医薬産業政策研究所

政策研ニュース No.55

OPIR Views and Actions

2018年11月

目　次

Topics

医薬品の価値を考える　～政策研「医薬品の価値研究会」における検討より～
医薬産業政策研究所　主任研究員　田村　浩司……1
個人を軸としたデータ統合･流通プラットフォーム　～個人がデータを管理する時代に向けて～
『医療健康分野のビッグデータ活用・研究会』レポート
医薬産業政策研究所　統括研究員　森田　正実
医薬産業政策研究所　主任研究員　杉浦　一輝
医薬産業政策研究所　主任研究員　佐々木隆之……9

Points of View

費用対効果評価における基準値の設定　－異なる条件下における支払意思額変動性の検証－
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
慶應義塾大学大学院経営管理研究科　准教授　後藤　励……16
革新的医薬品による治癒効果の経済的価値　－入院患者アウトカムへの医薬品と手術の貢献－
医薬産業政策研究所　主任研究員　廣實万里子
医薬産業政策研究所　客員研究員、学習院大学教授　西村　淳一
医薬産業政策研究所　所長、東京経済大学教授　長岡　貞男……21
“Virtual” Clinical Trial の普及に向けて　－Web-based、Site-less による臨床試験－
医薬産業政策研究所　主任研究員　杉浦　一輝……27
次世代の予防医療へのアクセスについて
医薬産業政策研究所　主任研究員　枡田　竜育……32

目で見る製薬産業

新薬審査期間の日米欧比較　－2017年承認実績を中心に－
医薬産業政策研究所　主任研究員　栗村眞一朗……36
医薬品企業における研究提携の動向　－各社プレスリリースより－
医薬産業政策研究所　主任研究員　橋本絵里子……41
新モダリティの開発動向の調査　～核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療を中心に～
医薬産業政策研究所　主任研究員　鍵井　英之……45
医薬品の研究開発における AI スタートアップの動向
医薬産業政策研究所　主任研究員　佐々木隆之……53
医薬品製造業の特許生産性
医薬産業政策研究所　主任研究員　佐藤　一平……60
世界売上上位医薬品の創出企業の国籍　－2017年の動向－
医薬産業政策研究所　主任研究員　佐藤　一平……64
革新的医薬品創出の担い手に関する調査　－世界売上上位医薬品の起源分析より－
医薬産業政策研究所　統括研究員　村上　直人……69

政策研だより

主な活動状況（2018年７月～2018年10月）、レポート・論文紹介（2018年７月～）　……74

Topics

医薬品の価値を考える
～政策研「医薬品の価値研究会」における検討より～

医薬産業政策研究所　主任研究員　田村浩司

はじめに：医療の本質と医薬品の役割

製薬協医薬産業政策研究所は2004年７月に、リサーチペーパーNo.20「医薬品の価値」を発表した。ここでは医療的価値のうち「有効性」と「安全性」を本質的価値に、「使いやすさ」「安心感・信頼性」「使用に関する情報」を付加的価値に位置づけ、本質的価値についてはさらに時間軸として「予防」「治療」「予後」の３時点で分類していた。

本質的価値については現在も変わるものではないが、昨今患者中心の医療（Patient Centricity）が注目される中、疾病治療はもとより患者の日常生活の質改善の重要性も高まっている。また、家族の負担軽減や、国民皆保険制度維持への貢献、グローバルヘルスへの貢献など、医療への直接的便益以外の医薬品のさまざまな貢献についても、関係者へ理解いただく必要が出てきた。

そこで、上記リサーチペーパーの内容を科学・技術の進歩や医療・社会を取り巻く環境変化等を踏まえて見直すとともに、医療や社会にもたらす医薬品の多面的価値およびその評価に関する考え方を整理することにした[1)]。

１．医療の本質と医薬品の役割をあらためて考える：キーワードは「Patient Centricity」

医療とは、医術・医薬で患者の病気やけがを治すこと（予防も含む）である。医療における医師の目的･役割は、“病気を治す”ことで目前の患者の健康上の問題を解決することである。一方、患者が医療に求める目的・役割は、自身の健康上の不具合を解消することによって“健康的な日常生活・社会生活（ウェルビーイング）を取り戻す”ことである。つまり、受療行為は最終目的（ウェルビーイング）を達成する手段ということになる。

