルモン製剤は、10年間で販売重量は12.5kgから41.2kgへと約3.3倍の上昇を示しているが、投与量が少ないという特徴から、全体に占める割合は2-3%となっている。これらに対し、抗体医薬品では、2005年に112.8kgであったのに対し、2015年には1,199kgと約10倍の販売重量にまで拡大し、割合も2005年の24%から、2009年には50%を越え2015年には71%にまで大きく拡大している。これまで抗体医薬品の売上高の伸びに注目してきたが、売上高において抗体比率が50%を越えたのが2013年であるのに対し、販売重量の指標で見ると、2009年に50%を超えており抗体医薬品の拡大が速い段階で起きていた。

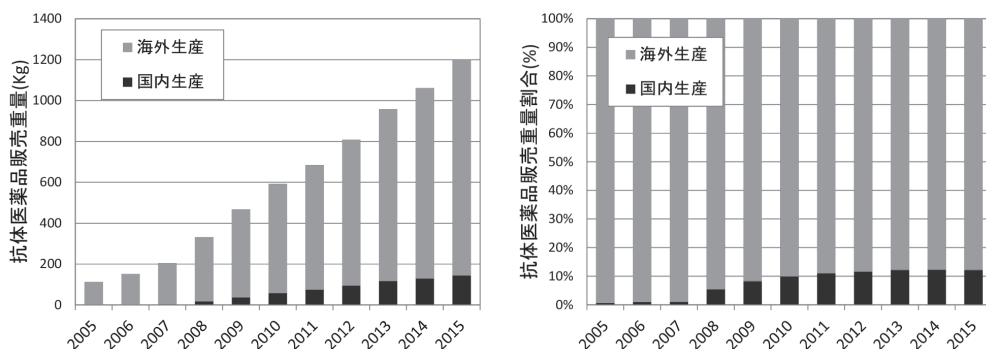
抗体医薬品の国内外製造場所分類による分析

最も販売重量が伸びている抗体医薬品について

て、国内販売された医薬品の製造場所が国内か海外かを個別調査して品目分類し、集計した(図2)。国内生産品は2005年では僅かな販売重量であったのに対し、2015年には約145kgにまで伸長している。国内においても、製造設備投資などによる抗体医薬品の生産能力が向上していると考えられる。しかし、海外生産品は、2015年には約1,055kgと国内生産よりはるかに大きく拡大しており、国内生産割合はここ数年間11-12%と頭打ちになっている状況である。

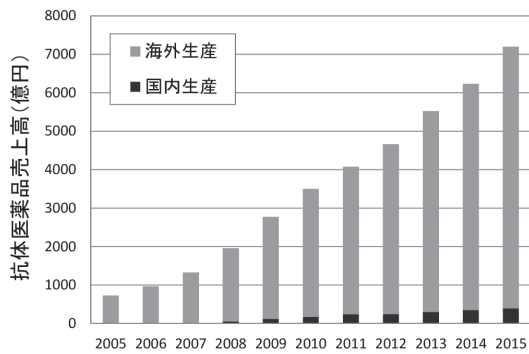
また、同様に生産場所が国内か海外かで品目分類し、売上高を集計した(図3)。国内生産、海外生産共に抗体医薬品の売上が増加する中で、年々両者の差は拡大し、2015年においては国内生産では約393億円、海外生産では約6,860億円となり、その差は約6,467億円となる。日本における医薬品の輸出入額に関しては年々、輸入超過が増大してお

図2 国内外生産別の抗体医薬品販売重量の推移（左：重量、右：割合）



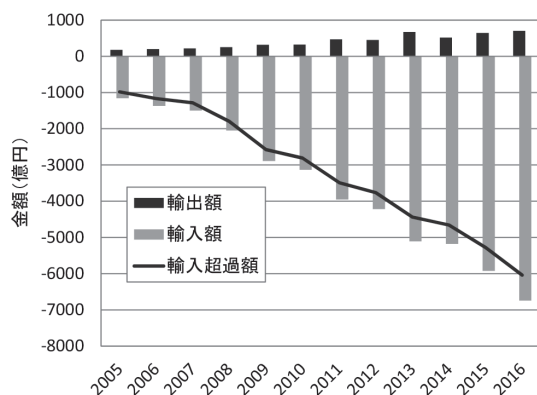
出所：Copyright © 2017 QuintilesIMS. JPM 2016年3月 MATおよび医薬産業政策研究所での個別調査をもとに作成 無断転載禁止

図3 国内抗体医薬品売上推移



出所：図2に同じ

図4 日本におけるバイオ関連医薬品⁴⁾の輸出入額



出所：財務省 貿易統計をもとに作成

り³⁾、バイオ関連医薬品においても輸入額が輸出額を大きく上回っている(図4)。バイオ関連医薬品に含まれる抗体医薬品についても、輸出品目は少ないため、輸入超過の傾向が大きいと捉えられる。

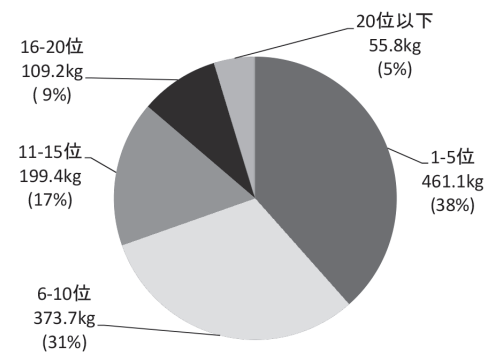
抗体医薬品の売上高と販売重量との関係

抗体医薬品(35品目)について、2015年度の国内売上高順に販売重量をまとめた(図5)。売上高1位から5位の品目の販売重量は461.1kgで全体の38%、6位から10位の品目では373.7kgで全体

の31%で、上位10品目で全体の約7割と、売上上位品目の占める割合が大きくなっている。

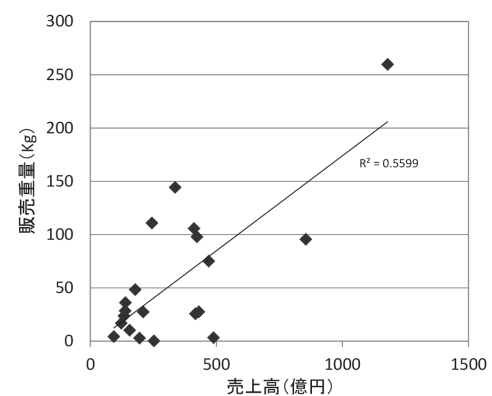
また、2015年度の国内売上高上位20品目に関して、品目ごとに売上高と販売重量との関係をプロットした(図6)。全体的には右肩上がりのグラフではあるが、両者の相関係数が低い。この理由としては、品目ごとに見てみると、低分子化抗体であるため分子量(重量)が小さいものもあれば、適応疾患も様々であるために投与量や薬価の違いもあり、品目によって状況が異なっていると考えられる。1つ1つの品目の売上高と販売重量は比

図5 抗体医薬品売上高順位別販売重量



出所：図1に同じ

図6 抗体医薬品売上高と販売重量の関係



出所：図1に同じ

3) 医薬産業政策研究所、「日本の医薬品の輸入超過と創薬の基盤整備の課題」、リサーチペーパー・シリーズ No.58 (2013年4月)

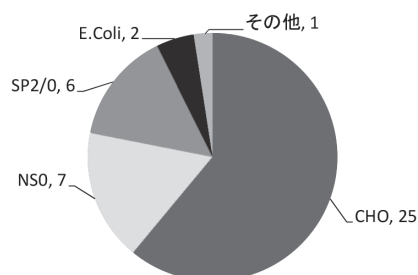
4) 財務省 貿易統計の輸出統計品目表における第6部 化学工業(類似の工業を含む。)の生産品のうち第30類 医療用品の30.02の項を、バイオ関連医薬品として抽出した。第30.02項は「人血、治療用、予防用又は診断用に調製した動物の血、免疫血清その他の血液分画物及び免疫産品(変性したものであるかないか又は生物工学的的方法により得たものであるかないかを問わない。)並びにワクチン、毒素、培養微生物(酵母を除く。)その他これらに類する物品」の分類項目であり、このうち「変性免疫産品」とは、単クローン抗体、抗体フラグメント、抗体複合体及び抗体フラグメント複合体をいう。

例関係にあるが、バイオ医薬品市場のあるカテゴリーにおいて、あるいはバイオ後続品の影響を考える際に、売上高とその販売重量や必要な生産量は必ずしも平行に連動する訳ではない。このため、売市場と生産量の両方の視点が必要となってくると考えられる。

抗体医薬品の生産細胞に関する分析

次に、バイオ医薬品の生産細胞に関する分析を行った。バイオ医薬品の生産においては、遺伝子組換え技術等を応用し、微生物や細胞が持つタンパク質を作る力を利用して製造されている。生産細胞としていくつかの種類が利用されているため、現在までに日本において承認された抗体医薬品41品目の生産細胞を分類した(図7)。最も多いのはチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞であり25品目、次いで NS0細胞が7品目、SP2/0細胞が6品目、大腸菌(E.Coli)は2品目であった。

図7 生産細胞別抗体医薬品目数



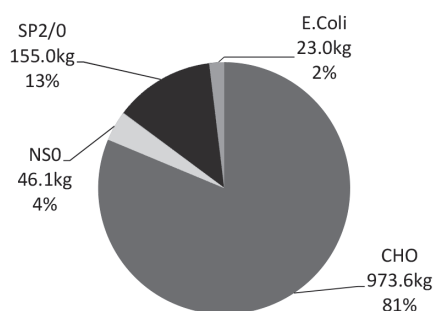
出所：国立医薬品食品衛生研究所のHPおよび添付文書等をもとに作成

グローバルにおいても同様の傾向であり、日米欧で承認された抗体医薬品の半数以上が CHO 細胞によって生産されている。

以前は抗体医薬品以外のバイオ医薬品の生産細胞として、大腸菌が最も多く用いられ、また酵母も利用されてきた報告⁵⁾もあるが、現在ではCHO細胞が最も多く用いられている。その使用実績の蓄積から細胞構築のための手順が明確化されている利点があり、生産性を高めるために更なる高発現細胞樹立に向けた検討もなされているため、今後もこの流れが継続するものと思われる。

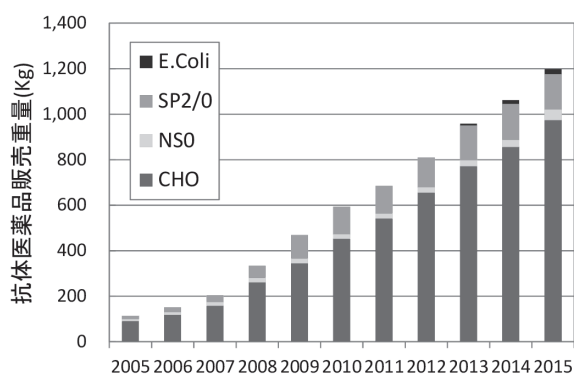
抗体医薬品の販売重量を生産細胞別に見てみると、いずれの生産細胞においても販売重量は拡大している(図8、9)。販売重量においても CHO 細胞が最も大きく全体の8割前後、NS0細胞が数%、SP2/0細胞が10-20%で推移しており、ここ10年では大きな変動はない。ただし、大腸菌によって生産される抗体医薬品が2009年より登場し始

図9 生産細胞別抗体医薬品販売重量(2015年)

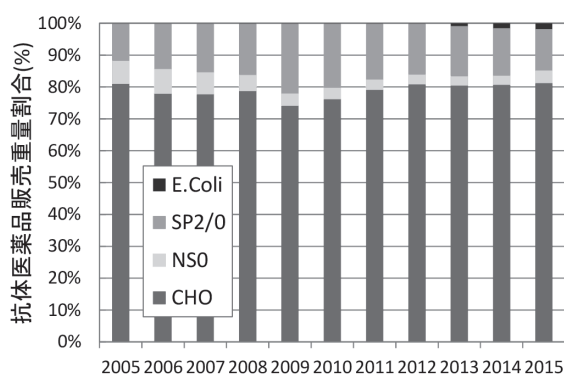


出所：図1に同じ

図8 生産細胞別抗体医薬品販売重量の推移(左：重量、右：割合)



出所：図1に同じ



めている点は新たな変化と言える。次世代型抗体として創出された低分子抗体では、抗体のFc領域を欠いているなど分子サイズが小さく、Fc領域に付加される糖鎖を考慮する必要がないため、大腸菌が利用されたのがその理由である。

生産細胞に関して、現状では大きな変動はないが、今後は、革新的抗体医薬の創出に対しての細胞構築、低コスト化に向けた製造技術改良、また近年注目されている連続生産のような培養工程だけでなく精製工程も含めた生産プロセスへの対応など、更なる革新も必要と考えられる。

製造に関する企業や行政の最近の動向と今後の展開

国内製薬企業のバイオ医薬品生産体制に関する最近の動向を見ると（表1）、国内での既存の製造サイトへの設備投資や新たな製造会社設立などによる国内バイオ医薬品製造能力の増強と、海外の製造施設に対して買収や設備投資をすることによる実生産場所としての海外選択という2つの傾向

