医薬産業政策研究所

政策研ニュース No.52

OPIR Views and Actions

2017年11月

目　次

Opinion

「最適使用推進ガイドライン」に期待する
医薬産業政策研究所　主任研究員　田村　浩司……1

Points of View

研究開発志向型国内製薬企業の事業モデル　－社会的使命を持続的に果たすために－
医薬産業政策研究所　統括研究員　村上　直人……4

Topics

官民の医薬品産業ビジョン　温故知新
医薬産業政策研究所　主任研究員　田村　浩司……13

医療経済評価における生産性損失の取扱い方
医薬産業政策研究所　主任研究員　廣實万里子
東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学　特任准教授　五十嵐　中……20

新薬審査期間の日米欧比較　－2016年承認実績を踏まえた分析－
医薬産業政策研究所　主任研究員　粟村眞一朗……26

患者レジストリを中心としたReal World Dataの活用　－臨床試験の効率化から、その先へ－
『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……31

指定難病の臨床試験に用いられる医薬品のモダリティ分析
医薬産業政策研究所　主任研究員　戸邊　雅則
主任研究員　赤羽　宏友
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……37

バイオ医薬品によるアンメット・メディカル・ニーズへの取り組み
医薬産業政策研究所　主任研究員　赤羽　宏友……43

目で見る製薬産業

世界売上上位医薬品の創出企業の国籍　－2016年の動向－
医薬産業政策研究所　主任研究員　佐藤　一平……51

アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発・承認状況　－2017年の動向－
医薬産業政策研究所　主任研究員　橋本絵里子……55

新規創薬標的分子の数の推移
医薬産業政策研究所　首席研究員　西角　文夫……61

政策研だより

主な活動状況（2017年７月～2017年10月）、レポート・論文紹介（2017年７月～）……68

「最適使用推進ガイドライン」に期待する

医薬産業政策研究所　主任研究員　田村浩司

９月15日、厚生労働省の医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長および保険局医療課長の２課長通知として「最適使用推進ガイドラインの取扱いについて」が発出された。最適使用推進ガイドライン（以下、当 GL）は、薬価制度改革に関する検討のなかに位置づけられたもので（中央社会保険医療協議会総会、平成28年７月27日開催）、これまでの試行的取り扱いから今回正式なものとして位置づけられたものである。その内容は、試行的取扱い段階と基本的に同様と考えられる。以下では通知本文の構成に沿って当 GL の要点を改めて確認するとともに、実臨床における新薬の真の最適使用推進に向けて、考察したい。なお、以下では『』の部分は通知本文からの引用（一部抜粋、修正）である。

ガイドラインの趣旨等

『革新的な新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、まずは、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対し、副作用が発現した際に必要な対応を迅速にとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。このため、新規作用機序を有する革新的な医薬品については、最新の科学的見地に基づく最適な使用を推進する観点から、製造販売承認又は製造販売承認事項一部変更承認に係る審査と並行してガイドラインを作成し、当該医薬品の使用に係る患者及び医療機関等の要件、考え方及び留意事項を示すこととする。』

これまでは、薬事承認から原則60日後（遅くとも90日後）までに薬価基準収載され、保険適用により医療現場で広く使用されてきた。その際、薬事承認時の承認条件や添付文書、医薬品リスク管理計画（RMP）、関係学会等からの医薬品の適正使用に関するお知らせ、製薬企業が医療機関向けに発信している医薬品の適正使用等に関するお知らせなど、各側からさまざまなツール・媒体を通じて当該新薬の適正使用に向けての考え方が示されてきたが、基本的には医師の裁量による処方（使用）が尊重されたこともあり、結果的に適正使用の考え方と実際の薬剤使用で異なる場合があった可能性がある。当 GL ではこれまでの対応をより厳格化するべく、「当該医薬品の使用に係る患者及び医療機関等の要件、考え方及び留意事項」を示すこととされた。また、当 GL が策定された医薬品については平成28年11月16日中医協総会において、当 GL の内容を踏まえた保険適用上の留意事項を通知することとされた[1)]。これまでに発出された関連通知では、当 GL で示された上記の要件に合致する旨、診療報酬明細書の摘要欄に記入することが求められており、保険適用（償還）手続

1）留意事項通知では当該 GL を参考に、最適使用推進 GL の実効性確保、経済性・医薬品の特性を踏まえた保険適用の在り方、実臨床における医師の判断に係る観点から必要な修正等を行い、医療保険制度上必要な事項を具体的に記載することとされた。
（中医協総会 平成28年11月16日「最適使用推進 GL の医療保険制度上の取扱いについて」）

きを通じて適正使用の厳格化が図られている。

当GLに関して日薬連は、高額な薬剤への対応に関する業界意見陳述（中医協薬価専門部会、平成28年９月14日開催）において、「革新的新薬の最適使用推進ガイドラインが策定されることに異論はないものの、薬価に係る緊急的な対応の必要性については、当GL策定の効果を確認した上で判断されるべきである。」との主張を行った。

当GL作成の趣旨等で記されている内容は、科学的な観点からは当然のものと言うことができる。一方で薬価を含む診療報酬上の取扱いについては、当GLの下での実臨床での対応と、その結果としての保険償還の適正化の推移を追跡検証した上での、慎重な対応が必要と考える。

対象医薬品の選定の考え方

『対象医薬品は、「ガイドライン作成の趣旨等」を踏まえつつ、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、有効性・安全性等の観点から、投与が適切と考えられる患者の要件及び当該医薬品を使用する上で必要な医療機関の要件等を定めることが適切であると考えられる医薬品である。

対象疾患において使用可能な既存の医薬品と異なる作用機序を有する医薬品については、当該医薬品の投与対象となる患者数が非常に多く、多施設で使用される可能性が高いと考えられる医薬品を対象医薬品として選定する。その際、以下に掲げる点に該当するかどうかを総合的に勘案して判断するものとする。

⑴　薬理作用が既存の医薬品と比較して大きく異なる

⑵　安全性のプロファイルが既存の医薬品と比較して大きく異なり使用の上で特別な注意が必要

⑶　既存の医薬品と比較した有効性が著しく高い

⑷　既存の医薬品と比較した臨床的位置づけが異なり、より広い患者に使用される可能性が高い

⑸　他の疾患を対象とした開発（効能又は効果の追加）等による使用患者の拡大の可能性』

『特定の遺伝性疾患にのみ用いられる等、投与対象となる患者が明確に特定される疾患を対象とする医薬品であって患者数が少ないと見込まれる医薬品については、当該医薬品が使用される医療機関が限定的であり、ガイドラインにより患者や医療機関の要件等を示す意義が乏しいと考えられるため、対象医薬品とはしない。』

対象医薬品の選定ポイントのうち、⑴から⑶については医学薬学的観点、⑷と⑸については使用患者数拡大に関する観点といえる。⑴から⑶については製薬企業自らが該当性を明確に判断できると考えられるが、⑷と⑸については対象選定時期と開発進捗状況等との時期的関係等によっては判断が難しいこともあるかもしれない。

通知では当GLの対象となる医薬品への該当性について、申請に先立ち厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に相談することとされている。通知の別紙に相談申込書の様式が添付されているが、「対象疾患の概要」欄に記入する事項のうち、特に「想定する臨床的位置づけ（対象疾患における既存の治療薬の概要を説明したうえで、それらとの比較を行うこと）」「今後の開発計画（効能又は効果や用法及び用量の追加に関する将来的な計画について記載すること）」については、GL対象の該当性判断のキモであることは理解するものの、相談時点で“具体的かつ簡潔に”記入することは難しいかもしれない。

参考情報の提出

『対象医薬品の承認申請者は、依頼通知に記載された期限までに参考情報を依頼通知に記載の提出先に提出することとする。また、参考情報には次の内容を含めること。なお、作成にあたっては、既存のガイドラインを参考とすること。

１）対象医薬品の名称、一般名、効能又は効果、用法及び用量、対象医薬品と関連の深い学会名（複数記載可）並びに申請に係る担当者の連絡先

２）対象医薬品の特徴と作用機序

３）臨床成績

４）対象医薬品を使用する上で必要な医療機関

の要件

5）対象医薬品の投与が適切と考えられる患者

6）対象医薬品の投与に際して留意すべき事項』

1）から6）で、関連の深い学会名、医療機関の要件、投与が適切と考えられる患者などが、当GLに特徴的な部分と考えられる。革新的な新規作用機序により、これまでなかった新規の適応症を治療する新薬の場合、対象疾患等によっては適切な医学系学会が存在しない、あるいは特定できないこともあるかもしれない。また、医療機関の要件のうち、特に医師の専門性や経験など対人部分（ソフト面）の記載内容については、今後事例を蓄積するなかで定まってくるかもしれない。いずれにせよ、開発企業は適応疾患の専門学会や専門医と、早期からGL策定についても意識した綿密な連携が必要になるだろう。開発後期には企業ではさまざまな工程が並行かつ互いに影響しながら進められていく。このプロセスにGL対応がさらに加わることになるため、開発企業のプロジェクトマネジメントはさらに困難さや煩雑さを増すことになる。

ガイドライン案の検討

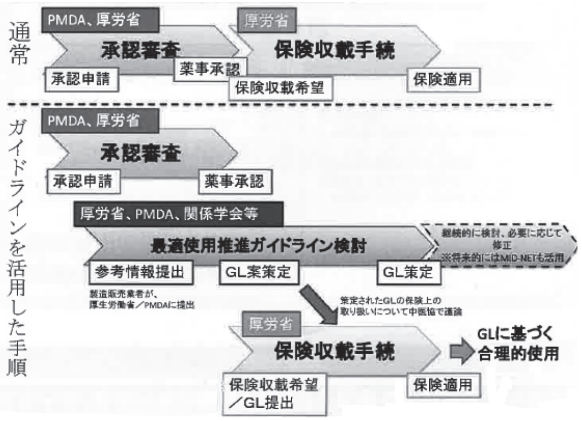
『対象医薬品については、GL作成の趣旨を踏まえ、医薬品審査管理課より関連学会等及びPMDAに対して、科学的観点及び臨床的観点から、参考情報を参考にガイドライン案を検討するよう依頼する。関連学会等に対しては、専門家の推薦を依頼し、推薦された専門家が検討に参加することとする。なお、専門家の利益相反については、薬事・食品衛生審議会規程に準じて参加の可否を判断する。』

関連学会からは対象疾患や当該新薬に詳しい専門家が検討に参加することとされているが、新規性が高い新薬の場合、開発企業と関連学会が開発時に密な連携を取っていることが予想される。したがって薬事・食品衛生審議会と同様に、あるいはそれ以上に、GL作成において利益相反の対象となる学会関係者が多いと考えらえる。この部分の対応がどうなるのか、運用上難しい場合が出てくる可能性が考えられるが、承認審査や保険収載手続の遅延につながらないような対応を望みたい。

おわりに

当GLには、当該医薬品の上市（または効能追加）後“有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間”、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に使用を厳密に制限することで、診療的にも経済的にも“最適使用推進”が図られることになる。そのため、使用可能な医療機関が制限されることになるが、これが当該新薬を必要とする患者のアクセスを不適切に阻害することになってはならない。そのために、対象医療機関や医師の必要要件等の設定には“当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される”患者や患者団体などの要望を考慮する必要もあるのではないか。また、医師の専門性向上や認定等については、今後も各学会における取り組みや、日本専門医機構による専門医制度との連携など、医師のプロフェッショナルオートノミーに期待したい。GCP Renovationの動きのなか、また日本では条件付き早期承認制度が検討されるなか、市販後、いわゆる育薬フェーズの重要性が一層高まると考えられる。製薬企業としても、当GLを育薬のための基本ツールと位置づけ、その上手な活用を通じて当該新薬を必要とする患者さんに適切に使用していただくための取り組みを積極的に進めていくことを望みたい。

図：最適使用ガイドラインを活用した手順



出所：医薬品審査管理課資料

研究開発志向型国内製薬企業の事業モデル
－社会的使命を持続的に果たすために－

医薬産業政策研究所　統括研究員　村上直人

医薬品企業は、国民の命と健康を守る医療に必要な医薬品を安定的に供給する責任を果たすと共に、新規医薬品の創出を目指して、研究開発活動を続けている。

その中でも、絶えることのないアンメット・メディカル・ニーズに応えることのできる、真の医療の質の向上に貢献する医療用新規医薬品（新薬）の創出を目指す国内の研究開発志向型製薬企業においては、研究開発に10年以上の時間と数百億から数千億円規模の費用が必要なこと、また成功確率も低いことから、研究開発の中止リスクに耐えられるだけの資本力[1]と資金力が必要となる。

総務省「科学技術研究調査報告」（2015年度）によると、医薬品製造業の売上高に対する研究開発費率は11.9％と、製造業の平均値4.3％を大きく上回っている[2]。その中でも特に、研究開発志向型製薬企業の中心的な位置を占める日本製薬工業協会（製薬協）会員会社においては、グローバルレベルの新薬創出競争力を維持するために対売上高比約26％（2015年度、東証１部上場19社平均）と更に高い研究開発費支出を行なっている。これは、営業利益率約15％（同上）を大幅に超えており[3]、社会的使命を果たすため、如何に大きな研究開発資源の投入が重要であるかということを如実に示している。

このように研究開発活動に対して多大な資源投入を必要とする医薬品産業の事業モデルは、その他の産業と比較してどのような特徴があるのか、その点を明らかにすべく、財務データを中心に調査し、他の産業との比較等の分析を行なった。

調査方法

医薬品産業と比較をする目的で、2016年度本決算において研究開発費が大きかった企業上位100社[4]中、医薬品産業と同様に２社以上が分類される各種産業のうち、製造業15業種を、研究開発に注力している研究開発志向型産業として選択した[5]。これら15業種とそれぞれに分類される主な企業は、表１に示した通りである。

比較、分析に供する各産業の諸財務指標（2008年～2015年）は、産業別財務データハンドブック（株式会社日本政策投資銀行）より引用した。各産業の財務指標は、対象となるすべての企業の平均値であるが、調査年によって対象会社数が数社変動している産業がある。尚、諸財務指標を産業間で比較する場合には、産業毎にその事業規模が異なり、金額ベースでは適正な検討が行えないことから、例えば、売上高研究開発費率など、比率の

１）厚生労働省、医薬品産業強化総合戦略～グローバル展開を見据えた創薬～　P.23－24（平成27年９月４日）
http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10807000-Iseikyoku-Keizaika/0000096426.pdf（参照：2017/10/04）
２）日本製薬工業協会　DATABOOK　2017、日本の産業別研究費の対売上高比率
http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/databook/2017/table.php?page=p40（参照：2017/10/03）
３）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）
４）東洋経済オンライン、研究開発費の大きい「トップ300社」はこれだ（2017年４月７日）　http://toyokeizai.net/articles/-/166463（参照：2017/10/03）
５）各産業の分類と名称は、産業別財務データハンドブック2016（株式会社日本政策投資銀行）に従った。

表１　研究開発志向型産業15業種（五十音順、医薬品産業を除く）

業種	主な企業
化合繊	東レ、帝人
計器	アドバンテスト、横河電機
光学機器	オリンパス、ニコン
高炉	新日鐵住金、神戸製鋼所
コンピュータ・電機	日立製作所、富士通
産業用電気機器	オムロン、日本電産
自動車	トヨタ自動車、ホンダ
自動車部品	デンソー、アイシン精機
事務用機械器具	キャノン、リコー
総合化学	住友化学、旭化成
造船重機	三菱重工、川崎重工業
電子機器部品	ルネサスエレクトロニクス、TDK
プラスチック製品	積水化学工業、日立化成
民生用電気機器	ソニー、パナソニック
有機化学工業製品	信越化学工業、カネカ

値をもって行った。

その他、産業連関表（延長表）基本分類（経済産業省）、決算短信、有価証券報告書などからも引用しており、引用資料については本文、図表、脚注等に明示した。

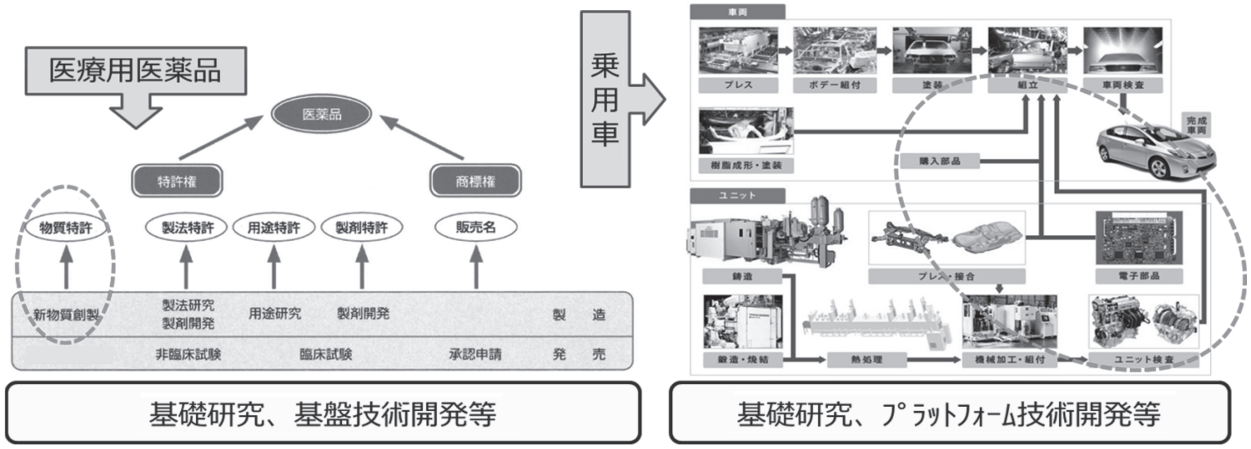
製造業としての医薬品産業の事業モデルの特殊性

表１に示す研究開発志向型の15業種は、主に素材系製品を製造販売する５業種（化合繊、高炉、総合化学、プラスチック製品、有機化学工業製品）とそれ以外の機械・器具等を製造販売する10業種に大別できる。

３分の２にあたる機械・器具等を製造販売する業種（以下、機器等製販産業と略す）では、図１の乗用車の例に示す通り、最終製品が多種多様な技術により生み出され、かつ多数の部品等、言い換えれば要素技術によって構成されており、これは、パソコン、複写機、ビデオカメラ、あるいはテレビなどの電化製品でも同様である。一方、研究開発志向型の医薬品産業では、多くの場合、化学合成技術や培養技術によって生み出された単一の物質が、病気の治療に供される医薬品の主成分となっており、乗用車などとは対照的に一つあるいはごく限られた要素技術によって構成されている。

この違いを事業の競争力の源泉のひとつとして重要な特許という視点で見ると更に興味深い。即ち、長澤が述べているように[6]、自動車産業を含む機器等製販産業の事業モデルでは、利用する

図１　製品を構成する要素技術の比較（医療用医薬品と乗用車）



出所：日本製薬工業協会　てきすとぶっく　2014－2015、トヨタ自動車75年史
https://www.toyota.co.jp/jpn/company/history/75years/data/automotive_business/production/production_engineering/prize_receiving/index.html

6）医薬産業政策研究所、「製薬産業の国際競争力と創薬環境としての税制　－高付加価値経済への構造転換に国内製薬産業が貢献するために－」、リサーチペーパー・シリーズ No.52（2012年３月）

様々な要素技術について、全てではないがそれぞれが特許によって保護されており、１製品当たり多い場合には数千の特許が存在するともいわれる。これに対して医薬品産業の事業モデルでは、新規に創製し、開発した医薬品の主成分としての１物質の化学構造や機能に関するひとつあるいはごく限られた特許に依存している。

この違いから、医薬品産業では、製品の研究開発、製造販売に必要な限られた要素技術と関連する知識、ノウハウ等の外部流出を極力避け、製品関連特許を可能な限り１社単独で保有するために、自社内で研究開発を完結する傾向が強いのに対し、機器等製販産業では、必要な要素技術が膨大なため、１社単独ですべてをカバーすることは現実的ではなく、他社との分業や技術提携を行なうことが基本であると読み取れる。つまり、製品を構成する要素技術を獲得するために必要な研究開発あるいは技術開発の戦略的アプローチという点で、双方の事業モデルが明らかに異なっているといえる。

この研究開発あるいは技術開発の戦略的アプローチの違いから、競争優位性を保ち、企業の経営維持と成長に必要な原資を安定的に獲得し続けるため、医薬品産業では機器等製販産業と比較して、単独社で研究開発投資とそのリスクを負担する必要性が高いはずであると考えた。これを確認するために、医薬品産業と機器等製販産業における、主要製品が開発、生産されるために必要な原材料等の投入資源要素の割合を比較した。

表２　医薬品産業と機器等製販産業における主要製品生産に投入される資源割合

取引製品	企業内研究開発の内生部門合計構成比率	内生部門第１位要素と比率	
医薬品	30.2%	企業内研究開発	30.2%
パソコン	10.3%	液晶パネル	17.7%
複写機	10.1%	集積回路	18.1%
乗用車	5.4%	自動車部品	44.7%
TV/ラジオ	4.6%	液晶パネル	32.1%
（参考）粗鋼（電炉）	1.2%	フェロアロイ	28.7%

出所：平成26年度　産業連関表（延長表）基本分類；平成23年（2011年）基準

表２に示すように、医薬品では、企業内研究開発（定義を最終ページに掲載）の占める割合が約30％と他製品に比べると突出して高く、また、他の各製品においては、第１位の資源要素を他の産業部門より調達している。このことから、医薬品産業では、単独で研究開発投資とそのリスクを負担することを経営戦略上選択することが優先され、分業や技術提携が欠かせない機器等製販産業と比べて特徴的な事業モデルであることが強く示唆された。

医薬品産業における研究開発投資リスク

冒頭で述べたように、新薬の研究開発を成功させ、売上収益を上げるためには、研究開発に長期にわたる時間と多大な費用を投入しなければならず、その上、研究開発の最終ステップといえる臨床試験段階に移行できても、その後臨床試験に成功して製品化に至る確率はおおよそ10％に過ぎない[7]。即ち、複数の開発プロジェクトに対して何年間も投入し続けてきた資源のかなりの部分が期待に反して無駄に費やされてしまい、新薬として承認を受け、上市された数少ない製品によって先行投資の回収と将来に向けて投入すべき投資の原資を獲得する必要がある。

新薬では、その特許期間あるいは再審査期間中[8]、同じ化学構造の物質を主成分とする競合品、所謂後発医薬品の市場参入を防ぐことが可能で、その間に十分な収益を上げることに期待がかかるが、同じ効能効果を有する競合製品とのシェア争いがある上、研究開発段階での製品評価では検出が困難な思いがけない重篤副作用の発現など、当初想定した収益を上げることの障害となるリスクを排除することは困難である。

医薬品産業では、このように研究開発投資から

７）David W. Thomas（Biomed tracker, Informa）et al; Clinical Development Success Rates 2006－2015, Bio Industry Analysis, June 2016

８）より詳細には、国内では、新薬承認後、特許期間満了までの期間あるいは、８年間の再審査期間のいずれか長い期間が後発品の市場算入排他期間となる。尚、希少疾患用医薬品などでは再審査期間が異なる。

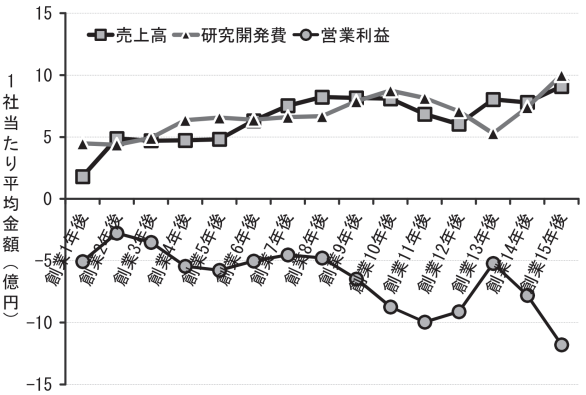
確実に収益化を図ることは必ずしも容易ではないことが想定されるが、既に事業として安定的に経営されている製薬会社、例えば製薬協会員会社を例として、このことを確認することは困難である。そこで、既上場の医薬系バイオベンチャー企業29社の業績の年次推移について調査をし、その点の検討を試みた。

既上場企業とは言え、バイオベンチャー各社が開示するデータ、特に上場前のデータの種類や量は限定的なことから、今回は、相対的に欠損値が少なくデータ収集可能な売上高、営業利益、研究開発費を用い、1999年から2016年までに上場が確認できた29社の平均値の推移を創業後１年目より15年目まで検討した。まだ起業後間もない会社も少なからずあるため、創業後10年を過ぎると欠損値が増え、15年後のデータ入手可能会社数は半数となっている。

医薬系バイオベンチャーの起業の前提として、投資家が投資の価値ありと判断する将来有望な事業のコアとなり得る研究シーズ、創薬関連基盤技術等の評価がなされていると考えるのが一般的である。その際、事業の基盤となるコア技術が創業後どのくらいの期間経過後に収益化が期待できるかの見通しも重要な点である。該当するコア技術のタイプによってその見通しは異なるが、10年は一つの目安となる期間と考えられよう。

図２で示すように、医薬系バイオベンチャー企業では、創業以来10年経過後であっても１年間に投下する研究開発費に匹敵するレベルの売上高を上げることさえも容易ではないことが明らかである。そして、大幅な営業利益損が続いている。29社中創業後10年経過後までに決算データで一度も営業利益の黒字化を確認できなかった会社は14社あった。医薬品事業に必要なインフラが完備していない若い企業故に、製品化に向けた研究開発以外への投資という点を考慮する必要はあるが、特に研究開発志向型の医薬品事業モデルでは、有望との評価を受けたはずの研究開発成果に基づいて収益化することの難しさを窺い知ることが出来る。

図２　医薬系バイオベンチャー企業の業績推移



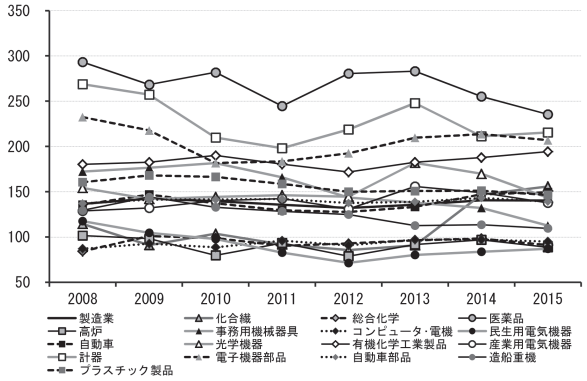
出所：決算短信、有価証券報告書等（SPEEDA　㈱UZA-BASE）

研究開発志向型産業に望まれる経営安定性

企業にとって顧客の新たなニーズに対応する新製品、新サービスの提供は事業継続と成長にとって不可欠であるが、特に研究開発志向型の企業にあっては、研究開発を通じてその実現を果たすことから、研究開発活動が事業継続と成長のエンジンであり、研究開発投資はエンジンを駆動するための燃料に例えることが出来る。燃料とは人的および金銭的資源であり、わけても流動性の高い資金とそれを調達できる力は、機動的な経営を行う上で重要であり、その枯渇は企業の競争力と成長力を削ぎ、その回復が遅れると、企業の存続そのものが困難となる。

一般論として、研究開発に対して積極的に先行投資を行なう事業モデルの下では、常に投資の回収リスクがあり、そのリスクの程度は、製品化に至る研究開発段階における失敗リスクの大小に依存する。今まで述べてきたように、研究開発志向型の医薬品産業にあっては、失敗リスクが高いうえに、それを単独１社で負わざるを得ない事業モデル特殊性がある。更に、医薬品の安定供給責任という社会的使命を負っており、そこには上述したように不幸な未知の重篤副作用発現等による予想外の賠償対応を要する場合があり、特に海外では一千億円を超える高額なキャッシュアウトリスクも含まれることから、研究開発志向型のその他の産業に比べて、より堅牢な経営安定性を維持することが必要といえる。このため、金利を生まな

図３　研究開発志向型製造業16業種の流動比率推移



出所：産業別財務データハンドブック2010－2016（株式会社日本政策投資銀行）

いにもかかわらず流動性が高い金融資産をあえてより多く保有することになると考えられる。そこで、企業の経営安定性を財務的に測る安全性指標の中で流動性の高い資産に着目し、流動比率[9]について医薬品産業および表１に示した研究開発志向型産業の計16業種の状況を調査した。

図３に世界的な金融危機の引き金となった所謂リーマンショックが起こった2008年度以降８年間の流動比率の推移をみると、直近２，３年では業種により若干の変動がみられているものの、概ね安定的に推移していることが見て取れる。将来に向けた資源投入と経営安定性の財務的バランスをどのように維持してゆくかという点については、個別企業の経営戦略に依存する面が大きいと考えられるが、業種別に見た場合には、業種特有の傾向が表れることを期待し、研究開発への資源投下と企業安定性維持という視点より、研究開発費率と流動比率の関係を分析し、検討した。

まず、医薬品産業以外の研究開発志向型産業全15業種の売上高に対する研究開発費率と流動比率（いずれも2008年度から2015年度までの各年度における業種平均値）の関係を散布図により検討したところ、決定係数（R^2、Ｒは相関係数）は0.177で、双方に強い相関は認められなかった（データ非開示）。

筆者は政策研ニュース No.48において医薬品産業で2008年度以降持続的に研究開発費率が営業利益率を超えている事実を示し、グローバルに展開している売上高上位企業を中心に医薬品産業が非常に積極的に研究開発活動を行なっていることを明らかにした[3]。そこで、これら15業種について、2008年度から2015年度の間、医薬品産業と同様に継続的に研究開発費率が営業利益率よりも高い業種グループ（RD グループ、７業種）とそれ以外の業種グループ（PDグループ、８業種）に分け[10]、これら２つのグループについて、研究開発費率と流動比率の関係を散布図により示し、比較した。

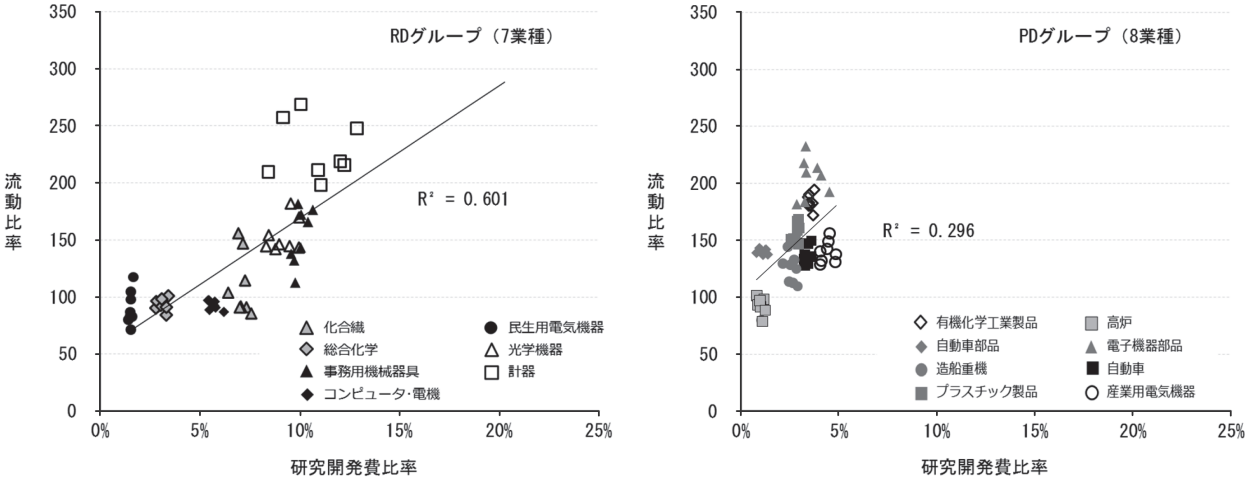
その結果、図４に示すように、それぞれのグループで研究開発費率と流動比率の間に正の相関があることが窺われたが、特に研究開発への資源投下をより積極的に行う RD グループでは、R^2が0.601と PD グループ（R^2＝0.296）と比較してより強い正の相関関係のあることが示唆された。即ち、積極的に研究開発への資源投下を行う研究開発志向がより強い業種では、堅牢な財務体質を示す指標のひとつである流動比率をより高める傾向が明らかに窺える。