医薬品とは、病気の診断、治療、予防に用いるくすりのことである。内科的治療とは、医師が診断を踏まえて適切な治療薬および用法用量を選択し、目前の患者に最適な投薬を実施し、治療完了（全治）まで診断と治療（投薬）の PDCA サイクルを適切に回すことであり、医薬品はその実践において本質的役割を担う。

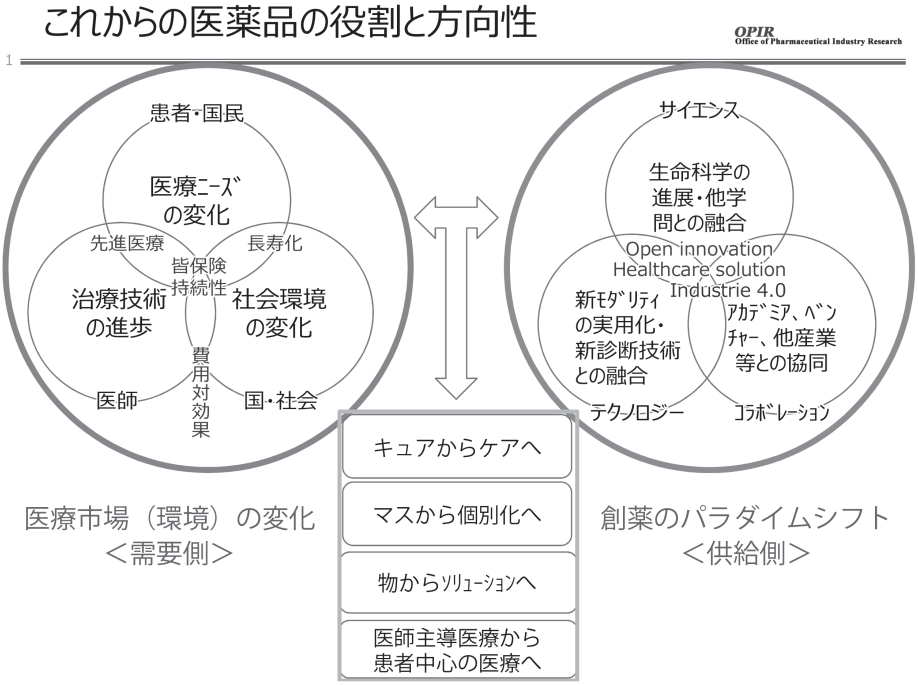
医薬品の直接的な役割は、患者が健康を取り戻し維持する、あるいは罹患を予防するための、患者自身の身体の修復活動を補助することである。そして健康回復の結果は、患者の３つの Life（生命、生活、人生）の向上につながることになる[2)]。

さて、医療のあり方の移り変わりをキーワードで表現すると、たとえば「Paternalism」→「Informed Consent」→「Patient Centricity」となるかもしれない。医師・医療提供側と患者・受療側の関係性の変化として、施療側から受療側への一方向の関係から、両者の双方向の関係へ、さらに現在では患者を中心とする考え方に移りつつある。これは単に治療に関する情報共有や意思決定等における関係性を意味するのではなく、個々の

１）本稿は、政策研が製薬協の関係各委員会の協力の下に進めている「医薬品の価値研究会」における議論の一部につき概要を紹介したものであるが、内容については著者に全ての責任がある。

２）AMED が目指すものとして３つの Life（生命・生活・人生）の向上が挙げられている。

図１　医療と創薬のパラダイムシフト



患者・受療側が医療に求める“真の”目的を尊重することを意味していると考えるべきであろう。患者・国民一人ひとりでウェルビーイングに対する考え方、価値観は多様であると考えられるため、受療に際して各患者が真にどのようなソリューションを求めているのかについて、医師側で十分理解するように努め、その医学的専門性に基づきながら患者が求める成果に即した治療手段を提供することの重要性が、今後の医療において高まっているのではないだろうか。