がある。

日本国内であるいは国内企業が主導しながら海外で製造を進めている動向もあるものの、製薬企業が国内販売しているバイオ医薬品について、実情は依然として海外製薬企業や海外CMOに製造を大きく依存している。製薬産業は、研究開発型の製造業であり、研究開発と実用化・商用生産は大きくリンクしている。これまでにバイオ医薬品の創薬研究における日本の遅れについて報告⁶⁾しているが、製造面においても国内の製薬産業に遅れがあると考えられる。

このような状況下、日本政府は国内でのバイオ医薬品製造に関して各種の取組みを進めている。2013年に経済産業省により認可設立された次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（Mab組合）⁷⁾において、バイオ医薬品製造に関わる企業・大学・公的研究機関が結集し、国際基準に適合する次世代抗体医薬等の産業技術基盤の確立に向けて取り組んでいる。また、2015年より国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の創薬基盤推進

表1 国内製薬企業のバイオ医薬品生産体制に関する最近の動向

国内動向

2014/4/8	協和発酵キリン	高崎工場内にバイオ医薬原薬製造設備を竣工	国内最大クラスの組換え動物細胞の培養設備（12,000L培養槽）と大型カラムを導入した精製設備。投資額：約60億円
2014/10/30	協和発酵キリン	高崎工場内に新製剤棟を竣工	バイオ医薬品を中心に凍結乾燥剤、液剤など多品目の生産が可能。投資額：約46億円
2015/10/22	中外製薬	浮間工場内にバイオ抗体原薬生産プラントを新設	6,000L培養槽6基が新設。後期開発用治験薬および初期商業用のバイオ抗体原薬の生産を、少量多品種でシームレスに実現。総投資額は約372億円
2016/6/8	三菱ガス化学 日本化薬	抗体医薬品製造会社の設立	バイオ後続品を含む抗体医薬品の国内製造を行う合弁会社を設立。抗体医薬品の製造設備を2年以内に稼働
2016/8/2	協和発酵キリン	高崎工場内にバイオ医薬原薬製造棟を竣工	国内最大クラスの組換え動物細胞の培養設備（12,000L培養槽）。投資額約71億円
2017/2/22	第一三共	バイオ薬生産に400億円投資 国内3工場増強	抗体に抗がん剤などの薬剤を融合させた抗体薬物複合体（ADC）の生産を本格化

海外連携動向

2016/1/6	武田薬品工業	米国におけるバイオ製剤製造施設の取得	Baxalta US Inc（米国）より、米国ミネソタ州に所在するバイオ製剤の製造施設を取得。vedolizumab およびその他のバイオ製剤の製造施設として活用
2016/6/7	富士フイルム	バイオ医薬品受託製造子会社の生産能力を増強	米国メルク社が保有する20,000Lの大量微生物培養設備（アイルランド）を活用。総額6千万ドル
2016/9/6	AGC 旭硝子	ドイツのバイオ医薬品製造受託会社Biomeva社を買収	微生物発現系を用いたバイオ医薬品の開発・製造受託サービス
2016/12/20	AGC 旭硝子	米国/デンマークのCDMOであるCMC Biologics社を買収	動物細胞と微生物を用いたCDMO。医薬品開発から商業医薬品向けにプロセス開発、スケールアップおよび商業製造まで。全株式を約600億円で購入
2017/3/22	Meiji Seikaファルマ	韓国DMバイオ社における抗体医薬品製造プロセスの確立とバイオ医薬品のCMOサービス開始	商業スケールでの抗体医薬品製造プロセスを確立し、あわせてバイオ医薬品原薬および製剤の受託製造（CMO）サービス提供を開始
2017/4/18	富士フイルム	バイオ医薬品の開発・製造受託事業をさらに拡大	米国拠点のバイオ医薬品の生産能力を増強。2,000L動物細胞培養タンクを3基導入（最大12基まで拡張）。英国の生産プロセス開発拠点も増設。総投資額約140億円
2017/5/9	カネカ	ベルギー設備新設、バイオ医薬品生産能力を4倍に拡大	受託製造用の2,200リットルの大型培養槽を含む大型製造設備を新設。設備投資額は約50億円
2017/5/22	JSR	米国でのバイオ医薬品製造設備を増強	連結子会社である米国KBI Biopharma, Incにおいて、動物細胞培養設備2,000Lバイオリアクター2基と微生物培養設備300L培養タンク1基増設。投資金額は約30百万米ドル

出所：各社プレスリリース等をもとに作成

6) 政策研ニュースNo.47『バイオ医薬品（抗体医薬品）の研究開発動向調査 ―次世代型抗体への分子構造変化―』（<http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-47.pdf>）

7) <http://cho-mab.or.jp/>

研究事業「バイオ医薬品の品質管理等に関わる人材育成プログラムの開発」⁸⁾においては、バイオ医薬品の製造に関する人材育成にも取り組んでいる。

これらの取り組みから、新たな製造技術が研究開発され、さらに実用化レベルにまで引き上げ、それを含めた技術に精通し活用できる人材を、各企業の実生産の場においても早期に活かしていく必要がある。製造基盤を持つことがプロダクトとしての出口となり、かつ入口となるバイオ医薬創薬シーズ発掘など創薬研究も活性化させ、これら両

輪を回せる仕組み作りにより、より効果的な好循環が期待される。

医薬品の生産体制の整備は、安定供給体制の構築につながり、安定した安心できる医療の提供へと貢献できる。さらには、製造に関連する周辺産業の活性化・発展にも寄与し、バイオ医薬産業全体への波及効果や経済的な影響もある。製造設備投資などのインフラ整備や、人材育成・製造技術ノウハウの蓄積など費用や時間を要する施策については、戦略的・中長期的な対応が必要であると考えられる。

8) <http://www.amed.go.jp/koubo/010120150724.html>

新有効成分含有医薬品の 特許期間と再審査期間の比較

医薬産業政策研究所 主任研究員 佐藤一平

はじめに

製薬企業は上市した新医薬品の独占販売期間に得られた利益を原資の一部として、次なる新医薬品の創出に投資する。各新医薬品において、特許期間と再審査期間のうち、いずれか長い方が、当該製品の独占販売期間を規定する。

特許は、出願日から20年間保護されるが、医薬品の場合、特許法第67条第2項によって最大5年の延長が認められている¹⁾。この場合、新医薬品として承認された日からこの延長を含んだ特許満了日までの特許残余期間が、特許期間によって規定される独占販売期間となる。

医薬品の再審査制度とは、新医薬品の承認後に製造販売企業が市販後の安全性、有効性調査の目的で情報を収集し、「一定期間」後、再審査を受けるという制度であり、この「一定期間」が再審査期間となる。新有効成分含有医薬品（NME）は承認後8年、希少疾病用医薬品は最長10年と定められており、承認される際に再審査期間も設定される。この再審査期間中はジェネリック医薬品の承認申請ができないため、新医薬品の独占販売期間を規定する要因となっている。

今回、日本において承認されたNMEについて特許期間と再審査期間のどちらが長いかを調査・集計し、傾向を分析したので報告する。

調査対象品目

2000年から2016年に日本において承認された

NMEの523品目（ワクチン、体外診断薬、および販売中止品目を除く）のうち、サンエイレポート（平成28年10月版）²⁾から特許満了日と再審査期間終了日のデータを抽出できた390品目について分析した。

調査方法

一つの製品に関連する特許は通常一つではなく、複数の関連特許が出願されている。医薬品にとって最も重要視される特許は物質特許であるが、物質特許に加え用途特許、製剤特許等を取得することで当該製品の特許発明実施権の専有を図るライフサイクルマネジメント戦略をとる場合が多い。どの特許が当該製品を最も長期間保護しているものであるのか判別することは困難であるため、本調査では主に物質特許に着目し、特許満了日の調査を行った。具体的には、サンエイレポートを用いて調査し、各NMEの特許満了日の取得は以下の手順に従った。(1)最も満了日が遅い物質特許の情報を最優先で取得する。(2)物質特許のない品目は最も満了日が遅い特許情報を識別する。(3)いずれも特許延長を加味した特許期間を取得する。

本方法によって、物質特許の特許満了日の情報を全体の80%である311件（うち低分子医薬品257件、バイオ医薬品54件）得ることができ、残りの79件（うち低分子医薬品60件、バイオ医薬品19件）は物質特許以外の特許満了日を得た。また、承認日より前に特許満了日を迎えている品目が23品

1) https://www.jpo.go.jp/shiryou/kijun/kijun2/pdf/h2803_kaitei/9.pdf, Accessed on June 9 2017

2) サンエイレポート（株式会社サンエイファーム）の対象は特許期間延長出願のある全販売品目および売り上げの高い品目。

目含まれていた。

各品目の再審査期間終了日は同じくサンエイレポートから取得した。

NMEは厚生労働省からの審議結果報告書、および医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの審査報告書から抽出した³⁾。

また、後発品の有無に関する調査は厚生労働省HPの「薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について（平成28年3月17日まで）」⁴⁾、およびサンエイレポートで行った。

得られた特許満了日と再審査期間終了日（すなわち特許期間と再審査期間）を各品目ごとに比較し、どちらが長いかを集計した。

特許期間と再審査期間の比較

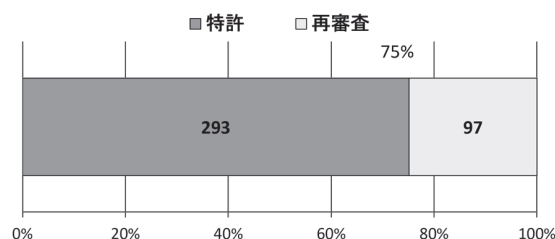
対象とした全390品目の特許期間と再審査期間を比較した結果、293品目（75%）について特許期間の方が長かった（図1）。

次に、今回の調査方法において2017年3月17日時点で特許期間および再審査期間が過ぎているとされた130品目を後発品の有無で2群に分類し、比較した。両群において特許期間の方が長い品目の割合が高かったが、後発品無群よりも後発品有群の方が特許期間が長い割合がより高かった（図2）。

図3に特許期間と再審査期間の比較結果の年次

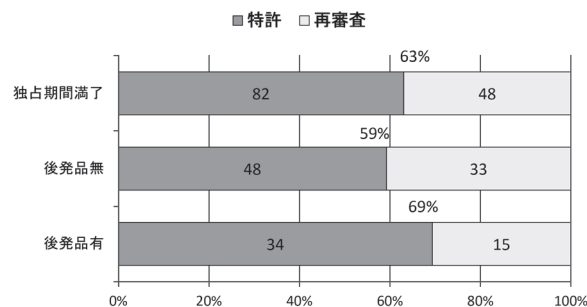
推移を示す。2005年から2010年ごろまで再審査期間の方が長い品目の割合が25～50%程度と相対的に高かったが、徐々に減少傾向がみられている⁵⁾。

図1 特許期間と再審査期間の比較（全体）



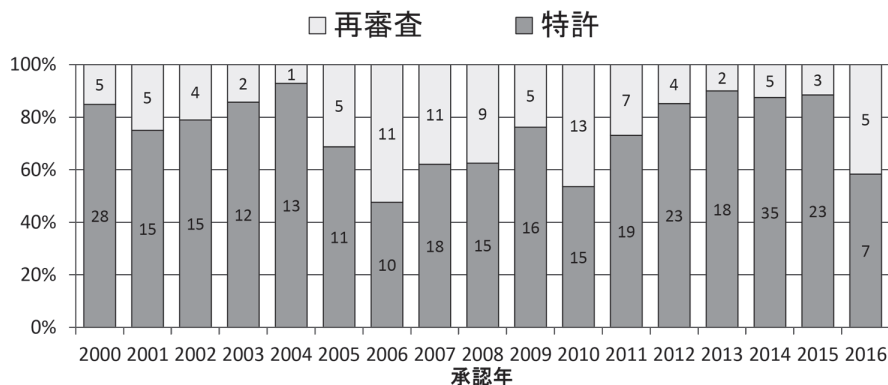
出所：サンエイレポート（平成28年10月版）、審議結果報告書および審査報告書をもとに作成

図2 特許期間と再審査期間の比較（後発品の有無）



出所：サンエイレポート（平成28年10月版）、審議結果報告書、審査報告書、および薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について（平成28年3月17日まで）をもとに作成

図3 特許期間と再審査期間の割合の年次推移



出所：図1に同じ

3) PMDA HP (<https://www.pmda.go.jp/about-pmda/outline/0001.html>, Accessed on June 9 2017)

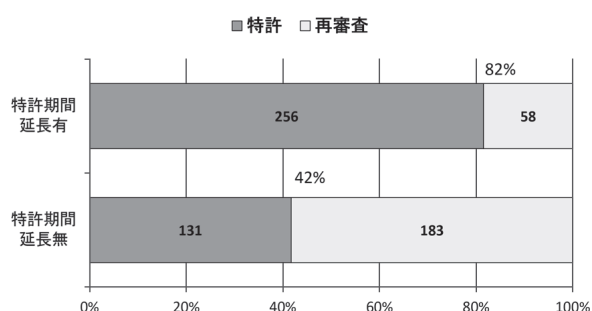
4) 厚生労働省 HP (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2016/04/tp20160401-01.html>, Accessed on June 9 2017)