研究開発志向型製造業の代表格ともいえるこれら15業種の売上高に対する研究開発費率は、図４に示すように、PDグループでは0.8％～4.9％、RDグループでは1.4％から12.9％の範囲であった。医薬品産業は、営業利益率と研究開発費率の実績から RD グループに分類されるが、その研究開発費率は同グループの７業種に比べて突出して高く、今回調査した８年間では、19.5％～20.3％の範囲にあった（図５）。そして、RDグループ７業種に医薬品産業を加えて研究開発費率と流動比率の関係

9）流動比率は、流動資産（現金預金、営業債権、有価証券等）／流動負債（支払手形、買掛金、短期借入金等）X　100で求められる。

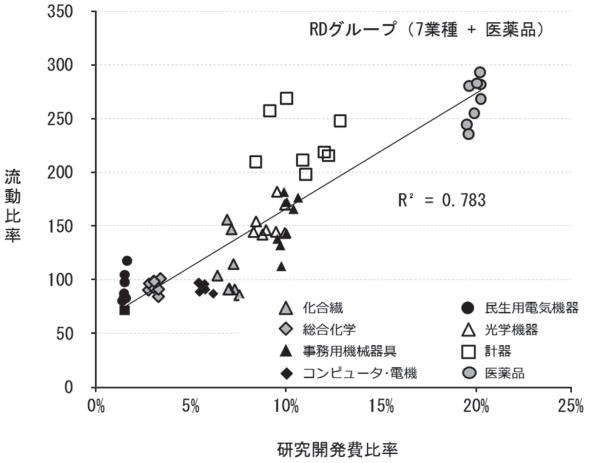
10）RD（R & D Dominant）グループ：化合繊、総合化学、事務用機械器具、コンピュータ・電機、民生用電気機器、光学機器、計器
PD（Profit Dominant）グループ：有機化学工業製品、自動車部品、造船重機、プラスチック製品、高炉、電子機器部品、自動車、産業用電気機器
尚、RD グループ７業種中の１業種は、８年間のうち、１年のみ営業利益率が研究開発費率よりも高かった。

図４　研究開発費率と流動比率の関係：RD グループと PD グループの比較



出所：産業別財務データハンドブック2010－2016（株式会社日本政策投資銀行）

図５　研究開発費率と流動比率の関係：医薬品産業を加えた RD グループ



出所：産業別財務データハンドブック2010－2016（株式会社日本政策投資銀行）

を改めて散布図で分析すると、図５で明らかなように、７業種の場合に比べてより強い研究開発費率と流動比率間の正の相関関係が認められ、R^2は0.783であった。

特に投資回収に失敗するリスクがより高いなかで積極的に研究開発投資を行なう産業では、研究開発費率で示される資源投下の大きさに応じて流動比率を適正に保ち、企業の存続を通じて国民生活の安定を図り、その産業が負っている社会的使命を確実に実現する義務を果たすことが必要である蓋然性が示された。今まで述べてきたように、特に、医薬品産業ではその事業モデルの特殊性と医薬品の安定供給責任の点から、日本を代表する研究開発志向型のその他15産業と比較して、かなり高いレベルの流動比率を維持することが必要となる。

研究開発志向型産業が社会的使命を果たすために

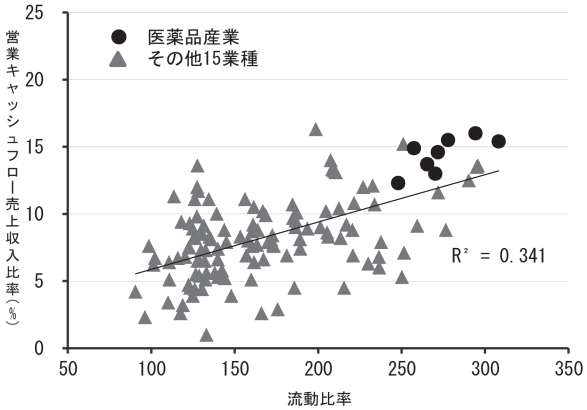
研究開発志向型産業に属する各企業が、その安定的な経営と企業成長を実現し、社会的使命を果たすために、そのエンジンである研究開発活動に対して積極的かつ継続的な資源投下を行なっているが、その指標となる売上高に対する研究開発費率をより高く維持するにしたがって、研究開発成果の製品化の失敗に伴う投下資源の収益化、回収不能リスクが高まることから、より堅牢な経営安定性を担保することが求められ、そのリスクヘッジ策の結果のひとつとして、流動比率が高いレベルで持続的に維持されている点を指摘した。取るべきリスクヘッジ策としては、多様な観点からの選択肢があるが、高い流動比率を維持するという点では、流動比率の二つの構成要素、即ち、短期的に現金支払いを要する債務である流動負債（支払手形、買掛金、短期借入金等）を継続的に抑え、短期に現金化が出来る流動資産（現金預金、営業債権、有価証券等）を高額に維持することである。そのためには、キャッシュフロー、特に営業キャッシュフローをできるだけ高いプラスレベルで維持する必要があると考えられる。そこで、営業キ

ャッシュフローと流動比率との関係を営業キャッシュフロー・売上収入比率を用いて検討した[11]。

営業キャッシュフロー・売上収入比率は、売上高より物品税等を差し引いた額に対する営業キャッシュフロー額の比率で、売上に対しどれだけ効率的にキャッシュを生み出しているかを示す指標である営業キャッシュフローマージンとほぼ同義である。営業利益率が会計方針により影響を受けるのに対して、営業キャッシュフローマージンは実際の現金収支に基づいており、経営安定性という視点からより厳しい評価指標であり、その多寡が投資余力あるいは借入余力の目安ともなる。今回の検討対象とした研究開発志向型全16業種について、営業キャッシュフロー・売上収入比率と流動比率の2008年度から1015年度までの各業種の各年度平均値を散布図で示し、両者の関係を検討した。

図６に示すように、営業キャッシュフロー・売上収入比率と流動比率との間には、強くはないが正の相関があり（$R^2=0.341$）、営業キャッシュフローを高めることが流動比率を高く維持することに繋がっていることが窺われた。即ち、研究開発志向型産業においては、研究開発の積極的推進に伴うあらゆるリスクに対応するために、営業収益の拡大と効率的にキャッシュを獲得する経営努力を行い、安定した企業経営を実現し、期待される社会的使命を果たしていることが示唆された。

図６　営業キャッシュフローと流動比率



出所：産業別財務データハンドブック2010－2016（株式会社日本政策投資銀行）

今回検討した日本を代表する研究開発志向型15業種との比較で、医薬品産業が最も高いレベルの営業キャッシュフロー・売上収入比率を達成していることが明らかとなった。これは、研究開発活動に対して特に高い資源投下を行なっている医薬品産業が、前述したようにその特殊な事業モデルにより高リスクにさらされているため、また安定的な医薬品の供給責任を実現すべく、より堅牢な経営安定性確保に向けて高い流動比率を持続するために必要な高収益性の維持等、キャッシュ獲得に向けた経営努力の結果と考えてよく、国民に医薬品を安定的に供給し、更に求められる新薬を開発し続けるために、今後も持続させてゆかなければならない。

国内医薬品産業における高収益性

菅原らは、会計的利潤率および経済的利潤率という指標により、日本の医薬品産業と他の製造業種との比較を行い、こういった指標を用いて業界平均の値で評価することに課題を示しながらも、日本の医薬品産業の相対的な利潤率の高さについて報告している[12]。この報告に限らず、従来から医薬品産業の利益率の高さは知られているところであるが、近年の国民皆保険制度の維持に向けた課題である医療費抑制の中心テーマの一つとなっている適正な薬剤費の在り方の議論と関連付けて、改めて関心を呼んでいる。

また、菅原らは、日本の医薬品産業のその他の産業に対する相対的に高い利潤率について、米国主要医薬品企業の利潤率との比較を行い、米国の利潤率が日本の約２倍であることを示し、国内製薬産業の研究開発におけるリスクテイクに限界が生じる懸念について触れている。日米欧各地域の主要製薬企業各８社の営業利益率と研究開発費率

11）産業別財務データハンドブック2010－2016（株式会社日本政策投資銀行）における連結決算ベースのデータに基づく検討。

12）医薬産業政策研究所、「日本製薬企業における経済的利潤率の測定　－国内他産業、米国製薬産業、米国他産業との比較－」、リサーチペーパー・シリーズ No.12（2003年６月）

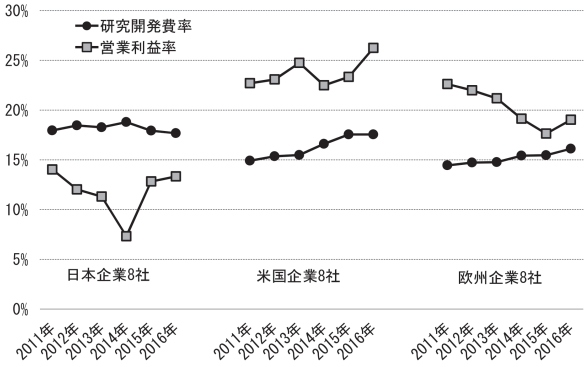
（いずれも平均値）の2011年度より2016年度までの推移を比較した医薬産業政策研究所の調査では、欧米企業に比べて日本の製薬企業の研究開発費率は当初５ポイントほど高かったが、欧米企業の率が徐々に上昇してきた結果、概ね同レベルにあること、一方、営業利益率は５年間を通して日本企業が５～15ポイント低いことを、それぞれ確認している。そして、日本企業だけが営業利益以上の研究開発費を支出していることも確認している（図７）。

医薬品産業においても多くの他の製造業と同様、その事業範囲はボーダレス化してきており、新薬創出を目指した研究開発競争もグローバル化しているため、その中で競争優位性を保つためには、海外を含む競合相手に太刀打ちできるレベルの研究開発への資源投入が必要である。日米欧間で研究開発費率に遜色はないが、売上高に大きな差があるため、実額ベースでは、日本の医薬品企業に比べて欧米企業では、桁違いと言って差し支えない程多額の資源投下を行なっている上、更に、日本企業では欧米と比較して明らかなように、既に営業利益を削減してまで研究開発費を積み増しているため、研究開発費の格差を縮める余力は極めて限定的である。従って、日本の医薬品企業の営業利益率を現状以上に抑制することは積極的な研究開発投資を行う能力の維持と安定的な企業経営の観点から避けるべきである。

日本では、医薬品産業と同様に、他の製造業の中にも研究開発費率が営業利益率を上回っている業種が７業種あるが（RDグループ）、これら他の業種に比べて医薬品産業の営業利益率が高い事実がある。医薬品産業が高い収益性を必要とする要因を検討し、医薬品事業が、研究開発成果を極力単独で保有する必要性の高い特徴的な事業モデルである点を明らかにした。そのために他の業種よりも高い研究開発投資の収益化失敗リスクを負わざるを得ないこと、更に、国民の命と健康を守る医療に必要な医薬品を供給し、更に新薬を開発するという医薬品産業の重要な社会的使命を果たすに足る堅牢な経営安定性を担保しなければならないことから、より高い収益力の維持が欠かせないのである。

最近、国内主要企業の業績が好調に推移しており、収益性が高まってきたと好意的に報じられているが、同時に、獲得した利益を再投資せず、内部留保として抱え込んでいるとの批判もある。流動資産は内部留保の一部であることから、医薬品産業における再投資の動きを無形固定資産（特許権、企業買収により発生するのれん、営業権など；産業別財務データハンドブック）の推移で確認をした。2008年度を起点として７年後の2015年度の無形固定資産の増加率は、医薬品産業では2.7倍となっており、製造業の平均増加率1.1倍を上回っていた。また、医薬品産業以外の研究開発志向型産業15業種のうち２倍を超える業種が２業種に限られていることからも、医薬品産業が収益を積極的に再投資していることが示唆されている（データ非開示）。

図７　日米欧製薬企業[13]の研究開発費率と営業利益率推移



出所：決算短信、有価証券報告書、年次報告書等（SPEEDA ㈱UZABASE）

おわりに

本年６月に「経済財政運営と改革の基本方針

13）日本企業８社：武田、大塚HD、アステラス、第一三共、エーザイ、田辺三菱、大日本住友、塩野義
米国企業８社：Pfizer、Johnson & Johnson、Merck、AbbVie、Eli Lilly、Bristol-Myers Squibb、Amgen、Baxter
欧州企業８社：Novartis、Roche、Bayer、Sanofi、GlaxoSmithKline、AstraZeneca、Merck KGaA、Novo Nordisk
（連結決算ベースのデータに基づく検討）

2017」[14]、所謂「骨太の方針2017」と、成長戦略となる「未来投資戦略2017」[15]が相次いで閣議決定された。それらの中では、「病気治療と仕事の両立支援」、「高齢者の就労支援」、「「生涯現役社会」の実現」あるいは、「健康寿命の延伸」といった健康、医療分野に関連する施策が盛り込まれており、今後重点的な資源投下が行われることになる。

このような流れの中で、国民の健康維持を支える医療の一翼を担う医薬品、特にアンメット・メディカル・ニーズに応えることのできる、真の医療の質の向上に貢献する新規医薬品の創出を目指す研究開発志向型製薬企業に対し、「健康・医療戦略」（平成26年７月22日閣議決定、平成29年２月17日一部変更）[16]の下で継続的に推進されてきた、日本発の優れた医薬品・医療機器等の開発・事業化の具現化と拡大と言う命題達成への期待が一層高まっている。その一方で、財政立て直しに向けた大命題のひとつである国民皆保険の持続性確保に向けて、「薬価制度の抜本改革に向けた基本方針」（平成28年12月20日）[17]に基づく、痛みを伴う薬価制度の抜本改革に取り組んでゆかねばならず、「国民皆保険の持続性」と「イノベーションの推進」の両立という難題に取り組んでゆかなければならない。

研究開発志向型製薬企業では、健康、医療分野に関連する施策の中で期待されている新薬創出に繋がる創薬イノベーション力を継続的に強化してゆくことが、医薬品の安定供給責任という使命を果たすことと共に必須であり、そのために経営安定性を担保しつつ必要かつ十分なレベルの研究開発に投下する資源の確保が極めて重要となる。本稿で述べたように、医薬品産業では、その特徴的な事業モデルの下、効率的に営業収益の拡大とキャッシュを獲得するための経営努力を持続的に行うことにより、その実現化を図っている。しかし、現状、確保できる資源規模は、欧米主要製薬企業に伍して競争をしてゆけるレベルではないのが現実である。そのギャップを埋めるために不断の努力を重ねているが、買収や最新技術の獲得等の原資となる営業収益の大幅な抑制に繋がる施策は、日本の医薬品産業のグル―バルな競争力を削ぐばかりではなく、今後持続的に新薬の研究開発に注力しつつ国内に向けた社会的使命を果たすことさえ危ぶまれる事態を招きかねない。これは、国民と医療に関わるあらゆるステークホルダーにとってのリスクとなることから、「国民皆保険の持続性」と「イノベーションの推進」の両立に向けた議論と判断は、慎重かつ熟慮をもって行われるべきと考える。

産業連関表（延長表）における「企業内研究開発」の定義

（定義・範囲）

企業が、事物・機能・現象などについて新しい知識を得るために、あるいは、既存の知識の新しい活用の道を開くために行う創造的な努力及び探求の活動を範囲とする。

なお、企業が製品（商品）の生産・製造工程などに関する開発や技術的改善を図るために行う研究開発の活動も含む。

（品目例示）

① 企業の研究所・研究部などで行われる本来的な活動研究に必要な思索、考案、情報・資料の収集、試作、実験、検査、分析、報告などをいう。したがって、研究の実施に必要な機械、器具、装置などの工作、動植物の育成、文献調査などの活動を含む。

② 企業の研究所以外、例えば、生産現場である工場などでは、上記①の活動及びパイロットプラント、プロトタイプモデルの設計・製作及びそれによる試験の活動

（出所：平成27年（2015年）産業連関表における部門分類、経済産業省）

14）http://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2017/2017_basicpolicies_ja.pdf（参照：2017/10/04）
15）http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/miraitousi2017_t.pdf（参照：2017/10/04）
16）http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/suisin/ketteisiryou/kakugi/170217senryaku.pdf（参照：2017/10/04）
17）http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000146567.pdf（参照：2017/10/04）

Topics

官民の医薬品産業ビジョン　温故知新

医薬産業政策研究所　主任研究員　田村浩司

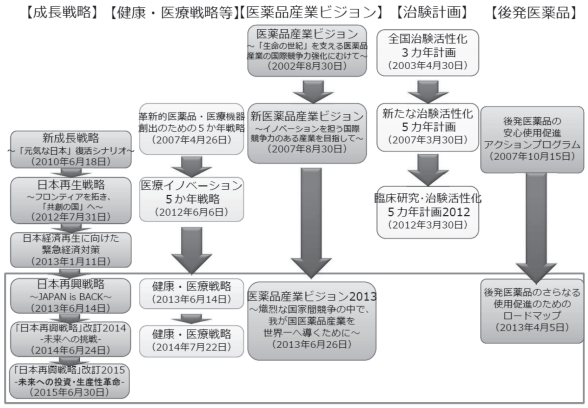
厚生労働省は2002年以来、医薬品産業に関するいくつかの「ビジョン」や「総合戦略」などを策定してきた（図１）。これらの中では、策定当時の環境分析や関連政策、医薬品産業への期待などが記されている。また、製薬協では「製薬協　産業ビジョン2025」を2016年１月に発表、こちらでも製薬産業をめぐる環境変化と直面する課題を分析した上で、課題解決へ向けた取り組みや業界が目指す方向性を示している。本稿では温故知新ということで、2000年以降に厚労省および製薬協で作成された主な「ビジョン」等について振り返り、各課題への取り組みの成果や新たな課題などについて整理したい。

我が国製薬産業の将来展望（製薬協医療保障構造改革検討委員会（当時）、1999年度、非公表）

1990年代後半から2000年頃は、ヒトゲノム解読によるゲノム創薬や抗体医薬品の登場に代表されるバイオ創薬の本格化など、創薬のパラダイムシフトが進み始めた時期であり、また臨床開発でもGCPやICH-E５（外国臨床試験データの承認審査への有効活用）の施行など国際化がいよいよ本格化する頃であった。このように製薬産業の事業環境が激変する中、「製薬産業の基盤強化のために採るべき方策の総合的検討」をミッションとする医療保障構造改革検討委員会（当時）が、永山製薬協会長（当時）の「産業論私案」をたたき台に約１年をかけて討議し、「製薬協が認識する産業の将来展望」という位置づけで題記報告をとりまとめた。「将来」としては、ある程度確実に将来が見通せ、かつ政策的自由度も確保できる時期という意味合いで「2010年」が想定された。「本報告の内容が、製薬協全体の活動指針として、来年度の各委員会ならびに医薬産業政策研究所の活動に反映されることを希望する。」とされていた。

内容としては、「我が国製薬産業の現状認識」「我々の目指す将来像としての創薬力強化構想の概要」「創薬技術革新がもたらす新たな医療と創薬の世界の展望」「創薬の成果を国民皆保険制度の中でいかに支えるべきか」および「民間保険の評価と未検討課題の取り扱い」について、整理されたものであった。そしてキーメッセージの１つとして、「創薬国際競技場構想」が示されていた。ここでは『創薬の国際競技場とは、世界に先行する創薬活動が可能で、世界トップ水準の企業がこぞって創薬活動を行いたくなるような高水準・高メリットの創薬インフラである。競技場における基準や規制はグローバルに自由化された世界であるが、受け身の自由化でなく、日本発の新たなグロー

図１　医薬品に関する「戦略」の軌跡

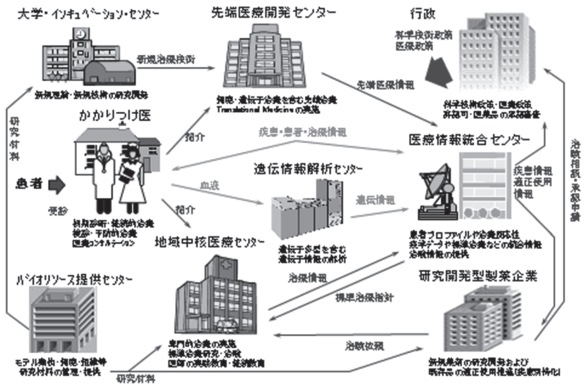


出所：医薬品産業強化総合戦略　参考資料、2015年９月４日

バル基準や規制もそこで創られ世界に発信されることを想定する。創薬に関する基準や水準、質の高さゆえに、その成果物である新薬は高い有用性が保証され、賞賛をもって世界に受け入れられることが期待される。当然のことながら、日本国民は直接的にそのメリットを享受することが出来る。』とされていた。本報告では来たる創薬のグローバリゼーションを見据え、日本が創薬研究でも臨床開発でも規制制度においても世界のリーダーになるべく、さまざまな創薬インフラを整備する必要性および2010年に向けて今から取り組むべき課題と施策について示されていた。2010年の医療と創薬について図示した内容（図２）は、2010年までには実現しなかったものの、健康・医療戦略推進本部の「次世代医療 ICT 基盤協議会」「ゲノム医療実現推進協議会」や製薬協政策研の「医療健康分野のビッグデータ活用研究会」をはじめとして、まさに現在さまざまなところで社会実装に向けて多くの検討が進められている（図３）。

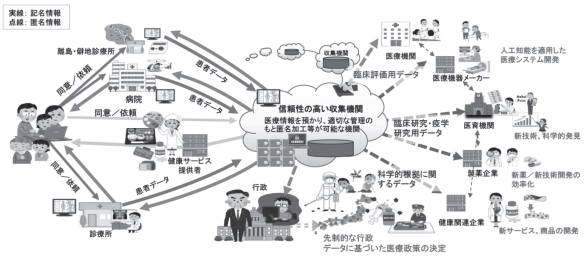
本報告は次に紹介する厚生労働省「医薬品産業ビジョン」にも活かされたと考えられる。なお本報告は非公表であるが、内容の一部は永山会長（当時）が日本薬学会誌ファルマシアに寄稿した中で紹介され[1]、また日本バイオ産業人会議（JABEX）

図２　2010年の医療と創薬



出所：我が国製薬産業の将来展望　分科会報告

図３　医療等情報の利活用の効果



出所：次世代医療 ICT 基盤協議会　活動実績　平成29年３月末日現在

が2002年５月に公表した「b-Japan計画提言」[2]や製薬協政策研の産業レポート「“創薬の場”としての競争力強化に向けて－製薬産業の現状と課題－」[3]にも一部が反映されている。

「生命の世紀」を支える医薬品産業の国際競争力強化に向けて～医薬品産業ビジョン～（厚生労働省、2002年版）[4]

2002（平成14）年８月30日に公表された、厚労省初の「医薬品産業ビジョン」である。行政や医療関係者の間では当時、医薬品産業が「産業」であるということについて必ずしも十分認識されていなかった。本ビジョン冒頭では製薬協「我が国製薬産業の将来展望」を受けるかたちで『医薬品産業は、国民の保健医療水準の向上に資するだけではなく、我が国を担うリーディング産業として、国民経済の発展にも大きく貢献することが期待される』とされ、医療への貢献のみならず日本経済の発展の牽引が期待される産業としての位置づけが明確にされた。

構成は以下の通りで、ビジョンとともに具体的な将来像とこれを実現するためのアクションプランも記載されている。

Ⅰ．医薬品産業ビジョンの目的と役割
Ⅱ．医薬品産業を取り巻く環境の変化
Ⅲ．医薬品産業の現状と課題

1）永山治「日本を創薬の国際競技場に」ファルマシア Vol.37、No.２、103、2001
2）日本バイオ産業人会議（JABEX）「b-Japan 計画提言～健康・安心と自然との調和を同時に達成するバイオソサエティとバイオベース経済の実現をめざして～」詳細検討版、2002年５月27日公表
3）http://www.jpma.or.jp/opir/sangyo/souyakunoba.pdf
4）http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/08/s0830-1.html

Ⅳ．医薬品産業のスパイラル発展のメカニズムと将来像
Ⅴ．医薬品産業政策の基本的考え方
Ⅵ．「イノベーション促進のための集中期間」（５年以内）に行う具体策
Ⅶ．終わりに

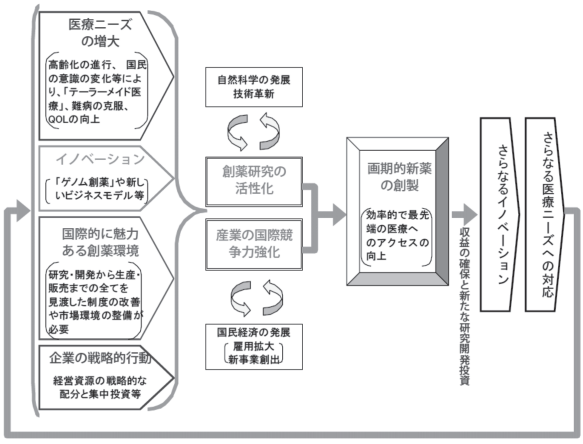
グローバルな競争の激化、不十分な創薬環境、医療保険財政悪化等の現状のまま適切な手立てを打たないと、我が国医薬品産業の国際競争力が弱体化するおそれがあるとの認識の下、10年後の姿（将来像）として、画期的な新薬の創製が新たな研究開発投資を可能とし、さらなるイノベーション、さらなる医療ニーズへの対応を生み出すといった、医薬品産業のスパイラル発展の好循環を実現させるという「医薬品産業のスパイラル発展のメカニズム」を示し（図４）、その実現に向けて2002年から2006年までをイノベーション促進のための集中期間と定めて国としての支援策をアクションプランとして提示していた。

将来像（10年後の姿）のなかで、国際競争力のある医薬品産業の構造として、①世界的に通用する医薬品を数多く有し世界市場で一定の地位を獲得する総合的な新薬開発企業「メガファーマ」、②得意分野において国際的にも一定の評価を得る新薬開発企業「スペシャリティファーマ」、③良質で安価な後発品を安定的に、情報提供を充実させて販売する企業「ジェネリックファーマ」、④セルフメディケーションに対応し一般用医薬品を中心に開発する企業「OTC ファーマ」、の４つのカテゴリーが示されたことにも、注目が集まった（図５）。本ビジョンが影響したかはさておき、同年10月の中外製薬とロシュの戦略的提携を皮切りに、アステラス製薬、第一三共、大日本住友製薬、田辺三菱製薬、協和発酵キリンなど、数年の間に現実に企業統合等が進んだ。

最後の「Ⅶ．終わりに」で、『医薬品産業が取り扱う医薬品は、国民の生命・健康に重大な影響を与える上、その収益は、主に保険料や税金であることから、医薬品産業は一般の産業にもまして、高い倫理、信頼性及び透明性が必要となる。国民の医薬品産業に対する信頼と医薬品に対する理解無くして、医薬品産業の発展はあり得ないことから、より一層の公正な企業行動、開かれた企業体質が求められるとともに、行政としてもより一層国民の視点に立って施策を進めていく必要がある。』とされたが、これは現在でもそのまま当てはまる内容といえるだろう。

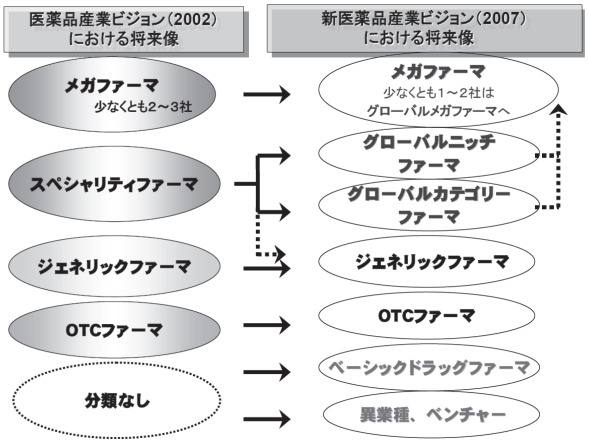
なお、本ビジョン策定にあたっては、製薬協政策研の産業レポート「我が国の製薬産業－国際競争力の視点から－」（2001.５）[5] からも引用されており、政策研と厚労省（医政局経済課）での当時のディスカッション内容も反映されているもの

図４　医薬品産業のスパイラル発展のメカニズム



出所：医薬品産業ビジョン（概要）

図５　医薬品産業の将来像比較



出所：新医薬品産業ビジョン（概要）

５）http://www.jpma.or.jp/opir/sangyo/200105_1.pdf

と考えられる。

新医薬品産業ビジョン～イノベーションを担う国際競争力のある産業を目指して～（厚生労働省、2007年版）[6)]

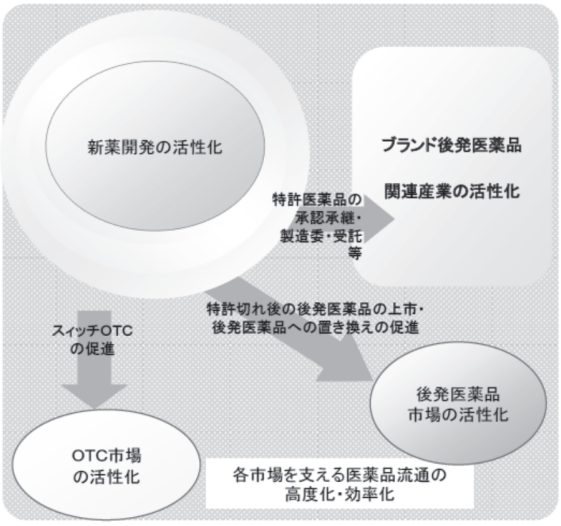
2007（平成19）年８月30日公表。前ビジョン（2002年版）後の環境変化を踏まえ、主な目的として「我が国医薬品産業の国際競争力の強化」および「ドラッグ･ラグの解消」を挙げ、最終的には、『医療ニーズに対応した安全で質の高い医薬品が国民にできるだけ早く合理的な価格で提供されること』ができる豊かな国を目指す、とされた。

製薬産業の将来像として世界市場の大きな伸びを見据え、この伸びに対応し医薬品産業が発展するためには、継続的新薬開発、イノベーション、国際展開への取組が必要、とされた。そのためのアクションプランとして同年４月に内閣府・文部科学省･厚生労働省･経済産業省の４府省による、研究から上市に至る過程を支援する一貫した政策パッケージとして「革新的医薬品・医療機器創出のための５か年戦略」が策定された。

医薬品産業政策の基本的考え方として、「イノベーション主導型の新薬開発を促進するための産業政策」と「イノベーション波及の効果に着目した産業政策」が挙げられており、後者では新薬開発の活性化が後発医薬品市場や OTC 医薬品市場の活性化、さらには関連産業の活性化にも波及することを踏まえたイノベーション支援策の重要性が指摘されていた（図６）。この「創薬イノベーションの波及効果」については、現在の各種政策検討においても引き続き重要視すべきものと考えられる。

また、医薬品産業に求められるものは国際競争力の強化だけではないとして、①アンメット・メディカル・ニーズへの対応、②収益性は低いものの開発が重要な医薬品（治療方法のない難病の治療薬、オーファンドラッグ、ワクチンなど）や国内･アジアのニーズに合った医薬品の開発･供給、

図６　イノベーション波及効果に着目した産業政策



出所：新医薬品産業ビジョン（概要）

③発展途上国への人道的支援、④新型インフルエンザ・災害・バイオテロ等に対する危機管理など社会的・国際的貢献、が挙げられていた。これら各課題に対して製薬産業では、業界団体、企業コンソーシアム、あるいは企業単体として、それぞれの強みを活かしながら適時適切な貢献を行ってきている。