２．医薬品が持つ３つの価値

上記を踏まえ、以下では医薬品の価値について、あらためて考えてみたい。

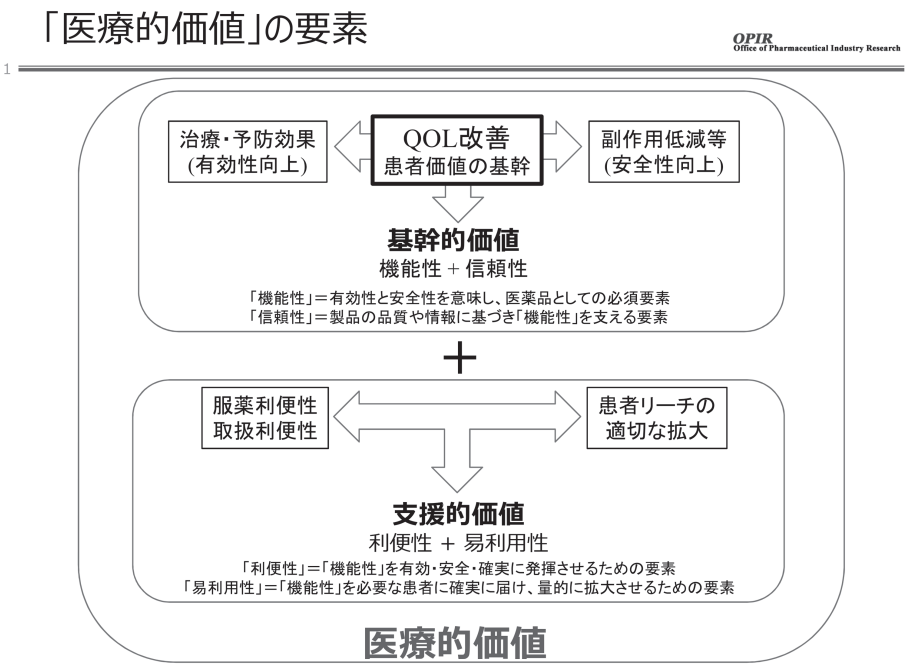
価値とは「(物事の持つ) 目的の実現に役に立つ性質、もしくは重要な性質や程度」を指す。また医薬品とは、「病気の診断、治療、予防に用いるくすり」である。したがって、医薬品の価値とは「病気の診断、治療、予防の実現に役に立つ重要な性質や程度」を意味することになるだろう。

本稿では医薬品の価値について、⑴健康状態の改善という患者への治療上の直接的および間接的便益からなる「医療的価値」、⑵患者の健康状態の改善（良化）に伴い本人、患者家族、あるいは国・社会などが得る間接的便益としての「社会的価値」、⑶医薬品がいざという時に使用可能な状態に準備されていることが国民・社会の健康リスクに対する安心を与える便益、すなわち国民のウェルビーイング（肉体的・精神的・社会的に健康で幸福な状態）を支える役割としての「保健基盤的価値」の大きく３つの切り口で考えてみたい。

２－１．「医療的価値」

医薬品が治療の実現において役立つ最も重要な性質や程度は、対象疾患（適応症）に対する薬効である。政策研が2004年に発行したリサーチペーパーNo.20「医薬品の価値」では、これが医薬品が医薬品であるため当然具備する「必要条件」であることから、「本質的価値」と名付けている。「本質的価値」の要素は有効性と安全性からなり、治療の成果は医師の立場からは医学的成果として「病気の治療達成度」として考えることになるだろうが、これを患者の立場から考えるならば「健康な日常生活への回復度」あるいは「QOL の改善度」として捉えるべきものであろう。リサーチペーパーNo.20を踏まえつつも今回改めて医薬品の価値を考えるべく、本稿では機能性（有効性・安全