5) 2016年はサンエイレポートから情報が得られた品目が少ないため（51品目中12品目。ワクチン除く）、正確な割合は出せていない。

独占販売期間に与える特許延長制度の影響

冒頭で述べたように、医薬品の特許は最長5年の延長が認められる。今回対象の品目において、314品目（81%）が特許延長制度を利用していた。この314品目を対象に、特許延長制度が無い場合、すなわち、本来の特許満了日（出願日から20年）と再審査期間終了日の比較を行った（図4）。結果、125品目が特許延長制度を利用することで、再審査期間よりも特許期間の方が長くなったことが示された。現行の特許延長制度が有効に機能していると考えられる。

図4 特許延長が無かった場合の特許期間と再審査期間の比較



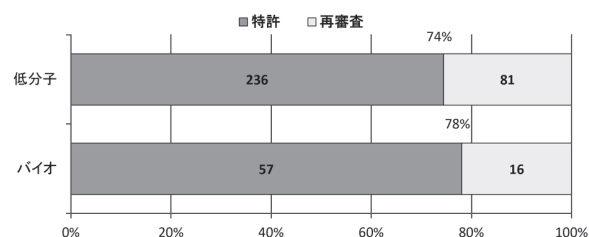
出所：図1に同じ

低分子医薬品とバイオ医薬品の比較

図5に低分子医薬品とバイオ医薬品での比較結果を示す。両者に大きな差はなく、それぞれ74%、78%が特許期間の方が長いという結果となった。

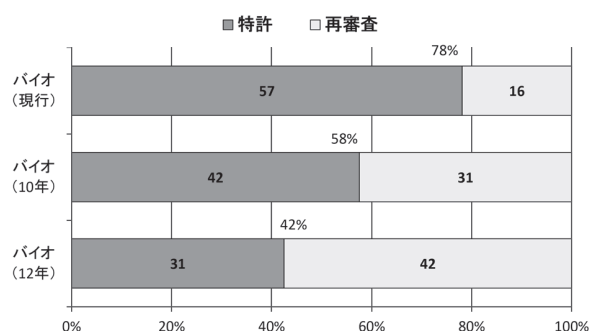
米国には日本の再審査期間に相当するデータ保護期間という制度があり、バイオ医薬品においては12年である。そこで、日本においてもバイオ医薬品の再審査期間が12年に延長された場合（現行にプラス4年）の影響をシミュレーションした。合わせて、現在の制度で希少疾病用医薬品に認められている最長の10年に延長された場合（現行にプラス2年）も同様に行った（図6）。結果として、再審査期間の方が長くなる品目が12年に延長した場合で29品目（40%）、10年に延長した場合で16品目（22%）それぞれ増加した。

図5 低分子医薬品とバイオ医薬品の特許期間と再審査期間の比較



出所：図1に同じ

図6 バイオ医薬品の再審査期間を延長した場合の特許期間と再審査期間の比較



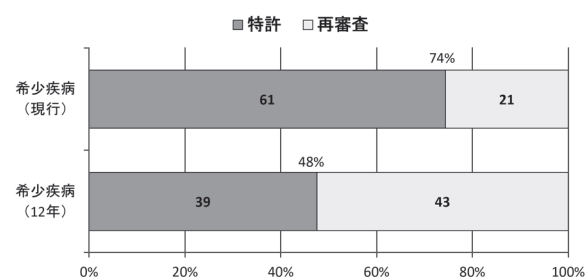
出所：図1に同じ

希少疾病用医薬品での比較

希少疾病用医薬品の再審査期間は最長10年と定められており、通常のNMEと比較して2年長い。そこで希少疾病用医薬品82品目を対象に特許期間と再審査期間を比較した。希少疾病用医薬品の物質特許は64件であった。図7に結果を示す。

再審査期間が10年であっても特許期間の方が長い品目の割合が74%であり、全体の割合とほぼ同程度であった。バイオ医薬品の場合と同様に再審査期間が12年に延長された場合のシミュレーションを行った結果を合わせて図7に示した。結果、再審査期間の方が長くなる品目が12年に延長した場合で43品目となり、全体の52%を占めた。

図7 希少疾病用医薬品の特許期間と再審査期間の比較(現行制度と再審査期間12年に延長)



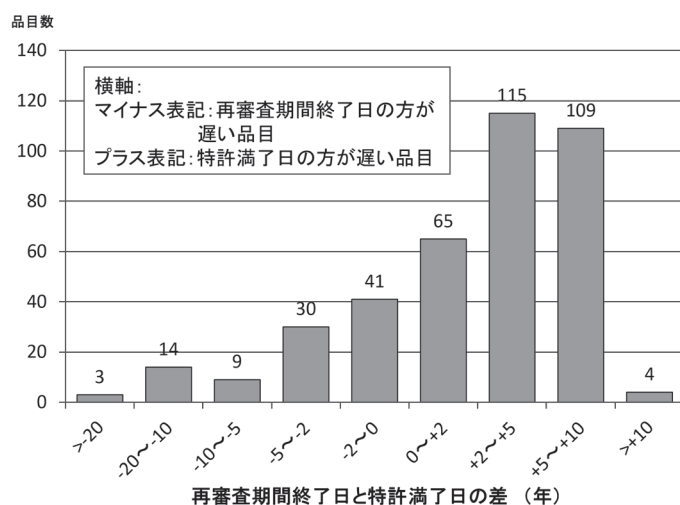
出所：図1に同じ

再審査期間終了日と特許満了日の差の分布

図8に今回対象となった品目の再審査期間終了日と特許満了日の差をヒストグラムで示した。差は「年」で表しており、また、横軸のマイナス表記は再審査期間の方が長い品目を、プラス表記は特許満了日の方が長い品目を示す。

特許期間の方が、2～5年長い品目が最も多く

図8 再審査期間終了日と特許満了日の差の分布



出所：図1に同じ

115品目あった。加えて、差が+2年以上ある品目が全体の58% (228品目。グラフ右側) を占めており、一方、差が-2年以下である品目は14% (56品目。グラフ左側) であった。これは、仮に再審査期間が現行より2年延長された場合42% (100% - 58%) の品目が影響を受け、逆に特許期間が2年延長された場合には86% (100% - 14%) の品目が影響を受けることを示している。

まとめ

今回、日本において2000～2016年に承認された新有効成分含有医薬品 (NME) 390品目の特許期間と再審査期間の比較を行った。調査対象となった390品目のうち293品目 (75%) について、特許期間の方が再審査期間よりも長いという結果が得られた。

IoT を活用した臨床研究 ー活用のメリットと今後の課題ー

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 杉浦一輝
 医薬産業政策研究所 元主任研究員 鈴木 雅

臨床研究¹⁾は、証明したい仮説を提示し、それを検証してエビデンスを構築することを目的に実施される。その対象や方法は多岐にわたるが、多くは散在している臨床データを収集し、統計解析を行うことで、医療の向上のために疾患や薬剤、治療ベースで、医療上の評価を行うことを目指している。

臨床研究の価値を測る指標の一つとして、論文のインパクトファクターがある。例えば高いインパクトファクターを持つ New England Journal of Medicine に載るような臨床研究は、多くの対象患者（数万人規模）と長い追跡期間（数年間）をかける大規模臨床研究から得られたエビデンスを示すようなものが多いが、一般にこのような研究を実施することは患者集積や費用の面から、単一施設で実施することは困難である。

疾患自体の希少性にもよるが、症例数の確保は、臨床研究の難しさの一つである。加えて、長期間の経過観察が必要な研究では、データ収集のためにインフラの整備などにも必要になり、実施困難性が増す。

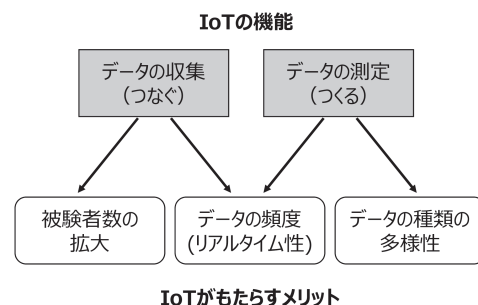
近年、臨床研究で収集、解析する情報量は飛躍的に増加している。研究対象の被験者数の増加という面もあるが、その主な要因は情報の種類や内容の増加に帰するところが多い。この情報の収集に対してはIoT（Internet of Things）の活用が大

きく貢献している。例えば、ヘルスケアデータについては、体重、血圧、体温などの測定データが自動的にスマートフォンのアプリを通じて収集できるようになってきた。また、スマートフォンを携帯しているだけで無意識下に歩行などの活動データが収集・保存できるアプリなども活用できるようになってきている。このようなIoTを使って、臨床研究に有用なより多くのデータを収集していこうとする試みが進みつつある。

臨床研究におけるIoT活用のメリット

臨床研究にセンサーやモバイルなどのIoTを活用することを考えると、IoTとして果たす主な機能は「データの収集」と「データの測定」という二つである。そこから得られるメリットは「被験者数の拡大」、「データの頻度（リアルタイム性）」、「データの種類の多様性」という切り口で整理できる（図1）。

図1 臨床研究におけるIoTの機能と活用メリット



※) 医薬産業政策研究所ではビッグデータの医薬産業に関す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、慶應義塾大学医学部循環器内科特任助教木村雄弘先生の講演など、『研究会』の調査研究に基づいてまとめたものである。

1) ここでいう臨床研究とは、病気の原因解明や治療効果の分析などのために行うヒト（患者や健康人）を対象とした医学研究全般をいう。

ーメリット①：被験者数の拡大ー

臨床研究の被験者数の拡大という点で、現在大きな期待が寄せられているのが、スマートフォンを活用した被験者へのアプローチである。今までの臨床研究が医療施設に來ている人を主な対象としていたことに比較して、スマートフォンをインターフェースとして被験者を集め、実施する臨床研究では、個別の医療施設との関係が必要なく、スマートフォンを持っているだけで研究参加者になることができる点が大きなメリットである。理論的には全スマートフォン所持者、つまり世界中で数十億人規模を対象として情報収集を行うことが可能となる。

この仕組みを利用した代表例がApple社の「ResearchKit」というオープンソース（誰でも使える）のソフトウェアフレームワークである。Apple社

から使用許可を受ける必要はあるが、臨床研究に必要なコンポーネントが既製で用意されており、統一されたインターフェースにより、非常に簡単に臨床研究が実装できる。例えば、被験者による研究同意書への署名も、アプリ上で説明された上で署名するツールが用意されている。

この ResearchKit を用いて、アカデミアや企業が様々な臨床研究用のアプリを開発している（表1）。アメリカではこのフレームワークが出された2年前より多くのアプリが開発されており、パーキンソン病や自閉症、心臓系疾患、ぜんそく、COPD、糖尿病、C型肝炎、メラノーマ、うつ病など幅広く臨床研究に活用され、学会発表や論文発表が行われている。

日本国内においても、東京大学、慶應義塾大学、順天堂大学、早稲田大学などが、糖尿病、不整脈、

表1 ResearchKit を用いた臨床研究の事例

アプリ名	疾患	実施主体	概要
Heart & Brain	不整脈	慶應義塾大学	iPhoneやApple Watchで収集した健康関連情報によって、不整脈や脳梗塞の早期発見につなげられるかどうかの検証
HearTily	不整脈	東京大学 NTT ドコモ	不整脈の早期発見・発症予測。iPhoneのカメラを使用して指先から脈拍を検出し、脈の揺らぎを検出。
GlucoteNote	糖尿病	東京大学 NTT ドコモ	歩数、体重、血圧といった日々の生活習慣や数値と糖尿病との関連性を中長期にわたって研究
ロコモニター	ロコモティブシンドローム	順天堂大学	iPhoneやApple Watchのセンサーで測定した心拍数や歩数・上った階段などのデータとロコモとの関連性の調査。
ぜんそくログ	気管支喘息	順天堂大学	気管支喘息患者へのアンケートとiPhoneのアプリから気圧情報を取得し、気圧と症状の関連を調査。
iPARKSTUDY	パーキンソン病	順天堂大学	パーキンソン病患者者の日常生活のモニタリングや、睡眠時の体動モニタリングによる生活の質の評価
ドライアイリズム	ドライアイ	順天堂大学	カメラを使用したまばたきチェックや睡眠時間、ストレス、モニターを見た時間などの生活習慣アンケートによるドライアイチェックおよび研究
インフルレポート	インフルエンザ	順天堂大学	初期および罹患時のアンケートによる調査。得られたデータからインフルエンザ予防や治療に便利な情報を参加者にフィードバック。
メタボウォッチ	メタボリックシンドローム	早稲田大学 ヘルスグリッド	サルコペニアやメタボリックシンドロームの予防・改善のための個別化健康管理法の提案に向けた生活習慣や身体特性に関する調査
Baby うんち	新生児	聖路加国際大学 うんちログ	生後2週間から1か月の新生児の便を撮影し、病的なサインであるかの判断の手助け。胆道閉鎖症の可能性の有無の判別。
JINS MEME MEDICAL LAB	ストレス、モチベーション	JINS Inc.	メガネ型デバイス「JINS MEME」による視線・まばたき・姿勢の状態データと、アンケートによる精神状態との関連性の研究
Itch Tracker	そう痒（かゆみ）	Nestle Skin Health S.A	Apple Watchによる就寝中の掻き時間を計測し、症状に影響する因子の探索や、かゆみの評価法や治療法の開発への貢献
PARADE	関節リウマチ	GlaxoSmithKline	300人の関節リウマチ患者を対象に、センサーと調査により、関節痛や疲労、心理状態、日々の活動、生活の質について調査
Sarcoidosis	サルコイドーシス（希少疾患）	ペンシルバニア大学	サルコイドーシスを対象とした疫学研究。月一度のアンケート調査や歩数データなどを解析。疾病に関する情報提供機能も持つ。