なお、本ビジョン策定にあたっては、製薬協政策研の産業レポート「製薬産業の将来像～2015年に向けた産業の使命と課題～」（2007.５）[7)] からも引用されている。

「革新的医薬品・医療機器創出のための５か年戦略」（内閣府、文科省、厚労省、経産省）[8)]

2007（平成19）年４月26日公表（翌年、翌々年に一部改定）。『医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役へ導くとともに、世界最高水準の医薬品･医療機器を国民に迅速に提供することを目標とする。この目標に沿うよう政策の整合性を図るため、研究から上市に至る過程を支援する一貫した政策パッケージを策定することとし、特に、日本先行の開発や、日本参加の世界同時開発とそのための国際共同治験が、革新的医薬品・医療機器の開発

６）http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/08/h0830-1.html
７）http://www.jpma.or.jp/opir/sangyo/syourai.pdf
８）http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/h0427-3.html

の原則となるよう、研究開発・審査段階における諸施策を講ずるとともに、薬価・診療報酬についても医療保険制度と調和を図りつつ革新的なものや国内外の最新の治療法が適正に評価される制度としていく』べく、戦略策定された。

これまで各府省でともすれば連携不足のまま、同様の政策や予算執行がされていたこともあったが、この４府省による「一貫した政策パッケージ」策定を機に健康・医療分野での連携が進み、後の「医療イノベーション５か年戦略」[9]（2012年６月６日）、「健康・医療戦略」[10]（2013年６月14日関係大臣申し合わせ、2014年７月22日閣議決定、2017年２月17日一部変更）や、健康・医療戦略室の内閣官房への設置（2013年２月22日）、健康・医療戦略推進本部の設置（同年８月２日付）、そして国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の発足（2015年４月１日付）へとつながっていった。

医薬品産業ビジョン2013～創薬環境の国家間競争を勝ち抜くために、次元の違う取組を～（厚生労働省）[11]

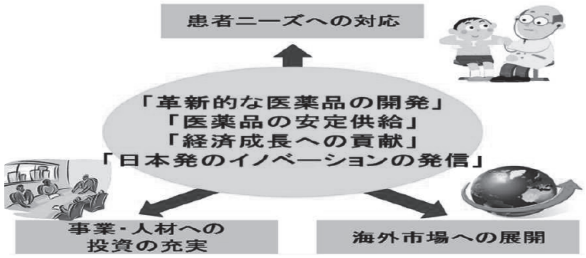
2013（平成25）年６月26日公表。医薬品産業がイノベーションを担う、国際競争力のある産業となることを目指し、中長期的な将来像を示すべく、医療機器産業ビジョン2013とともに策定された。同年６月14日に策定された「日本再興戦略」、６月26日に策定された「健康・医療戦略」に呼応するものと位置づけられる。最初のビジョン（2002年版）で10年後の将来像が示されていたことから、11年後の2013年に“全面改訂版”を出したと捉えることもできる。

第１章第１項「なぜ我が国で医薬品産業が重要か」において、『医薬品産業は、これまでも革新的医薬品の開発、アンメット・メディカル・ニーズへの対応を通じて、健康長寿社会の実現に貢献している。その意味で、医薬品産業の活性化は、健康・医療戦略の基本理念にも沿ったものであり、雇用・税収を増加させ、我が国の経済全体の成長に寄与するものである』『医薬品産業は、付加価値の高い製品を製造する産業であり（中略）、我が国の経済成長への貢献が期待されている。その結果として、国家財政への寄与にもつながるが、現在でも顕著に表れているのが、担税力の高さと技術貿易収支である』『医薬品産業は、国家の危機管理の観点からも重要な役割を担っており、パンデミック発生時での対応はもちろんのこと、東日本大震災のような大災害発生時においても、生命維持関連商品である医薬品を必要な時に確実に患者に届けるという使命と責任を負っている』、また第３章第１項「新薬メーカーの将来像」では『製薬企業には、国とともに、創薬先進国として世界の医療に対する責務を担い、グローバルヘルスへの貢献や環境問題など、世界が抱える保健衛生上の課題に対して、必要な制度・枠組の構築や政策協調に主導的な役割を果たすことが求められる』など、医薬品産業への期待および使命と責任が改めて示されていた。第１章第２項「創薬環境の変化」では新たに取り上げられた観点として、『欧米主要国で販売されている医薬品の日本での上市が遅れるというドラッグ・ラグの問題』『アジア新興国やBRICs諸国において爆発的な市場形成が期待されるなど、海外市場を主戦場とした競争の熾烈化』などが挙げられていた。同第３項「創薬環境の変化に対する国家レベルでの対応」では、『創薬環境の整備は国家レベルの動きであり、国家間競争の動きには、製薬企業だけでは対応することが出来ないため、国としてもあらゆる施策を総動員し、我が国が「世界中の優秀な人材と企業が国境を越えて集結する真に魅力ある創薬の場」となり世界一の創薬国となるよう、さらなる支援を行うことが必要である』としていた。これはまさに、冒頭で紹介した製薬協「我が国製薬産業の将来展望」で掲げた「創薬国際競技場構想」そのものであり、その実現のための国家的支援が示されていた。

これまで２つの医薬品ビジョンでは、製薬企業のカテゴリーが示されていたが（図５）、今回は第

9）http://www.kantei.go.jp/jp/singi/iryou/5senryaku/index.html
10）http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/senryaku/
11）http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryou/shinkou/vision_2013.html

図７　新薬メーカーの将来像（３つの方向性）



出所：医薬品産業強化総合戦略（概要版）

３章第１項で、『もはや規模と対象領域だけでいくつかのタイプに分類することにはなじまない状況にある』として、『すべての企業が、研究開発から上市まで全て一手に行うのでなく、自らの強みのある領域へ資金を集中すること、バイオ医薬品（バイオシミラーを含む。）の製造による技術力の強化を行うことなど、中堅メーカーを中心に、前回ビジョンで示したファーマ類型にはない、抜本的な転身も必要となってくる』と指摘されていた。現実には中堅メーカーのみならず、グローバルメガや国内大手企業においてもさまざまなかたちでの機能特化や選択と集中が現在も進行している。

新薬メーカーが今後強化すべき機能としては、①患者ニーズへの対応、②海外市場への展開、③事業・人材への投資の充実、が挙げられていた（図７）。

なお本ビジョンでも資料編を中心に、製薬協政策研の作成資料やリサーチペーパーから多くの引用がされている。

医薬品産業総合強化戦略～グローバル展開を見据えた創薬～（厚生労働省）[12)]

2015（平成27）年９月４日公表。「経済財政運営と改革の基本方針2015」で、『臨床上の必要性が高く将来にわたり継続的に製造販売されることが求められる基礎的な医薬品の安定供給、成長戦略に資する創薬に係るイノベーションの推進、真に有効な新薬の適正な評価等を通じた医薬品産業の国際競争力強化に向けた必要な措置を検討する』と盛り込まれたことを踏まえ、後発医薬品80％時代において「国民への良質な医薬品の安定供給」・「医療費の効率化」・「産業の競争力強化」を三位一体で実現するための医薬品産業の競争力強化に向けた緊急的・集中実施的な戦略パッケージが示されたものであった。

基本理念は、イノベーションの推進、質の高い効率的な医療の実現、グローバルな視点での政策の再構築、とされており、イノベーションの推進では、①臨床研究・治験活性化等、②産学官の連携強化（大学発優れたシーズの実用化）、③保険償還価格におけるイノベーションの評価、が挙げられていた。それぞれのなかでキーワードとして、①ではクリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）の構築、電子カルテデータの標準化、個別化医療の推進、製薬企業におけるバイオ医薬品の製造・開発に精通した人材の育成など、②ではオープンイノベーションの推進、創薬支援ネットワーク、官民対話の拡充などが指摘された。③では基本的考え方として、「創薬に係るイノベーションを推進するため、保険償還価格でイノベーションを適正に評価することが重要」「医薬品の研究開発は長期間なことから、評価の予見性の確保も重要」とされており、これらはまさに現在、中医協を中心に議論が深められているところである。

製薬協　産業ビジョン2025[13)]

2016年１月15日公表。副題は“世界に届ける創薬イノベーション”。策定にあたり、製薬協　産業政策委員会　産業振興部会にビジョン検討グループを2014年５月に新設し、１年半にわたる議論の末、製薬協のビジョンとしてとりまとめられたものである。

社会保障給付費の伸びの抑制、事業リスクの増大、ガバナンス強化の高まりといった、製薬産業が直面するさまざまな課題に適時適切に対応するべく、加速する環境変化を最大限に活用し、創薬イノベーションを継続して創出するという使命を

12）http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000096203.html
13）http://www.jpma.or.jp/about/jpma_info/industry_vision2025.html

果たすことで、日本をはじめグローバルな社会経済、保健医療における我々製薬産業の存在価値をいっそう高めていく必要がある。そのためには、個別企業の主体的な取り組みに加えて業界団体としても積極的に活動することが重要であるとの認識に基づき、「製薬協が目指す方向性を示し、全てのステークホルダーから製薬産業が取り組むイノベーションの価値と重要性について再認識を得ること」、「我々が直面している問題や必要なパラダイムシフトについて理解を得ること」を目的として、本ビジョンがとりまとめられた。すなわち、本ビジョンは製薬協の理念に基づき、日本に拠点を置いて事業活動を行う研究開発型製薬企業が2025年までに実現することが期待される将来像である。

本ビジョンの実現に向けて、製薬協は各委員会活動等を通じて積極的に取り組むことはもとより、製薬協会員会社においても各社の現状と将来の方向性を再確認し必要な行動を実現していく必要があるとした。本ビジョン策定を受け、2016年度はビジョン検討グループの後継としてビジョン推進プロジェクトが組織され、製薬協の各委員会活動の活動実施計画へ確実に落とし込み実効性を担保するための活動が行われた。

ビジョンを具現化するために取り組むべき要素を以下の５つに整理し、それぞれについて10年後のビジョンが定められている（図８）。

１：先進創薬で次世代医療を牽引する～Ｐ４＋１医療への貢献～
２：世界80億人に革新的な医薬品を届ける
３：高付加価値産業として日本経済をリードする
４：健康先進国の実現を支援する～心おきなく健康で長生きできる社会に～
５：志高き信頼される産業となる

ビジョン１の「Ｐ４＋１医療」の「Ｐ４」とは、「Predictive」、「Preventive」、「Personalized」、「Participatory」の略で、アメリカで提唱されている予測的、予防的、個別化および参加型の先進的医療を示す。これに加えて、既存技術の高度化・融合等も医療の質や効率を高めるためのイノベーション

図８　製薬協　産業ビジョン2025「５つのビジョン」

出所：製薬協　産業ビジョン2025　概要

をもたらす上で重要であるとの認識から、これを「Progressive（進歩的）な医療」と表現し、あわせて「Ｐ４＋１医療」とした。換言すれば、早期診断・予測により、患者の理解のもと、患者ごとに最適な医薬品が適切なタイミングで提供される医療であり、製薬協の考える次世代医療である。

おわりに

ここまで2000年以降の主な官と民の医薬品産業ビジョン等について順に概説してきた。今後も厚生労働省では医薬品産業ビジョンや医薬品産業強化総合戦略が策定されると予想される。製薬協では産業ビジョン2025の５つのビジョンの実現に向け、活動が進められていく。そして各企業ではそれぞれの中期経営計画等に基づき、各社それぞれのビジョン・戦略を実行していくことになる。

医薬品産業がその使命を今後も果たしていくためには、エコシステムの中での持続的な発展が不可欠であるが、そのためには各企業の努力はもとより、インフラ整備や産学連携等への業界としての協力も重要である。また、行政（国や地方自治体）による法規制の整備や産業振興策など各種の環境整備も必要である。官民対話をはじめさまざまな機会を通じて各々のビジョン等に記された使命や役割などを互いに理解しあい、成果を着実に積み重ねながら、次のステップへの発展成長に向けてそれぞれの新たな官と民のビジョン等の策定に結びつくことを期待したい。

Topics

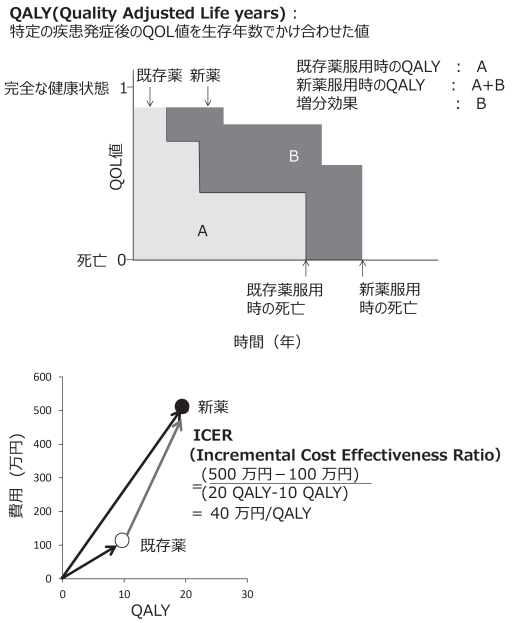
医療経済評価における生産性損失の取扱い方

医薬産業政策研究所　主任研究員　廣實万里子
東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学　特任准教授　五十嵐　中

日本では、2012年より中央社会保険医療協議会（中医協）にて、イノベーションの評価との整合性を踏まえた効率的な医療資源の配分を課題とし、費用対効果評価専門部会（専門部会）が設置された。この社会的な背景には、少子高齢化の進行、医療技術の高度化、国民医療費の高騰等に伴い、国民皆保険制度の持続可能性への懸念が高まっていることがあり、保険医療費の約２割を占める薬剤費について改革が進められている。本問題は、日本だけの問題ではなく、OECDでのHealth Committee、WHO での Fair Pricing Forum などでも医薬品の価値、価格について国際的に議論がされている。

日本の費用対効果評価のための分析ガイドラインは既に公開されており、費用対効果を算出する際は、図１に示すように１QALY（質調整生存年）獲得あたりの増加費用、すなわち ICER（増分費用効果比）による評価を原則とし、ICER を求める際に組み込む費用は図２に示すように基本的に公的医療費を用いること、すなわち公的医療費支払者の立場をとることが推奨されている。国に提出する分析のガイドラインが、医療費支払者の立場を第一に推奨することは、意思決定者が使いやすいエビデンスを提供するという意味では理に適っている。しかし、医薬品が社会にもたらす便益はQALYの増大や保険医療費の潜在的な削減にとどまらず、薬の有効性、安全性、品質を通じて、患者の生産性の向上やその家族の方々の介護負担、感染症等の場合には他者の疾患への罹患率や死亡率の減少をもたらすこともある。更に、革新的な医薬品は将来の創薬機会も拡大する。広範な便益と価値を反映させるためには、公的医療費だけではなく、治療に付随する費用、例えば生産性損失や介護費の削減などの間接的な費用への影響を組み込むいわゆる「社会の立場」からの分析も、重要となる。そこで、本ニュースでは「社会の立場」からの分析として、医療費以外の項目である生産性損失に着目し、費用対効果評価の中での生産性損失の取扱い方について、海外諸国の事例を調査し、運用法や評価の課題などについてまとめる。

図１　QALY と ICER の概要



1）中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン、http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000104722.pdf（2017年９月参照）

図２　費用対効果評価の分析ガイドランにおける分析の立場

2 分析の立場

2.1 分析を行う際には、分析の立場を明記し、それに応じた費用の範囲を決めなければならない。

2.2 費用や比較対照、対象集団などについて公的医療保険制度の範囲で実施する「公的医療の立場」を基本とする。

2.2.1 一部の予防技術(検診やワクチン等)など厳密には公的医療保険制度に含まれないものでも、それに準ずる医療技術であれば、公的医療保険制度に含まれるものと同様の取り扱いをした分析もあわせて提示してもよい。

2.3 公的介護費へ与える影響が、医療技術にとって重要である場合には、「公的医療・介護の立場」の分析を行ってもよい。

2.4 評価対象技術の導入が生産性に直接の影響を与える場合には、より広範な費用を考慮する立場からの分析を行い、生産性損失を費用に含めてもよい。

2.5「公的医療の立場」以外の他の立場から分析を実施する場合でも、「公的医療の立場」の分析を実施しなければならない。

出所：脚注１と同じ

生産性損失の推計法

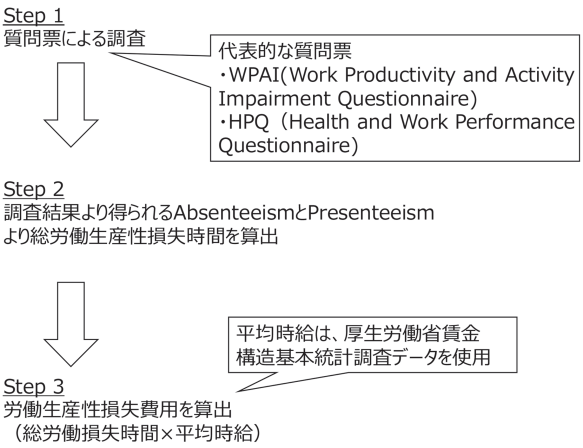
生産性損失の推計法は、人的資本法と摩擦費用法とに大別される。日給（単価）に生産性損失の発生日数を乗じて算出することは両者で共通だが、発生日数の計算法が異なる。人的資本法では、罹患者本人が休んだ日数全てを生産性損失とみなし、計算に組み込む。一方で摩擦費用法は、仕事を休んでから代わりの人材が見つかるまでの日数のみに生産性損失が発生したと考える。摩擦費用法の方がより現実的な生産性損失を推計出来ると考えられているが、後述するとおり実際の推計は困難なことも多い。

実際の算出過程は図３に示すとおりである。初めに、WPAI（Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire）、HPQ（Health and Work Performance Questionnaire）などの質問票により、Absenteeism・Presenteeism 双方の側面から総損失時間を算出する。Absenteeism は、欠勤や休職などの「仕事ができない損失」、Presenteeism は勤務はしているが疾患によって仕事の効率が低下するような「仕事がはかどらない損失」を示す値である。

日給などの単価は、日本では厚生労働省の賃金センサス（賃金構造基本統計調査）などから得ることができる。調査から得た総損失時間に、これらの単価すなわち平均時給（もしくは日給）を乗じて、総費用を算出する。

就業記録などからある程度休業日数を推定可能な人的資本法と比較すると、摩擦費用法は「代わりの人が見つかるまでの所要時間」を求める必要があるため、やや推計は困難になる。国際的に見ても、摩擦費用法を用いて生産性損失を求めた例は限定的であり、推計法の確立が困難と認識されている。[2] 又、日本での摩擦費用法による生産性損失の推計例はない。日本の費用対効果評価の分析ガイドラインでは、生産性損失を算出する際には、人的資本法が推奨されており、さらにWPAIなどの調査票は日本語版もあることから、ある程度運用しやすい環境にある。

図３　生産性損失の算出法



生産性損失の推計事例

医療費と生産性損失の双方を推計した事例として、Huscher D らと Lekander I らの研究[3)、4)]を

２）Kigozi J et al. “Estimating productivity costs using the friction cost approach in practice: a systematic review.” *Eur J Health Econ*. 17（2016）
３）Huscher D et al. “Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade”, *Ann Rheum Dis*. 0（2014）
４）Lekander I et al. “The cost-effectiveness of TNF-inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis in Swedish clinical practice.” *Eur J Health Econ*. 14（2013）

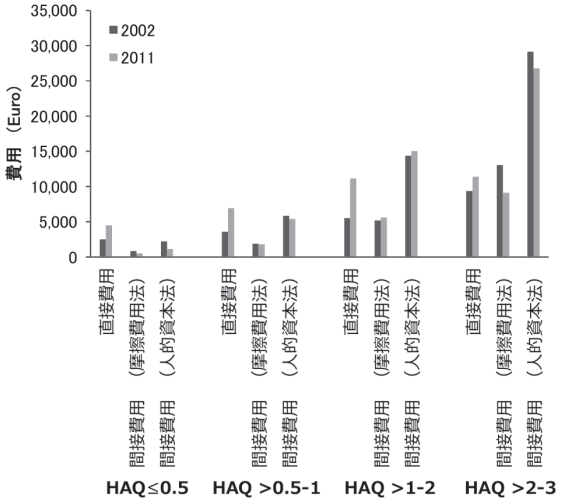
紹介する。Huscherらは、ドイツにおけるリウマチ治療の費用構造をメトトレキサート（MTX）が主流であった2002年から生物学的製剤が使われるようになった2011年まで経時的に解析している。論文では、医薬品の費用、入院費、手術費用などのいわゆる公的医療費（直接費用）と、リウマチへの罹患に伴う生産性損失（間接費用）を人的資本法・摩擦費用法の双方から推計し、さらにリウマチ領域で繁用されるQOL（Quality of Life）評価指標であるHAQ（身体機能障害指数）スコアで層別化して（図４A）、比較している。その結果、医療費（直接費用）は生物学的製剤が使用される割合が増えた2011年の方が高くなるが、生産性損失（間接費用）は減少傾向にあることから、総費用は、特に重度の患者では、2002年と2011年でほぼ同等（やや減少傾向）であることが明らかになっている（図４B）。

Huscherらの研究は、費用比較にとどまり、生物学的製剤を使った際のアウトカム改善効果は定量化されていない。一方、Lekanderらの研究においては、スウェーデンにおける生物学的製剤の導入によるICERの変化を医療費、生産性損失を組み込んで算出している。この研究においては、費用は生物学的製剤によって高くなるものの、生産性損失を組みいれることで、ICERの分子となる増分費用は、低くなることで最終的にICERの値が改善される（図５）。

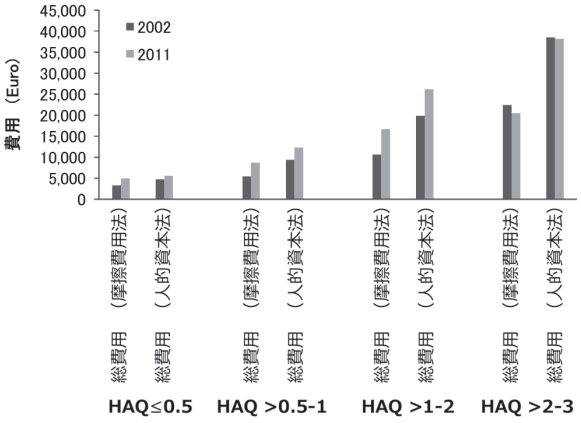
生産性損失を組み込みつつQALYをアウトカム指標にした分析を実施する場合、各健康状態のQOL値を算出する際に「仕事ができなくなる」要素がある程度考慮され、結果として生産性の低下を費用・効果双方の軸で二重計上しているのではないかという懸念もある。しかし、賃金の低下が補償されるか否かの要素がQOL値に影響するかを調査したShiroiwaらの研究では、二重計上の影響は無視できる大きさであると結論されており、限界点を認識しつつ分析を実施することは可能と考えられる。[5)]

図４　ドイツにおけるリウマチ治療薬の費用構造変化

A　2002年と2011年の直接費用と間接費用の比較



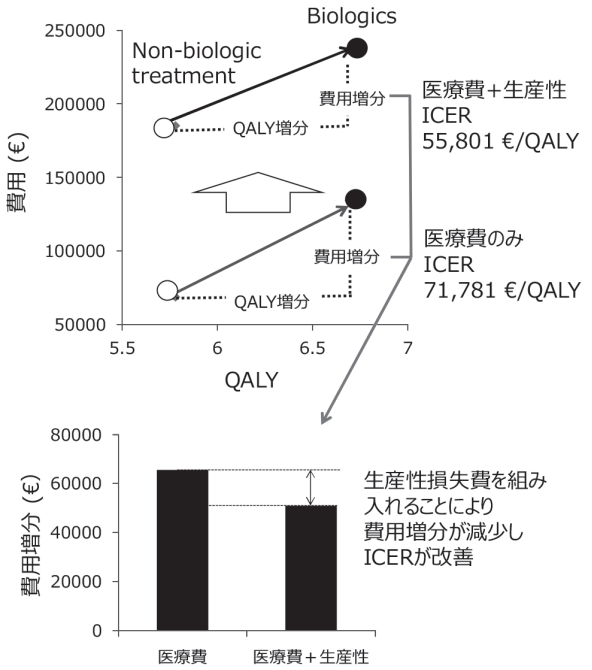
B　2002年と2011年の総費用の比較



出所：脚注３と同じ

5）Shiroiwa T et al. “QALY and Productivity Loss: Empirical Evidence for Double Counting”, *Value in Health*. 16（2013）

図５　生産性損失を組み込んだ際の ICER 値変化の例



出所：脚注４と同じ

海外諸国 HTA 機関の生産性損失への対応

海外諸国の費用対効果評価において、生産性損失がどのように扱われているかを各国 HTA 機関が公開しているガイドラインより調査した。表１に示す通り、各国で評価方法としてはQALYを用いているが、分析の立場、費用対効果算出の際に含める費用、閾値などの運用に関しては異なる。分析の立場によって評価に含める費用は異なり、日本を始めイギリス、フランス、オーストラリアでは公的医療費支払者の立場をとっている一方で、オランダ、スウェーデン、タイ、韓国では社会の立場をとり、生産性損失を費用対効果算出の際に組み入れることを課している。韓国の HTA 機関である HIRA は、2006年に公開した初版のガイドラインでは、分析の立場は社会の立場とし、生産性損失だけではなく社会に影響するすべての費用を考慮することを課していたが、実際に運用した際にそれらを推計することは困難であったことから、2011年に限定的な社会の立場（limited societal perspective）という言葉に変更した。

各国のガイドライン上で社会の立場という言葉で分析の立場が定められていても、実際に医療費以外に組み込める費用は介護費と生産性損失にほぼ限定される。また理論的には、本来の意味での「社会の立場」からの分析を実施するには、すべての費用に関して価格ではなく機会費用から求めた値を用いるなど、現実的には不可能に近い条件が課せられる。それゆえ、韓国のガイドラインのように「限定的な社会の立場」や「医療システム（health system）の立場」という言葉を使用することが、ISPOR（International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research）でも推奨されている。[6)、7)]

次に、生産性損失を組み込むことで実際の評価結果がどのように変化したかを検証するため、生産性損失の組み込むことを課している４ヵ国の最終評価結果を調査した。４ヵ国のうち、オランダ以外の国では公開情報が非常に少なかったことから、オランダのHTA機関であるCVZより公開されている2007年から2017年８月までに評価された394件の結果を解析した。[8)] その結果、394件の中で、「生産性損失」の文言が含まれていた医薬品が64件（16%）、さらにその中で実際に生産性損失を組み込んで分析していたのが表２に示す23件（5.8%）と実際には少ない結果であった。表２は、生産性損失の既存薬との差分（生産性損失の減少額）が医療費差分（増額）を補填する程度が大きい順に並べており、23件の分析対象患者の年齢が60歳を超える医薬品に関しては、色づけをしている。又、表中に出てくるdominant（優位）という言葉は、新薬が既存薬よりも効果に優れ、なおかつ費用も削減することを意味する。オランダは、生産性損失について摩擦費用法を採用している。摩擦

６）Hay JW et al. “Good research practices for measuring drug costs in cost effectiveness analyses: issues and recommendations: the ISPOR Drug Cost Task Force report--Part I.” *Value Health*. 13（2010）
７）Garrison LP Jr et al.” Good research practices for measuring drug costs in cost-effectiveness analyses: a societal perspective: the ISPOR Drug Cost Task Force report--Part II.” *Value Health*. 13（2010）
８）Zorginstituut Nederland、https://www.zorginstituutnederland.nl/（2017年９月参照）

費用法では代わりの人材を採用するまでの期間を推計する必要があるため、方法的な問題がオランダでの適用例を少なくしている原因の一つとして考えられる。表２の23件はICERが10,000 €/QALYを越える比較的高額なものが多かった。又、これらの中で生産性損失の既存薬との差分が医療費差分の10％以上であった医薬品は、生産性損失の減少が重要なケースだと考えられるが、それらの医薬品は、そうでない場合と比較して対象疾患の患者平均年齢は60歳以下のものが多かった。Palivizumabは、対象患者が乳児であるが、将来にわたる費用が算出されているため、生産性損失も組み入れられている。オランダの例からは、損失費用を算出する際には、上記のような医療費が上昇してもその多くが生産性損失の減少によって補填される事例があること、また対象となる患者が働く世代である場合に、生産性損失を算出することが有意義に働くことを示唆している。

まとめ

本ニュースでは、医薬品の価値を評価するひとつの指標として生産性損失について取り上げた。海外諸国の事例などにより、医薬品の社会的な便益を評価する上で、生産性データが有効に活用されている事例があることが明らかになった。イギリスNICEのガイドラインでも、医療費、介護費が費用算出の対象とされているが、関節リウマチ治療薬であるCertolizumab Pegolの例では、付加的なデータとして生産性損失や疾病の社会に対する影響が言及されており、ディシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬であるAtalurenでは介護者のQOLを測定しその疾病負担について評価されている。このように、医薬品ごとの社会的なメリットをデータで示していくことは、最終的な総合評価において重要な判断材料にもなりうる。

日本のガイドラインに関して、総合的評価の際に生産性損失などが加味される可能性が専門部会で現在議論されている。今後、新規医薬品の治療により社会的便益を生み出すことが予想される際には、どのような指標で価値を示すことが出来るかを戦略として考えることも重要である。本ニュースでは、生産性損失について取り上げたが、医薬品によっては例えば介護負担などのような他の観点から価値を示すことも必要であり、今後も製薬企業は、医薬品の価値についてエビデンスを示しながら、社会の理解やコンセンサスを得ていく努力が重要になると考える。

9）The guidelines manual, https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/introduction（2017年９月参照）
10）FRENCH GUIDELINES FOR THE ECONOMIC EVALUATION OF HEALTH CARE TECHNOLOGIES, https://www.ispor.org/PEguidelines/source/France_Guidelines_HE_Evaluation.pdf（2017年９月参照）
11）PBAC guidelines, https://pbac.pbs.gov.au/（2017年９月参照）
12）Guideline for economic evaluations in healthcare, https://www.ispor.org/PEguidelines/source/Netherlands_Guideline_for_economic_evaluations_in_healthcare.pdf（2017年９月参照）
13）Assessment of methods in health care, http://www.sbu.se/globalassets/eng_metodboken.pdf（2017年９月参照）
14）JOURNAL OF THE MEDICAL ASSOCIATION OF THAILAND, https://www.ispor.org/PEguidelines/source/Thailand-Health-Technology-Assessment-Guidelines.pdf（2017年９月参照）
15）Khachapon Nimdet et al. “Willingness to pay per quality-adjusted life year for life-saving treatments in Thailand” *BMJ*, ５（2015）
16）Bae S et al. “Korean guidelines for pharmacoeconomic evaluation（second and updated version）: consensus and compromise.” *Pharmacoeconomics*. 31（2013）

表１　各国における費用対効果評価

国/HTA 機関名	分析の立場	解析に含める費用	推奨評価法	閾値	出典
日本	公的医療	公的医療費（＋生産性＋介護費）＊1	QALY	中医協にて検討中	1
イギリス/NICE	NHS＋PSS＊2	公的医療費（＋介護費）	QALY	£20,000－£30,000	9
フランス/HAS	公的医療	公的医療費（＋生産性＋介護費）	QALY，LY＊3	なし	10
オーストラリア/PBAC	公的医療	公的医療費（＋生産性＋介護費）	QALY，LY	なし	11
オランダ/CVZ	社会	公的医療費＋生産性（＋介護費）	QALY，LY	なし	12
スウェーデン/TLV	社会	公的医療費＋生産性（＋介護費）	QALY，LY	なし	13
タイ/HITAP	社会	公的医療費＋生産性（＋介護費）	QALY	1.2 GNI per capita	14、15
韓国/HIRA	限定的な社会	公的医療費＋生産性（＋介護費）	QALY，LY	なし	16

＊１：（　）で示している費用は、公的医療費以外に示すことが認められている費用
＊２：PSS：personal social services
＊３：LY：Life Year（生存年数）