図２　医療的価値の要素



性）と信頼性（品質・情報）からなる価値を「基幹的価値」と表現することにする。

一方、医薬品の医療的価値は「基幹的価値」のみで与えられるものではない。患者や医師が医薬品の（医療上の）機能として求める理想の（最善の）条件が、『より有効に、より安全に、より速く効き、より確実に効き、より短期間に治療完了し、より使い勝手よく、より低い経済的負担で、(いつでもどこでも）必要なときに、安心して使用できること』であるならば、「基幹的価値」以外の『より使い勝手よく、より低い経済的負担で、(いつでもどこでも）必要なときに、安心して』の各要素についても、その「成果」に応じて価値があることになると考えられる。上記各要素は「利便性」＝患者や医療従事者等の使いやすさ（安全面や効率面など)、「アクセス」＝その医薬品を必要とする患者が必要なときに（安心して）使用できる状態にあること、「アフォーダビリティ」＝使用者に経済的に過度な負担にならないこと、の３つに言い換えることができ、本稿では利便性と易利用性(アクセス＋アフォーダビリティ)からなる価値を「支援的価値」と表現することにする[3)]。

以上、医療的価値をまとめると、有効性と安全性からなる「機能と品質」(機能性・信頼性）と、「使いやすさ」(利便性)、(患者個人の立場における)「アクセス」と「アフォーダビリティ」(易利用性）と言い換えることができる（図２)。

２－２.「社会的価値」

社会的価値とは、医療的効用（医療的価値）を通じて、患者本人やその介護･支援者（家族など)、医療提供者、国・国民が享受する、各種負担の軽減／効率化や経済的メリットなどの総称である。社会的価値と保健基盤的価値（２－３．参照）は医療的価値から波及した価値と位置付けることができる（図３)。

これを関係者ごとに見ていくと、大きく以下４つに整理できると考えられる。

２－２－１.「患者＆家族」社会的生産力損失の軽減（＋治療満足度の向上）

患者のみならず、通常は家族など患者の面倒をみる者も、患者が病気の間は労働生産性等の社会的生産力[4)]が低下せざるをえない。医薬品によっ

3）リサーチペーパーNo.20では「使いやすさ」「安心感・信頼性」「使用に関する情報」を「付加的価値」と名付けている。
4）一般的には人間の社会生活に必要な種々の生産物の社会的供給能力の意味だが、ここではいわゆる労働生産性以外の、ボランティアや修学機会などの活動も含めた意味として用いている。

て健康状態を回復し勤務復帰が早まれば（あるいは予防により罹患を回避できれば)、罹患に伴う労働生産性損失の一部を取り戻すことが可能である。また、医薬品により健康を取り戻すことができれば、健康のありがたみを実感し治療に対する感謝の心が生まれ、安心感や満足感を得ることになるだろう。この意味での医薬品がもたらす価値も大きいのではないだろうか。

２－２－２.「家族等」患者支援のための各種負担の軽減

患者家族等（付添者・介護者）は患者支援のために、身体的精神的負担はもとより、医療費を含むさまざまな追加出費や時間的拘束も強いられる。健康な時と比べて金銭面では余計な支出と収入減少という二重の負担がかかり、患者の（介助が必要な）罹患期間が長いほど、その負担も大きくなる。負担の程度は疾患の種類にもよるが、いずれにせよ治療で上記の負担を減らすことが可能であり、これも重要な社会的価値と考えられるだろう。

２－２－３.「医療提供者」医療業務の効率化（生産性向上）

医薬品の有効性、安全性、利便性の向上による医療的効用の拡大は、医療従事者の治療関連業務の効率化につながると期待される。医師をはじめ各スタッフが多種多様な業務に忙殺される医療現場の現状に鑑みれば、医療業務の効率化のみならず、作業ミス等による危険性の低減などにつながると考えられ、医療の生産性向上が期待される。

２－２－４.「国･社会」医療費、介護費等の適正化（と医療資源の有効活用）

治療による（早期）健康回復は、そうでない場合に比べて、(疾患および治療薬の種類に応じて影響の程度は異なるものの）医療費やその他関連費用を減少させることが期待される。すなわち、医療的価値が高ければ、診療業務内容、治療回数、治療頻度、完治までの期間などが減少･短縮され、関連する各種コストが減らせると考えられる。また社会保障のための資源の効率的利用の観点からは、限られた資源量のなかでより必要とされる領域への資源投入を可能にすることから、社会システム全体の質の向上や効率化・健全化にも貢献すると考えられる。