出所：iTunes 他、公開情報より作成

インフルエンザやドライアイなど、様々な疾患の臨床研究を実施している。

また企業が活用する事例としては、海外で GlaxoSmithKline がリウマチ患者を対象として研究を行っており、国内ではメガネメーカーの JINS などが ResearchKit を用いた研究を行っている。

国内の複数の事例において、臨床研究開始（アプリ公開）から 1 週間程度で約 1 万人の研究参加者を集めたという実績が報告されている。これだけ多くの参加者のデータを短期間に簡便に収集できるというのは、スマートフォンを介した医学情報収集が非常に革新的な方法であることを示している。

さらに米国では、症例数を集めるのが難しい希少疾患のサルコイドーシスに対しても、この ResearchKit を使用して、従来の疫学研究では研究組織を作り、1 年半かけてようやく 700 名を集めた研究が、2 か月で 350 名以上の被験者を集めることができたという報告もある²⁾。

もちろん、スマートフォンを所有していなければ参加できないため、対象者のバイアスがあることは考慮しなければならない。また、臨床研究アプリを一般に公開するという方法を選択した場合は研究参加者の多くが健常者となる。研究対象者の条件として、特定の症状や疾患を持つ人の参加を呼び掛けることも可能であるが、自己判断に委ねなければならないために、特定の研究参加者を集めるには工夫が必要である。他にも課題（後述）はあるが、参加人数を拡大するという面においては非常に革新的なツールである。

ーメリット②：データの頻度（リアルタイム性）ー

従来の外来患者を対象とした臨床研究では、医療施設を受診した際に、当該施設で測定・検査して得られたデータを用いることが多く、精々月に一度といった受診に合わせてデータが取られるだけであった。これがウェアラブルデバイスなどの IoT を用いることで、日常的にデータを測定する

ことが可能となり、場合によっては常時データを手に入れるようになった。例えば、脈拍、血圧、体温、睡眠量、運動量などは、ウェアラブルデバイスを身に着けたり、スマートフォンを携帯しているだけで、継続的に測定を行い、無意識下にデータが収集される。これにより測定頻度や情報量は飛躍的に高めることができる。

また、従来、自己申告形式で日常の状況を日々記録した PRO（Patient Reported Outcome）などの情報を受診の際に医療者が受け取るというケースもあったが、正確性や記録の抜け落ちなど、データの質的にも量的にも課題があった。モバイルなどによる IoT を活用することで、リアルタイムに記録された時間がログとして残るため、より正確なデータが得られる。中には、リアルタイムに医療者にデータが送信されて、データの共有ができるものもあり、記録が中断していることを察知してアラート等の介入を行うこともでき、データの欠損を防ぐことも可能となっている。

ーメリット③：データの種類の多様性ー

さらに多様なデータが得られるということも非常に大きなメリットである。例えば、従来から測定可能であった血圧、心電図、血糖値などのバイタルデータに留まらず、運動や食事といった生活情報や活動量、痛みやかゆみといった感覚、症状、精神状態などの従来定量化が難しかった項目についても測定可能になりつつある。以下、いくつか事例を紹介する。

従来は患者に対するアンケートなどで得るしかなかった情報を、IoT によって客観的なデータとして得る試みがある。例えば、リウマチ患者の行動範囲を示すデータとして、アクティブトラッカー（活動量計）を用いて、実際の活動量を客観的なデータとして示すことも可能となっている³⁾。

また、主観的な症状を評価指標とする場合は、アンケートによる自己申告が用いられることが多いが、就寝時のかゆみの重症度を客観的に評価す

2) <http://researchkit.org/blog.html> (2017/05/29参照)

3) <http://www.ucb.com/patients/magazine/article/Innovative-wellness-program-for-rheumatoid-arthritis> (2017/06/02 参照)

るために、ウォッチ型デバイスを用いて定量評価するという試みも行われている⁴⁾。この研究では、ウォッチ型デバイスの加速度センサーによって、手の動きを検知し、掻き動作を評価している。寝返り等でも手は動くため、どのような動きであれば掻き動作と判断するか、検証を繰り返しながらアルゴリズムが開発されている。

さらに、従来は診察室で医師が目視で確認していたものを、スマートフォンなどのデバイス機能で代替できる可能性も示唆されている。例えば、実際の診療現場では、脳梗塞患者に対しては手を水平にして目を閉じ、手の下がり具合で麻痺の診察を行う。また、小脳に梗塞があると、協調運動ができないため、手を左右で振る回数が変わるかどうかで梗塞部位を確認している。これらの動きを、スマートフォンに搭載されたジャイロセンサーや加速度センサーで測定する試みも行われている。

このように、従来は指標がなかったり、測定が難しかった項目が、デバイスやアルゴリズムの開発で臨床研究の評価の指標として組み込まれ、それらのビッグデータの分析で新しいエビデンスの発見が期待される状況になりつつある。

実臨床で進む IoT の活用と臨床研究への応用

IoTは実臨床の現場にも急速に広がりつつある。

現在、心臓病の患者にペースメーカーを埋め込むと、センサーを活用した IoT により、ペースメーカーの動きや機械の状態、患者の状況などが全てクラウドにつながり情報が管理され、医師がリアルタイムに確認することができる。また、どのような状況になった時にはアラート情報を発出するということを設定しておく、その状況になったときにアラートメールが医師に発信され、注意を喚起するシステムもある。

このように実臨床の中では IoT から得られる情報を活用し、モニタリングやアラームの仕組みが進み始めている。実臨床での経験を踏まえた改良等を基に、これからの臨床研究の中に取り込まれ

ていくことも期待される。

患者が個人の健康情報を管理し、医療従事者と共有するアプリを作成するために、Apple 社は「CareKit」というオープンソースフレームワークをリリースしている。この CareKit を用い、様々なデバイスから得られるデータを集積し、それらをクラウドを介して閲覧する仕組みを実現したのが、「The Diary」というアプリである。このアプリは、Apple Watch にも対応しているが、Apple Watch は単にデータ測定のためのウェアラブルデバイスとしてだけではなく、音声による情報入力ツールの役割も持っている。蓄積される生活状況のデータとしては、心拍、血圧、体温などのバイタルデータを始めとして、症状、睡眠量、運動量など多岐にわたる。このアプリにより、医療者が患者のリアルタイムの状態管理を行ったり、診療の際に患者のモニタリング情報の確認に活用することも可能となっている。

この CareKit は患者の情報を医療者側が入手できるだけでなく、医療者側の指摘や指導を患者側に伝えることもでき、双方向のコミュニケーションが可能である。患者の服薬状況を把握し、指導することもできる。

このように CareKit は、そもそも患者が自分の健康管理をするためのツールであり、それを診療施設が利用する双方向性のデータ通信として活用できるフレームワークであるが、例えばその機能を ePRO (electronic Patient Reported Outcome) のように使うなど、臨床研究への活用も考えられる。フレームワークは違っても、日本においても糖尿病や精神疾患などの疾患の患者管理を目的とする多くの『疾患アプリ』が開発されてきているが、このようなアプリの臨床研究への応用は実現段階に来ている。

今後の課題

(1) データの種類拡大と精度向上に向けたデバイスおよびアルゴリズムの開発

現在、様々なデバイスが開発されており、特に

4) <https://www.nestleskinhealth.com/shield/itch-tracker-jp> (2017/05/30参照)

欧米では、スマートフォンに取り付ける心電図計や血糖測定器なども開発が進んでいる。このようなデバイスやセンサーが発展してくると、もっと多種多様な健康医療情報が取れるようになる。また、前述のかゆみの事例のように、アイデアとアルゴリズムの開発によって、既存のデバイスで測定できるデータの種類も増やしていくことができる。求める評価項目に対して、測定できるデバイスを新たに開発するだけでなく、既存のデバイスをいかに使うかという発想力も重要である。

IoT で使われるデバイスのデータの精度は、一般に医療機器などと比べると低いものが多いが、医療機器としての承認を取ったウェアラブルデバイスも出てきている。日本では2015年に「貼付型心電計 (HealthPatch)」が承認されている。このデバイスでは、循環器専門医が見れば、正常か不整脈か、直ぐに判断が付くほどの精度を持った心電波形を測定できる。また、FDA では、iPhone の付属のデバイスで心電図が取れる「AliveCor」というデバイスが登録され、承認を受けている。

一方、Apple Watchは医療機器の承認は持たないデバイスであるが、アルゴリズムの工夫によって、医療機器として承認を取っている機器の近似の測定結果が得られるようになってきた。Apple Watch に AI (artificial intelligence) ベースのアルゴリズムを組み合わせることによって、97%の精度で不整脈を検出できたという報告もある⁵⁾。

測定デバイスに求められる条件には、精度の問題以外に、利便性向上と低価格化ということもある。その意味ではデバイス自体をより精度の高いものへと開発するということに加えて、アルゴリズムの開発によって簡易な測定デバイスの精度を高めるというアプローチも重要である。

(2) アプリやデバイスの利用継続と普及

モバイル環境で継続的にデータを収集する場合に、問題となるのが臨床研究参加者の継続性であ

る。多くの研究アプリにおいて、最初のダウンロード数は多いものの、その後の脱落率が非常に高いことが問題視されている。

継続性を高めるための工夫として、研究アプリに医療者との相互コミュニケーション機能を持たせるという方法も検討されている。例えば、前出の CareKit は診療支援のために開発されたフレームワークであるが、医師との双方向のコミュニケーションがあるので、患者さんはアプリの使用感や安心感を実感でき、継続性も高まる。また、前出の ResearchKit を用いたアプリでも、薬剤師による対面サポートを付加した効果を検証する取り組みが行われている⁶⁾。ただし、人を介在させる方法では、参加者の制限や費用の増加の問題が出てくることは否めない。

継続的に大規模なデータを集めるための一つの方策として考えられるのは、ウェアラブルデバイスの更なる開発と普及である。この場合、無意識化にデータを収集できるウェアラブルデバイスを、いかに多くの人に、継続的に身に付けてもらうかが鍵となる。

医療現場での活用促進も重要だが、加えて、健康経営やデータヘルスの取り組みの一環として、健康保険組合が社員の使用促進を狙って、ウェアラブルデバイスを配布するという事例も増えてきている⁷⁾。さらにデバイスを配布するだけでなく、継続的に身に付けてもらうよう、チーム制のゲームを取り入れるなど様々な工夫がされている。

ウェアラブルデバイスの利便性向上と低価格化に加えて、こういった取り組みにより、多くの人が日常的にウェアラブルデバイスを身に着ける状況が作れば、モバイル環境で普段継続的に蓄積されているデータを収集することも可能となる。このような環境が整えば、臨床研究もより活用の幅が広がることが期待される。

5) <https://techcrunch.com/2017/05/11/apples-watch-can-detect-an-abnormal-heart-rhythm-with-97-accuracy-ucsf-study-says/> (2017/06/13参照)

6) <https://www.nicho.co.jp/corporate/info/16184/> (2017/05/30参照)

7) <http://www.kenporen.com/topics/ashiken-p/company-visits/> (2017/06/02参照)

(3) 参加者の背景情報の確認

データをモバイル環境で収集しようとした場合、現在の ResearchKit の仕様では、研究参加者の背景情報、例えば年齢、性別、どんな疾患を患っているか、どの薬を服用しているか、などの情報は、参加者の自己申告に委ねられている。誤入力や故意に誤った背景情報が登録されたとしても、モバイル環境のみで判断するのは難しい。研究の目的にもよるが、これらの背景情報の正確性がネックとなる可能性も否定できない。

この背景情報の確認については、将来的に医療情報が PHR (Personal Health Record) として管理・共有できる状況を構築できれば、解決できる可能性がある。つまり、PHR として、日常のバイタルデータや通院情報や検査値、お薬手帳や服薬記録等の情報を一人一人が所有し、モバイルによる研究に参加する際に個人の意思によってどの情報を開示するか選択するといった環境が整備されれば、情報の正確性は担保される。研究参加者の背景情報はもちろん、医療機関で取得されたデータとの連動も可能となる。

製薬企業としての活用

今回は医学全般における臨床研究への IoT の活用という観点からメリットや課題を挙げたが、製薬企業の立場でも、様々な活用方法が期待できる。

「データの収集」という切り口では、マーケットリサーチや患者調査などの種々の目的で、IoT を用いた臨床研究の応用が考えられる。患者や一般消費者の行動や状態への理解を深めるために、個人から直接情報を集める手法として IoT の活用は有効である。