表２　オランダにおける生産性損失評価結果

医薬品名	適応疾患	医療費 ICER（€）	医療費＋生産性損失費 ICER（€）	生産性損失費 ICER が医療費 ICER を占める割合（%）	評価における患者平均年齢
Dabigatran	血栓症と肺塞栓症	7,719	2,085	73	平均年齢　55歳
Palivizumab	抗 RS ウイルス	25,481	13,991	45	乳児
Sofosbuvir＊1	C 型肝炎	8,961	5,078	43	平均年齢　45歳
Herpes zoster vaccin	帯状疱疹の予防	20,234,825	12,617,999	38	70歳未満
HPV-vaccin	子宮頸がん	19,721	12,565	36	15歳から25歳
Tolvaptan	多発性嚢胞腎	105,091	80,025	24	平均年齢　39歳
Alitretinoin	慢性の手湿疹	15,841	4,654	71	平均年齢　48歳
Ticagrelor	急性冠症候群	9,213	7,965	14	平均年齢　62歳
Ivacaftor	嚢胞性線維症	266,074	238,001	11	平均年齢　26歳
Oseltamivir	抗ウイルス	429	dominant	－	18歳以上
Rituximab	リウマチ	dominant	dominant	－	平均年齢　56歳
Teriflunomide	再発寛解型多発性硬化症	dominant	dominant	－	平均年齢　38歳
Ulipristal	子宮内筋腫	dominant	dominant	－	18歳から50歳の閉経前女性
Eculizumab	発作性夜間血色素尿症、溶血性貧血	dominant	dominant	－	平均年齢　30歳
Brimonidine＊2	全身性エリテマトーデスにおける顔面紅斑	－	16,958	－	平均年齢　47歳
Ivabradine＊2	心不全	－	8,111	－	平均年齢　60歳
Evolocumab＊3	脂質異常症	32,508	31,032	5	平均年齢　54歳
Sacubitril/valsartan	心不全	18,914	18,580	2	平均年齢　64歳
Pneumokokkenvaccin	肺炎球菌ワクチン	8,558	8,357	2	65歳から74歳
Rivaroxaban	急性冠症候群後アテローム血栓性合併症の予防	7,724	7,602	2	平均年齢　73歳
Trastuzumab	乳がん	15,726	15,353	2	平均年齢　51歳
Agalsidase	ファブリー病	3,300,000	3,300,000	0	平均年齢　41歳
Everolimus	乳がん	38,224	38,143	0	平均年齢　62歳

＊１：genotype １を示す。
＊２：間接費用を含むコストのみが算出されており、医療費 ICER の同定が出来なかった
＊３：複数の症状ごとに ICER が算出されており、HeFh のみ記載

Topics

新薬審査期間の日米欧比較
－2016年承認実績を踏まえた分析－

医薬産業政策研究所　主任研究員　粟村眞一朗

医薬産業政策研究所では、PMDA、FDA、及びEMAがそれぞれホームページ等で公表している情報をもとに、日本、米国、及び欧州の医薬品の承認情報及び審査期間に関して継続的に収集、分析している[1)]。政策研ニュース第50号では、日本で2016年に承認された医薬品情報に関する分析結果を報告した[2)]。今回のニュースでは、米国及び欧州で2016年に承認された医薬品の承認情報、審査期間に関して、FDA及びEMAの公表データをもとに分析し、日本の結果と比較した。

また、日本、米国及び欧州で、革新的医薬品あるいは希少医薬品等の開発期間及び審査期間の短縮等を目的として、設定されている薬事上の特別措置について、それらの指定を受けた医薬品の直近３年間の審査期間等に関する分析結果もあわせて報告する。

調査方法

PMDA、FDA及びEMAのそれぞれのホームページに公表されている情報をもとに、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、審査期間は承認申請日から承認日までの期間として算出した。

全承認品を対象とした集計の他、新有効成分含有医薬品（NME）のみの集計も行った。以下詳細を示す。

日本については、政策研ニュース第50号と同様、対象は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、品目数は審査報告書ごとにカウントすることを基本に、同一成分の品目を複数企業が同時申請した場合や併用薬物療法にて複数成分が承認された場合は１品目として集計した。NMEの集計は、申請区分が新有効成分含有医薬品に該当するものを対象とした。

米国については、FDA Center for Drug Evaluation Research（CDER）が承認した「CDER Drug and Biologic Approvals for Calendar Year」[4)]に掲載されているNew Drug Application（NDA）及びBiologic License Application（BLA）に該当する医薬品を対象とした。NMEの集計は、NDAの場合、Chemical Typesが“1（New molecular entity NME）”に該当する医薬品を、BLAの場合、approval letter等の情報を参考にNMEと判断される医薬品（Chemical Typesが明記されていないため）を対象とした。

欧州については、EMAが中央審査方式にて承

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）医薬産業政策研究所.「近年の新医薬品の承認状況と審査期間」政策研ニュース　No.50（2017年３月）
３）独立行政法人医薬品医療機器総合機構 承認情報：
http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/0002.html　Accessed on Oct 3, 2017.
４）Food and Drug Administration（FDA）. Drug and Biologic Approval Reports：
https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/default.htm　Accessed on Oct 3, 2017.

表１　日米欧の薬事上の特別措置

日本	米国	欧州
優先審査	Priority Review	Orphan
希少疾病用医薬品	Orphan	Conditional Approval
事前評価済公知申請	FastTrack	Exceptional Circumstances
迅速審査	Breakthrough Therapy	Accelerated Assessment
	Accelerated Approval	

認し、「European Medicines Agency Annual Reports」[5]に掲載された医薬品を対象とした。NMEの集計は、“New active substance”に分類されている医薬品を対象とした。

また、薬事上の特別措置に関しては、政策研ニュース第42号で報告した区分[6),7)]に従い、表１の通り設定した。調査は、前ページに示したPMDA、FDA、及びEMAのそれぞれのホームページをもとに行い、対象期間は、2014年から2016年までの３年間とした。

審査期間の日米欧比較（2016年承認品目）

日本、米国及び欧州で2016年に承認された品目の審査期間を表２、図１に示した。2016年に承認された品目数は、日本、米国、及び欧州が、それぞれ125、96、115品目であり、審査期間（中央値）は、それぞれ10.1、10.1、12.1ヶ月であった。審査期間を中央値で比較した場合、日本、米国が同様に短く、欧州がわずかに長い傾向を示した。また、日本及び欧州ではばらつきが小さかったのに対し、米国ではばらつきが大きかった。

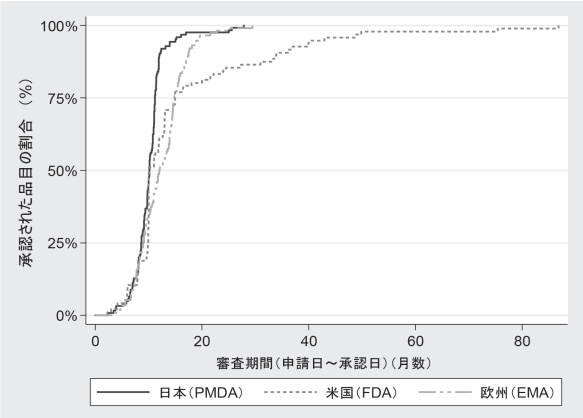
NMEに関しては、2016年に承認された品目数は、日本、米国、及び欧州が、それぞれ52、22、30品目であり、審査期間（中央値）は、それぞれ10.2、11.0、14.0ヶ月であった。日本の審査期間（中央値）は米国より0.8ヶ月、欧州より3.8ヶ月短かった。本結果は、審査期間に関する近年の他の研究[7)]と同様であった。また、NMEの場合、日本、米国及び欧州のいずれも審査期間のばらつきは小さかった。このことは、米国ではNME以外の一部の品目で審査期間が長くなっていることを反映している。

表２　日米欧の新薬審査期間（2016年承認品目）

（単位：月）

	地域	N	中央値	平均値	SD
全体	日本（PMDA）	125	10.1	10.3	3.4
	米国（FDA）	96	10.1	15.9	13.8
	欧州（EMA）	115	12.1	12.4	4.4
NME	日本（PMDA）	52	10.2	10.5	3.9
	米国（FDA）	22	11.0	10.0	3.7
	欧州（EMA）	30	14.0	14.3	4.3

図１　2016年承認品目の審査期間の分布



５）European Medicines Agency Annual Reports：
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000208.jsp&mid=WC0b01ac058002933d　Accessed on Oct 24, 2016.
６）医薬産業政策研究所.「新薬承認にみる薬事上の特別措置」政策研ニュース　No.42（2014年７月）
７）医薬産業政策研究所.「〈解説〉　米国、欧州、日本の薬事上の特別措置」政策研ニュース　No.42（2014年７月）
８）Centre for Innovation in Regulatory Science, Ltd. “New drug approvals in ICH countries 2007-2016” R&D Briefing 62, April 2017

審査期間の経年推移（2000～2016年）

2000～2016年に日本、米国及び欧州で承認された全医薬品の審査期間の推移を図２、表３に示した。調査対象の全期間における審査期間（中央値）は、日本が11.9ヶ月、米国が11.0ヶ月、欧州が14.3ヶ月であった。

2000～2010年までの期間は概ね米国、欧州、日本の順に審査期間が短かったが、日本で大幅な審査期間の短縮を認めた2010年以降、日本と米国は同様の審査期間となり、欧州はこれらの国より長くなっている。

図２　日米欧における審査期間の推移（2000年～2016年）[9)]

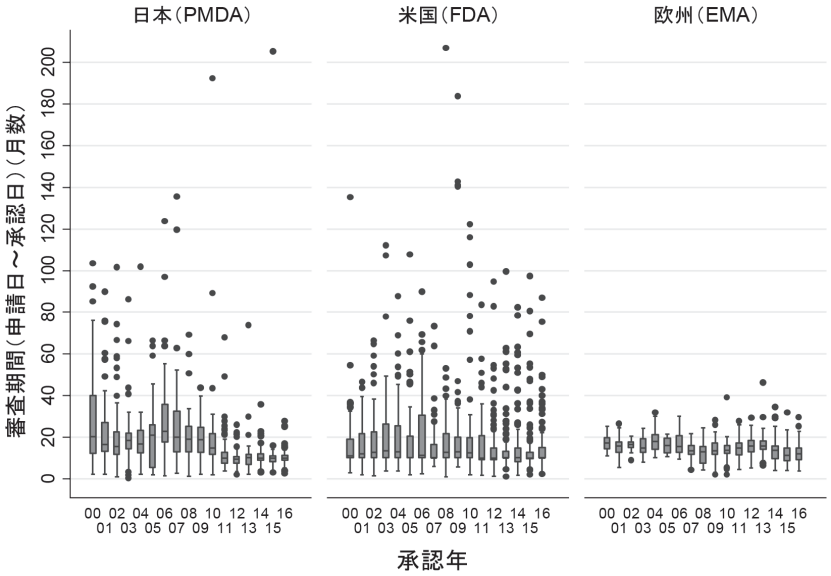


表３　審査期間（月数）の推移（2000年～2016年）

（単位：月）

承認年	日本（PMDA） N	中央値	平均値	SD	米国（FDA） N	中央値	平均値	SD	欧州（EMA） N	中央値	平均値	SD
全体												
2000	70	20.2	28.1	21.9	97	11.0	16.4	15.8	20	17.3	17.1	3.8
2001	56	16.6	24.0	19.0	66	12.1	16.7	10.9	34	15.8	15.3	4.9
2002	62	15.5	20.9	18.9	77	12.8	18.9	14.9	28	16.4	16.4	2.5
2003	47	18.6	20.8	14.9	73	13.6	20.6	19.7	14	14.7	15.6	4.9
2004	46	16.8	18.2	14.8	107	13.0	19.2	14.8	31	18.1	18.2	5.0
2005	61	20.9	20.4	14.3	74	10.2	18.2	18.1	20	15.9	16.0	3.7
2006	72	22.8	28.7	19.9	92	11.3	20.5	18.1	39	15.6	16.2	4.8
2007	83	20.0	25.1	20.7	65	10.0	15.8	14.0	53	13.5	13.5	4.4
2008	78	19.0	20.0	11.0	79	12.8	18.9	24.0	46	13.1	12.5	5.4
2009	94	18.9	19.5	8.6	86	13.0	21.5	30.4	62	13.6	13.8	5.7
2010	102	14.8	18.5	20.1	82	12.5	20.3	23.5	31	13.8	13.7	6.5
2011	131	10.1	11.7	7.8	85	10.1	16.4	13.3	52	14.7	14.2	5.9
2012	120	9.5	9.4	3.7	88	10.1	15.7	15.5	37	15.7	15.9	5.3
2013	124	10.2	9.9	6.8	93	10.0	15.6	14.9	65	15.9	16.4	5.5
2014	137	10.0	10.5	3.9	106	10.2	15.7	15.0	67	13.7	14.1	6.1
2015	106	9.9	11.4	19.2	113	10.1	16.5	17.8	117	11.4	11.9	4.7
2016	125	10.1	10.3	3.4	96	10.1	15.9	13.8	115	12.1	12.4	4.4
合計	1,514	11.9	16.5	15.1	1,479	11.0	17.8	17.9	831	14.3	14.2	5.3

9）箱ひげ図の箱の中央の線は中央値（50%）、箱の下端、上端の線はそれぞれ第１四分位点（25%）、第３四分位点（75%）を示している。箱の上下の近接値（ひげ）は箱の高さ（第１四分位点～第３四分位点の長さ）の1.5倍以内で中央値から最も離れているサンプルを示し、近接値外にある外れ値は点として示される。

薬事上の特別措置を受けた医薬品の審査期間

2014～2016年に承認された医薬品のうち、日本、米国及び欧州それぞれの特別措置指定を受けた医薬品の承認数及び審査期間を表４に示す。

日本では、優先審査の指定を受けた医薬品の承認数は112品目（全体の30.4％）であり、審査期間（中央値）は8.5ヶ月であり、希少疾病用医薬品の指定を受けた医薬品（自動的に優先審査品目にも指定される）の承認数は90品目（全体の24.5％）で審査期間（中央値）は8.6ヶ月であった。また、迅速審査の対象となった医薬品の承認数は27（全体の7.3％）、審査期間（中央値）は5.6ヶ月、事前評価済公知申請の対象であった医薬品の承認数は19品目（全体の5.2％）で審査期間（中央値）は5.7ヶ月であった。なお、事前評価済公知申請は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2010年２月開催）」より2010年９月に開発要請されたことから、2011、2012年に多くの対象医薬品の申請・承認が行われたため、それ以降、2014～2016年には対象品目が減少していたと考えられる。

以上より、日本における薬事上の特別措置の指定を受けた医薬品はいずれも全体の審査期間（中央値）10.0ヶ月と比較し短い傾向を示した。これらの薬事上の特別措置は、革新性の高い、あるいは希少疾病に対する新規治療薬等の開発期間及び審査期間を短縮させることも目的の１つとして掲げられており、審査期間の短縮の面では一定の成果が得られているものと考える。

2014年６月に厚生労働省より革新的医薬品等の実用化促進に向け「先駆けパッケージ戦略」が公表され、2015年、2017年と２回にわたり計11品目（うち１品目は2017年指定取り消し）の医薬品が先駆け審査指定制度の指定を受けている[10]。本制度は、世界に先駆けて開発を進めている革新的医薬品等の、日本での１日でも早い実用化を図るため、優先相談、事前評価、優先審査等を受けることができる制度であり、これらの指定を受けた医薬品に関しては、今後、審査期間の短縮が期待される。

次に、米国の特別措置の対象として集計した、

表４　薬事上の特別措置を受けた医薬品の審査期間（日米欧比較）

日本（PMDA）　（単位：月）

	承認年	承認数	（％）	中央値	平均値	SD
優先審査（希少疾病医薬品を含む）	2014	43	（31.4）	8.8	9.3	4.6
	2015	30	（28.3）	8.0	7.9	1.5
	2016	39	（31.2）	8.4	8.4	2.2
	３年計	112	（30.4）	8.5	8.6	3.2
希少疾病医薬品	2014	33	（24.1）	8.8	8.6	2.1
	2015	24	（22.6）	8.1	8.0	1.5
	2016	33	（26.4）	8.5	8.6	2.3
	３年計	90	（24.5）	8.6	8.4	2.0
迅速審査（優先審査との重複している品目を除く）	2014	13	（9.5）	5.6	5.3	0.9
	2015	9	（8.5）	5.5	5.8	2.5
	2016	5	（4.0）	6.2	6.4	1.3
	３年計	27	（7.3）	5.6	5.7	1.7
事前評価済公知申請	2014	10	（7.3）	5.5	5.2	1.0
	2015	4	（3.8）	5.5	5.1	0.9
	2016	5	（4.0）	6.2	6.4	1.3
	３年計	19	（5.2）	5.7	5.5	1.2
全品目	2014	137	（100.0）	10.0	10.5	3.9
	2015	106	（100.0）	9.9	11.4	19.2
	2016	125	（100.0）	10.1	10.3	3.4
	３年計	368	（100.0）	10.0	10.7	10.7

米国（FDA）　（単位：月）

	承認年	承認数	（％）	中央値	平均値	SD
Priority review	2014	35	（33.0）	8.0	10.4	11.4
	2015	36	（31.9）	7.9	10.6	15.2
	2016	23	（24.0）	8.0	10.7	9.1
	３年計	94	（29.8）	7.9	10.6	12.4
Orphan	2014	22	（20.8）	8.0	10.4	11.2
	2015	33	（29.2）	9.8	9.7	3.8
	2016	18	（18.8）	10.0	11.7	8.1
	３年計	73	（23.2）	9.8	10.4	7.7
Fast Track	2014	17	（16.0）	8.0	11.8	12.5
	2015	14	（12.4）	9.8	9.5	3.0
	2016	8	（8.3）	9.5	9.5	3.6
	３年計	39	（12.4）	9.6	10.5	8.5
Breakthrough Therapy	2014	8	（7.5）	5.8	12.3	19.1
	2015	10	（8.8）	6.9	7.1	2.2
	2016	9	（9.4）	7.8	6.6	1.7
	３年計	27	（8.6）	6.2	8.5	10.4
Accelerated Approval	2014	8	（7.5）	6.2	6.4	2.8
	2015	7	（6.2）	7.9	8.0	3.0
	2016	7	（7.3）	6.0	7.9	3.8
	３年計	22	（7.0）	6.2	7.4	3.1
全品目	2014	106	（100.0）	10.2	15.7	15.0
	2015	113	（100.0）	10.1	16.5	17.8
	2016	96	（100.0）	10.1	15.9	13.8
	３年計	315	（100.0）	10.1	16.0	15.7

10）先駆け審査指定制度の指定項目で、2016年までに承認及び承認された医薬品はないため、表４の集計には含めていない。

Priority Review、Orphan、Fast Track、Breakthrough Therapy、及びAccelerated Approvalの承認数及び審査期間（中央値）は、それぞれ、94品目（全体の29.8％）7.9ヶ月、73品目（全体の23.2％）9.8ヶ月、39品目（全体の12.4％）9.6ヶ月、27品目（全体の8.6％）6.2ヶ月、及び22品目（全体の7.0％）6.2ヶ月であった。いずれの特別措置についても、全体の審査期間（中央値）10.1ヶ月より短く、日本同様に審査期間の短縮にこれらの措置が貢献していると考えられた。

欧州の特別措置の対象として集計したOrphan、Conditional Approval、Exceptional Circumstances、及びAccelerated Assessmentの承認数及び審査期間（中央値）は32品目（全体の10.7％）15.2ヶ月、12品目（全体の4.0％）14.3ヶ月、4品目（全体の1.3％）16.3ヶ月、及び19品目（全体の6.4％）8.6ヶ月であった。Accelerated Assessmentは全体の審査期間（中央値）12.6ヶ月より短くなったが、Orphan、Conditional Approval及びExceptional Circumstancesについては、逆に審査期間が長くなった。Accelerated Assessmentが審査期間の短縮を主たる目的の1つにしているのに対し、Orphan、Conditional Approval、及びExceptional Circumstancesは重篤あるいは希少疾病を対象とした医薬品及び公衆衛生に大きく貢献する医薬品等に対し申請時に臨床データ等が十分でないが必要性に応じ承認を認めることを主たる目的とした制度（審査期間の短縮目標が設定されていない）であることから、審査期間の短縮に直接寄与していないと考えられた。

まとめ

日本、米国及び欧州で2016年に承認された新医薬品の審査期間について、それぞれの規制当局の公表情報を元に集計、比較した結果、日本（PMDA）の審査期間（中央値）は、米国（FDA）と同様であり、欧州（EMA）より短く、これらの傾向は2011年以降も持続している。

また、日本、米国及び欧州でそれぞれが設けている薬事上の特別措置に関して、それぞれの制度ごとに指定された医薬品ごとに、直近3年間の審査期間を分析した結果、欧州の一部の制度を除き、審査期間が全体より短く、これらの制度が実際に審査期間の短縮に貢献していることが示唆された。

表4　薬事上の特別措置を受けた医薬品の審査期間（日米欧比較）（つづき）

欧州（EMA）

（単位：月）

	承認年	承認数	（%）	中央値	平均値	SD
Orphan	2014	10	(14.9)	14.3	15.8	7.5
	2015	19	(16.2)	15.0	14.7	3.9
	2016	3	(2.6)	22.8	21.5	4.7
	3年計	32	(10.7)	15.2	15.7	5.5
Conditional approval	2014	1	(1.5)	21.0	21.0	−
	2015	3	(2.6)	14.1	17.0	5.6
	2016	8	(7.0)	13.6	14.5	7.1
	3年計	12	(4.0)	14.3	15.7	6.4
Exceptinal Circumstances	2014	1	(0.9)	34.6	34.6	−
	2015	3	(2.6)	16.2	15.8	0.8
	2016	0	(0.0)	−	−	−
	3年計	4	(1.3)	16.3	20.5	9.4
Accelerated Assessment	2014	4	(6.0)	8.7	8.8	0.4
	2015	7	(6.0)	8.4	8.8	0.7
	2016	8	(7.0)	8.7	8.7	1.2
	3年計	19	(6.4)	8.6	8.8	0.8
全品目	2014	67	(100.0)	13.7	14.1	6.1
	2015	117	(100.0)	11.4	11.9	4.7
	2016	115	(100.0)	12.1	12.4	4.4
	3年計	299	(100.0)	12.6	12.6	5.0

Topics

『医療健康分野のビッグデータ活用・研究会』レポート※)

患者レジストリを中心としたReal World Dataの活用
ー臨床試験の効率化から、その先へー

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

近年Real World Data（以下、RWD）の活用について注目が集まっている。これは従来主流であったRandomized Controlled Trial（以下、RCT）のように、対象の患者集団をサンプリングして、そのサンプルの中で医学的な比較評価を行うというエビデンス創出ではなく、通常の医療現場での患者の情報を集め、その一般的な対象患者で医学的な評価を行うというエビデンス創出の方法である。

従来、このようなデータでは患者背景がバラバラでノイズが大きい、必要な情報が網羅しづらい、あるいはデータの信頼性が低いといった理由で、医学的なエビデンスとしてレベルが低いとみなされていたが、近年ICT技術の進展や疾患レジストリの活用などで、そのエビデンスの価値が注目されている。

1990年代の後半から、特に欧州において、医薬品の開発時、当局より医療技術評価（Health Technology Assessment；以下HTA）資料が求められ、その際、RWDに基づく評価を行ったことや、承認後の市販後調査への活用などから、RWDに対する関心が高まった。一方米国では新薬などの医療技術に対して、患者や医師の立場から費用対効果（Cost Effectiveness）を従来法と比較評価するというComparative Effectiveness Research（以下CER）が民間保険などで取り入れられ、RWDが活用されるようになった。

また、近年、新薬の開発コストが高騰して問題化している中で、スウェーデンの患者レジストリを活用した無作為化比較臨床試験で、1症例当たり50米＄のコストで済んだというレポート[1)]が出るなど、臨床試験の費用軽減の観点からも、RWDの活用が注目を浴びている。

実際に、欧米においてはレギュレーション上もRWDの活用にかじを切りはじめている。特に米国においては、21st Century Cures Actが昨年12月に成立し、RWDの活用促進が進められようとしている。更にICH（医薬品規制調和国際会議）においても、GCP刷新（GCP Renovation）の議論が始まっており、国際的にRWDの活用も含めた、適切で柔軟なガイダンスの作成が目指されている。

国内における医薬品開発の効率化に向けたRWD活用の取り組みとして代表的なものが、クリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）である。疾患登録システムを活用した効率的な治験・市販後調査・臨床研究体制の構築を、産学官の連携により推進することを基本方針としており、以下の4つの活用方法に期待が寄せられている。

A）市場性調査：
患者数、地域分布などから、日本での医薬品開発可能性を検討

※）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、群馬大学大学院保健学研究科林邦彦先生の講演など、『研究会』の調査研究に基づいてまとめたものである。

1）Michael S. Lauer, et al., The Randomized Registry Trial - The Next Disruptive Technology in Clinical Research?、N Engl J Med 2013；369：1579-1581

B）患者リクルート：
登録された患者を、治験・臨床研究に効率的に組入れ

C）治験対照群：
患者自然歴を把握し、治験の対照群として利用（Single Arm 試験）

D）市販後安全性調査：
市販後、副作用の発生状況などを把握

今回、臨床開発や PMS の効率化に向けた取り組みとして注目されている患者レジストリについて、現状や課題を整理するとともに、RWD 活用の将来の可能性についてまとめた。

RWD における二種類のデータソース

RWDの活用には、「既存の医療データを二次利用する場合」と「患者レジストリを利用する場合」の二つのパターンがある。

「既存の医療データを二次利用する場合」とは、通常の診療活動によって生じるレセプトや電子カルテ等のデータを、二次利用のためにデータベース（DB）化したものである。国内の主なDBとしては、健康保険組合のレセプトデータやDPCデータなどの市販DB、国が整備を進めるNDBやMID-NET などがあり、現在のRWDの主要な活用対象となっている。今後、いわゆる次世代医療基盤法によって診療データの二次利用の環境が整ってくれば、一般診療の電子カルテ情報等が RWD の情報ソースとして増大することが期待される。

もう一つの RWD のソースである「患者レジストリ」には、CIN をはじめとして、がん登録データ、難病登録データ、学会主導による疾患毎のレジストリなどがある。

「レジストリ」という定義は、いくつかの機関から出されており、若干ニュアンスは異なるが、「患者を登録し、目的を持ってその疾病の転帰をフォローしていくシステム」のことで、このレジストリを用いた臨床研究は疾患コホート研究とほぼ同義である。疾患登録の方法によっては、一人の患者が同一 ID でフォローできないなど、本来のレジストリの対応がなされていないケースもあるが、基本的に１患者１IDでデータが蓄積され、目的を持って対象をフォローしているので、検査や症状など必要なデータが網羅されている。

この既存医療データの二次利用と患者レジストリの活用にはそれぞれ特徴があり、活用目的によって向き不向きがある（表１）。

ある条件の患者がどれくらいいるかといった「プリバレンス調査」の場合には、網羅性の高い既存医療データの二次利用が適している。ただし、希少疾患においては患者レジストリの網羅性も優れており、プリバレンス調査にも十分活用できる。

一方、適応追加等の臨床開発を目的とした場合には、一般的な疾患でも希少疾患でも患者レジストリの方が適している。既存医療データの二次利用の欠点は、必要な検査項目や死亡情報などの転帰が取得できないケースが多く、個別患者のアウトカム評価が難しい点にある。患者レジストリは、評価の目的を持って、患者を１IDで追跡しているため、アウトカムも評価しやすい。

表１　２種類の RWD ソースの比較

	二次的医療データベース利用	患者レジストリ利用
汎用性・プリバレンス調査	≫	
悉皆性・プリバレンス調査（一般の疾患）	≫	
悉皆性・プリバレンス調査（希少疾患）	≒	
適応追加などの臨床開発（一般の疾患）	≪	
適応追加などの臨床開発（希少疾患）	≪	

出所：林先生講演資料を元に作成

RWD の臨床試験への活用

臨床試験における試験デザインのゴールドスタンダードは RCT であり、最もエビデンスレベルが高いとされている。しかし、表２に示した通り、RCT にも限界があることから、RCT ではなく、RWD を用いたコホート研究から得られるエビデンスの方が望ましい場合も考えられる。

近年では、これらの試験デザインは補完しあう関係であり、これらを使い分けて、より適切な評価を得るアプローチが検討されている。

表２　RCT とコホート研究の特徴

	Evidence（EBM）	Real-World Evidence
	ランダム化試験（介入研究）	コホート研究（観察研究）
環境	理想的（実験的）	現実社会での評価
妥当性	内的妥当性	外的妥当性
バイアス	排除しやすい	混入しやすい
対象者	均一、比較的少数	多様、比較的多数
治療予防法	厳密に規定	自然のまま
観察期間	比較的短い	比較的長い
コスト	大きい	小さい
実施可能性*	低い	高い

*：実施できる時期が限られている＝Time Window

出所：林先生講演資料

RCTは評価のバイアスを少なくでき、内的妥当性を説明するには最適である。一方で、ランダム化を行い、比較する評価の環境を整えることで、現実社会で起きない状況が作り出されている場合もあり、臨床現場での使用に対し完全に一般化することは困難である。その点で RCT の外的妥当性は十分説明できない。RCTでの成績が良かった薬剤が、市販後においてその成績を反映できない等のケースは、その一例である。一方、RWD を用いたコホート研究では、バイアスが入りやすいものの、外的妥当性は高い。

また、RCT の他の課題として、「実施可能性が低い」ということが挙げられる。この実施可能性の低さにはいろいろな要因が考えられるが、「Time Window」も重要な要因である。

「Time Window」とは、新薬承認などで新しい技術が一旦市場に出てしまうと、その技術を使わない治療を行う選択をとりにくく、従来の治療群の設定が難しくなる問題のことを指す。例えば、RCTへの参加によって、本来であれば利用可能な治療法・検査法を受けない群に割り付けられることにより、倫理的な問題が生じる場合もある。また、RCTは施行中の治療を中断しなければならないことも多く、既存の治療を行っている患者の場合、RCT への参加を拒否する可能性が高くなる。それにより、RCTに参加する対象が、治療の中断に合意した一部の患者（無治療の新規患者あるいは軽症の患者等）に偏ってしまうなどの問題も起こりうる。

その他、RCT を中心とした現在の新薬開発は、非常にコストが高いことや、希少疾患・難病といった領域では疾患の重篤性や対象患者数の限界などから、RCTに必要な患者数をリクルートすることがきわめて困難であるといった課題が指摘されている。

そのような背景もあり、研究開発ターゲットが従来のブロックバスター志向から、アンメットニーズに対応した個別化医療を中心とした新薬へと方向性が大きく変わる中で、RWD、特にレジストリを活用した新たな臨床研究デザインが注目されている。（※参考;コラム「患者レジストリを活用した臨床研究デザイン」を章末に記載）

CIN による患者レジストリ活用の基盤整備

日本において、RWD を活用して治験・臨床研究を進めるには、レジストリの活用が現実的であるが、前述したCINにおいて活用に際した様々な基盤整備に関する取り組みが行われている。現在AMEDの支援のもと、がんや希少疾患など以下の４つの疾患別のCIN研究班が進められている（表３）。

表３　AMED レジストリ構築事業

研究代表者・所属	研究課題名
大津　敦・国立がん研究センター東病院	産学連携全国がんゲノムスクリーニング（SCRUM-Japan）を利用したがん新薬開発に資する疾患登録システムの構築
祖父江　元・名古屋大学大学院	筋萎縮性側索硬化症患者の疾患登録システムの研究開発
中村　治雅・国立精神・神経医療研究センター	難病、希少疾患の医薬品開発におけるクリニカルイノベーションネットワーク構想の推進を目指した疾患登録システム（患者レジストリ）の構築
嘉山　孝正・日本脳神経外科学会	脳神経外科学会データベースを用いた医療機器開発のためのコンソーシアムの運用と実用化に関する研究