なお、社会的価値については、データの不足や、関係者のコンセンサスが得られた適切な評価指標がない場合があるなど、残念ながら現状ではその評価は難しい場合が少なくない。

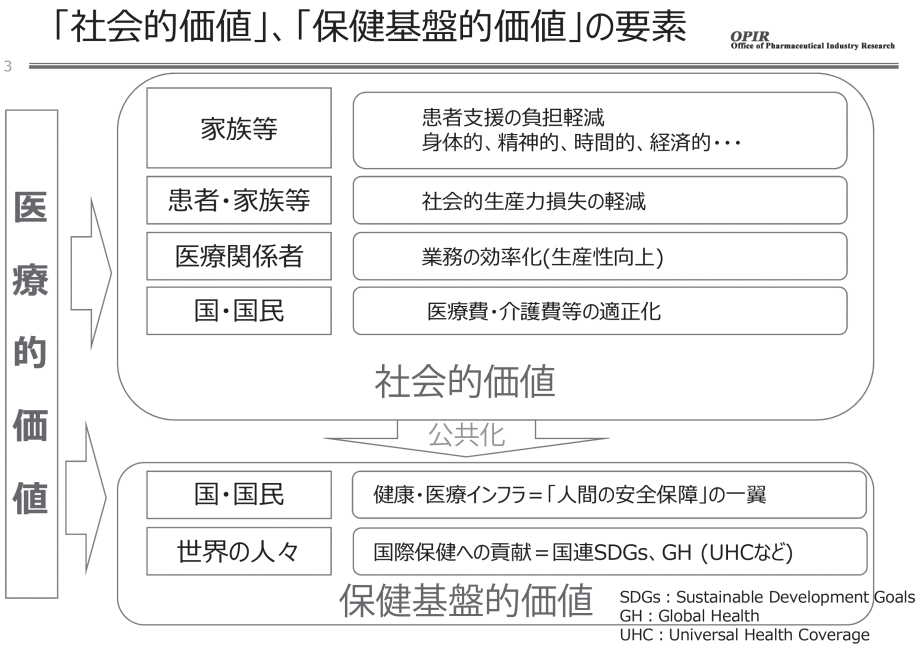
２－３.「保健基盤的価値」

人はみな、人間として尊厳ある充実した人生を全うしたいと考えるだろう。そのためには、健康で文化的な生活を日常的に営めていることが必要不可欠だろう。そして、文化的であるためには健康が前提となるのではないだろうか。しかしながら、世界中で果たしてどれだけの人々が健康で文化的な生活を営むことができているのだろうか。健常な日常は何もせずとも所与のものとして存在するものでは決してない。医療環境や衛生環境や栄養環境などが社会システムとして整備され実効機能していることが、大前提である。

人は人生を全うするまでに、さまざまな健康リスク（人の健康に生じる障害、またはその発生頻度や重大性のこと）に対応しなければならない。『2004年版厚生労働白書――現代生活を取り巻く健康リスク』によれば、国民が感じる健康リスクは高いものから順に、⑴生活習慣病を引き起こす生活習慣、⑵感染症、⑶環境汚染、⑷食中毒、食品汚染、⑸精神病を引き起こすようなストレス、⑹医療事故、⑺アレルギー、⑻災害や交通事故などの不慮の事故、となっており、病気に関連するものが上位にある。人は病気になった時、適切な診察に基づき必要な医薬品を使用することで健康を取り戻そうとするが、日本ではこれが「国民皆保険制度」という社会システムとして具備され、半世紀以上にわたって機能し続けている。その結果として、日本は世界に冠たる長寿国という名誉ある地位を占めていると考えられる。

このように、健康面でいざというときに、治療のために必要な医薬品が使用できる状態にあることが、日々の暮らしの上で安心感を生んでいるのであり、(普段は意識されないであろうが）実は医薬品の存在によって健康生活の基盤が陰で支えられているのである。この意味において、医薬品は