ただし、医薬品の有効性や安全性などに関わる情報収集としての活用では課題は多く、先に述べた、継続性や参加者背景情報の確認といった面で問題が生じてくる。その意味では、目的に応じて相互コミュニケーションの機能を入れるといったシステム上の工夫の必要性があると考えられる。

一方、「データの測定」という切り口では、製薬企業でもウェアラブルデバイス等の活用は現実のものとなっている。治験や市販後臨床試験などに

も、ウェアラブルデバイス等を活用して従来測定しづらかった項目を評価することも可能になりつつある。この流れを加速するためにも、先に述べた、データの種類拡大や精度向上に向けたデバイスおよびアルゴリズムの開発が重要となってくる。

このように様々な活用法や課題が考えられる中で、情報の質やアウトプットの質を如何に客観的に評価し、それぞれの目的に対して、どのようなデバイスやシステムを開発していくべきか考えていかななくてはならない。段階的に、必要な要件や目的に応じた規制、制度等の検討も必要となってくる。

まとめ

これまで述べてきたように、IoT の進展により、健康医療情報の活用がこれから広く行われ、臨床研究や健康医療関連の調査等においても、この IoT の活用が必須となっていくことが考えられる。既に、デバイスやセンサー、アルゴリズムの開発や普及は進みつつあるが、製薬企業としても将来を見据えて、そこに積極的に関与していくという姿勢が必要と考える。

その際に、各社個別に対応するのではなく、業界横断的に取り組むことで開発や普及を加速させ、また共通のプラットフォームの構築などにより、標準化への動きも推進していくことが望まれる。

今後、ウェアラブルデバイスで収集されるデータが広く活用されるには、一般市民に対する理解促進が重要となる。個人にフィードバックされ、個人の健康や病気の管理に活用されることが一義的な目的であるが、これらの情報が適切な個人情報保護の下で研究や施策・サービスに活用されれば、国民の健康寿命の延伸にも役立てられるということが、国やマスコミから発信され、国民の理解が進むことが期待される。

IoT の普及や情報基盤整備、国民からの情報利活用に関する理解が進んだ結果、先に述べたように様々な健康医療に関する情報が個人毎に蓄積され、本人同意の元、モバイル環境による効率的なデータ収集が可能となって、新たな知見や製品・サービスの創出に繋がる社会の実現が進むことを期待したい。

ICT を活用した 治療継続率向上に向けた取り組み

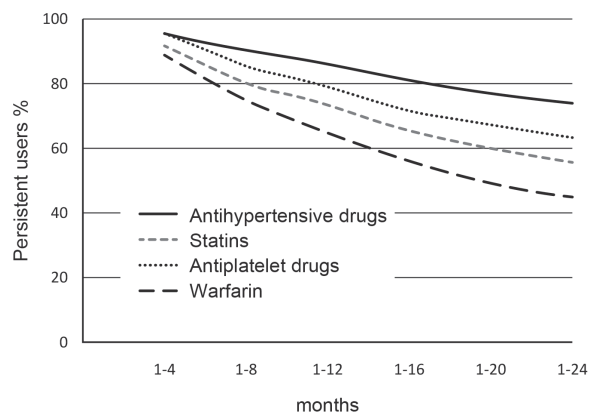
医薬産業政策研究所 主任研究員 杉浦一輝

服薬アドヒアランスを良好に維持することは、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の低さは、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⁾。このアドヒアランスの問題を考える際には、服薬遵守率（Compliance）と治療継続率（Persistence）という二つの指標が用いられることが多い²⁾。服薬遵守率は、処方された薬剤をどれだけきちんと服用したか（服薬量、タイミングなど）を示し、治療継続率は、推奨される期間中に治療を継続しているかを示している。前回の政策研ニュース No.50では、服薬遵守率について取り上げたが、今回は、生活習慣病などの慢性疾患を中心に、治療継続率に焦点をあてる。

治療継続に関する調査

慢性疾患の治療継続率の調査として、レセプトデータや処方箋データ、医療機関や患者へのアンケート等を用いた調査が多数行われている。スウェーデンのレジストリデータを用いた研究³⁾では、脳卒中後の二次予防治療の継続率は、2年で45%～75%まで低下すると報告されている（図1）。また、日本の国民健康・栄養調査（平成24年）では、糖尿病患者の受診中断率（治療を受けたことがある者のうち、「現在は受けていない」と

図1 脳卒中二次予防治療の治療継続率



出所：Glader EL, et al.³⁾ の報告を基に作成

回答した割合）は13.5%であった。これらの疾患で薬物治療を中断すれば、重症化に繋がることが予想されるため、いかに治療継続率を高めるかということが重要となる。

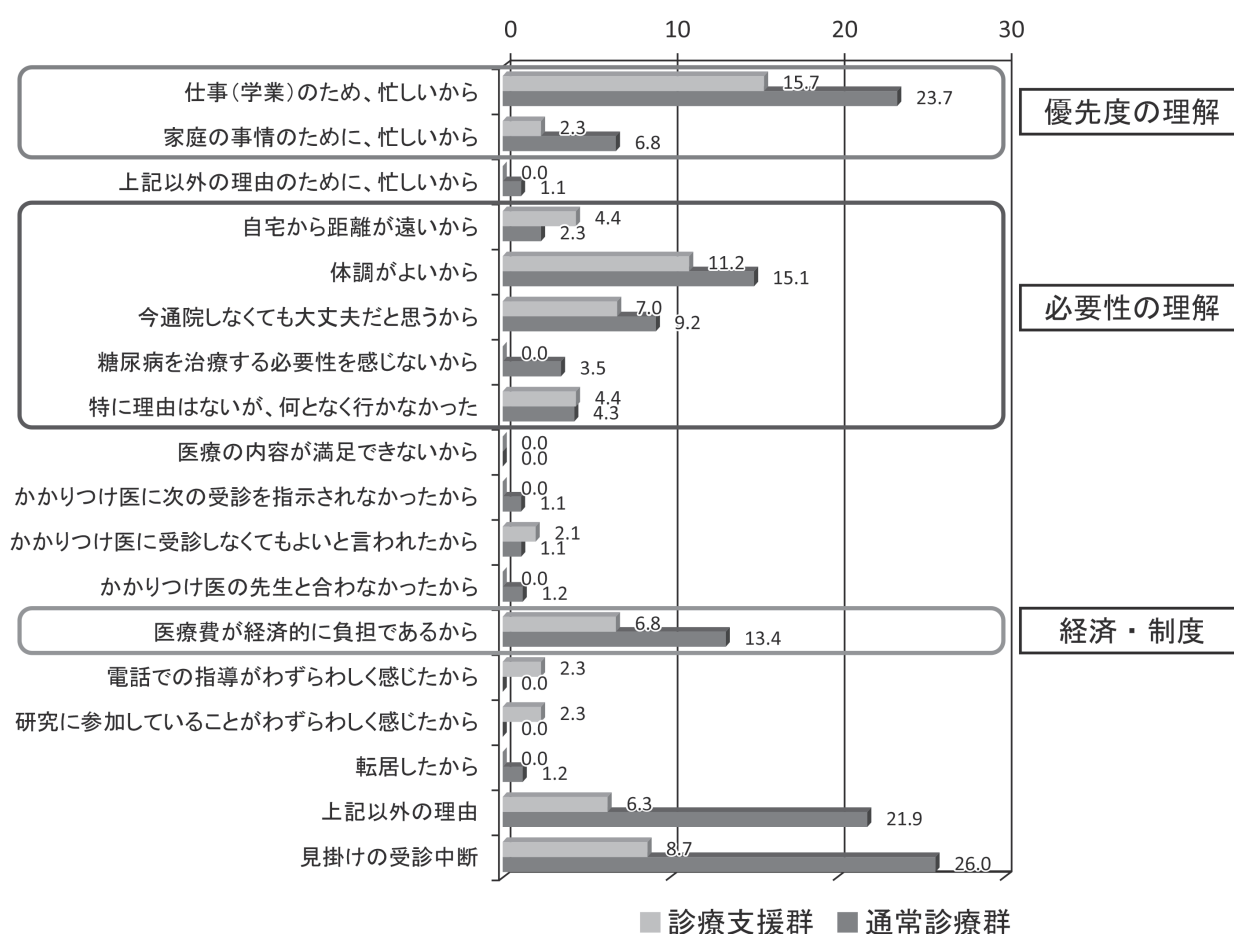
受診中断に対する介入効果を検証した研究として、糖尿病患者の受診中断抑制をテーマとした大規模研究J-DOIT2（厚生労働省科学研究「糖尿病予防のための戦略研究」の課題2）がある。この研究では、かかりつけ医とその外来糖尿病患者を対象に、受診勧奨や生活指導等による受診中断の抑制効果の有無について検証された。診療支援群では、電話や手紙による受診勧奨、医師や診療支援センターによる療養指導などの介入が行われた結果、通常診療群と比較して受診中断率が62%減

1) World Health Organization. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf> (2017/05/31参照)

2) Cramer JA, et al., Medication Compliance and Persistence : Terminology and Definitions, Value Health. 11 : 44-47. (2008)

3) Glader EL, et al., Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke., Stroke. 41 : 397-401. (2010)、スウェーデンは社会保険番号制度等により国内の脳卒中患者および薬剤データのカバー率が高い。

図2 糖尿病患者における1,000人あたりの受診中断理由数（J-DOIT2より）



注)「見掛けの受診中断」は他の医療機関で診療が継続されているものを示す
出所：糖尿病受診中断対策包括ガイド⁴⁾

少(通常診療群82.5 / 1,000人年、支援診療群30.4 / 1,000人年)し、HbA1cについても0.17%低下した。この結果から、これらの介入が糖尿病の受診中断抑制に有効であることが示唆された⁴⁾。

J-DOIT2では受診中断理由についてもアンケート調査が行われた(図2)。中断理由として最も多いのは、「仕事(学業)のため、忙しいから」であった。これは、受診勧奨等の介入を行った診療支援群でも最も多い中断理由であることから、糖尿病患者の治療継続率を高めるためには、この時間的理由への対処も重要である。

J-DOIT2は糖尿病患者を対象としているが、そこから得られた知見は、他の慢性疾患の治療継続率を高めるためにも応用可能だと考える。

ICTを活用した治療継続率向上への取り組み

治療継続率の向上を目的とした取り組みは従来から行われてきたが、近年、ICTを活用して、より効果的、効率的に治療継続に繋げる試みが行われている。今回はそれらの中から、ICTを活用した「①受診勧奨や療養指導の取り組み」の事例と、AIによる「②中断リスクの高い患者の予測」を行っている事例、および「③時間的理由への対応」として遠隔診療を取り上げるとともに、SNSを活用した「④がん治療の副作用に対する対応」の事例についても紹介する。

—①受診勧奨や療養指導の取組み—

J-DOIT2の結果からも、電話や手紙等による受

4) 糖尿病受診中断対策包括ガイド http://dmic.ncgm.go.jp/medical/050/dm_jushinchudan_guide43.pdf(2017/05/31参照)

診勧奨は、受診中断抑制に有効だとされている。

米国では、治療中断を防ぐための介入をよりシンプルにSMS（携帯電話によるショートメッセージサービス）で行うサービスを mPulse Mobile 社が展開している。SMSによって受診予約のリマインダーを通知し、受診できない場合は予約変更を促すことで、未受診を16%抑制したという報告もある⁵⁾。SMSを用いることのメリットは、コールセンターサービス等と比べてコストが低いこと、スマートフォンではない携帯電話を使用している患者も対象となる点である。特に高齢者ではスマートフォンに比べて携帯電話の所有率が高く、慢性疾患患者は高齢者が多いことを考えるとSMSも有効な手段の一つだと考えられる。

国内における受診勧奨・療養指導のサービスとして、シミックヘルスケア社が、従来より電話やメール、ハガキ等を用いた患者サポートサービスを行っているが、2017年1月にPHR（Personal Health Record）アプリ事業を行うWelby社との提携を発表し、電話などのアナログツールとアプリなどのデジタルツールを併用したハイブリッドな患者サポートサービスを展開している。従来の電話等による介入では、患者の症状や通院の状況を十分に把握することが難しかったが、PHRアプリと連携することで、より効果的な受診勧奨や療養指導が可能となることが期待される。

—②受診中断リスクの高い患者の予測—

治療継続率を高めるために受診勧奨や療養指導は有効であるが、全ての患者に対して十分な介入を行うのは難しいと想定される。東京大学とNTTは、介入すべき患者の優先順位を明確にするため、電子カルテのデータからAIによって糖尿病患者の受診中断行動を予測するモデルを構築した。東京大学医学部附属病院（以下 東大病院）の900人分の電子カルテデータを元に、医師の知見に基づいた特徴量を選択し、機械学習を用いて、予約不