各レジストリ横断的な課題を検討するCIN横串班としての活動も行われている。３つの研究班があり、「研究デザイン」「分析の仕方」および「信

頼性の基準の考え方」については、レギュラトリーサイエンス事業として、林邦彦先生（群馬大学大学院）を代表とする研究班により検討されている。また、国内にある様々なレジストリの情報を集約する「中央支援部門（仮称）」や、個人情報保護法への対応等の「倫理的な側面」については、武田伸一先生（国立精神・神経医療研究センター）を代表とする研究班によって検討が進められている。さらに、中央支援部門（仮称）を担うCIN推進拠点として國土 典宏先生（国立国際医療研究センター）を代表とする研究班も採択されている。

患者レジストリ活用の課題と今後の発展に向けて

GCP Renovation などのグローバルなレギュレーションの議論も進む中で、特に患者レジストリを治験や市販後調査などに使うことを考えた場合、更に基盤整備を加速していく必要がある。現在の CIN で取り組まれている希少疾患等だけなく、一般的な多くの疾患についても、専門の医学会や国のプロジェクトなどで、重要疾患毎にレジストリを創っていくことが重要である。

また、レジストリは基本的に二次活用で医学研究や健康政策などに活用するということを前提に、体制を構築していく必要がある。取得データの種類やクオリティーを含め、グローバルスタンダードな測定項目を設定することが望まれる。また、レジストリ登録の際の同意の取り方や個人情報保護（研究倫理）についても二次利用を視野に入れた体制構築を急ぐべきである。

さらにレジストリを構築･運営していく上では、そのコストをどう賄うかは非常に重要なポイントである。レジストリは非常にコストがかかるため、継続的に運営するためのエコシステムを形成する必要がある。レジストリの保有者としては、国や医療機関以外にも、学会や患者会など、いろいろなパターンが考えられるが、二次活用を前提に考えれば、ユーザーとしてのアカデミアや行政、企業等のユーザーフィーが中心となる。貴重な国民の情報を国民健康医療の増進に活用していくために、国の役割を含めたエコシステムを廻す費用負担の議論が重要である。

併せて、エコシステムを構築するためには、臨床現場の医療従事者のマインドがキーであり、モチベーションを高めるためにどのように外発的・内発的動機づけをするかが重要である。例えば、外科系データベースであるNational Clinical Database（NCD）では、学会の認定専門医取得のためのポイントという仕組みで上手く回っており、学会がコアになるというのは一つの形である。また、最終的に医療の発展等に繋がることを明確にすることも動機づけのためには必要である。

製薬産業の RWD の活用

製薬産業にとって当面のRWD活用は、医療DBによる市販後調査や、患者レジストリの臨床開発や市販後調査への利用に注目が集まっており、製薬企業の各バリューチェーンにおいての活用が広く期待されている。図１に診療データの活用目的とその際に必要なデータをまとめているが、疾患特有の情報が蓄積され、アウトカム情報がフォローされているレジストリデータは、発症要因解析や新規のターゲット探索など、新薬創出に向けた研究目的に利用する価値が高い。すでに一部のレジストリでは行われているが、ゲノム等の情報も付加的にデータ取得することで活用の幅は各段に広がることが期待される。ゲノム情報や生体試料の取得・管理はバイオバンクが長けていることから、このような情報を構築していくためには、疾患毎のレジストリと疾患バイオバンクが提携することも重要だと考える。

また、医薬品の流通の観点からのレジストリの活用を考えてみると、例えば、希少疾患や難病に対する新薬においては、いち早く新薬を望む患者に適切に届けるために、患者レジストリを医薬品等の情報伝達に活用できる可能性も考えられる。

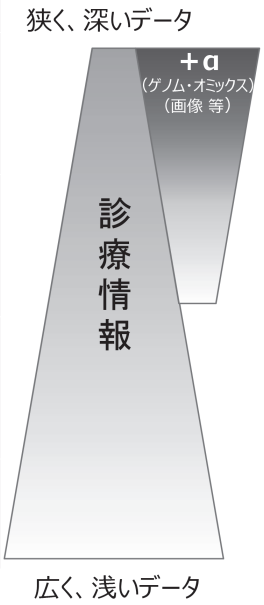
将来的な RWD の活用に目を向けてみると、次世代医療においては、タイムリーに RWD を広く集め、それを医療研究に素早く活用し、診療の質を高めていくといった正のスパイラルを進めていくことが期待されている。例えば、米国では、BD2K（Big Data to Knowledge）initiativeの取組みの一環として、Vanderbilt 大学附属病院におい

てLearning Healthcare System（LHS）の概念の元、エビデンスの発見から臨床応用にフィードバックされるまでの時間を大幅に短縮して医療改善に役立てている[2)]。

日本においても、一般の診療で得られた情報の蓄積により、有効性や安全性などのエビデンスがタイムリーに取得され、臨床の現場にフィードバックされて医療の改善が進むというエコシステムの構築が望まれ、そのような情報を医薬品の研究開発、市販後に活用していくという体制構築を産業界の立場からも進めていく時期に来ている。

図１　製薬企業の各バリューチェーンにおける診療データの活用目的と必要なデータ

	主な活用目的	必要なデータ
研究	ターゲット探索 バイオマーカー探索 発症要因解析 リポジショニング	・日常診療データだけでなく、疾患固有の詳細なデータが必要 （ゲノム・オミックス、特殊な検査・画像、表情・声など）
開発	治験フィージビリティ検証 患者リクルート 治験対照群 RWDによる適応追加	・標準化された質の高いデータが必要。 ・将来的には、質の高いRWDを広く収集する必要。
PMS（MA含）	安全性・有効性の検証・データ創出 使用実態の把握 副作用シグナル検出	・レセプト、DPC、電子カルテ等のアウトカムも含まれたデータ ・長期のフォローデータ
マーケ流通	効率的なプロモーション マーケティング戦略立案 市場・売上予測	・レセプト、DPC、電子カルテ等のデータ ※網羅性が高いと望ましい



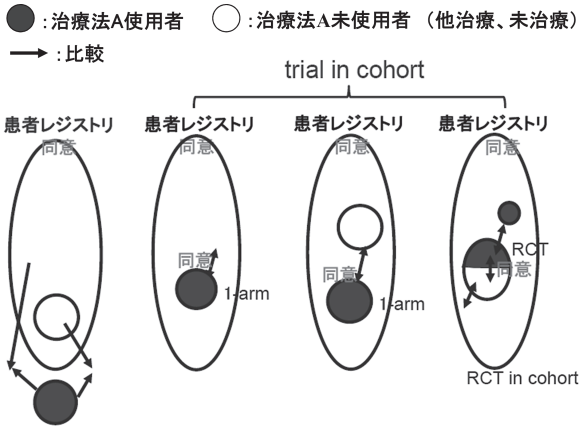
コラム

「患者レジストリを利用した新たな臨床研究デザイン」

患者レジストリを利用した臨床研究の事例も数多く報告されており、それらを元に新たな臨床研究デザインが考えられている（別図１）。臨床研究デザインには、患者レジストリを外部対象として利用する方法や、患者レジストリ内でトライアルを行うデザイン（trial in cohort）もあり、さらにはレジストリに登録された患者集団の中でRCTを行うRCT in cohortというデザインも考えられる。

コホート内でRCTを行う場合に留意しなければならないのが、RCT対象の集団が偏った特性と

別図１　患者レジストリを利用した臨床研究デザイン

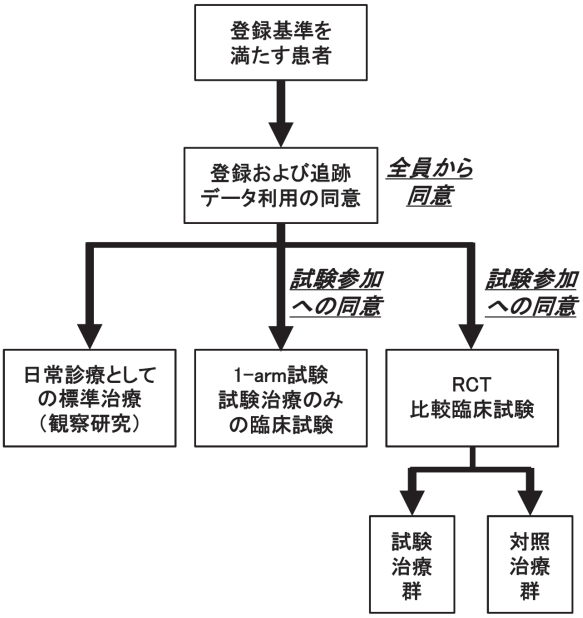


出所：林先生講演資料を元に作成

2）政策研ニュース No.46　Learning Healthcare System　－実臨床データによる医療の検証・改善－

なることである。それを防ぐために、以前は同意取得前に割り付けるという手法も取られたが、倫理的な点で批判も多かった。そこで、現在では２段階同意という方法も取られている（別図２）。つまり、レジストリに登録する際に、追跡・データ利用および将来の試験参加可能性などについても同意を取得しておき、実際に1-arm 試験や RCT が開始される際に試験参加への同意を再度取得するという方法である。これを行うことで、RCTへの参加を拒否して従来治療を継続した人と、RCT に参加して従来療法を選択した人で、同じ成績を得られるか検証することも可能となる。

別図２　レジストリにおける二段階同意



出所：林先生講演資料を元に作成

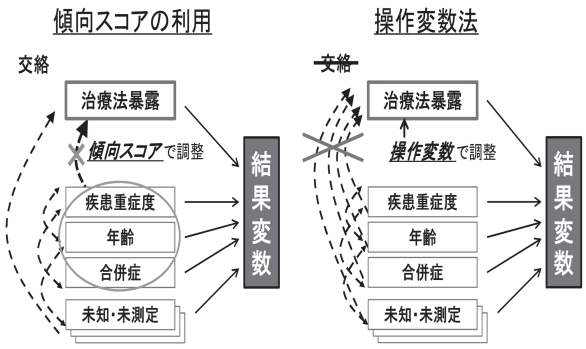
従来、治療法の評価を行う際には、予後に影響する各種因子の影響を除くために、ランダム割付を行ってきたが、患者レジストリを利用した臨床研究を行う際には、比較可能性を担保するために、疑似ランダム化を行う必要がある。レジストリを活用する際の擬似ランダム化の手法として Propensity Score（傾向スコア）とInstrumental Variable（操作変数）の利用が注目されている。

Propensity Score とは、多くの因子のデータを基に治療 A が選択される確率（治療 A がどれくらい受けやすいか）のことであり、このスコアでサンプルの選択を調整することにより、治療法選択に関連する因子をできるだけ一致させる手法である。このスコアで割付けしたり、重みづけをして比較することで、予後に影響する因子の影響を制御する。ただし、測定していない未知の因子については影響が排除できないという欠点もある（別図３）。

Instrumental Variableは、治療法を予測する因子だが、結果と直接関連するものではない因子のことで、これを用いて擬似ランダム化する手法のことである。操作変数の例としては、直前の患者への処方、その地域における処方状況や治療法へのアクセスのしやすさ、などが挙げられる。Instrumental Variable では、完璧ではないものの、未知の因子の影響も切ることができるとして注目されている。元々は経済学において活用されている手法だが、近年、医学研究の分野でも利用されており、観察研究において直前の処方内容を Instrumental Variableに使用している事例や、RCT においてもノンコンプライアンスの症例をどう扱うかという点にInstrumental Variableを使用している事例もある。

このようにレジストリを利用した臨床研究デザインや解析手法も研究が進んでおり、RWD の活用がより加速することが期待されている。

別図３　Propensity Score（傾向スコア）と
Instrumental Variable（操作変数）



出所：林先生講演資料を元に作成

Topics

指定難病の臨床試験に用いられる医薬品のモダリティ分析

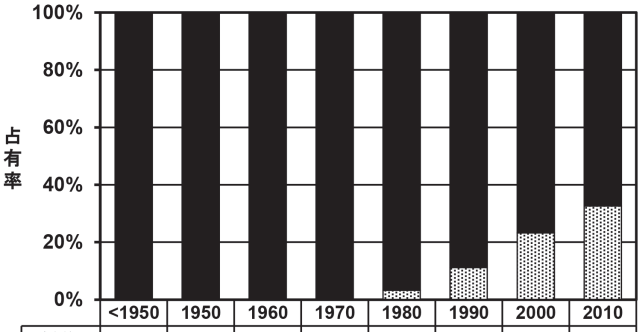
医薬産業政策研究所　主任研究員　戸邊雅則
主任研究員　赤羽宏友
医薬基盤・健康・栄養研究所*　研究員　坂手龍一
技術補助員　深川明子

医薬産業政策研究所と国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所は共同で、難病・希少疾病の創薬に向けて、臨床試験や薬物などから得られる種々の情報を基に調査・分析することで難病・希少疾病の評価データの構築を鋭意行っている。これまでに、指定難病306疾患[1)]を対象として臨床試験の実施状況等を報告し、さらには、臨床試験に用いられた上市薬について、上市年や臨床試験の実施年に着目した分析結果を報告した[2~5)]。今回、上市薬を含む臨床試験で用いられた552品目[5)]の医薬品を対象として、低分子医薬品とバイオ医薬品にモダリティ分類した上で[6)]、各々の特徴を探るための分析を試みた。

低分子医薬品とバイオ医薬品の占有率

臨床試験で用いられた552品目の医薬品をモダリティ分類すると、低分子医薬品が492品目、バイオ医薬品60品目に分類された。そのうち上市年が確認できた低分子医薬品447品目とバイオ医薬品58品目について、各々上市年代ごとに分類した上で、各年代での低分子医薬品とバイオ医薬品の占有率を調査した。図１に示すように、1970年代以前の上市薬は低分子医薬品のみであったが、1980年代からバイオ医薬品の適用が増加しており、占有率は1980年代の３％から、2000年代は23％まで増加しており、2010年代も33％の占有率である。

図１　低分子医薬品とバイオ医薬品の占有率の年代推移



上市年代	<1950	1950	1960	1970	1980	1990	2000	2010
■低分子	10	35	39	46	89	111	86	31
▨バイオ	0	0	0	0	3	14	26	15

上市品目数

＊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。

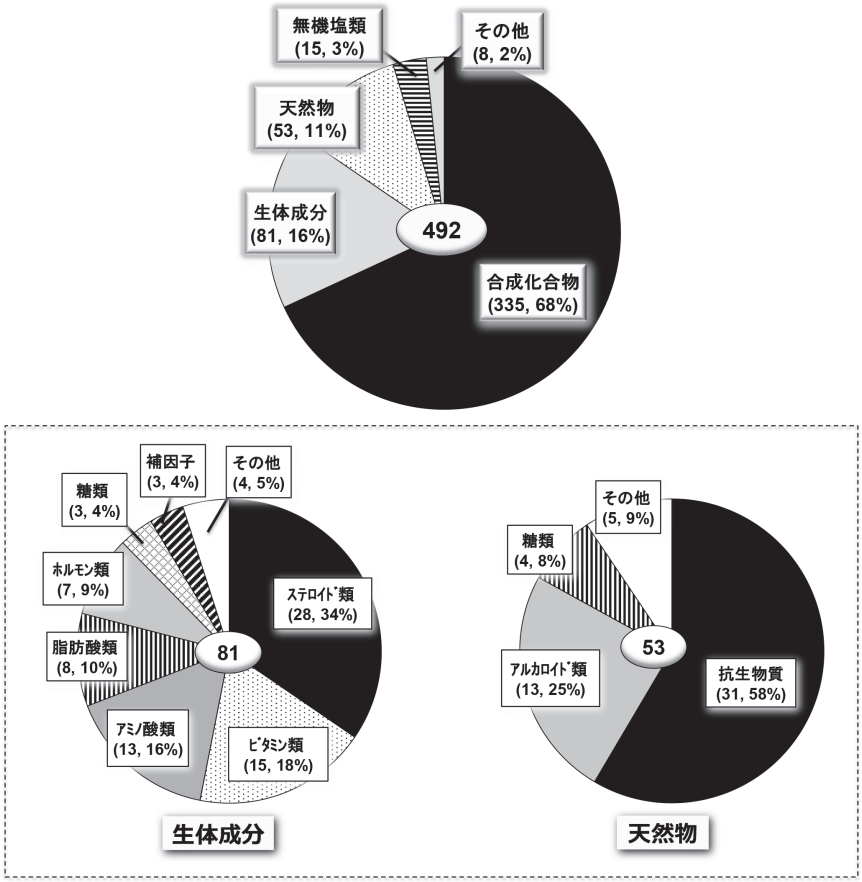
1）「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づく国の指定難病は、平成29年４月１日から24疾患が新たに追加され、計330疾患となっているが本調査は追加前の306疾患を対象に行っている。
2）医薬産業政策研究所「指定難病に対する臨床試験実施状況」政策研ニュース No.48（2016年７月）
3）医薬産業政策研究所「指定難病に対する臨床試験の実施者」政策研ニュース No.49（2016年11月）
4）医薬産業政策研究所「指定難病情報のデータベースとの連結」政策研ニュース No.49（2016年11月）
5）医薬産業政策研究所「指定難病の臨床試験に用いられる上市医薬品」政策研ニュース No.50（2017年３月）
6）本稿では DrugBank®で記載される「Small Molecule」を低分子医薬品、「Biotech」をバイオ医薬品として定義した。

近年、抗体医薬品に代表されるバイオ医薬品の上市品目数や開発品目数が増加しているが、指定難病の臨床試験への適用も増加していることが確認された。低分子医薬品とバイオ医薬品を合わせた場合、適用頻度の高い上市年代は1990年代と2000年代であり、各々100品目以上用いられていた。品目数の最も多い上市年代は、低分子医薬品では1990年代の111品目、バイオ医薬品では2000年代の26品目であった。

低分子医薬品の構造分類

モダリティ分類した492品目の低分子医薬品を、構造的観点から合成化合物、生体成分、天然物、無機塩類に分類を行った[7]。図２に示すように、合成化合物が335品目と最も多く、全体の68％を占めた。続いて生体成分が81品目（16％）、天然物が53品目（11％）、となっており、これら３種で低分子医薬品全体の95％を占めている。生体成分と天然物に分類した品目については、機能性要素を含めた構造分類を行った[8]。生体成分の品目はステロイド類、ビタミン類、アミノ酸類の順で品目数が多く、これら３種で生体成分の68％を占めている。天然物については抗生物質、アルカロイド類の順で品目数が多く、これら２種で天然物の83％を占めている。

図２　低分子医薬品の構造分類



7）生体成分は人体に存在する有機化合物とその誘導体とし、天然物は植物や微生物等の人体外に存在する有機化合物とその誘導体とした。合成化合物は、生体成分、天然物以外の有機合成により製造された有機化合物とし、無機塩類は無機化合物の他に金属錯体を含むものとした。合成化合物、生体成分、天然物、無機塩類のいずれにも属さない品目を「その他」とした。

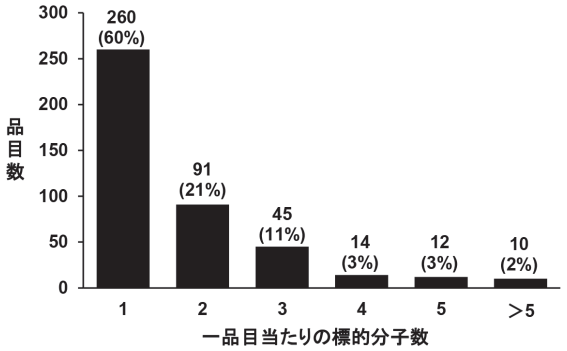
8）生体成分の品目は、「ステロイド類・ビタミン類・アミノ酸類・脂肪酸類・ホルモン・糖類・補因子」の７種に分類し、それ以外の品目を「その他」とした。天然物の品目は、「抗生物質・アルカロイド類・糖類」の３種に分類し、それ以外の品目を「その他」とした。

低分子医薬品の標的分子数

低分子医薬品の構造分類による品目数上位の３項目（合成化合物・生体成分・天然物）に対して標的分子の調査を行った[9]。低分子医薬品はバイオ医薬品と異なり、一品目に対して複数の標的分子を保有している場合が多いことから、まず、単一の標的分子の品目がどの程度含まれているかを把握することとした。結果を図３に示す。

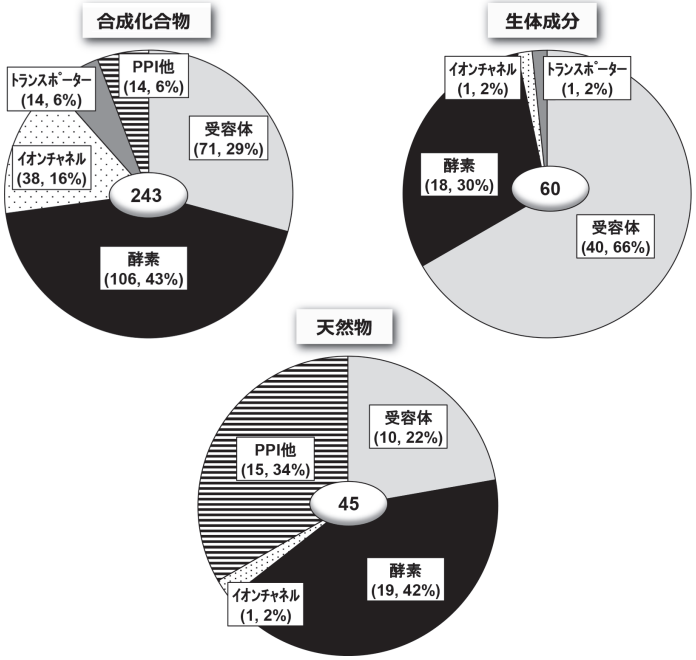
標的分子が特定された対象品目は432品目であり、延べ標的分子数は777であった。標的分子が１種の品目は260品目であり、全体の60％を占めていた。標的分子が２種の品目は91品目（21％）、３種の品目は45品目（11％）であり、３種以内の標的分子の品目まで範囲を広げると全体の92％を占めていた。４種以上のマルチな標的分子の品目は36品目であり全体の８％を占めていた。

図３　低分子医薬品の一品目当たりの標的分子数



続いて、「合成化合物・生体成分・天然物」の３種に対して、標的分子を機能別大分類ならびに小分類に基づき分類し集計した[10]。図４に機能別大分類での標的分子数と占有率を示した。標的分子数は合成化合物が243、生体成分が60、天然物が45であり、いずれも酵素標的と受容体標的が主となっている。合成化合物ではイオンチャネル標的が16％を占め、天然物ではタンパク質間相互作用（Protein-Protein Interaction：PPI）の標的が34％を占めている点が特徴である。生体成分では酵素標的と受容体標的で96％を占めており、PPI の標的はなく、標的の偏りが確認された。また、生体成分と天然物では、イオンチャネル標的やトランスポーター標的の品目がほとんどないことが確認された。

図４　機能別大分類での標的分子数と占有率

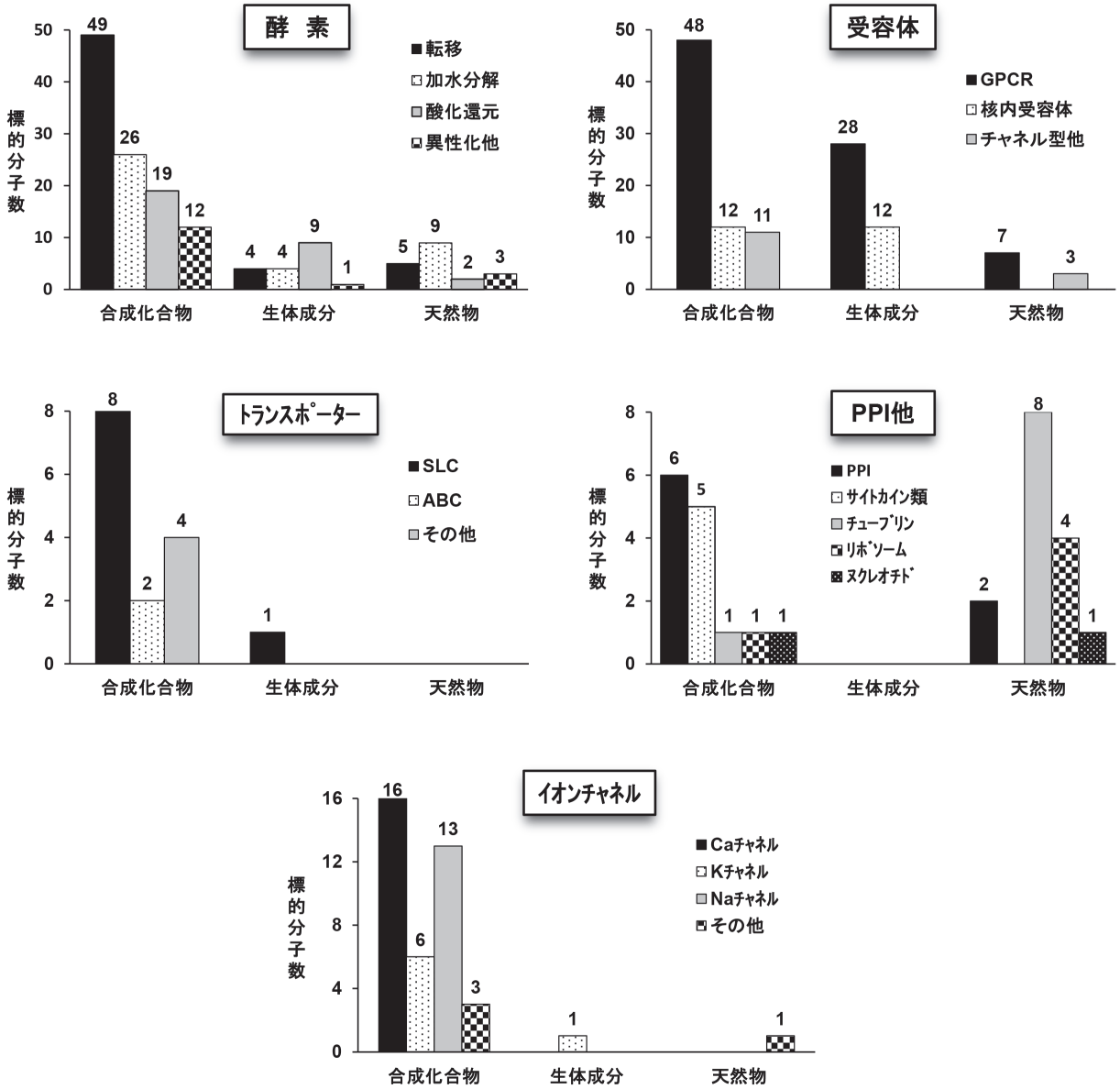


9）標的分子の特定は DrugBank®と Clarivate Analytics 社の Integrity®を用いて行った。品目ごとに DrugBank®での Mechanism of action における Pharmacological action が「yes」の標的分子を抽出し、Integrity での Mechanism of action も考慮した上で標的分子を特定し集計した。これら情報源から標的分子を特定できない品目は除外した。

10）医薬産業政策研究所「低分子医薬品の標的分子のトレンド分析」政策研ニュース No.50（2017年３月）

図５に機能別小分類での標的分子数を示した。酵素標的は、転移酵素、加水分解酵素、酸化還元酵素の順に標的分子数が多く、合成化合物が主となっている。受容体標的ではGPCRが最も多く、合成化合物と生体成分が主となっている。生体成分の受容体標的の30％は核内受容体であり、その数は合成化合物と同数であった。トランスポーター標的とイオンチャネル標的では、合成化合物が主となっており、SLCトランスポーター、Caチャネル、Naチャネルが占める割合が高い。PPI他の標的では、PPIとサイトカイン類は合成化合物が、チューブリンとリボソームは天然物が、各々主となっていることが確認された。

図５　機能別小分類での標的分子数



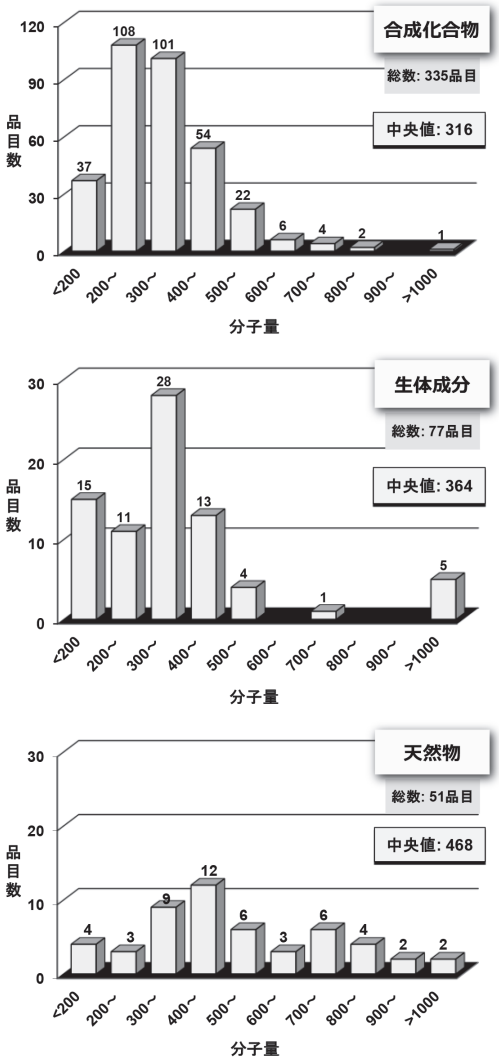
・GPCR：Gタンパク質共役受容体（G protein-coupled receptor）
・ABC：ABC（ATP-binding cassette）トランスポーター
・SLC：SLC（Solute carrier）トランスポーター
・PPI：タンパク質間相互作用（Protein-protein interaction）

低分子医薬品の分子量分布

標的分子の調査と同様に「合成化合物・生体成分・天然物」の３項目を対象に分子量分布の調査を行った。結果を図６に示す。合成化合物は分子量200台の品目数が108で最も多く、差がなく300台の品目数が101となっている。この分子量範囲（200～399）に合成化合物の約６割の品目が集中しており、中央値も300台前半の316であった。年代別で見ると、1970年代以前の品目は中央値が255であり、その後は増加を続けており、2010年代は1970年代以前と比較して55％増の395となっている。1970年代以降に上市された低分子医薬品の分子量は年代と共に増加しており[11]、合成化合物においても同様の傾向が確認された。

生体成分は分子量300台の品目が最も多く、全体の中央値は364であり、年代別にみても300台後半であった。天然物の最も多い分子量範囲は400台であるが、全体的に偏りのない分子量分布を示しており、中央値は468であり、年代別で見ても、400台後半であった。合成化合物や生体成分の中央値と比較しても100以上高く、分子量が600を超える中分子量の品目が天然物全体の約３割を占めている。

図６　低分子医薬品の分子量分布[12]



上市年代	品目数	分子量中央値
1970以前	49	255
1970・1980	90	321
1990・2000	157	351
2010	24	395

上市年代	品目数	分子量中央値
1970以前	14	367
1970・1980	23	381
1990・2000	14	387
2010	5	392

上市年代	品目数	分子量中央値
1970以前	15	478
1970・1980	18	484
1990・2000	14	443
2010	2	486

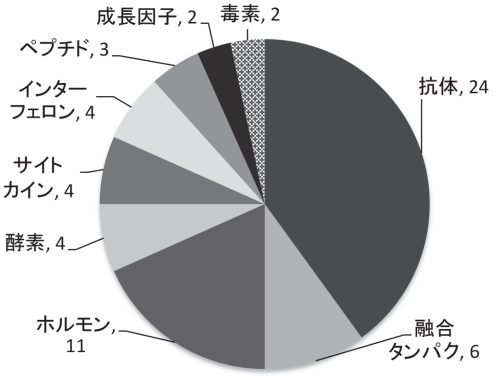
11）医薬産業政策研究所「低分子医薬品の上市品数と分子量」政策研ニュース No.49（2016年11月）
12）分子量が把握できた品目数は合成化合物335、生体成分77、天然物51であり、そのうち上市年が把握できた品目数は合成化合物320、生体成分56、天然物49であった。