図３　社会的価値、保健基盤的価値の要素



人々の健康のための社会基盤の一翼を担っているといえ、その価値は保健基盤的価値と呼べるものだろう。なおこの価値は上記のような条件が整っていることで初めて具現化されるものであり、その価値の拡大・顕在化には、国際的な取り組みも必要となってくるだろう（図３）。

３．医薬品の価値の多面性（多因子性）

医薬品の価値は、モノとしての医薬品の特性に由来するもの以外に、医療において、あるいは広く社会生活のなかで使用される際の環境的要因に由来するものもある。この中には、治療的（医学薬学的）要素以外に、社会的要素、経済的要素、さらには患者個人の治療等に対する考え方や価値観なども含まれる。さらに、立場の違いによっても異なると考えられる。例えば医療的価値のうちの基幹的価値については、患者集団 vs 患者個人、物としての医薬品 vs ソリューション（治療アウトカム）、医師と患者におけるエンドポイントの考え方の違いなどが考えられる。本稿では特に「治療にまつわる要素」に関する多面性・多因子性について述べる。「治療にまつわる要素」としては、病気の種類・特徴、患者の個性・特徴、治療目的・特性の主に３つが関係する。

３－１．病気の種類・特徴（原因側）の例

質的違いとして病気の原因（遺伝性疾患、加齢性疾患、生活習慣関連疾患、感染症、その他のありふれた病気など）、表現系（運動機能、精神機能、代謝・内臓機能、感覚機能など）、病気の重篤性、治療の難易度など、量的違いとして患者数（希少疾患かどうか）、疾患の継続期間や要治療期間などが挙げられる。

３－２．患者の個性・特徴（反応側）の例

いわゆる体質や既往歴・合併症、現在の体調等に応じて、医薬品に対する反応性（治療効果等）が異なる可能性がある。患者一人一人にとっては同じ医薬品でも得られる効用が異なることが考えられるため、罹患状況等の適切な診断を踏まえた医薬品の適正使用が必要となる。また、年齢やライフステージ、人生観・価値観の違い等によっても、健康や治療に対する考え方やニーズは異なると考えられる。

３－３．治療目的・特性

一定期間の治療の末に完治・寛解するのか、生活習慣関連疾患のように基本的に一生涯服薬し続けることで合併症を予防するのか、認知症のような加齢性疾患のように症状の進行を遅らせるのか、根本治療できない場合に対症療法として症状

緩和させる、あるいは疼痛緩和などで生活の質を上げるのか、(患者の尊厳のための終末期医療として）延命を求めるのか、一方で、感染症予防ワクチンのように健常人対象に予防を行うのかなど、治療目的・特性によってさまざまな多面性・多因子性が存在する。

また、侵襲性の高い治療の回避、在宅（通院）医療化（入院治療からの解放)、受診頻度の減少、治療個別度の向上なども、質的あるいは量的向上の要素として挙げられる。さらに、ここには患者本人よりも家族などの介助者の負担軽減に資するためなど、患者本人以外への効用も含めて考えることもできる。

なお社会的価値や保健基盤的価値の多面性については本稿では触れないが、患者以外へ対象が広がるとともに、考慮すべき要素もさらに多種多様に広がっている。

４．医薬品の価値の評価と可能性

価値には顕在化している（見える）ものと、潜在化している（見えにくい・見えない）ものがある。医療的価値は（相対的に）見えやすいが、社会的価値は見えにくく、保健基盤的価値は通常意識されない。

それぞれの価値の指標については、計測（検出）しにくいもの、数値化が難しいもの、客観的に示しにくいもの、自覚（認知）しにくいもの、中長期的にみる必要があるもの（仮のエンドポイントvs 真のエンドポイント）などがあり、これらのなかには現時点で効用・便益が検出できていない、あるいは評価が困難な要素も少なからず存在すると考えられる。

また、評価の立場によって、その目的や重要と考える要素の取捨や優先順位（重みづけ）などの考え方が異なることで、当該医薬品の価値の評価も異なる可能性がある。例えば「治療アウトカム」は、医師は“医学的な正解”を基準とするだろうが、患者は日常生活の QOL 向上・満足度あるいはその人固有の“人生における正解”を基準とする場合も考えられることから、両者で評価結果が異なることもありうるだろう。