履行（受診が途絶えるきっかけとなり得る予約外来の不受診）と受診中断リスク順位（将来の受診中断日までの日数の長さによる患者の順位付け）の2つを予測する技術を開発した。これにより、積極的に支援すべき受診中断リスクの高い患者を抽出し、優先的に受診中断防止のための介入を行うことが可能となる。J-DOIT2等の先行研究でも、どんな背景をもった患者が中断しやすいかという患者特性（例：若年者、仕事のある人など）を特定することは行われているものの、目の前にいる患者が実際に受診中断のリスクが高いかどうかは分からない。今回のモデルでは、個別にリスクの度合いを推定できることに意義がある。今回は、東大病院の糖尿病患者に最適化されたモデルではあるが、SS-MIX2⁶⁾標準化ストレージに準拠した電子カルテデータに対応可能なため、平成29年度より複数病院のデータベースでの受診中断リスク予測の評価試験が開始される。将来的には、各医療機関がクラウドベースで必要な情報をインプットすれば受診中断のリスクが判定されるシステムにまで発展することが期待される。

—③時間的理由に対する対応—

J-DOIT2のアンケート調査でも示されているように、生活習慣病などの治療中断理由として多いのが、仕事などが忙しいという時間的理由である。会社員であれば病院や診療所の診察時間と会社の業務時間が重なっていたり、医療機関や調剤薬局の待ち時間が長いために、受診を中断してしまうなどの状況も想定される。こういった状況を改善するものとして期待されるのが遠隔診療である。2015年8月に厚生労働省医政局長より「情報通信機器を用いた診療（いわゆる「遠隔診療」）について」の事務連絡が出されて以降、様々な遠隔医療サービスが登場しているが、スマートフォンやPCのビデオ通話機能等を用いて医師の診察を受ける遠隔診療も広がりを見せている。予約した

5) <http://go.mpulsemobile.com/provider-whitepaper>（2017/06/08参照）

6) 厚生労働省電子的診療情報交換推進事業（SS-MIX：Standardized Structured Medical Information Exchange）において検討が進められてきた、電子カルテのデータを国際標準、厚生労働省標準のデータに変換し電子ファイルシステムとして格納する保管庫のこと。

時間にWeb上で医師の診察を受けられるため、通院時間や待ち時間を短縮でき、薬剤や処方箋も郵送で届くことから、受診中断に繋がる「忙しい」という時間的理由を解決できる可能性がある。日本医療政策機構が行った国民意識調査⁷⁾の結果でも、遠隔診療によって通院の手間という治療中断の障壁を取り除ける可能性が示唆されている。

さらにこの遠隔診療のサービスを行っている情報医療社は、スマートフォンのログデータなどから時系列データ分析を行い、個人に最適な介入を行うことで受診中断を防ぐ仕組みを開発中であり、現在京都大学との共同研究を実施している⁸⁾。

遠隔診療は、対面診療と適切に組み合わせることとされており、適切な患者や疾患、タイミング等を考慮する必要はあるが、医療アクセスの悪いへき地だけでなく、都市部などでも有用性が期待される。平成29年6月に閣議決定された「未来投資戦略2017」では、「遠隔診療について、例えばオンライン診察を組み合わせた糖尿病などの生活習慣病患者への効果的な指導・管理など、対面診療と遠隔診療を適切に組み合わせることにより効果的・効率的な医療の提供に資するものについては、次期診療報酬改定で評価を行う」とされており、必要な患者がより利用しやすい環境整備が進む可能性がある。

—④がん治療の副作用に対する対応—

ここまでは主に糖尿病を中心とした生活習慣病に関する治療中断の現状や対策について述べた。ただし、治療中断の状況や理由は疾患によって異なる。例えばがん患者の場合、治療継続率は51%－91.7%という報告⁹⁾もあり、がん患者の治療中断理由で最も多いのが、副作用による中断であると

いう報告もある^{10)~12)}。

中外製薬は、多職種連携SNS（Social Networking Service）を展開する日本エンブレース社と連携し、外来がん治療患者の副作用を早期発見する取り組みを一部の基幹病院にて開始した。中外製薬によれば、「外来がん治療では、次回受診までの間に副作用が重篤化し、服薬が継続できないケースがある」ため、副作用を早期発見することで治療中断を防ぐことを目的の一つとしている。中外製薬が開発した「服薬適正化支援アプリ」は、日々の服薬状況や自覚症状・体調などを患者や家族が記録できる機能等を備えている。一方、日本エンブレース社が展開している多職種連携SNS「MedicalCareStation」は、180以上の医師会で採用されており、医療従事者間のコミュニケーションツールとして普及し始めている。このSNSには、現段階では多くはないものの、患者も参加することが可能な仕組みとなっている。MedicalCareStation内で、服薬適正化支援アプリを組込むことで、患者と医療従事者間のコミュニケーションが活性化され、服薬適正化の向上、ひいては副作用による治療中断の抑制が期待される。

マネタイズモデル

今回取り上げた取り組みは、ほとんどが既にサービス化されているが、それぞれマネタイズのモデルは異なっている。

シミックヘルスケア社の場合は、製薬会社を顧客とし、製品あるいは領域ごとに患者サポートプログラムを作成・運用することで、製薬会社から対価を得るモデルである。プログラムの普及にあたっては、基本的に製薬会社のMRが医療機関に、医療機関が患者に紹介し、希望した患者がサービ

7) http://www.hgpi.org/handout/%E5%8C%BB%E7%99%82ICT%E4%B8%96%E8%AB%96%E8%AA%BF%E6%9F%BB2016%E5%A0%B1%E5%91%8A%E6%9B%B8_JPN_20170328.pdf (2017/06/08参照)

8) <https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000001.000017806.html> (2017/06/08参照)

9) Lawrence S, et al., Factors influencing adherence to cancer treatment in older adults with cancer: a systematic review, *Annals of Oncology* 25 : 564-577 (2014)

10) Guth U, et al., Drug switch because of treatment-related adverse side effects in endocrine adjuvant breast cancer therapy : How often and how often does it work?, *Breast Cancer Res Treat* 129 : 799-807 (2011)

11) Partridge AH, Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907 : adherence companion study 60104, *J Clin Oncol* 28 : 2418-2422 (2010)

12) Guth U, The use of adjuvant endocrine breast cancer therapy in the oldest old, *Breast* 22 : 863-868 (2013)

ス登録する。また、シミックヘルスケア社の運営する健康ポータルサイトである「healthclick」の会員サービスの一部として提供し、対価は製薬会社のスポンサードとして得る方式も予定されている。

遠隔医療については、モデルは様々である。医療機関から費用を徴収するものもあれば、ユーザー（患者等）から課金するものもある。また、無料でサービス提供し、広告等によるマネタイズを目指すものもある。

日本エンブレース社の場合は、医療従事者は基本的に無料で利用できる。多くの医師会で採用に繋がったのも、UI/UX¹³⁾等の工夫に加えて、無料という点が重要だったと考えられる。一気にユーザー数を確保することで医療従事者間SNSとしてのプラットフォームを構築し、そこに中外製薬のような別のユーザーがアプリケーションを乗せる際にマネタイズするモデルである。

米国で展開しているmPlulse Moblie社は、民間保険会社を顧客としている。米国では保険会社の影響力が強く、デジタルヘルス関連サービスの推進者としての一面も担っている。

今後に向けて

このように、従来行われてきた治療継続率向上のための対策を、ICTを活用することで、より効率的・効果的に行う取り組みや新たなアプローチも行われている。今後、こういった取り組みが広く普及するためには、誰が推進者となるのかがポイントであると考ええる。

一つ期待を寄せる政策として、健康保険や国民

保険などの保険者に対するインセンティブの強化がある¹⁴⁾。加入者の健康増進や重症化予防のために、個人の行動変容に向けて保険者の自発的な取り組みの推進を目的とする政策であり、特定健診の実施率等の評価項目に応じて、保険者に対するインセンティブ・デイスインセンティブが設定される。この評価項目案の中に受診勧奨や重症化予防の取り組みも含まれている。今回取り上げたような治療継続に繋がるサービスの利用が促進されるような制度設計・運用がなされ、各保険者も積極的に利用されることを期待する。

広く普及し成果に繋がるためのポイントとしてもう一つ重要なのは、個々の患者に合ったサービス・介入方法を行うことだと考える。治療を中断してしまう理由は、一人一人異なり、また状況によっても変わる。その時、その人に合ったサポートを行うためには、患者と直接対峙する医師・薬剤師の役割が重要だと考える。遠隔診療を含め、適切なインセンティブの元、かかりつけ医、かかりつけ薬剤師として、治療中断を防ぐ取り組みが強化されることを期待する。

製薬企業としても、既に一部サービスの利用者となっているように、治療継続による恩恵を受けるプレーヤーの一つであり、日本の医療環境においては、新しいサービスを普及させる推進力を持ったプレーヤーでもあると考える。人々の健康に貢献するという使命を果たすべく、「薬剤」を提供するだけでなく、治療継続サービスを一例として、治療に関わる「ソリューション」を提供する業態への変革が望まれる。

13) User Interface / User Experience の略。操作画面および、ユーザーがシステムを使ったときに得られる経験や満足など全体を指す用語。

14) 厚生労働省保健局保険者インセンティブについて http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutou-katsukan-Sanjikanshitsu_Shakaihoshoutantou/0000163331.pdf (2017/06/08参照)

企業と開発品の特徴から見た臨床開発の成否

医薬産業政策研究所 首席研究員 西角文夫

臨床開発の成功率を改善することは製薬企業にとって大きな課題の一つである。臨床開発の成否に影響する要因についてはこれまでに多くの分析がなされているが、実証的な研究の報告は少ない。Ringerらは、企業サイズや疾患領域などは臨床開発の成否とは関係していないと報告しているが¹⁾、経時的な解析はなされていない。

今回の調査では、1997年以降に承認または開発が中止された品目を対象に、臨床開発の成否に影響をおよぼす要因とその経時的な変化を解析した。

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を対象に、これら企業が創出した新有効成分を含有する開発品目のうち、1997年以降に承認された、または、開発が中止された品目を抽出した（2017年4月時点のデータを使用）。

表1に示すように、1997～2016年に総計6,004品目の開発が終了しており、これらを分析対象とする。その内訳は、承認されたものが839品目、開発が中止されたものが5,165品目である。1997年からの20年間を3期に分けると、承認品目数は期により多少の増減はあるが、ほぼ同じ水準で推移している。一方、開発中止品目数は期を追うに従って増加している。

表1 開発が終了した品目数

期間	開発終了品目		合計	承認取得率(%)
	承認取得	開発中止		
1997～2003	287	1,108	1,395	20.6
2004～2010	263	1,884	2,147	12.5
2011～2016	289	2,173	2,462	11.7
総計	839	5,165	6,004	14.0

Pharmaprojects のデータベースから作成

開発の成否に影響をおよぼすと考えられる因子

今回の分析では、まず、全品目を対象として、6つ（①～⑥）の視点から臨床開発の成否に影響をおよぼす要因を分析する。次に、特定の企業から創出された品目を選択し、別の2つ（⑦、⑧）の視点から分析を試みる。

① 開発年代

本稿では、表1に示すように、1997年からの20年間を3期に分け、開発時期と成否の関係を分析した。また、これらの期ごとに層別の分析を行い、経時的な変化を調べた。

② 企業特性

開発品目を創出した企業の特性はEvaluatePharma® のデータに従い、グローバル、リージョナル、スペシャリティおよびバイオテックに分類した。各特性の企業数と品目数を表2に示す。

③ 創出国

創出企業の本社所在地を創出国とし、上位6カ国を分析の対象とした。これらの国の企業数と品

1) Michael Ringel et.al., Nature Reviews Drug Discovery. 12 : 901 (2013)

表2 企業の特徴から見た品目数

	1997～2003					2004～2010				
	企業数	承認取得	開発中止	合計	承認取得率 (%)	企業数	承認取得	開発中止	合計	承認取得率 (%)
企業特性										
グローバル	14	142	447	589	24.1	14	115	682	797	14.4
リージョナル	38	38	226	264	14.4	40	51	252	303	16.8
スペシャリティ	80	53	147	200	26.5	112	36	211	247	14.6
バイテック	159	45	248	293	15.4	362	55	689	744	7.4
創出国										
米国	161	119	412	531	22.4	302	102	873	975	10.5
日本	51	35	207	242	14.5	48	41	226	267	15.4
英国	20	35	137	172	20.3	36	22	200	222	9.9
スイス	8	24	70	94	25.5	14	26	120	146	17.8
フランス	9	17	89	106	16.0	16	27	141	168	16.1
ドイツ	14	22	68	90	24.4	25	10	76	86	11.6
	2011～2016					総計				
	企業数	承認取得	開発中止	合計	承認取得率 (%)	企業数	承認取得	開発中止	合計	承認取得率 (%)
企業特性										
グローバル	14	111	743	854	13.0	14	368	1,872	2,240	16.4
リージョナル	38	40	241	281	14.2	44	129	719	848	15.2
スペシャリティ	128	34	210	244	13.9	211	123	568	691	17.8
バイテック	572	101	910	1,011	10.0	801	201	1,847	2,048	9.8
創出国										
米国	451	135	1,083	1,218	11.1	673	356	2,368	2,724	13.1
日本	50	41	236	277	14.8	78	117	669	786	14.9
英国	40	25	203	228	11.0	68	82	540	622	13.2
スイス	28	28	152	180	15.6	33	78	342	420	18.6
フランス	28	12	83	95	12.6	36	56	313	369	15.2
ドイツ	37	15	106	121	12.4	51	47	250	297	15.8