バイオ医薬品に関する分析

指定難病の臨床試験に用いられる上市医薬品552品目の内バイオ医薬品60品目を更に種類別に分類した（図７）。抗体が24品目と最も多く、抗体のFc部分と共通構造を有する融合タンパク６品目と合計すると、ちょうど半数の30品目を占めている。これらの作用機序としては過剰に発現した疾患関連分子を標的とし、中和などの作用により標的分子の機能を抑制している。

その他の種類では、ホルモン11品目、酵素４品目や成長因子２品目などとなっている。遺伝的な理由などにより生体成分が欠損または欠乏している難病には、遺伝子組み換え技術により、生体成分そのものを製造し医薬品として体内に投与する補充療法において、これらの品目も用いられている。また、これら品目の標的分子は単一であり、複数の標的分子を有する場合が多い低分子医薬品とは異なっている。

図７　バイオ医薬品の種類別分類

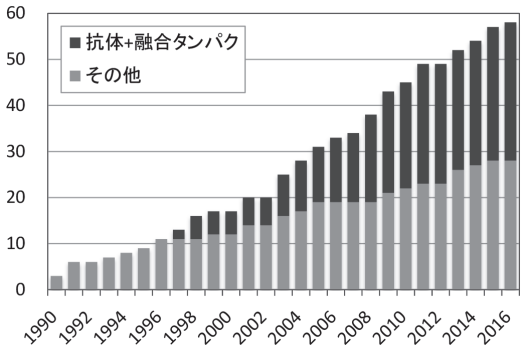


バイオ医薬品の承認年別品目数を見ると（図８）、1997年以降は抗体医薬品の誕生により、抗体と融合タンパクの品目数は増加しているが、その他の品目も年々着実に増加している。指定難病に対するバイオ医薬品治療薬としては、現在売上が拡大されつつある様々な抗体医薬品だけでなく、その他のホルモンや酵素、成長因子なども難病医療ニーズに貢献していると考えられる。

まとめと今後の予定

難病疾患を対象とする臨床試験で用いられた552品目の医薬品をモダリティ分類した結果、低分子医薬品が90％、バイオ医薬品が10％の占有率であった。上市年代別の占有率の推移では、低分子医薬品は低下しているが、バイオ医薬品は1990年代以降、占有率を着実に高めており、難病疾患の有効な治療薬としての期待度の高さが窺えた。

図８　バイオ医薬品の承認年別品目数



低分子医薬品の構造分類では、合成化合物が約70％を占めている。それらの半数以上は分子量300以下の品目であり、数十年以上前に上市された古い医薬品である[5)]。近年、低分子医薬品の上市品目の分子量は増加してきていることから[11)]、今後は、古い医薬品ではなく、上市年が新しく、分子量のより大きな合成化合物を用いて、難病を対象とする臨床試験が行われ、適応拡大が進んでいくことが考えられる。

また、低分子医薬品の標的分子の機能別分類では、合成化合物は酵素や受容体、イオンチャネルが、生体成分は受容体と酵素が、天然物は酵素や受容体に加えてPPIを含むタンパク質が各々主となる標的分子となっていることから、標的分子の機能別分類については、合成化合物、生体成分、天然物とで特徴が見られた。

現在、今回調査対象にした医薬品に対して、標的遺伝子とパスウェイに関する解析を鋭意行っている。これらの解析結果と今回得られた標的分子の機能別分類に関する分析データを合わせた情報体系を構築し、品目間や疾患間での遺伝子・パスウェイの共有状況の調査を今後行う予定である。これらの調査から、医薬品を難病疾患に適応拡大するに際して、有効活用できる情報源を提供したいと考えている。

Topics

バイオ医薬品による アンメット・メディカル・ニーズへの取り組み

医薬産業政策研究所　主任研究員　赤羽宏友

製薬企業が医薬品の研究開発を行う際には、医療ニーズの把握や市場性の調査、競合品との差別化の検討など将来的な予測も含めて総合的に分析し判断している。医療ニーズと言っても、企業が把握したニーズ、医療従事者や患者など臨床現場からのニーズ、行政的な観点でのニーズなど、様々な視点でのニーズがあると考えられる。

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団により定点的に実施されている医療ニーズに関する調査報告[1]では、治療満足度が上昇している疾患も増えてはいるが、各社ホームページや中期経営計画などを見ると、今後もアンメットメディカルニーズへのさらなる取組みが必要とされている。

アンメットメディカルニーズに対する新たな治療手段の提供としては、これまでの延長線上ではない新規モダリティも１つの有効な手段となりうる。そこで今回の分析では、近年、売上割合が拡大しているバイオ医薬品にフォーカスし、これまでのアンメットメディカルニーズに対する取り組みについて、日米欧の行政・審査側、及び日本の学会・患者側の視点から調査した。

行政・審査側の視点からは、薬事上の特別措置の対象となった品目やその対象疾患を分析することとし、学会や患者側の視点からは、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において開発要望が提出された品目やその該当患者数を分析した。

薬事上の特別措置の対象となる品目の分析

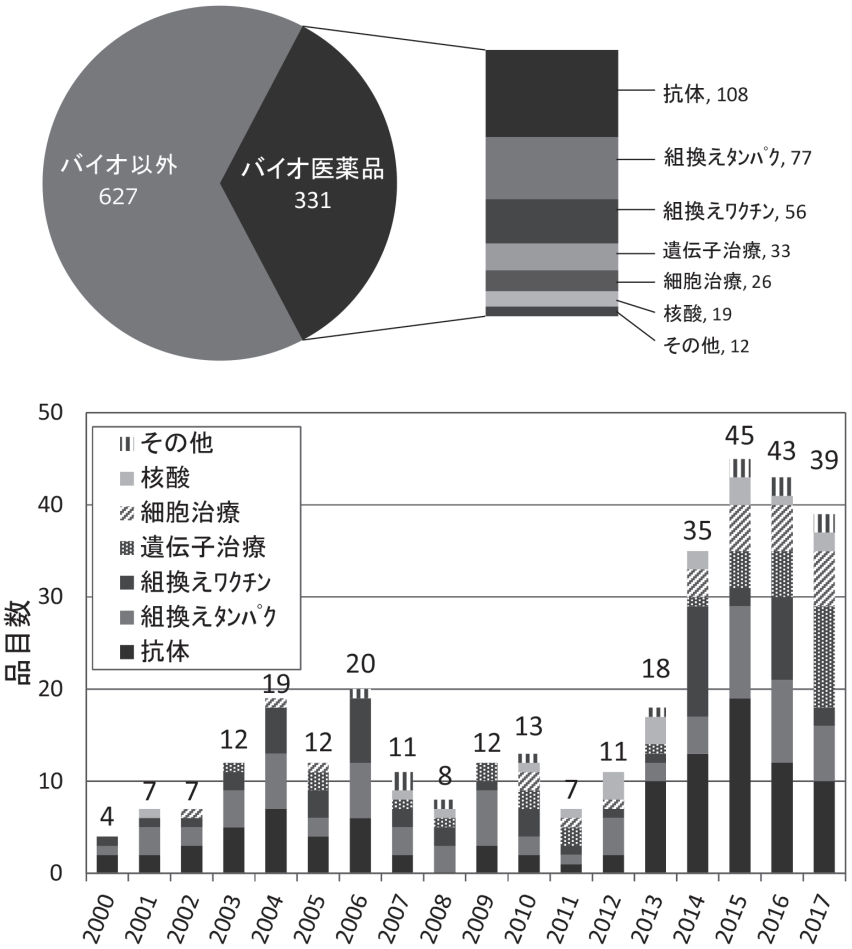
薬事上の特別措置を定める各制度においては、対象品目の適応疾患の重篤性や既存治療法との比較、またその画期性等から評価・判断され、薬事上の特別措置の対象品目として指定される。指定を受けることができれば開発期間や審査期間の短縮などの措置が取られ、その結果、開発医薬品を早期に患者に届けることが可能となる。従って、規制当局側から見ても適応疾患に対する医療ニーズと、対象品目の開発加速化の必要性があると判断したこととなる。

今回の調査では、EvaluatePharma 社のデータベースを用い、分析対象とした薬事上の制度はデータベースに登録されている米国の Priority Review Designation（優先審査）と Accelerated Approval（迅速承認）（共に1992年導入）、Fast Track Designation（1997年）、Breakthrough Therapy Designation（2012年）[2]、そして日本の先駆け審査指定制度[3]（2015年）、欧州の Priority Medicines（PRIME）[4]（2016年）とした。対象品目数は合計958品目（米国941品目、日本11品目、欧州28品目。重複を含む）であった。この内、バ

1）公益財団法人　ヒューマンサイエンス振興財団「平成26年度（2014年度）国内基盤技術調査報告書－60疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ－」http://www.jhsf.or.jp/paper/report/report_201401.pdf
2）https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM358301.pdf
3）http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/topics/tp150514-01.html
4）http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/03/WC500202636.pdf

イオ医薬品は331品目、バイオ医薬品以外は627品目であり、34.6％がバイオ医薬品であった（図１）。特別措置制度が開始された1992年以降に、臨床試験が実施されていた品目のうちバイオ医薬品の割合は、全体の27.9％[5]であることを考えると、薬事上の特別措置の対象となっているバイオ医薬品の割合は、やや大きいと言える。このバイオ医薬品331品目の内訳をみてみると、抗体医薬が108品目と最も多く、次いで組換えタンパク77品目、組換えワクチン56品目という順である。各年のバイオ医薬品全体の品目数は、2014年以降は30品目以上が対象品目となっており、新たな制度の導入に伴い、近年、対象品目が増加している様子が分かる。細胞治療や遺伝子治療については、現在までの品目数は33品目、26品目とまだ少ないが、経年変化を見ると最近増加しているという特徴がある。

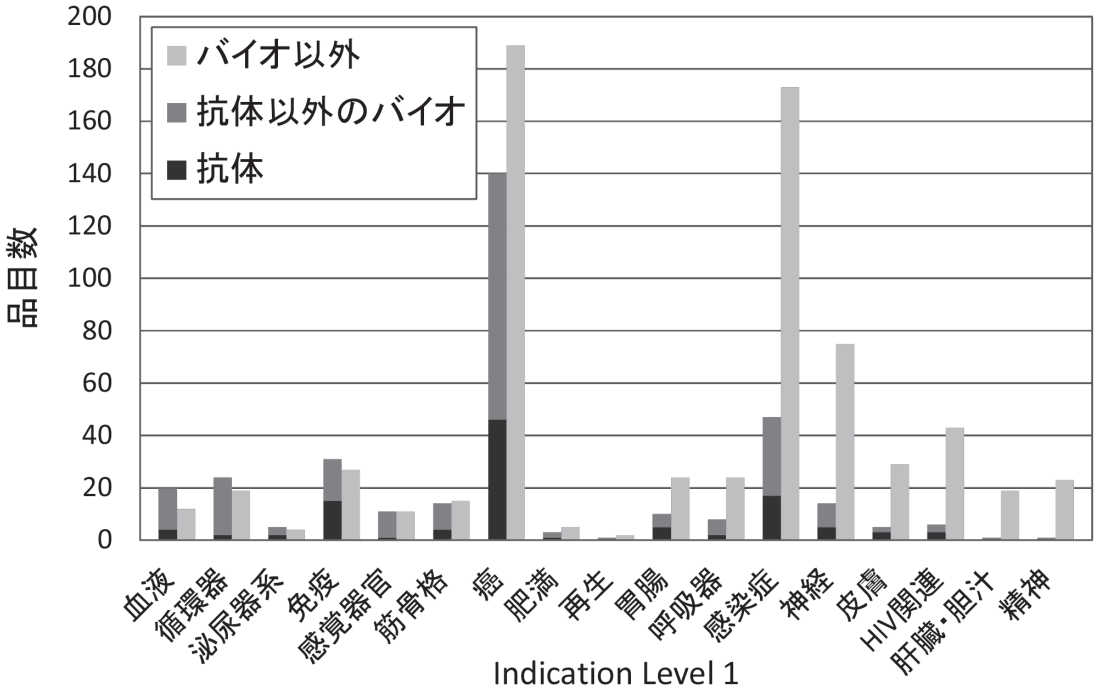
図１　薬事上の特別措置の対象品目の分類



出所：EvaluatePharma をもとに作成

5）PharmaProject を用いた調査結果

図２　薬事上の特別措置の対象品目の適応疾患



出所：図１と同じ

次に、どのような疾患に対する品目が、薬事上の特別措置の対象となっているか分析するために、各品目の疾患領域･疾患名について調査した。図２は各疾患領域（Indication Level 1）における対象品目数を、バイオ医薬品（抗体と抗体以外のバイオ医薬品）とバイオ医薬品以外に分けて表しており、左からバイオ医薬品の比率が高い順に並んでいる。１つの品目で複数の疾患において対象となる場合は、各々カウントしたため重複した延べ数である。バイオ医薬品の対象品目数としては、癌が複数の癌種に対して適応となるケースもあり最も多く、次いで感染症、免疫の疾患領域となり、割合としては、血液、循環器、泌尿器系が大きい。一方、精神疾患においては品目数、割合共に小さい。

さらにバイオ医薬品が対象としている疾患について、詳細な疾患名の分類を行い（Indication Level 2および3)、各疾患における全体の対象品目数と、その内のバイオ医薬品および抗体医薬品の割合を算出した(表１)。各領域における様々な疾患に対してバイオ医薬品/抗体医薬品が対象品目になっている。全体に対する抗体医薬品の割合（C/A）が100％であれば、当該疾患において抗体医薬品のみ薬事上の特別措置の対象となっていることを意味している。各疾患における割合の大きさは、それぞれの領域でバイオ医薬品または抗体医薬に依存している結果であり、これらの疾患に対してバイオ医薬品や抗体医薬品の果たすべき役割は大きいと言える。

表１　対象品目の適応疾患とバイオ医薬品・抗体医薬品比率

Indication Level 2	Indication Level 3	全体(A)	バイオ(B)	抗体(C)	(B/A) バイオ（%）	(C/A) 抗体（%）	(C/B) 抗体（%）
固形癌		220	105	44	47.7	20	41.9
	非小細胞肺癌	32	10	8	31.3	25	80
	乳癌	23	7	4	30.4	17.4	57.1
	膵臓癌	18	11	1	61.1	5.6	9.1
	前立腺癌	17	6	1	35.3	5.9	16.7
	悪性黒色腫	13	9	3	69.2	23.1	33.3
	大腸癌	13	8	5	61.5	38.5	62.5
	卵巣癌	13	4	1	30.8	7.7	25
	腎細胞癌	12	7	3	58.3	25	42.9
	膀胱癌	10	8	6	80	60	75
	頭頸部癌	7	7	4	100	57.1	57.1
	神経内分泌腫瘍	4	2	2	50	50	100
	軟部組織肉腫	4	2	1	50	25	50
	固形癌	3	1	1	33.3	33.3	100
	脳腫瘍	2	2	1	100	50	50
	胆道癌	2	1	1	50	50	100
	胃癌	2	1	1	50	50	100
	神経芽細胞腫	2	1	1	50	50	100
血液癌		93	32	18	34.4	19.4	56.3
	非ホジキンリンパ腫	32	14	5	43.8	15.6	35.7
	急性骨髄性白血病	19	1	1	5.3	5.3	100
	多発性骨髄腫	10	4	3	40	30	75
	慢性リンパ性白血病	9	5	4	55.6	44.4	80
	急性リンパ球性白血病	8	4	2	50	25	50
	ホジキンリンパ腫	3	3	3	100	100	100
細菌感染症		94	23	11	24.5	11.7	47.8
	一般細菌感染症	15	1	1	6.7	6.7	100
	ブドウ球菌感染症	9	6	4	66.7	44.4	66.7
	緑膿菌感染症	5	2	2	40	40	100
	炭疽毒素治療	4	4	4	100	100	100
自己免疫疾患		25	14	10	56	40	71.4
	多発性硬化症	11	6	3	54.5	27.3	50
	全身性エリテマトーデス	9	4	3	44.4	33.3	75
	強皮症	3	2	2	66.7	66.7	100
	家族性地中海熱	1	1	1	100	100	100
	シェーグレン症候群	1	1	1	100	100	100
炎症性腸疾患		8	6	5	75	62.5	83.3
	潰瘍性大腸炎	4	3	3	75	75	100
	クローン病	4	3	2	75	50	66.7
免疫疾患（その他）		15	9	4	60	26.7	44.4
	遺伝性血管性浮腫	8	4	1	50	12.5	25
	その他免疫疾患	2	2	1	100	50	50
	血管炎	2	1	1	50	50	100
	血球貪食性リンパ組織球症	1	1	1	100	100	100

出所：図１と同じ

表１　（つづき）対象品目の適応疾患とバイオ医薬品・抗体医薬品比率

Indication Level 2	Indication Level 3	全体(A)	バイオ(B)	抗体(C)	(B/A) バイオ（%）	(C/A) 抗体（%）	(C/B) 抗体（%）
ウィルス感染症		57	18	4	31.6	7	22.2
	C 型肝炎	28	2	1	7.1	3.6	50
	インフルエンザ	6	1	1	16.7	16.7	100
	エボラ出血熱	3	3	1	100	33.3	33.3
	狂犬病	1	1	1	100	100	100
出血性疾患		16	13	3	81.3	18.8	23.1
	血友病 A	4	4	1	100	25	25
	出血症状	4	2	1	50	25	50
	特発性血小板減少性紫斑病	2	2	1	100	50	50
皮膚炎		6	4	3	66.7	50	75
	乾癬	2	1	1	50	50	100
	湿疹/皮膚炎	1	1	1	100	100	100
	尋常性天疱瘡	1	1	1	100	100	100
代謝疾患		23	10	3	43.5	13	30
	アミロイドーシス	5	3	1	60	20	33.3
	低リン血症性くる病	1	1	1	100	100	100
	高 IgD 症候群	1	1	1	100	100	100
HIV 感染		44	4	3	9.1	6.8	75
	HIV	43	4	3	9.3	7	75
腎疾患		8	5	2	62.5	25	40
	溶血性尿毒症症候群	1	1	1	100	100	100
	IgA 腎症	1	1	1	100	100	100
骨格筋疾患（その他）		21	10	2	47.6	9.5	20
	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	13	7	1	53.8	7.7	14.3
	封入体筋炎	1	1	1	100	100	100
関節炎		5	2	2	40	40	100
	変形性関節症	3	1	1	33.3	33.3	100
	関節リウマチ	2	1	1	50	50	100
変性疾患		25	8	2	32	8	25
	ハンチントン病	3	1	1	33.3	33.3	100
	進行性核上性麻痺	3	1	1	33.3	33.3	100
呼吸器感染症		25	4	2	16	8	50
	院内肺炎	4	1	1	25	25	100
	RSV 乾癬	3	2	1	66.7	33.3	50
認知症		15	2	2	13.3	13.3	100
	アルツハイマー病	13	2	2	15.4	15.4	100
呼吸器疾患（その他）	嚢胞性繊維症	16	3	1	18.8	6.3	33.3
痛み	慢性疼痛	6	1	1	16.7	16.7	100
虚血性心疾患	冠動脈疾患	5	4	1	80	20	25
血球疾患	鎌状赤血球症	5	1	1	20	20	100
アレルギー	アナフィラキシー	4	2	1	50	25	50
眼炎疾患	加齢黄斑変性	3	2	1	66.7	33.3	50
癌疾患（その他）	悪液質、カヘキシー	3	1	1	33.3	33.3	100
毒素	薬物毒性	3	1	1	33.3	33.3	100
移植	心肺バイパス手術	1	1	1	100	100	100
糖尿病合併症	糖尿病性網膜症	1	1	1	100	100	100
循環器疾患	家族性高コレステロール血症	1	1	1	100	100	100

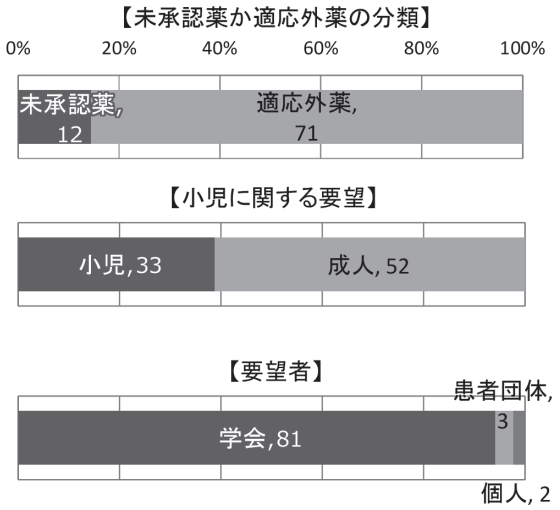
出所：図１と同じ

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議における開発要望

欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医療上必要な医薬品や適応（未承認薬等）を解消するため、厚生労働省では2009年より未承認薬・適応外薬に係る要望を公募している。現在は第Ⅳ回の要望募集を2015年７月から行っており、学会や患者団体等から医療ニーズとして第Ⅰ回から2017年７月までに合計864件の要望が出されている。各要望については、検討会議やワーキンググループにおいて医療上の必要性が検討され、2017年８月時点で、企業への開発要請が322件、開発企業の募集（未承認薬への対応など現時点で国内に開発企業がない場合）は42件となり、266件について承認が得られるなど提出された要望を満たすために企業による取り組みが進んでいる[6)]。

そこで後半の分析においては、学会や患者側の視点から、提出されたこれら開発要望を分析した。

図３　要望に関する分類



出所：第２回および第３回　医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集で提出された要望の一覧をもとに作成

今回の調査においては要望の一覧が公開されている第Ⅱ回、第Ⅲ回の要望募集において提出された計458件の要望の内、遺伝子組換え医薬品等のバイオ医薬品に関する要望85件を対象とし、各要望書を調査した。[7)、8)、9)]

要望に関する分類を図３に示す。未承認薬か適応外薬かの分類においては、未承認薬が12件、適応外薬が71件となり、８割以上が既に日本で上市されている品目の適応外薬に関する内容であった。政策研ニュース No.49において、海外と比較して日本における適応拡大が遅れていることを報告[10)]したが、今回も同様の結果である。小児に関する要望は35件と全体の４割となっており、決し

表２　要望者の学会分類と要望件数

日本移植学会	25
日本血液学会	8
日本造血細胞移植学会	8
日本リンパ網内系学会	7
日本臨床腫瘍学会	6
日本産科婦人科学会	5
日本小児血液・がん学会	5
日本眼科学会	4
日本リウマチ学会	3
日本皮膚科学会	3
日本小児リウマチ学会	2
日本皮膚外科学会	1
日本皮膚悪性腫瘍学会	1
小児腎臓病学会	1
日本リンパ網内系会	1
日本血栓止血学会	1
日本小児栄養消化器肝臓学会	1
日本乳癌学会	1
日本脳腫瘍学会	1
日本婦人科腫瘍学会	1

出所：図２と同じ

6）http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000175208.html
7）別表：第２回　医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集で提出された要望の一覧
http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/tp0326-1.html
8）別表：第３回　医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集で提出された要望の一覧
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000052798.html
9）複数回答や無回答もあるため、各項目の合計値は一致しない
10）政策研ニュース No.49「バイオ医薬品のライフサイクルマネジメント　－適応拡大の観点から－」
http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-48.pdf

て小さい割合ではない。また、要望者としては、学会が80件と大部分を占め医療従事者からの要望が多いが、患者団体３件、個人２件と件数は少ないものの患者からの要望も挙げられていた。要望者の学会分類と要望件数を見ると（表１）、20学会から幅広く要望が提出されており、移植、血液、腫瘍といった分野に関連した学会からの要望件数が多かった。

要望における「医療上の必要性に係る基準」への該当性については、適応疾病の重篤性および医療上の有用性に関して確認されている（表３）。適応疾病の重篤性に関しては、致死的な疾患50件（61％）、病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患29件（35％）と重篤な疾病への要望が多くなっている。また医療上の有用性に関しては、海外の臨床試験や標準的療法の結果から判断し、国内における有用性が期待されている要望も多くある。

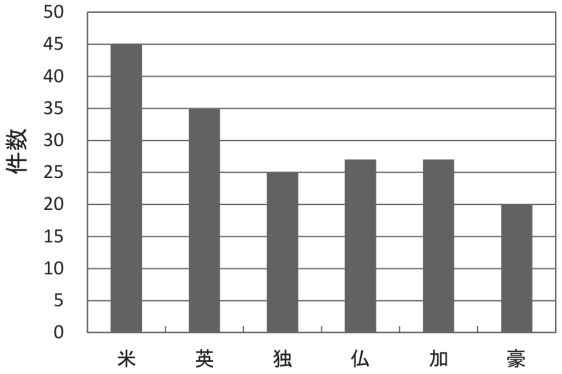
日本におけるバイオ医薬品に関する85件の要望について、欧米等海外６か国における要望内容に係る承認状況または標準的使用状況を見ると（図４）、米国では既に承認またはガイドライン等で標準的使用とされているケースが45件と最も多い。その他の国々においても20-35件については、既に承認または標準的使用とされている。

表３　「医療上の必要性に係る基準」への該当性

【適応疾病の重篤性】	（件数）
生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）	50
病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	29
その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	7
【医療上の有用性】	**（件数）**
既存の療法が国内にない	42
欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている	19
欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる	32

出所：図２と同じ

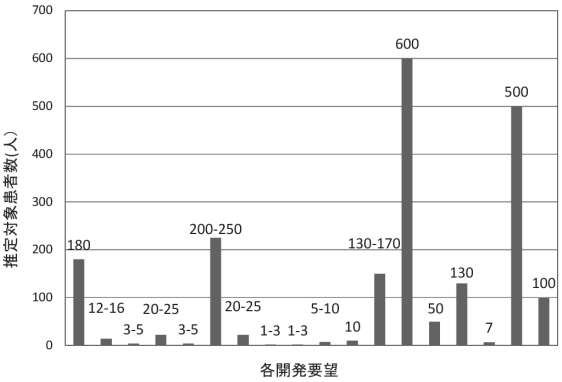
図４　要望内容に係る海外における承認または標準的使用状況



出所：図２と同じ

第３回要望募集においては、希少疾病用医薬品の該当性の判断するために、推定対象患者数を記入する項目が追加されていた。第３回の適応外薬に関する要望のうち、年間の国内推定症例数として記載があった18件について、推定対象患者数をグラフにした（図５）。推定対象患者数が100人未満の対象疾患に対する要望も11件あり、患者が数名という疾患に対しても要望があることが分かった。

図５　各開発要望における推定年間対象患者数



出所：図２と同じ

おわりに

現在、アンメットメディカルニーズへの取組みの１つとして、薬事上の特別措置や医療上必要性の高い開発要望といった行政上・制度上の動きも見られている。その中で従来の治療薬では対応できなかった疾患においては、バイオ医薬品など様々な新規モダリティに対する可能性や期待も大

きいところである。今後、アンメットメディカルニーズへの取組みは個別化医療への取組みとも関連し、対象疾患は細分化され、より患者数の少ない疾患に対して、適応拡大など開発上の工夫だけでなく医薬品の少量供給体制も必要となる。

国内で販売された抗体医薬品のうち日本での生産はわずか12%[11]と、国内の抗体医薬品の生産体制が十分でない中で、さらにアンメットメディカルニーズに対する生産対応も課題と考えられる。抗体医薬品は、これまでは細胞培養法などを用いて大量生産に適した比較的大型のステンレス培養槽で製造されるケースがあった。今後は患者数の少ない疾患にも対応できる培養スケーラビリティや、様々な疾患に対応できるフレキシビリティを持った製造設備も必要になってくると考えられる。

また、Breakthrough Therapyにおいては、遅くとも第２相臨床試験終了後相談までのできるだけ開発早期段階に指定の申請を行うように求められている。企業には開発早期段階に、さらに開発期間の短縮が求められることとなる。通常、医薬品開発においては、臨床開発と並行して生産体制の構築に向けた製造プロセス開発が行われる。その中で、プロセスバリデーションや安定性試験の実施、規格値の設定や品質管理戦略の構築など製造一貫性を確保できる堅牢性・頑健性ある製造方法の確立が不可欠となる。どのように商用生産に向けて開発を進めていくか、バイオ医薬品など新規モダリティであれば、より製造面での情報の蓄積が少ないためクリアすべきハードルが高く、対応が必要となる。製造プロセス開発においては、ノウハウや経験も必要とされる中で、データの効率的な取得方法や活用方法の検討、それらの情報共有などにより開発期間の短縮につなげ、患者へのアクセスを早めるという薬事上の特別措置によるメリットが最大限活かされることに期待したい。

11）政策研ニュース No.51「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－」http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-51.pdf

世界売上上位医薬品の創出企業の国籍
－2016年の動向－

医薬産業政策研究所　主任研究員　佐藤一平

はじめに

医薬産業政策研究所では、医薬品世界売上高上位100品目について、各品目の基本特許[1)]を調査し、発明が行われた時点での医薬品創出企業を調査・報告している[2－4)]。今回、2016年の世界売上高上位100品目の企業国籍の動向を調査した。

2016年売上上位100品目[5)]の概要

IMS World Review Analyst 2017による2016年の医薬品市場は１兆105億ドルで、2015年から3.6％増加した。医薬品売上上位100品目（以下、上位品目）の売上における市場占有率は約30％であり、2015年とほぼ同等であった。また、今回の100位に該当する医薬品の年間売上高は約13.7億ドルとなっており、2015年よりも売上高は高い。

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29品目で最も多く、続いて全身用抗感染薬、消化器官用剤及び代謝性医薬品、神経系薬がそれぞれ14品目、12品目、12品目であった。

2016年の上位品目は、2015年から11品目の入れ替えがあった。薬効分類でみると、全身用抗感染薬が４品目増４品目減であり、この領域の品目の入れ替えの激しさがわかる。また、抗悪性腫瘍薬・免疫調節薬は、４品目増１品目減と３品目増えており、売上が伸びている領域であることが見て取れる。

有効成分の技術分類（低分子医薬品とバイオ医薬品）では、低分子医薬品が66品目、バイオ医薬品が34品目となっており、2015年の調査（それぞれ68品目、32品目）よりもバイオ医薬品は２品目増加したが、これは2015と2016年の上位品目に含まれていた２品目を低分子医薬品からバイオ医薬品へと本研究所内での取扱を変更したことによる[6)]。これら２品目以外における2015年からのバイオ医薬品の品目の入れ替えは２品目増２品目減であった。

１）本調査における基本特許とは、物質特許や用途特許等、各品目の鍵となっている特許を示す。
２）医薬産業政策研究所「国・企業国籍からみた医薬品の創出と権利帰属」政策研ニュース No.42（2014年07月）
３）医薬産業政策研究所「世界売上上位医薬品の創出企業および主販売企業の国籍－2014年の動向－」政策研ニュースNo.47（2016年３月）
４）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－2015年の動向－」政策研ニュースNo.50（2017年３月）
５）IMS World Review Analyst 2017掲載リストのうち、同一成分やデバイス等３品目を除いた上位100品目を対象とした。同一成分については一品目としてカウントした。
６）バイオ医薬品は日本における承認情報において抗体等一般名に遺伝子組換え（Genetical Recombination）とある品目、また、血液製剤やワクチンなど添付文書に特定生物由来製品、生物由来製品と記載されている品目とした。日本で承認されていない品目は FDA の承認情報や各社 HP 等で個別に調査した。今回、過去の調査で分子量・構造等から低分子医薬品と扱っていた品目を上記の定義に従ってバイオ医薬品へと変更した。
PMDA　HP：https://www.pmda.go.jp/about-pmda/outline/0001.html, Accessed on Oct 3 2017
FDA　HP：https://www.fda.gov/default.htm, Accessed on Oct 3 2017