さらに、２．で述べた３つの価値はそれぞれに多面性を持ち、性質･性格もそれぞれ異なるため、これらを横並びに評価することは難しい。

このように、医薬品の価値には「見える価値」も「見えない価値」もあり、これらを合わせて「真の価値」であるものの、これを評価する際にはどうしても「見えない価値」は無視あるいは軽視されることが多いのが実情である。したがって、価値が適切に評価されるための技術的な方策としては、可能な限りこれを「見える化」していくことが挙げられるだろう。

以下では医療的価値について、その評価改善に資すると考えられる取組みを挙げる。その基本は「情報をつくること」「見える化すること」である。

４－１．薬効測定の質的量的時間的拡大＝デジタル技術を応用した革新的な薬効測定技術の実用化

医薬品の効果は、医薬品が患者に対して作用を与えることで表れるものであり、その作用は医薬品の特性と患者側の特性のそれぞれに依存する。

現在の通常の内科的治療では、血液検査などの必要な検査結果を参考に、医師が問診をして医薬品の効果が評価され、次の治療に活かされるが、患者は当然24時間医薬品の効果や副作用を受けている。薬の効果や副作用は、患者のその時々の体調や服薬アドヒアランス等に影響される場合があるが、現状では一般的に診療時以外（診療と次の診療の間）に正しい情報は得られにくく、この部分が効果等の「見えない」領域になっている（医師は得られた情報を基に「推測」している)。

この谷を埋める方法の一つとして、マイクロセンサーやモバイルアプリなどを利用した患者の健康状態の継続的測定と蓄積（データ化）が挙げられる。患者の全般的な QOL や（疾患に関係する）体調の不具合状況について、測定技術や情報通信技術などの進歩で継続的測定が可能になると考えられる。例えば、血糖値を非侵襲的に測定するウェアラブルデバイスとモバイルアプリを組み合わせることで、糖尿病患者の血糖レベルを連続的にモニタリングできるようになり、治療薬の効果を正しく評価可能になると期待され、治療の質の向

上に役立つと考えられる[5) 6)]。

加えて、もともと測定が難しい薬効（あるいは副作用）を測定できるようにする研究が進められている。身体的機能については、運動ADL（日常生活動作）としてある程度（患者自身でも）測定することが可能になっている（→Patient Reported Outcome）が、認知機能（認知 ADL）など精神的機能については患者自身での測定は難しい部分があり、他人の評価者によるスコアリングなどでも限界がある。認知機能の測定と評価に関して、生理機能（バイオマーカー）での代替評価や、心理学その他の関連学問やAI・ICTなどを応用した測定法・評価法の開発など、課題解決に向けてさまざまなアプローチが考えられる。最近では精神神経機能について非侵襲的に計測しようとする研究も進められているとのことである[5) 6)]。

４－２．リアルワールドデータの活用

実臨床の場では相当数の治療実績がありながら、当該薬の適正使用のためのデータとしてこれらが十分に活かされているとはいえない。一部の疾患を除き、治療実績は診察医師／医療機関のカルテ情報として蓄積されていても、その医師あるいは医療機関以外の診療情報と連結されていない場合もあり、情報が死蔵されている状態になっている。

これらを統合し、さらに４－１．で得られる情報も組み合わせて分析利用できるようになれば、これまで埋もれていた治療に関する多数の情報が「見える化」され、医師の診断結果、医薬品および用量の選択、アウトカム（効果や副作用）の状況、処方変更などの情報を製薬企業が利用して、より有効で安全な薬の使用方法等について研究を進めやすくなると期待される[7)]。これにより医薬品の価値をより高める（そだてる）ことが可能になると考えられる。