Pharmaprojects と EvaluatePharma® のデータベースから作成

目数を表2に示す。

④ 対象疾患領域

各品目の主要な対象疾患を国際疾病分類第10版 (ICD10) に従って分類し、13の疾患領域を分析した。各疾患領域の開発品目数を表3に示す。

⑤ 標的分子

各品目の標的分子を5種の大分類レベルと4種の小分類レベルで分類し、解析の対象とした(表3)。

⑥ モダリティ

抗体、抗体を除くバイオ品、および、低分子化合物を解析の対象とした(表3)。

⑦ 研究開発費

EvaluatePharma® のデータを基に、各社の研究開発費を2016年の米ドル値に換算した。

⑧ 企業の対象疾患領域集中度

各社の対象疾患領域ごとの品目数から、ハーフィンダール・ハーシュマン指数²⁾を算出し、その企業の対象疾患集中度とした。

2) ある産業の市場における企業の競争状態を示す指数の一つ。本稿では、企業ごとに各疾患領域の開発品目数を全品目数で除し(%)、その二乗した値を全疾患領域について合計したもの。

表3 開発品の特徴から見た品目数

	1997～2003				2004～2010			
	承認取得	開発中止	合計	承認取得率 (%)	承認取得	開発中止	合計	承認取得率 (%)
対象疾患領域								
感染症および寄生虫症	56	149	205	27.3	66	279	345	19.1
新生物	26	184	210	12.4	36	359	395	9.1
血液および造血器の疾患ならびに免疫機構の障害	9	26	35	25.7	11	23	34	32.4
内分泌、栄養および行動の障害	31	74	105	29.5	30	211	241	12.4
精神および行動の障害	13	53	66	19.7	10	124	134	7.5
神経系の疾患	23	111	134	17.2	20	197	217	9.2
眼、耳および乳様突起の疾患	6	6	12	50.0	7	25	32	21.9
循環器系の疾患	28	146	174	16.1	13	154	167	7.8
呼吸器系の疾患	13	85	98	13.3	9	100	109	8.3
消化器系の疾患	7	38	45	15.6	6	58	64	9.4
皮膚および皮下組織の疾患	8	33	41	19.5	5	79	84	6.0
筋骨格系および結合組織の疾患	17	52	69	24.6	15	90	105	14.3
尿路器系の疾患	7	27	34	20.6	6	57	63	9.5
標的分子								
GPCR	48	201	249	19.3	48	286	334	14.4
サイトカイン受容体	12	42	54	22.2	10	73	83	12.0
核内受容体	11	20	31	35.5	10	75	85	11.8
受容体（その他）	13	55	68	19.1	8	82	90	8.9
キナーゼ	5	12	17	29.4	9	79	88	10.2
酵素（その他）	84	236	320	26.3	40	347	387	10.3
サイトカイン・成長因子	6	16	22	27.3	9	51	60	15.0
イオンチャンネル	11	69	80	13.8	17	92	109	15.6
トランスポーター	7	31	38	18.4	3	47	50	6.0
モダリティ								
抗体	21	65	86	24.4	18	100	118	15.3
バイオ（抗体以外）	59	174	233	25.3	70	354	424	16.5
低分子	196	837	1,033	19.0	166	1,379	1,545	10.7

	2011～2016				総計			
	承認取得	開発中止	合計	承認取得率 (%)	承認取得	開発中止	合計	承認取得率 (%)
対象疾患領域								
感染症および寄生虫症	66	302	368	17.9	188	730	918	20.5
新生物	54	473	527	10.2	116	1,016	1,132	10.2
血液および造血器の疾患ならびに免疫機構の障害	19	43	62	30.6	39	92	131	29.8
内分泌、栄養および行動の障害	47	223	270	17.4	108	508	616	17.5
精神および行動の障害	9	93	102	8.8	32	270	302	10.6
神経系の疾患	17	246	263	6.5	60	554	614	9.8
眼、耳および乳様突起の疾患	5	49	54	9.3	18	80	98	18.4
循環器系の疾患	16	124	140	11.4	57	424	481	11.9
呼吸器系の疾患	11	139	150	7.3	33	324	357	9.2
消化器系の疾患	8	62	70	11.4	21	158	179	11.7
皮膚および皮下組織の疾患	8	91	99	8.1	21	203	224	9.4
筋骨格系および結合組織の疾患	5	90	95	5.3	37	232	269	13.8
尿路器系の疾患	4	73	77	5.2	17	157	174	9.8
標的分子								
GPCR	36	273	309	11.7	132	760	892	14.8
サイトカイン受容体	10	106	116	8.6	32	221	253	12.6
核内受容体	7	57	64	10.9	28	152	180	15.6
受容体（その他）	9	68	77	11.7	30	205	235	12.8
キナーゼ	24	168	192	12.5	38	259	297	12.8
酵素（その他）	74	359	433	17.1	198	942	1,140	17.4
サイトカイン・成長因子	9	86	95	9.5	24	153	177	13.6
イオンチャンネル	8	75	83	9.6	36	236	272	13.2
トランスポーター	12	28	40	30.0	22	106	128	17.2
モダリティ								
抗体	33	186	219	15.1	72	351	423	17.0
バイオ（抗体以外）	68	405	473	14.4	197	933	1,130	17.4
低分子	178	1,530	1,708	10.4	540	3,746	4,286	12.6

Pharmaprojects のデータベースから作成

分析方法

各因子について、2x2のクロス集計表を作成し、オッズ比と95%信頼区間を算出した。

オッズ比が1とは、その因子が開発の成功に影響しないということであり、1より大きければ、その群で開発がより成功しやすいことを意味する。逆に、1より小さければ、その因子が負の影響をおよぼしていると解釈できる。なお、オッズ比の95%信頼区間が1を含まない場合に5%水準で有意に影響があると言える。

分析結果

全開発品目について、オッズ比が有意になったものを述べていく（図1）。

開発の年代では、1997～2003年は、オッズ比が1以上であり、成功しやすい期間であったことが分かる。逆に、2004～2010年と2011～2016年はオッズ比が1以下となり、成功しにくい期間であったと理解される。

企業特性では、グローバル企業とスペシャリティ企業が正の要因となり、バイオテック企業は負の要因となっている。

創出国では、スイスの品目が承認を得やすい。

対象疾患領域では、感染症・寄生虫症、血液・造血器系・免疫機構の障害、および内分泌・代謝疾患が開発の成功に正の影響をおよぼし、新生物、神経系の疾患、呼吸器系の疾患、および皮膚の疾患は負の影響をおよぼしている。

標的分子では、キナーゼ以外の酵素が成功しやすい。

モダリティでは、抗体以外のバイオ製品は成功しやすく、低分子化合物は開発が中止されやすい。

開発の時期により、オッズ比に差が観察されたことから、1997年からの20年間を3つの期間に分け、層別の解析を行った（図2）。

オッズ比の経時的な変化を述べていく。企業特性では、1997～2003年ではグローバル企業とスペシャリティ企業のオッズ比が1以上であり、リージョナル企業とバイオテック企業は1以下であった。バイオテック企業の品目は全期間を通して開

発が中止されやすいが、他の企業特性間では近年では大きな差は認められない。

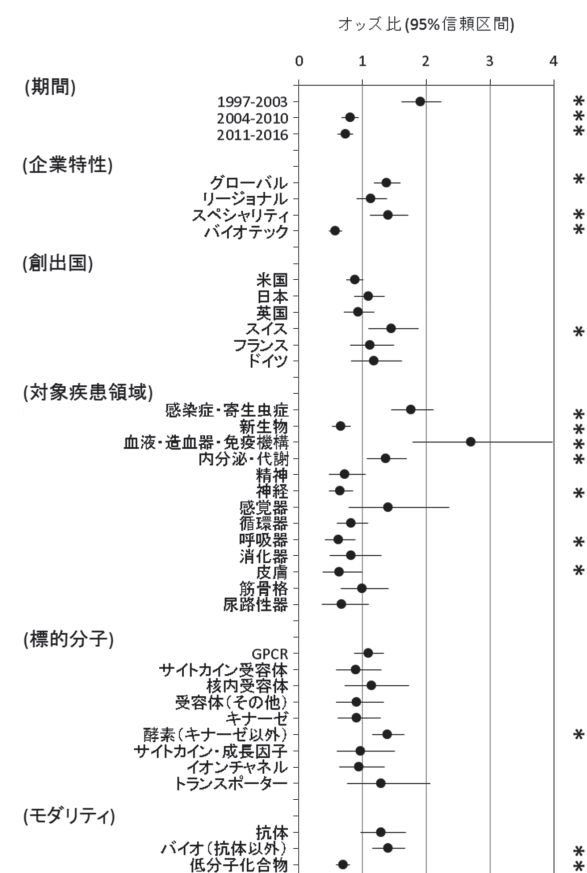
創出国では、日本の品目が1997～2003年に、米国の品目が2004～2010年に、それぞれ開発が中止されやすかった。

対象疾患領域では、いずれの期間においても常に成功しやすい領域は感染症・寄生虫症のみである。新生物は、1997～2003年と2004～2010年は開発が中止されやすい疾患領域であったが、経時的にオッズ比は増加している。血液・造血器の疾患・免疫機構の障害が2004～2010年の期以降大きなオッズ比を示している。

標的分子では、キナーゼ以外の酵素が1997～2003年と2011～2016年に正の要因となっており、トランスポーターも2011～2016年に正の要因になっている。

モダリティでは、低分子化合物がいずれの期間

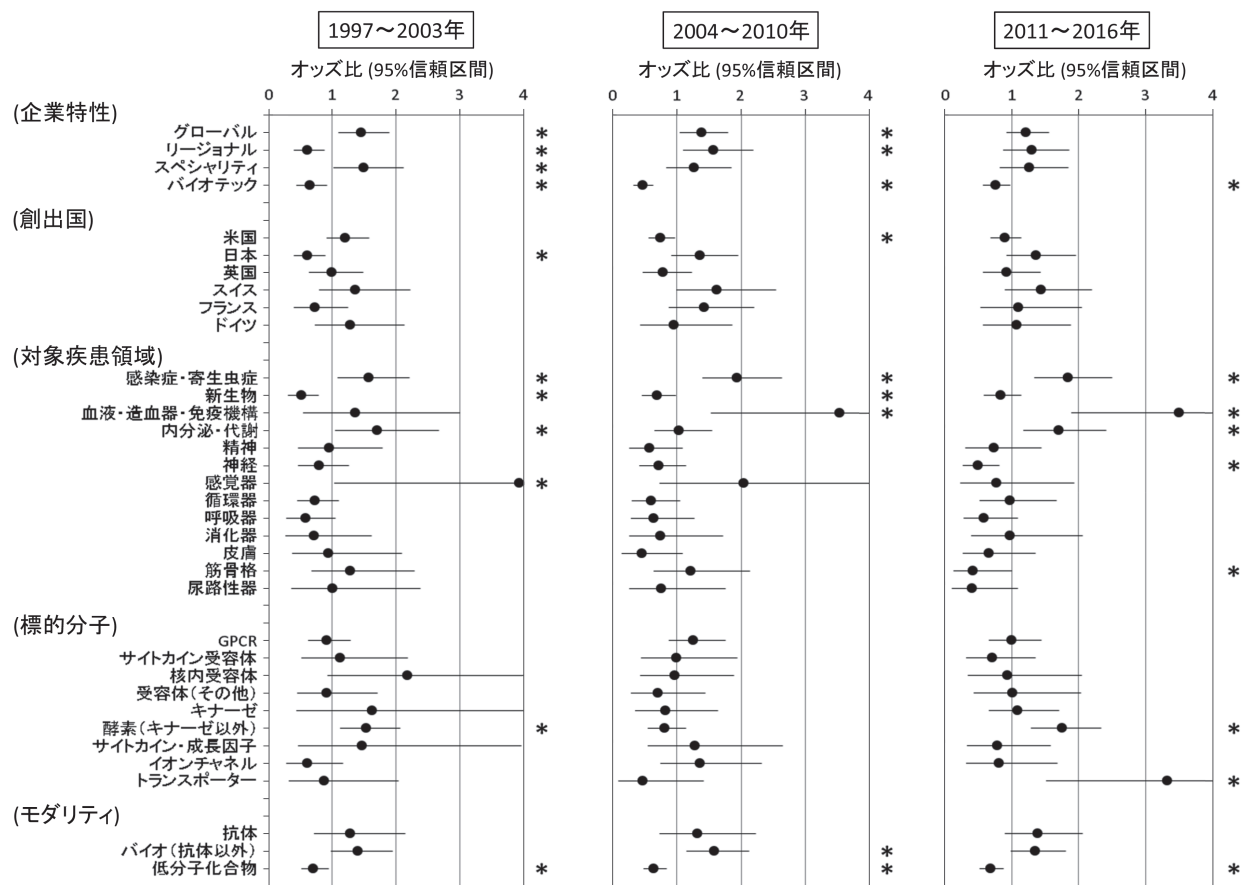
図1 開発の成否に影響する要因



PharmaprojectsとEvaluatePharma®のデータベースから作成

*p<0.05

図2 開発の成否に影響する要因の層別解析



Pharmaprojects と EvaluatePharma® のデータベースから作成

* p<0.05

表4 研究開発費と対象疾患領域の集中度から見た品目数

1997～2003							2004～2010						
		企業数	承認取得	開発中止	合計	承認取得率 (%)			企業数	承認取得	開発中止	合計	承認取得率 (%)
研究開発費	研究開発費						研究開発費						
極めて多い	>2,000	11	115	351	467	24.6	>4,000	10	100	616	716	14.0	
多い	500～2,000	10	48	203	251	19.1	1,000～4,000	12	38	181	219	17.4	
中程度	100～500	21	32	127	158	20.3	200～1,000	21	27	171	198	13.6	
少ない	20～100	11	14	27	41	34.1	30～200	14	11	76	87	12.6	
開発対象疾患の集中度 HHI							HHI						
高い	>3,000	5	9	26	35	25.7	>3,000	16	18	114	132	13.6	
中程度	1,500～3,000	23	53	216	269	19.7	1,500～3,000	22	62	288	350	17.7	
低い	<1,500	16	144	477	621	23.2	<1,500	13	96	630	726	13.2	