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円グラフで示した（図１）。

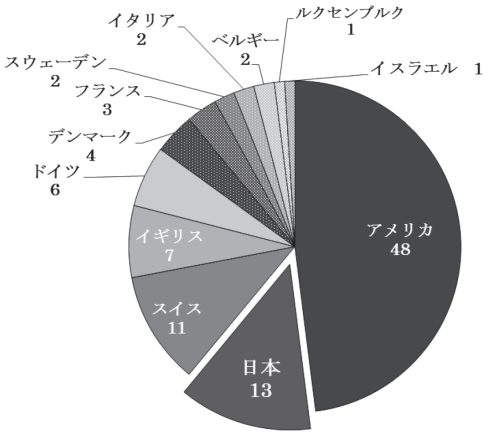
2015年の調査と比較すると、アメリカは品目数に変化が無く48品目で最も国籍別医薬品数が多かった。2015年にはともに11品目であった日本とスイスは、日本が２品目増えて13品目となった一方で、スイスは2015年と変わらず11品目であったため、日本が単独で２番手となった。個別品目をみるとスイスの品目の入れ替わりは無かったが、日本は３品目増えて１品目減っていた。イギリスは１品目減らして７品目だったものの、2015年同様４番手であった。ドイツが１品目減らして６品目となったが、その他の国については、品目の増減はなかった。

医薬品創出企業の国籍別医薬品数年次推移

2003年以降の調査結果[4、7]と比較し、今回の調査でもこれまでの傾向に大きな変化は無く、アメリカが最大の医薬品創出国であることがわかる。２番手以降は、日本、スイス、イギリスが品目毎のランキングによって、順位を入れ替えている。

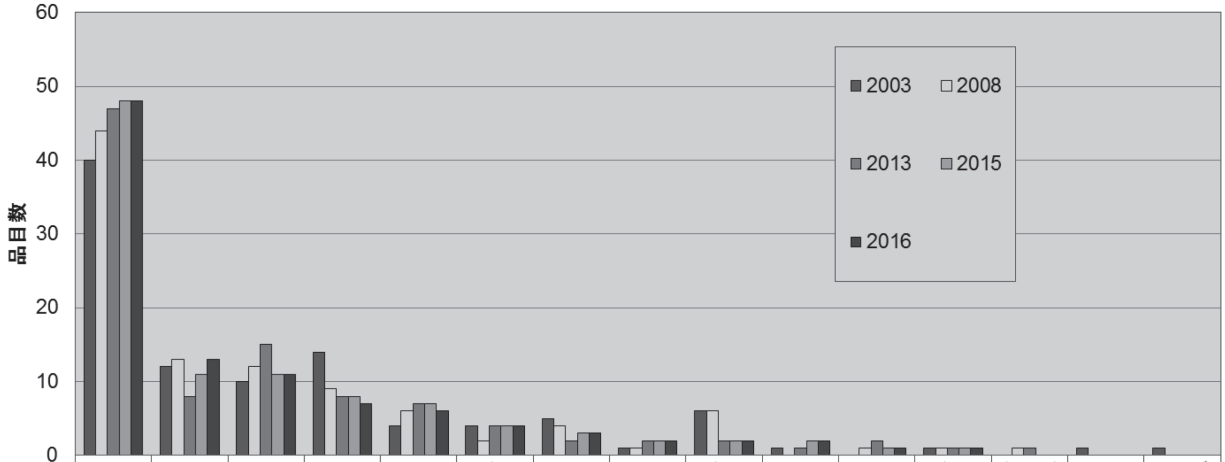
上位品目の医薬品創出国としては、2008年以降15か国にのぼるが、新たに加わった国は2008年以降に見られず、また、2015および、2016年はそのうち12か国のみが上位品目創出国となっている。

図１　医薬品創出企業の国籍別医薬品数



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

図２　医薬品創出企業の国籍別医薬品数年次推移



	アメリカ	日本	スイス	イギリス	ドイツ	デンマーク	フランス	ベルギー	スウェーデン	イタリア	イスラエル	ルクセンブルク	オーストラリア	カナダ	ユーゴスラビア
2003	40	12	10	14	4	4	5	1	6	1	0	1	0	1	1
2008	44	13	12	9	6	2	4	1	6	0	1	1	1	0	0
2013	47	8	15	8	7	4	2	2	2	1	2	1	1	0	0
2015	48	11	11	8	7	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0
2016	48	13	11	7	6	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0

出所：図１に同じ

7）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２月）

技術分類毎の国籍別医薬品数

2016年の有効成分の技術分類では、低分子医薬品が66品目、バイオ医薬品が34品目となっている。その国籍別医薬品数を図３、４に示す。

日本起源医薬品13品目中11品目が低分子医薬品であり、バイオ医薬品は２品目にとどまった。また、イギリス起源医薬品はすべて低分子医薬品であった。

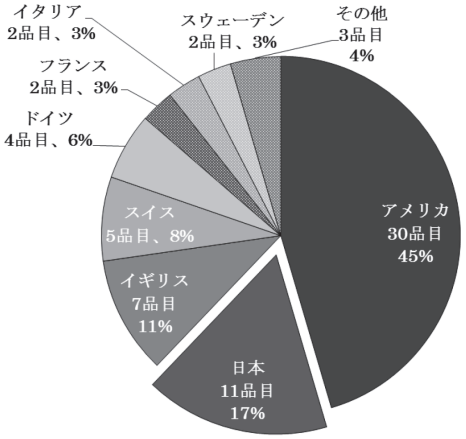
一方、スイス起源医薬品は11品目中バイオ医薬品が６品目、低分子医薬品が５品目と、バイオ医薬品の割合が半分を超えている。また、デンマーク起源医薬品は４品目中すべてがバイオ医薬品であった。アメリカ起源医薬品については48品目中18品目がバイオ医薬品であり、これら３か国起源の品目で、バイオ医薬品の80％以上が占められている。

上位品目の世界売上に占める国籍別割合

上位品目の世界売上合計に占める、国籍別医薬品の割合を図５に示す。

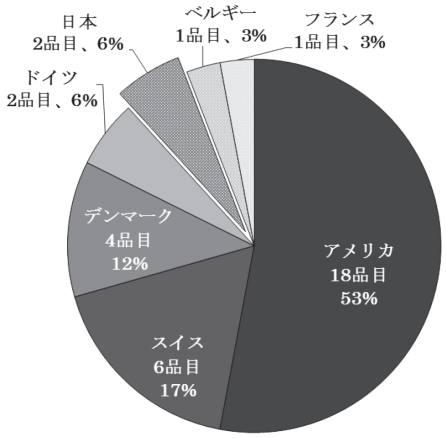
上位品目の売上においてアメリカ起源医薬品が48品目で48％を占めている。日本起源医薬品は13品目で売上の10％を占めているが、ドイツ起源医薬品は、日本の半分以下の６品目で日本よりも多い14％の売上を占めている。ドイツは大型医薬品を多く創出していることがわかる。

図３　医薬品創出企業の国籍別医薬品数（低分子医薬品）



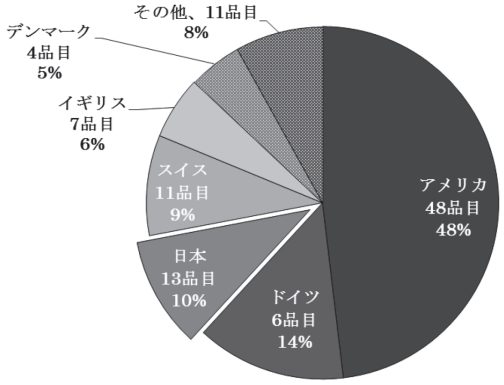
出所：図１に同じ

図４　医薬品創出企業の国籍別医薬品数（バイオ医薬品）



出所：図１に同じ

図５　上位品目の世界売上に占める国籍別割合



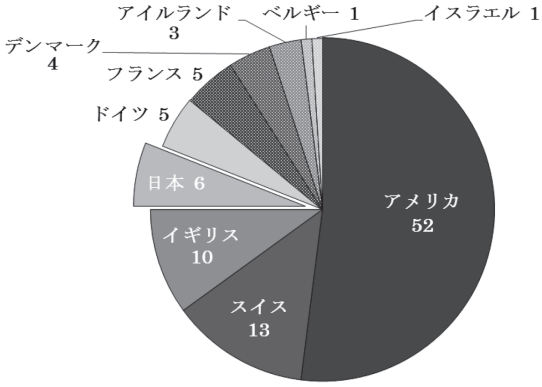
出所：図１に同じ

主販売企業国籍別の医薬品数

次に主販売企業国籍別[8]の医薬品数を図６に示した。主販売企業国籍は、製品毎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アメリカが特に多く（52品目）、続いてスイス（13品目）の順である。３番手はイギリス（10品目）であり、日本は2015年から１品目減って６品目で４番手あった。その他の国々についてみると、フランスとアイルランドが１品目増えてそれぞれ５品目、３品目となり、一方、ドイツは１品目減って５品目となった。ベルギーとイスラエルは変わらず１品目ずつであった。

日本企業の創出した医薬品が13品目あったにもかかわらず、主販売企業数でみると日本は６品目と少ない。このうち５品目は自社創製品であるが、１品目はアメリカ企業からの導入品を日本国籍企業がグローバルに販売していた。一方、日本起源医薬品の残りの８品目はアメリカ、スイス、イギリス国籍企業が主販売企業となっている。これまでの調査[2-4]と同様に、半数以上の日本起源医薬品が、海外での販売を海外企業に依存していることがわかる。

図６　主販売企業国籍別の医薬品数



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

8）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。

アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発・承認状況
－2017年の動向－

医薬産業政策研究所　主任研究員　橋本絵里子

医薬産業政策研究所では、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団（以下、HS財団）による医療ニーズに関する調査結果[1]をもとに、新薬の承認及び開発パイプラインに関するデータを集計し、アンメット・メディカル・ニーズに対する製薬企業の取組み状況を継続的に分析している[2-5]。本稿ではHS財団による第１回治療満足度調査（1994年度）と直近の調査（2014年度）の結果をもとにいくつかの疾患の薬物治療の進歩を振り返るとともに、直近の治療満足度調査結果（2014年度）に基づいて、2011年～2017年７月までの新薬承認データ及び2017年６月に調査した開発パイプラインデータを用いて最新の状況を見ていく。

治療満足度の変化

HS財団は製薬企業が創薬に取り組むべきアンメット・メディカル・ニーズについての動向を把握する目的で、60疾患に関する治療の満足度（以下、治療満足度）と治療に対する薬剤の貢献度（以下、薬剤貢献度）について、医師対象のアンケート調査を1994年度から2014年度まで５回にわたり定期的に実施している。調査対象の60疾患は調査班で議論して重要と考える疾患であり、具体的には重篤な疾患、QOLを著しく損なう疾患、患者数の多い疾患、社会的に影響の大きい疾患等である。20年に渡る調査であるため、その間には重要と考える疾患の入れ替わりがあるが、1994年度と2014年度で比較可能な37疾患についてみてみると、すべての疾患において治療満足度と薬剤貢献度が改善していた（表１）。

特に治療満足度で大きく改善が見られた疾患（治療満足度の改善への変化が50ポイントを超えるもの）は、HIV・エイズ、慢性Ｃ型肝炎、慢性Ｂ型肝炎、骨粗鬆症、関節リウマチであった。また、これらの疾患の薬剤貢献度の改善も同様に50ポイントを超えていた。改善の小さかった疾患（治療満足度の改善への変化が10ポイントに満たないもの）は乳がん、てんかん、糖尿病であったが、これらの疾患は第１回調査時点ですでに比較的治療満足度が高い疾患であった。

1）公益財団法人　ヒューマンサイエンス振興財団「平成26年度（2014年度）　国内基盤技術調査報告書－60疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ－」
2）医薬産業政策研究所「アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発・承認状況」政策研ニュースNo.34（2011年11月）
3）医薬産業政策研究所「アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の承認・開発状況」政策研ニュースNo.38（2013年３月）
4）医薬産業政策研究所「アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発状況」政策研ニュースNo.41（2014年３月）
5）医薬産業政策研究所「アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発状況」政策研ニュースNo.45（2015年７月）

表１　治療満足度調査　第１回（1994年度）と第５回（2014年度）の比較

疾患名	第１回（1994年度）調査疾患 治療満足度（%）	第１回（1994年度）調査疾患 薬剤貢献度（%）	第５回（2014年度）調査疾患 治療満足度（%）	第５回（2014年度）調査疾患 薬剤貢献度（%）	治療満足度（変化）	薬剤貢献度（変化）	治療満足度変化（RANK）	薬剤貢献度変化（RANK）
HIV・エイズ	1.1	14.4	76.2	86.5	75.1	72.1	1	1
慢性Ｃ型肝炎	13.9	24.1	85.1	91.0	71.2	66.9	2	2
慢性Ｂ型肝炎	19.0	24.4	81.4	88.6	62.4	64.2	3	3
骨粗鬆症	10.6	31.1	70.9	81.5	60.3	50.4	4	8
関節リウマチ	14.1	27.8	67.5	89.6	53.4	61.8	5	4
肝がん	15.7	11.1	64.6	64.6	48.9	53.6	6	7
脳梗塞	14.7	20.3	63.3	76.5	48.6	56.2	7	6
変形性関節症	14.7	22.3	60.8	57.4	46.1	35.0	8	19
白血病	25.7	43.6	67.6	81.5	41.9	37.9	9	15
アレルギー性鼻炎	47.2	55.2	88.9	88.7	41.7	33.6	10	24
喘息	53.3	58.8	91.5	88.7	38.1	29.9	11	28
前立腺がん	45.3	35.1	81.1	78.0	35.8	42.9	12	12
前立腺肥大症	49.1	47.0	84.7	81.0	35.6	34.0	13	21
腹圧性尿失禁	17.4	27.6	52.9	61.4	35.4	33.8	14	22
糖尿病性網膜症	17.3	17.2	51.9	49.2	34.6	32.1	15	27
MRSA	28.4	44.2	61.5	80.5	33.1	36.3	16	17
緑内障	49.2	49.0	82.1	70.9	32.9	21.9	17	31
パーキンソン病	12.2	39.4	43.6	72.3	31.4	32.9	18	25
多発性硬化症	0.0	4.9	30.1	48.4	30.1	43.5	19	11
SLE/ 全身性エリテマトーデス	16.9	35.6	46.1	73.4	29.2	37.9	20	16
大腸がん	50.6	20.6	79.5	70.1	28.9	49.6	21	9
心筋梗塞	63.4	70.4	91.3	88.2	27.8	17.8	22	32
アトピー性皮膚炎	23.6	38.1	49.3	73.7	25.7	35.5	23	18
肺がん	14.8	11.2	37.3	72.5	22.5	61.2	24	5
糖尿病性神経障害	14.3	22.0	33.7	56.1	19.4	34.0	25	20
うつ病	28.2	43.5	46.7	75.8	18.5	32.3	26	26
アルツハイマー病	0.0	2.8	16.7	43.8	16.7	41.0	27	14
胃がん	62.8	23.4	78.6	72.9	15.8	49.4	28	10
脂質異常症	73.2	75.3	86.5	92.3	13.3	17.0	29	33
不安神経症	34.9	49.2	48.1	75.8	13.2	26.6	30	30
統合失調症	13.0	36.7	26.0	64.4	13.1	27.7	31	29
不整脈	71.3	71.9	83.3	85.1	12.1	13.2	32	34
高血圧症	87.7	89.4	98.9	95.1	11.3	5.6	33	37
膵がん	6.5	4.7	16.9	38.5	10.4	33.8	34	23
糖尿病	71.1	81.2	79.8	93.9	8.7	12.7	35	35
てんかん	59.7	68.1	63.6	78.1	3.9	10.0	36	36
乳がん	73.0	38.1	73.7	80.6	0.7	42.5	37	13

注：治療満足度は「十分満足」「ある程度満足」の合計。薬剤貢献度は「十分貢献」「ある程度貢献」の合計。（各４段階中上位２段階）
出所：HS 財団による調査結果

疾患ごとにおける治療の変遷

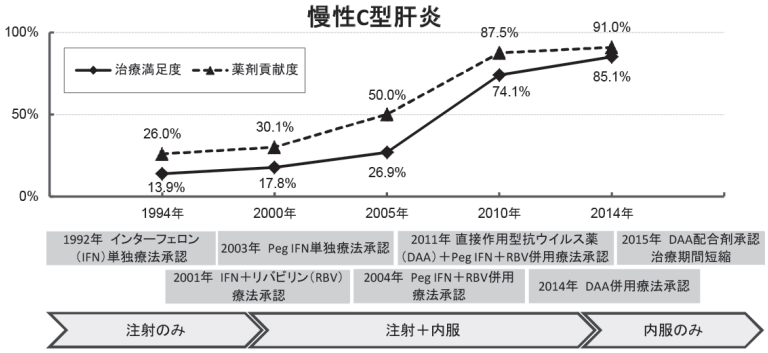
治療満足度で大きく改善が見られた疾患について、慢性C型肝炎と関節リウマチを取り上げ、薬物治療の進歩を振り返る（図１）。

慢性C型肝炎の治療法について、1992年にインターフェロン（以下、IFN）単独療法が可能になった。2000年代前半にIFN＋リバビリン（以下、RBV）、Peg IFN単独、Peg IFN＋RBVによる治療が次々と可能となり、著効率は40～50％（ゲノタイプ１型・高ウイルス症例）と、以前よりも向上した。2011年には直接作用型抗ウイルス薬（DAA）が承認されPeg IFN＋RBVとの併用での使用が可能となった。DAA＋Peg IFN＋RBV療法では著効率は70～90％とさらに改善した。そして2014年、DAA併用による治療が承認され、内服薬のみでウイルス排除を目指す治療が初めて可能となり、その後も複数の内服薬が承認され治療期間の短縮、治療対象の拡大、効果の改善などがされ、2015年には95％を超える著効率が得られるようになった[6)]。

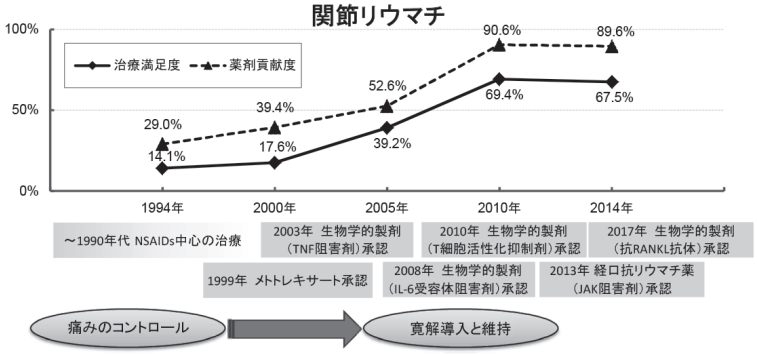
一方、関節リウマチの治療法については、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）やステロイドで痛みをコントロールすることに重点を置いた治療から、1990年代には抗リウマチ薬（DMARDs）の種類が増えた。2003年には生物学的製剤が初めて承認され、その後もいくつかの作用機序の生物学的製剤が承認され、薬物治療は大きく変化した。これらの新しい治療法の登場により、関節リウマチの治療は痛みを取ることから寛解導入とそれを維持することに代わっていった[7)]。

このように、例となる疾患にフォーカスしてみたところ、1990年代から現在までにその間に承認された薬剤が飛躍的な治療の進歩に貢献してきたことがわかる。

図１　慢性C型肝炎と関節リウマチにおける治療満足度・薬剤貢献度の推移（1994年度～2014年度）と治療の変遷



注：慢性C型肝炎の治療の変遷についてはゲノタイプ１について記載



出所：HS財団による調査結果、各社ホームページ、各薬剤添付書

6）日本肝臓学会編　C型肝炎治療ガイドライン（第5.4版）2017年４月、各社ホームページ、各薬剤添付文書
7）竹内　勤：日本内科学会雑誌第99巻第10号・平成22年10月10日、関節リウマチ診療ガイドライン2014、各社ホームページ

治療満足度別にみた新薬の開発状況

図２は2014年度 HS 財団調査における治療満足度（横軸）、薬剤貢献度（縦軸）に沿って疾患をプロットし、今回調査した開発件数を円の大きさおよび数値で示したものである[8]。前回調査と同様の製薬会社20社[9]の2017年６月時点における国内開発品目（フェーズ１～申請中迄）を集計対象とした[10]。該当の開発件数は334件で、件数の多い順に肺がん（36件）、肝がん（19件）、悪性リンパ腫、乳がん（各18件）であり、前報[5]と比べると、肺がんが引き続き開発件数がもっとも多く、肝がんと悪性リンパ腫の順位が入れ替わり、乳がんが順位を上げた。

治療満足度および薬剤貢献度がともに50％以下の６疾患について、その開発件数割合は6.6％と、前報の5.4％よりも増えてはいるが、大きな差は認められなかった。他の３象限の開発件数割合に関しても前報とほぼ同様であった。

また、今回集計された開発件数334件のうち、240件が新規有効成分の開発品であり、その割合は71.9％であった。

参考として、過去の調査結果を表２に示す。

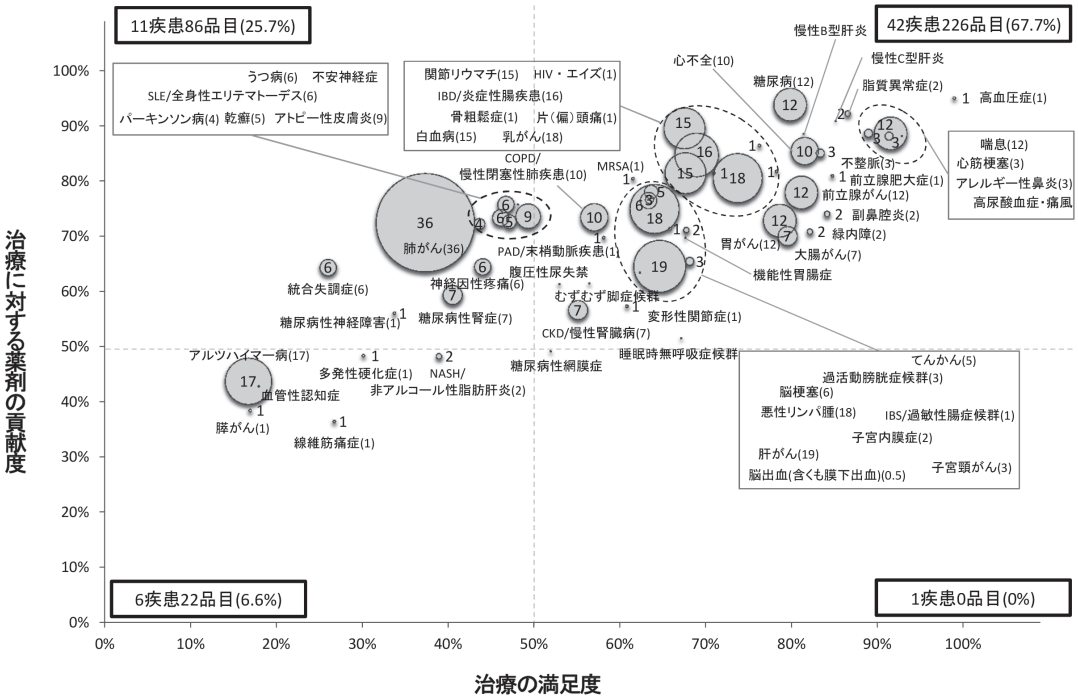
60疾患別にみた新薬承認件数

2011年から2017年７月までに承認、効能追加された薬剤のうち、2014年度 HS 財団調査対象の60疾患に分類できるものの件数をまとめた（表３）[11]。

これら60疾患に対して年平均45品目が承認を取得している[12]。

また、新規有効成分含有医薬品の割合は52.5％であり、残りは既承認薬剤の効能追加によるものであった。

図２　治療満足度・薬剤貢献度（2014年度）別にみた新薬開発件数（2017年６月時点）



注：数字（括弧内含む）は該当新薬の開発件数を示す。
出所：HS 財団による調査結果、各社公表情報、製薬協ホームページ、明日の新薬をもとに作成。

８）各疾患の該当にあたっては、当該疾患ならびに当該疾患に起因する疾患、また当該疾患の予防につながるものも含めている。
９）対象企業はアステラス製薬、アストラゼネカ、エーザイ、大塚製薬、小野薬品工業、グラクソ・スミスクライン、協和発酵キリン、サノフィ、塩野義製薬、第一三共、大日本住友製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬、日本イーライリリー、日本ベーリンガー・インゲルハイム、ノバルティスファーマ、バイエル薬品、ファイザー、MSD である。
10）データソースは各社ホームページ･決算資料、日本製薬工業協会ホームページ、明日の新薬（㈱テクノミック）を用いた。
11）薬事食品衛生審議会部会審議品目又は報告品目における新有効成分含有医薬品（NME）･新効能医薬品を集計対象とした。
12）2011年～2016年までの承認品目数の平均。

表２　治療満足度・薬剤貢献度（2014年度）別に見た各疾患での開発件数推移（2017年６月時点）

疾患名	治療満足度（2014年度）	薬剤貢献度（2014年度）	開発件数			
			2013年１月	2014年１月	2015年５月	2017年６月
アルツハイマー病	16.7%	43.8%	9	10	9	17
膵がん	16.9%	38.5%	3	5	2	1
血管性認知症	17.9%	42.9%	0	0	0	0
統合失調症	26.0%	64.4%	5	8	5	6
線維筋痛症	26.7%	36.5%	1	1	1	1
多発性硬化症	30.1%	48.4%	3	3	3	1
糖尿病性神経障害	33.7%	56.1%	1	1	1	1
肺がん	37.3%	72.5%	19	24	24	36
NASH/非アルコール性脂肪肝炎	38.9%	48.3%	1	1	1	2
糖尿病性腎症	40.5%	59.4%	2	5	7	7
パーキンソン病	43.6%	72.3%	3	3	4	4
神経因性疼痛	44.0%	64.5%	3	3	5	6
SLE/全身性エリテマトーデス	46.1%	73.4%	6	8	5	6
うつ病	46.7%	75.8%	10	12	9	6
乾癬	47.1%	72.7%	7	7	6	5
不安神経症	48.1%	75.8%	2	2	1	0
アトピー性皮膚炎	49.3%	73.7%	2	5	4	9
糖尿病性網膜症	51.9%	49.2%	3	3	0	0
腹圧性尿失禁	52.9%	61.4%	0	0	0	0
CKD/慢性腎臓病	55.1%	56.7%	11	10	7	7
むずむず脚症候群	56.4%	61.5%	1	0	0	0
COPD/慢性閉塞性肺疾患	57.0%	73.5%	6	5	7	10
PAD/末梢動脈疾患	58.1%	69.8%	2	3	2	1
変形性関節症	60.8%	57.4%	1	1	2	1
MRSA	61.5%	80.5%	2	2	1	1
脳出血（含くも膜下出血）	62.3%	63.5%	0	0	1	0
脳梗塞	63.3%	76.5%	5	3	8	6
過活動膀胱症候群	63.4%	76.7%	4	2	0	3
てんかん	63.6%	78.1%	9	10	6	5
悪性リンパ腫	64.0%	75.0%	12	15	16	18
肝がん	64.6%	64.6%	13	16	14	19
IBS/過敏性腸症候群	65.8%	71.4%	6	4	3	1
睡眠時無呼吸症候群	67.1%	51.6%	0	0	0	0
関節リウマチ	67.5%	89.6%	15	10	10	15
機能性胃腸症	67.6%	69.8%	2	1	0	0
白血病	67.6%	81.5%	8	13	12	15
子宮内膜症	67.7%	71.2%	3	3	5	2
子宮頸がん	68.1%	65.5%	2	2	2	3
IBD/炎症性腸疾患	68.9%	84.8%	13	13	9	16
骨粗鬆症	70.9%	81.5%	5	4	6	1
乳がん	73.7%	80.6%	22	19	12	18
HIV・エイズ	76.2%	86.5%	1	1	0	1
片（偏）頭痛	78.2%	81.8%	0	0	0	1
胃がん	78.6%	72.9%	12	10	12	12
大腸がん	79.5%	70.1%	7	9	7	7
糖尿病	79.8%	93.9%	30	18	12	12
前立腺がん	81.1%	78.0%	9	8	2	12
慢性Ｂ型肝炎	81.4%	88.6%	2	1	0	0
心不全	81.5%	85.5%	4	4	7	10
緑内障	82.1%	70.9%	0	1	2	2
不整脈	83.3%	85.1%	4	2	1	3
副鼻腔炎	84.1%	74.1%	0	1	1	2
前立腺肥大症	84.7%	81.0%	4	2	1	1
慢性Ｃ型肝炎	85.1%	91.0%	5	7	3	0
脂質異常症	86.5%	92.3%	4	7	8	2
アレルギー性鼻炎	88.9%	88.7%	5	8	5	3
心筋梗塞	91.3%	88.2%	9	9	7	3
喘息	91.5%	88.7%	11	14	12	12
高尿酸血症・痛風	92.8%	88.2%	1	1	2	0
高血圧症	98.9%	95.1%	−	−	3	1
合計			330	340	295	334

出所：「アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発状況」政策研ニュース No.45（2015年７月）

表３　60疾患別にみた新薬承認件数（2017年７月時点）

疾患名	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年（７月時点）	総計
アルツハイマー病	3	0	0	0	0	1	0	4
膵がん	2	1	1	2	0	0	0	6
血管性認知症	0	0	0	0	0	0	0	0
統合失調症	0	0	1	0	0	1	0	2
線維筋痛症	0	1	0	0	1	0	0	2
多発性硬化症	1	0	1	1	1	1	0	5
糖尿病性神経障害	0	1	0	0	0	0	0	1
肺がん	1	1	1	2	1	4	1	11
NASH/非アルコール性脂肪肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病性腎症	0	0	0	0	0	0	0	0
パーキンソン病	0	2	2	0	1	0	0	5
神経因性疼痛	2	0	3	1	0	1	0	7
SLE/全身性エリテマトーデス	1	0	0	1	1	0	0	3
うつ病	2	2	1	0	1	0	1	7
乾癬	1	0	0	1	1	3	0	6
不安神経症	0	0	0	0	1	0	0	1
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病性網膜症	0	0	0	0	0	0	0	0
腹圧性尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0
CKD/慢性腎臓病	3	1	1	2	1	1	0	9
むずむず脚症候群	0	2	0	0	0	0	0	2
COPD/慢性閉塞性肺疾患	1	3	0	1	2	1	0	8
PAD/末梢動脈疾患	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	1	0	0	0	1	1	0	3
MRSA	1	0	0	0	0	0	0	1
脳出血（含くも膜下出血）	0	0	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	1	2	0	1	0	0	0	4
過活動膀胱症候群	1	1	1	0	0	0	0	3
てんかん	1	1	1	2	2	5	0	12
悪性リンパ腫	1	2	1	4	3	6	4	21
肝がん	0	0	0	0	0	0	1	1
IBS/過敏性腸症候群	0	0	0	0	1	1	0	2
睡眠時無呼吸症候群	1	0	0	0	0	0	0	1
関節リウマチ	2	3	1	0	1	0	2	9
機能性胃腸症	0	0	1	0	0	0	0	1
白血病	1	2	2	3	0	4	1	13
子宮内膜症	0	0	0	0	0	1	0	1
子宮頸がん	0	0	0	0	1	1	0	2
IBD/炎症性腸疾患	0	0	1	0	0	0	2	3
骨粗鬆症	1	0	2	0	0	1	0	4
乳がん	5	0	2	2	0	0	0	9
HIV・エイズ	0	1	1	1	0	2	0	5
片（偏）頭痛	2	0	1	0	0	0	0	3
胃がん	2	0	1	0	4	0	0	7
大腸がん	0	0	1	1	1	2	1	6
糖尿病	7	3	7	10	4	1	0	32
前立腺がん	0	1	0	3	0	1	0	5
慢性Ｂ型肝炎	1	0	0	1	0	1	0	3
心不全	1	0	0	0	0	1	0	2
緑内障	0	1	0	1	0	0	0	2
不整脈	1	0	3	0	1	0	0	5
副鼻腔炎	0	0	0	0	1	0	0	1
前立腺肥大症	0	0	0	1	0	0	0	1
慢性Ｃ型肝炎	3	0	1	3	5	5	3	20
脂質異常症	0	1	0	0	0	3	1	5
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1	2	2	0	5
心筋梗塞	0	1	0	1	0	1	0	3
喘息	0	0	1	2	1	2	0	6
高尿酸血症・痛風	1	0	1	0	0	0	0	2
高血圧症	0	1	1	0	0	0	0	2
総計	51	34	41	48	39	54	17	284