2011～2016							全期間（1997～2016）						
		企業数	承認取得	開発中止	合計	承認取得率 (%)			企業数	承認取得	開発中止	合計	承認取得率 (%)
研究開発費	研究開発費						研究開発費						
極めて多い	>5,000	10	85	619	704	12.1	>3,000	10	314	1,575	1,889	16.6	
多い	2,000～5,000	9	45	231	276	16.3	1,000～3,000	10	106	621	727	14.6	
中程度	500～2,000	18	36	145	181	19.9	200～1,000	21	111	453	564	19.7	
少ない	50～500	19	15	107	122	12.3	50～200	17	34	162	196	17.3	
開発対象疾患の集中度 HHI							HHI						
高い	>3,000	19	35	135	170	20.6	>3,000	14	55	195	250	22.0	
中程度	1,500～3,000	19	71	482	553	12.8	1,500～3,000	26	112	531	643	17.4	
低い	<1,500	11	70	461	531	13.2	<1,500	22	416	2,188	2,604	16.0	

研究開発費：年平均値（MM、2016年の米ドル値に換算）

HHI：ハーフィンダール・ハーシュマン指数

Pharmaprojects と EvaluatePharma® のデータベースから作成

においてもオッズ比が有意に1以下となっている。

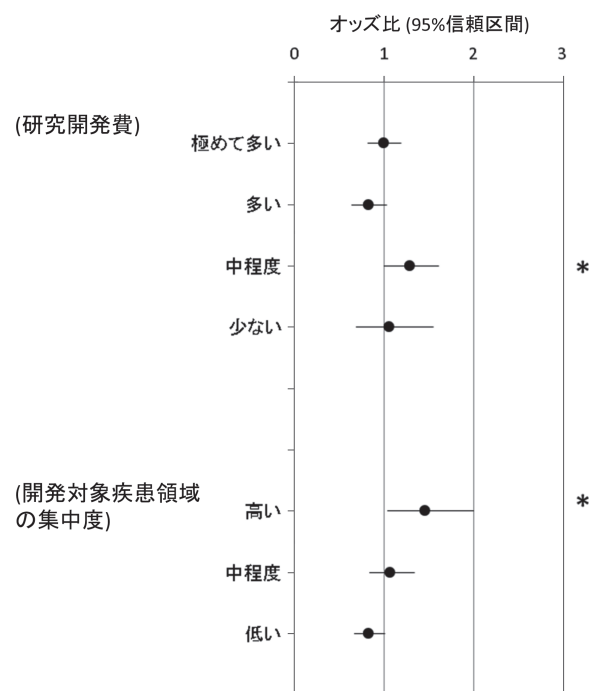
企業の特徴をより詳細に検討するために、1997年以降に10品目以上の開発品目を創出した企業を抽出し（表4）、その品目について解析した。

最近20年間の研究開発費と疾患領域の集中度を因子としてオッズ比を求めた。図3に示すように、研究開発費は年平均で2～10億米ドルの企業が開発の成功に対して正の要因となっている。また、疾患を絞り込んだ企業も正の要因である。

期ごとに層別に解析すると、2011～2016年に有意なオッズ比が認められ、研究開発費が高い企業（年平均で50億米ドル以上）は負の要因となり、中程度である企業（5～20億米ドル）と疾患領域を絞り込んだ企業（HHIが3,000以上）が高いオッズ比を示す（図4）。

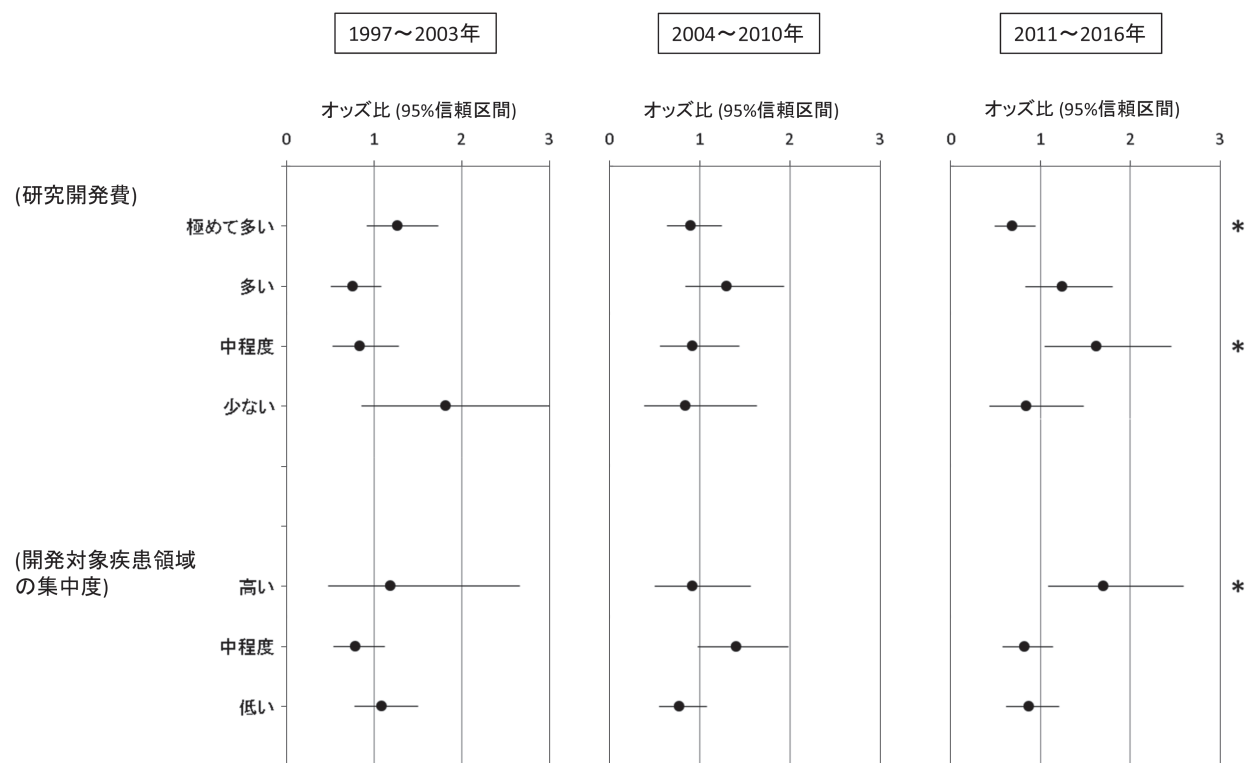
近年の臨床開発品目の特徴の一つとして、バイオテック企業から創出された承認品目数が、グローバル企業と同レベルまで増加していることが

図3 研究開発費と疾患領域集中度から見たオッズ比



PharmaprojectsとEvaluatePharma®のデータベースから作成
*p<0.05

図4 研究開発費と疾患領域集中度から見たオッズ比の経時的変化



PharmaprojectsとEvaluatePharma®のデータベースから作成
*p<0.05

挙げられる。承認品目数のみならず、2011～2016年に開発が終了した品目数では、バイオテック企業が最も多くなっている。このように、バイオテック企業は新薬の創出に重要な役割を演じているが、今回の分析から、全品目を対象とすると、バイオテック企業の品目は開発が中止されやすいことが明らかになった。なお、本稿で用いた‘バイオテック企業’という企業特性は、抗体等のバイオ品のみを扱う企業だけを指すものではなく、‘ベンチャー企業’に近い意味である（1997～2016年

で、バイオテック企業が創出して臨床開発が終了した品目数は、抗体が168件、抗体以外のバイオ品が559件、低分子化合物が1,242件となっている）。

1997年以降に10品目以上の臨床開発品を創出した企業を対象にして、疾患集中度と研究開発費から臨床開発の成否を見ると、研究開発費で中程度でより疾患領域を絞り込んだ企業の品目が成功しやすいことが分かった。この傾向は2011～2016年に見られ、研究開発の効率性の改善を考える上で端緒になるかもしれない。

主な活動状況（2017年3月～2017年6月）

3月	1日	政策研ニュース No.50発行
	29日	医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ No.70発行
4月	28日	医療健康分野のビッグデータ活用研究会 報告書 vol.2 発行
5月	11日	講演 「Recent Trends of Biologicals/Biosimilars in Global and Japanese Market」 医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽宏友 (第2回 日韓医療製品規制に関するシンポジウムにて)
6月	5日	講演 「医療健康分野のビッグデータ活用に向けて ー日本の課題と製薬産業への期待ー」 医薬産業政策研究所 元主任研究員 鈴木 雅 (バイオインダストリー協会 ヘルスケア研究会 第11回 (講演会)にて)

レポート・論文紹介（2017年3月～）

医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ No.70

日本の希少疾病用医薬品の指定要件の現状に関する研究

ー製薬企業に対するアンケート調査にもとづく検討ー

医薬産業政策研究所 主任研究員

洪川勝一

岐阜大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究推進センター 准教授 浅田隆太

2017年3月

医療健康分野のビッグデータ活用研究会 報告書 vol.2

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

2017年4月

医薬品の社会的貢献を考える

医薬産業政策研究所 前所長 奥田 齊

MEDCHEM NEWS 27 (2) 53, 2017年5月

OPIR メンバー 紹介

OPIR に新メンバーが加わりましたので、以下に紹介します。

①名前	②出身大学（大学院）	③所属	④興味のあるテーマ、抱負
〈2017年4月1日より〉		〈2017年4月1日より〉	
① 栗村 眞一朗（主任研究員）		① 橋本 絵里子（主任研究員）	
② 京都大学薬学部薬学科卒、同大学院薬学研究科修士課程修了		② 立教大学法学部法学科卒	
③ 第一三共株式会社		③ ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社	
④ 入社以来一貫して、新薬の臨床開発業務に従事してきました。少子高齢化社会に向け医療費削減の議論等、製薬産業を取り巻く環境は厳しくなっていますが、製薬産業の存在価値、革新的医薬品の重要性等を外部の方々にも理解していただけるよう常に心がけながら、産業調査部門の業務に携わっていきたいと考えています。		④ 営業およびマーケティング、市場分析などコマーシャル関連を中心にキャリアを歩んでまいりました。政策研では高齢化、医療費増大、テクノロジーの進歩などにより、製薬業界が直面している諸課題に対して、長期的・マクロな視点を持ちつつも、「今どうすべきなのか」を追求していきたいと思います。お昼は日本橋ランチの研究に取り組みます。	
〈2017年4月1日より〉		〈2017年4月1日より〉	
① 田村 浩司（主任研究員）		① 廣實 万里子（主任研究員）	
② 東京大学薬学部薬学科卒、同薬学系大学院修士課程修了（生命薬学専攻）		② 早稲田大学理工学部応用化学科卒業、同大学応用生物化学修士課程修了	
③ 田辺三菱製薬株式会社		③ 武田薬品工業株式会社	
④ 環境変化が激しい中、我々製薬産業は「創薬イノベーションを通じて革新的新薬を創出し提供し続ける」レゾン・デートルを再認識しながら、患者・国民をはじめとする各ステークホルダーの理解と支援を今後も受け続けられるよう、医薬品の価値とは？イノベーションとは何ぞや？など、基本に立ち返ってじっくり考えてみたいと思います。14年振りの出戻りは、因果応報？温故知新？		④ 大学院卒業後10年間創薬研究に従事し、アンメットメディカルニーズの高い疾患の新薬創出に携わってきました。医療費の増大が問題視されている昨今において、新薬の価値を正しく評価し、社会、患者さんに認めて頂くことが大切かと感じております。政策研での活動を通じて、薬の価値を客観的に説明できるプラットフォーム研究をしていきたいと考えております。	

日本製薬工業協会
医薬産業政策研究所
OPIR

Office of Pharmaceutical Industry Research

政策研ニュース

2017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