注：数字は該当新薬の開発件数を示す。60疾患のうち、異なる２疾患に同一薬剤が承認された場合は別々にカウントしている。
出所：審査報告書、明日の新薬（㈱テクノミック）、New Current（㈱シーマ・サイエンスジャーナル）、各薬剤添付文書をもとに集計

新規創薬標的分子の数の推移

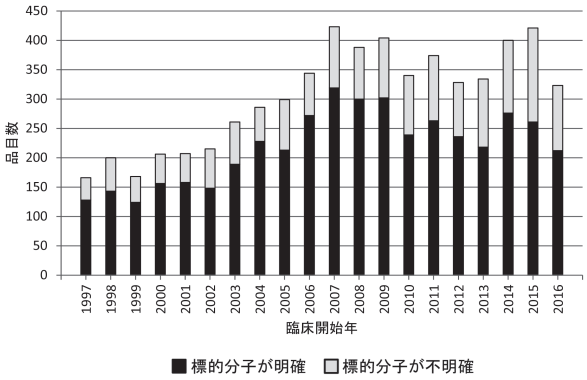
医薬産業政策研究所　首席研究員　西角文夫

新規の作用機序を有する品目を開発・上市することは製薬企業の大きな役割の一つであるが、近年、創薬の難易度は増し、その一因として、新たな創薬標的分子の枯渇が指摘されている。しかしながら、新規の創薬標的分子数の経時的な変化を詳細に検討した報告は少ない。本稿では、過去20年間に臨床試験が開始された新規創薬標的分子の数の推移を、対象疾患領域や創出した企業の特性などとあわせて調べた。

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年以降に臨床試験が開始された品目を抽出した（2017年８月時点のデータを使用）。今回の分析では､開発着手年ごとに品目の標的分子を調べることから、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　新規品目数の推移



Pharmaprojects のデータベースをもとに作成

図１に示すように、1997～2016年に総計6,087品目の臨床開発が開始されている。これらのうち、創薬標的分子が明らかな4,385品目を分析の対象とする。本稿では、開発品が作用する分子で、その遺伝子が同定されているものを創薬標的分子とした。

①　新規創薬標的分子

創薬標的分子ごとに最初に臨床試験が開始された年を調べ、同一の創薬標的分子に作用する品目が、1990年からその年まで開発されていないものを新規創薬標的分子とした。1997年からの20年間を４期に分け、新規創薬標的分子で最初に臨床試験が開始された品目について、以下の②～④を調べた。

②　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）に従って分類した。

③　企業セクター

品目を創出した企業のセクターを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、バイオテック（バイオ医薬品のみならず多くの低分子化合物の創薬研究も実施。いわゆる「ベンチャー企業」が多く含まれる）、および、その他の企業群に分類した。

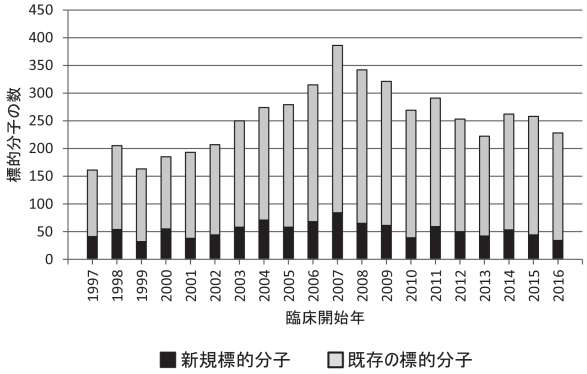
④　創出国

創出企業の本社所在地を創出国とした。

分析結果

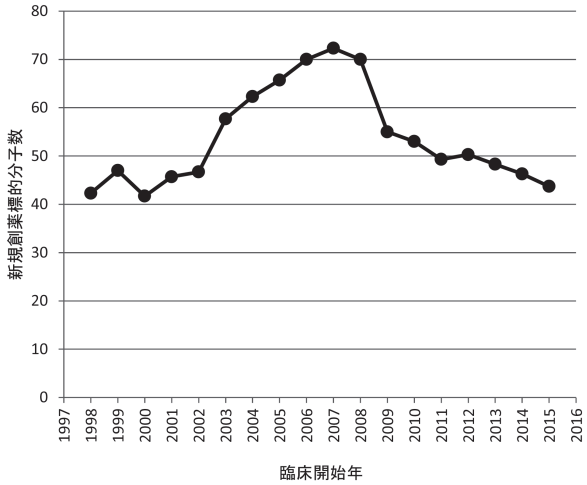
1997～2016年に臨床試験が着手され、創薬標的分子が明確な4,385品目について、標的となる分子の種類数を年ごとに図２に示す。このうち、新規創薬標的分子の数は、1999年が最も少なく32分子、2007年が最も多く84分子となっている。３年間の移動平均から見ると（図３）、2002年まで40台で推移した後、2007年まで漸増している。2009年に大きく減少し、その後も緩やかな減少が続いている。

図２　創薬標的分子の数の推移



Pharmaprojects のデータベースをもとに作成

図３　新規創薬標的分子の数の推移



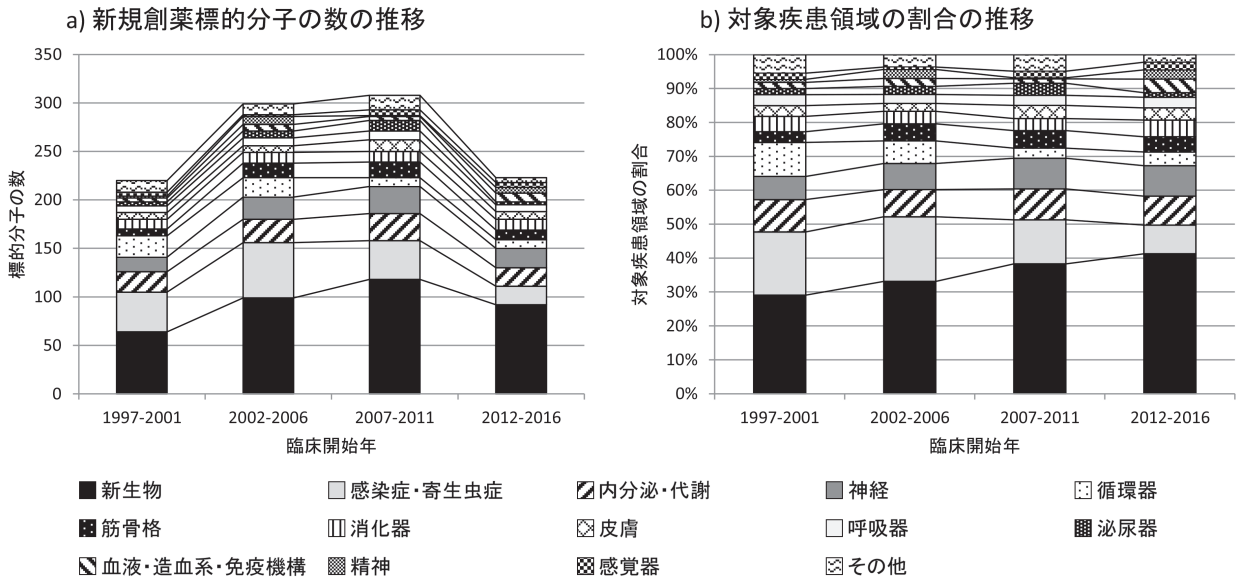
Pharmaprojects のデータベースをもとに作成

1997～2016年を５年ごとに区切り、各期間の新規創薬標的分子の数を対象疾患領域で分けたものを図４aに示す。まず、各期の総数を見ると、1997～2001年から2002～2006年に向けて増加し、2007～2011年は前期とほぼ同じく約300の新規創薬標的分子があった。2012～2016年は約220に減少している。

対象疾患領域から見ると、新生物の新規創薬標的数は2007～2011まで増加し、2012～2016は減少している。感染症・寄生虫症では2002～2006年をピークとし、その後、減少している。これら二つの疾患領域における新規創薬標的分子数は全体に占める割合が高く（図４b）、その変化は全体の傾向に大きく影響しているように見える。

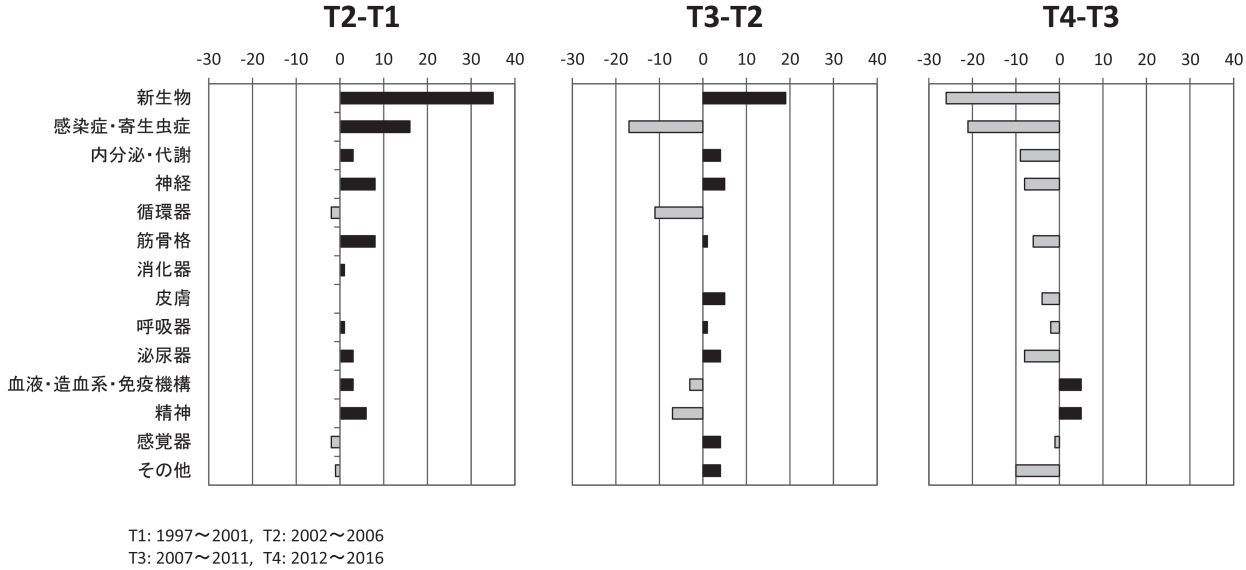
前期と比較した増減数を図５に示す。Ｔ２期（2002～2006年）はＴ１期（1997～2001年）に比較して多くの疾患領域で新規創薬標的分子数が増加している。Ｔ３期（2007～2011年）では、先に触れたように新生物は増加しているが、感染症・寄生虫症は減少している。さらに、循環器や精神疾患領域でも新規創薬標的分子数が減少していることが分かる。Ｔ４期（2012～2016年）で増加している疾患領域は精神系と血液・造血・免疫機構系で、あとは減少している。特に、新生物と感染症・寄生虫症の減少が大きい。

図４　対象疾患領域から見た新規創薬標的分子



Pharmaprojects のデータベースをもとに作成

図５　対象疾患領域から見た新規創薬標的分子の増減

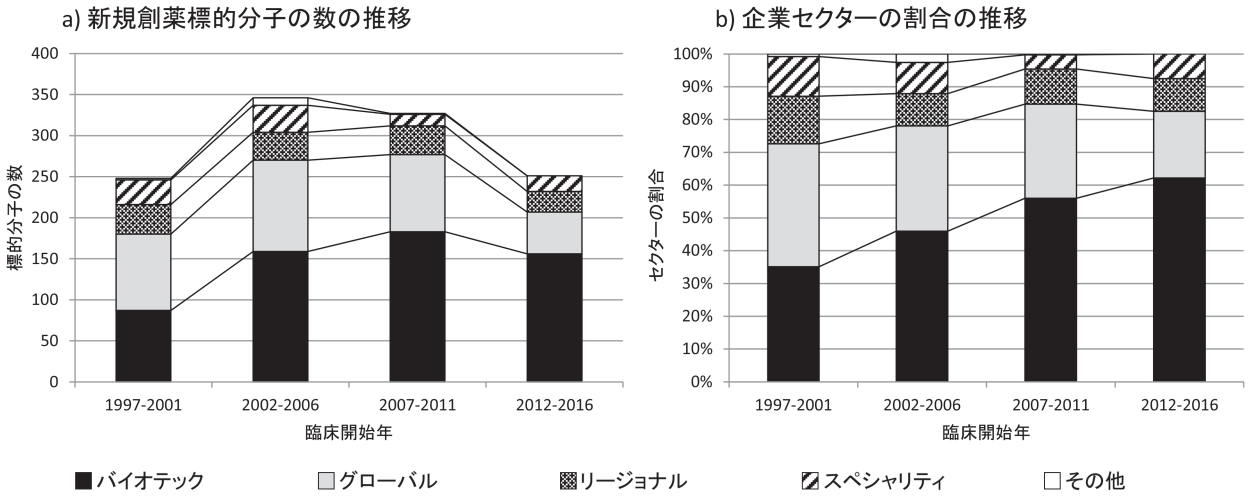


Pharmaprojects のデータベースをもとに作成

次に企業特性の面から新規創薬標的分子数の推移を見る。まずは、新規創薬標的分子の数を企業セクターごとに見てみる。図６aに示すように、総数では2002〜2006年が約350で最も多くなっている。図４で示した値と差が生じているのは、複数の企業が同一の新規創薬標的分子に作用する品目の臨床試験を同じ年に開始したことによる。バイオテックの創出した新規創薬標的分子数は2007〜2011年まで増加し、その後は減少している。グローバル企業では、2002〜2006年は増加、2007〜2011年以降は減少している。特に、2012〜2016年の減少幅は大きい。

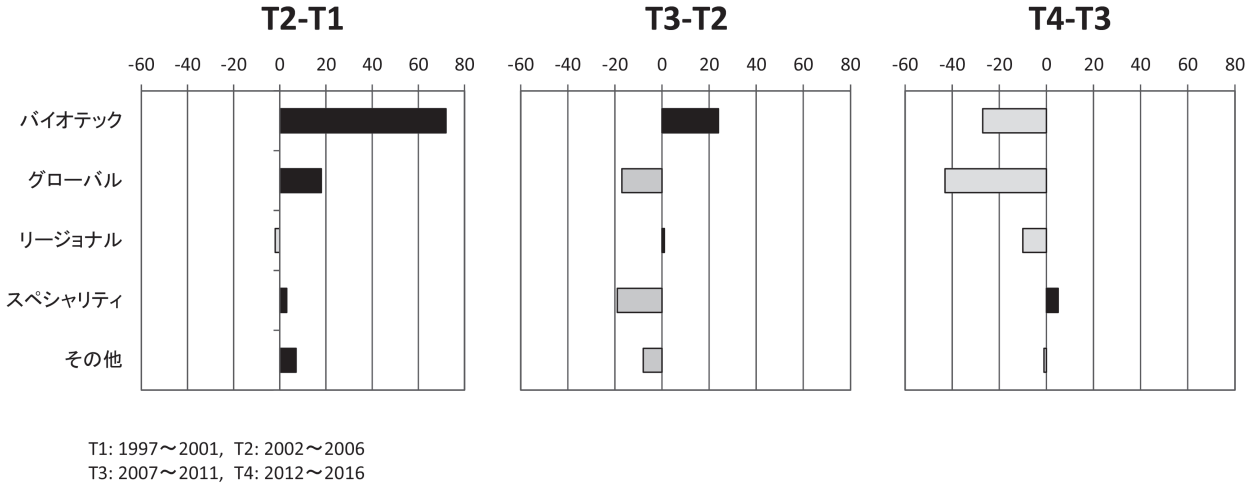
近年、バイオテックが新規標的分子の主要な創出セクターとなっており、2012〜2106年には全新規標的の約60％を占めるに至っている（図６b）。逆に、グローバルが占める割合は20年間で半減している。2012〜2016年は両セクターの新規創薬標的は減少しているものの、全体に占める割合は合

図６　企業セクターから見た新規創薬標的分子



Pharmaprojects と EvaluatePharma™ のデータベースをもとに作成

図７　企業セクターから見た新規創薬標的分子の増減



Pharmaprojects と EvaluatePharma™ のデータベースをもとに作成

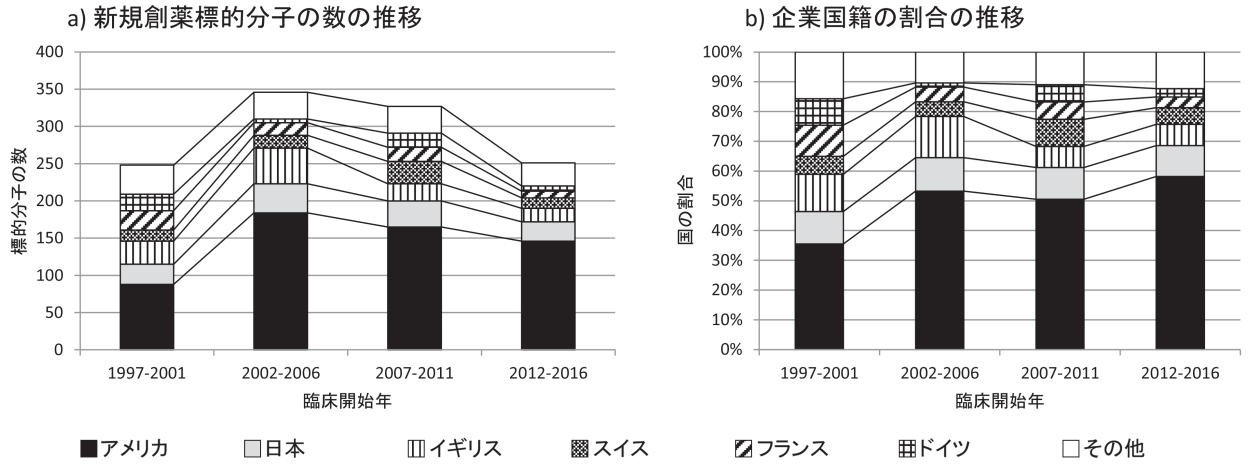
計で約80％であり、前期と比べて大きな変化はない。図７に示すように、他のセクターであるリージョナルが2012〜2016年に、スペシャリティが2007〜2011年に減少しており、全体に占める割合は、1997〜2001年の約30％から、2012〜2016年の約20％まで減少している。

このように、大きな割合を占めるグローバルとバイオテックの増減の変化が全体の傾向に大きく影響をおよぼしているようである。さらに、バイオテックがグローバルに代わって新規創薬標的の創出をリードしていることが裏付けられた。

次に、新規創薬標的分子の数を企業国籍から見る。図８ａと図８ｂに示すように、ここ20年間で最も多く新規標的分子に作用する品目を創出した国はアメリカであり、次いで、日本、イギリス、スイスの順である。2002〜2006年にアメリカは大きく増加し、その後はわずかに減少しているものの、全体に占める割合は、2002〜2006年以降に大きな変化はなく、2012〜2016年では約60％であった。

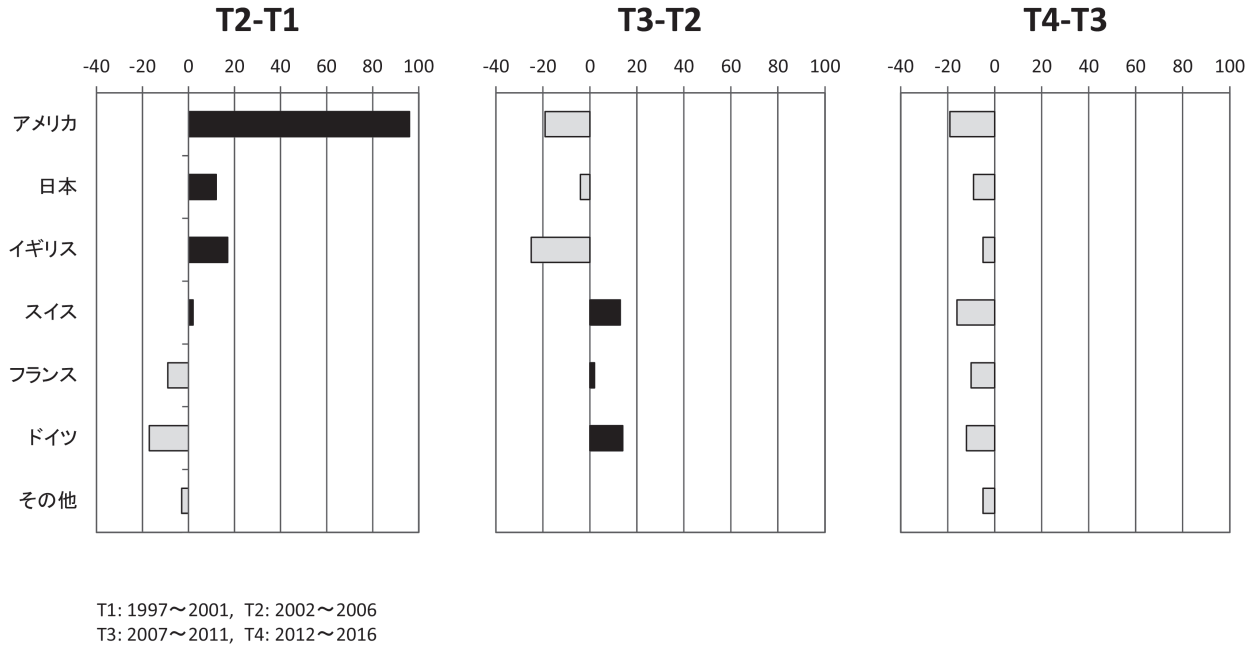
他の国の経時的な変化を見ると（図９）、2002〜2006年に、日本、イギリス、スイスはアメリカに比べると値は小さいが増加している。フランスとドイツはこの期に減少している。アメリカ、日本、イギリスは2007〜2011に減少に転じ、中でもイギリスの減少幅が比較的大きい。スイス、フランス、

図８　企業国籍から見た新規創薬標的分子



Pharmaprojects のデータベースをもとに作成

図９　企業国籍から見た新規創薬標的分子の増減



Pharmaprojects のデータベースをもとに作成

ドイツはこの期に増加している。2012〜2016年はいずれの国も前期に比較して減少である。

最後に、疾患領域、セクターおよび企業国籍を組み合わせ、新規創薬標的数の増減を見る。なお、各セクターに含まれる企業の国籍の分布は表１に示した。

期ごとに大きな増減を示したものを表２に示した。2002〜2006年に最も多く増加したのは、アメリカのバイオテックの創出した新生物の新規創薬標的である。次いで、アメリカのグローバル企業の新生物、アメリカのバイオテックの神経系が続いている。これらの寄与率は10％以上である。これら以外にもアメリカ企業の種々の疾患領域における新規創薬標的の増加が目立つ。同時期に最も新規創薬標的数が減少したのは、ドイツのグローバル企業の感染症・寄生虫症である。それ以外にも、ヨーロッパのグローバル企業の標的の減少が多く見られる。

2007〜2011年は前期に比較して全体では新規創薬標的分子数は減少しているが、個々に見ると、

表1　各セクターに属する企業の国籍

	グローバル	リージョナル	スペシャリティ	バイオテック	その他
アメリカ	7	0	21	215	3
日本	0	18	7	8	0
イギリス	2	0	3	17	1
スイス	2	0	1	9	0
フランス	1	3	0	14	0
ドイツ	2	0	3	18	0
その他	0	6	17	61	2

Pharmaprojects と EvaluatePhrma™ のデータベースをもとに作成

アメリカのバイオテックによる感染症･寄生虫症、スイスのグローバル企業とアメリカのバイオテックによる新生物は比較的大きく増加している。逆に、アメリカのグローバル企業による新生物、アメリカのスペシャリティとイギリスのグローバル企業の感染症・寄生虫症の新規標的数が寄与率47.4％で減少している。

2012～2016年では、増加したのはアメリカのバイオテックの内分泌・代謝系疾患が大きく、その他は比較的小さな値である。減少は、アメリカのバイオテックの感染症・寄生虫症が多く、その他では欧米のグローバル、バイオテックの新生物が比較的多い。

以上のように、新規創薬標的分子数は2007年を境にして増加から減少に転じている傾向が窺がえた。これらの変化は、新規創薬標的分子の創出を主としてリードしてきたグローバル企業とバイオテック企業（ベンチャー企業）、そして、対象疾患としては、新生物と感染症・寄生虫症の消長が強く影響しているようだが、増減の時期は企業セクターや国によって多少の違いがある。

表２　増減の大きい創薬標的分子

	増加					減少				
	セクター	企業国籍	対象疾患領域	増減	寄与率（%）	セクター	企業国籍	対象疾患領域	増減	寄与率（%）
T２-T1										
	バイオテック	アメリカ	新生物	25	25.5	グローバル	ドイツ	感染症・寄生虫症	−6	−6.1
	グローバル	アメリカ	新生物	15	15.3	バイオテック	その他	新生物	−4	−4.1
	バイオテック	アメリカ	神経系	10	10.2	バイオテック	その他	皮膚	−4	−4.1
	リージョナル	日本	新生物	9	9.2	グローバル	フランス	新生物	−4	−4.1
	グローバル	アメリカ	精神系	8	8.2	リージョナル	日本	神経系	−4	−4.1
	スペシャリティ	アメリカ	感染症・寄生虫症	7	7.1	バイオテック	アメリカ	筋骨格系	−3	−3.1
	バイオテック	アメリカ	内分泌・代謝	6	6.1	グローバル	スイス	新生物	−3	−3.1
	バイオテック	アメリカ	泌尿器系	6	6.1	グローバル	ドイツ	新生物	−3	−3.1
	グローバル	イギリス	新生物	6	6.1	グローバル	フランス	循環器系	−3	−3.1
	その他	アメリカ	感染症・寄生虫症	6	6.1	グローバル	ドイツ	循環器系	−3	−3.1
						グローバル	フランス	消化器系	−3	−3.1
						スペシャリティ	アメリカ	循環器系	−3	−3.1
T３-T2										
	バイオテック	アメリカ	感染症・寄生虫症	14	−73.7	グローバル	アメリカ	新生物	−9	47.4
	グローバル	スイス	新生物	12	−63.2	スペシャリティ	アメリカ	感染症・寄生虫症	−9	47.4
	バイオテック	アメリカ	新生物	11	−57.9	グローバル	イギリス	感染症・寄生虫症	−9	47.4
	バイオテック	ドイツ	新生物	6	−31.6	グローバル	アメリカ	精神系	−7	36.8
	バイオテック	その他	その他	4	−21.1	その他	アメリカ	感染症・寄生虫症	−6	31.6
	バイオテック	その他	新生物	4	−21.1	バイオテック	アメリカ	泌尿器系	−5	26.3
	バイオテック	その他	消化器系	3	−15.8	グローバル	イギリス	新生物	−4	21.1
	グローバル	アメリカ	その他	3	−15.8	バイオテック	その他	循環器系	−4	21.1
	バイオテック	その他	皮膚	3	−15.8	バイオテック	イギリス	感染症・寄生虫症	−4	21.1
						バイオテック	アメリカ	循環器系	−4	21.1
						バイオテック	アメリカ	呼吸器系	−4	21.1
T４-T3										
	バイオテック	アメリカ	内分泌・代謝	8	−10.5	バイオテック	アメリカ	感染症・寄生虫症	−16	21.1
	スペシャリティ	アメリカ	感染症・寄生虫症	3	−3.9	グローバル	スイス	新生物	−6	7.9
	リージョナル	日本	消化器系	3	−3.9	グローバル	アメリカ	内分泌・代謝	−5	6.6
	バイオテック	アメリカ	循環器系	2	−2.6	バイオテック	その他	新生物	−5	6.6
	スペシャリティ	アメリカ	神経系	2	−2.6	バイオテック	ドイツ	新生物	−5	6.6
	グローバル	アメリカ	血液・造血器・免疫系	2	−2.6	グローバル	アメリカ	新生物	−4	5.3
	グローバル	アメリカ	泌尿器系	2	−2.6	バイオテック	アメリカ	新生物	−4	5.3
	スペシャリティ	その他	新生物	2	−2.6	バイオテック	フランス	新生物	−3	3.9
	バイオテック	その他	神経系	2	−2.6	グローバル	イギリス	内分泌・代謝	−3	3.9
	バイオテック	その他	呼吸器系	2	−2.6	スペシャリティ	ドイツ	泌尿器系	−3	3.9
	スペシャリティ	その他	血液・造血器・免疫系	2	−2.6	グローバル	スイス	内分泌・代謝	−3	3.9
	グローバル	イギリス	皮膚	2	−2.6	リージョナル	日本	内分泌・代謝	−3	3.9
	バイオテック	アメリカ	精神系	2	−2.6	バイオテック	その他	消化器系	−3	3.9
						グローバル	アメリカ	その他	−3	3.9
						バイオテック	その他	その他	−3	3.9

Ｔ１：1997～2001年、Ｔ２：2002～2006年、Ｔ３：2007～2011年、Ｔ４：2012～2016年
Pharmaprojects と EvaluatePharma™ のデータベースから作成

政策研だより

主な活動状況（2017年7月～2017年10月）

7月	3日	政策研ニュース No.51発行	
	13日	講演	「医療健康分野のビッグデータ活用と課題」 医薬産業政策研究所　統括研究員　森田正実 （京都大学大学院医学研究科健康医学専攻　講義にて）
9月	20日	講演	「医療健康分野のビッグデータ　－期待される活用と課題（二次活用の立場から）－」 医薬産業政策研究所　統括研究員　森田正実 （平成29年度第1回　臨床研究・治験活性化協議会にて）
	26日	講演	「創薬によるイノベーション：社会的役割の観点から」 医薬産業政策研究所　所長　長岡貞男 （医療経済研究機構シンポジウムにて）
10月	3日	学会発表	ポスター発表「Target Genes and Pathways in Drug Development for Rare Diseases in Clinical Trials」 医薬基盤・健康・栄養研究所　研究員　坂手龍一 （医薬産業研究所　鈴木　雅　元主任研究員、森田正実　統括研究員との共同研究：CBI学会2017年会にて）
	5日	学会発表	ポスター発表「臨床試験情報から探る難病創薬のトレンド」 医薬基盤・健康・栄養研究所　研究員　坂手龍一 （医薬産業研究所　鈴木　雅　元主任研究員との共同研究：トーゴーの日シンポジウム2017にて）
	19日	講演	「医薬品産業におけるイノベーション」 医薬産業研究所　主任研究員　戸邊雅則 （成城大学社会イノベーション学部　政策イノベーション特殊講義にて）

レポート・論文紹介（2017年7月～）

Analysis of Safety-Related Regulatory Actions for New Drugs in Japan by Nature of Identified Risks（Pharm Med, 31, 317（2017））

Makoto Fujikawa（Office of Pharmaceutical Industry Research), Shunsuke Ono（Laboratory of Pharmaceutical Regulatory Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo）

July, 2017

ICTを活用した治療継続率・服薬遵守率向上に向けた取り組み（月刊「薬局」 2017年9月 Vol.68 No.10 再考！服薬アドヒアランス）

医薬産業政策研究所　主任研究員　杉浦一輝

2017年9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11月発行

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

TEL　03-5200-2681
FAX　03-5200-2684
MAIL　opir-sp@jpma.or.jp

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

無断転載を禁ずる