４－３．Patient Reported Outcome の活用

いわずもがな、医療の受益者は患者であるが、情報の非対称性あるいはリテラシーなどの理由で、これまでは医師がその評価代行者として機能してきた。医薬品の効用（薬効）について、患者はその評価のやり方がわかりにくいことが理由の一つとして考えられる。しかし、医薬品の価値を患者の立場から考えるためには、患者自身が適切に薬効を測定でき、評価できれば、一番直接的な価値評価となるはずである。そのための考え方や実施方法に関するコンセプトが「Patient Reported Outcome」（以下、PRO）であり、患者中心の医療にも結びつくものである。PROは、治験（臨床開発）および市販後段階のそれぞれで利用が考えられる。

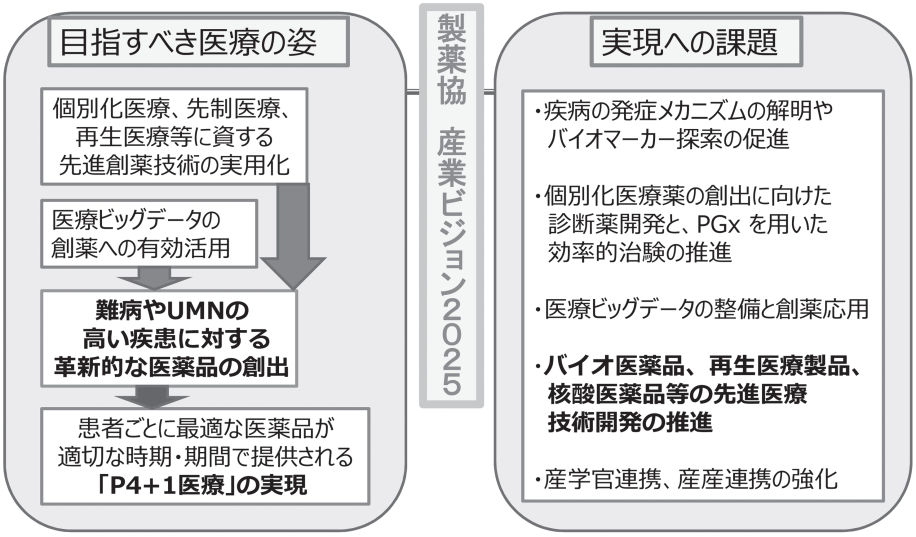
ポイントは、患者にとっての薬効をどのように考えるかと、どのようにこれを評価可能なものにできるかだろう。日本では薬事審査や評価過程におけるPROに対する規制当局の考え方が示された指針などは発行されていないが、患者の主観的評価であるPROを有効性の主要評価項目に設定している事例として、疼痛、皮膚疾患、インフルエンザなどがある。PROが“馴染む”評価項目として上記を含め、疼痛や掻痒、眠気やめまい（平衡感覚）などの感覚や意識等に関連する要素が挙げられるが、これらはまさに患者のQOLに直結するものである。よって、患者の立場における医薬品の効用がQOL向上なのであれば、必要に応じてPROを積極的に利用していくべきであろう。そのための体制整備について、欧米に遅れることなく進めていく必要があるだろう[8)]。

５．医薬品の価値の最大化に向けて

革新的医薬品は、疾病治療の本質に関わる生命医科学（Medical Science）と治療効果を発揮する媒体としての「くすり」を作り上げる創薬技術

５）医薬産業政策研究所「医療健康分野のビッグデータ活用研究会報告書 vol.２」（2017年４月）
６）個人を軸としたデータ統合・流通プラットフォーム（政策研ニュース No.55、2018年11月）
７）診療データの二次活用に向けた課題と対策（政策研ニュース No.53、2018年３月）
８）Patient-Centeredの促進に伴うPatient Reported Outcomeの新薬開発への適用に関する研究（政策研リサーチペーパー・シリーズ No.64、2015年３月）

図４　「Ｐ４＋１医療」の実現（製薬協 産業ビジョン2025、図は筆者作成）



個別化（Personalized）：遺伝要因および環境要因による個別化
予測的（Predictive）：遺伝子情報およびバイオマーカーによる精密な予測
予防的（Preventive）：精密な予測に基づく予防的介入
参加型（Participatory）：患者個人による情報の理解と医療への参加
進歩的（Progressive）：既存技術の高度化・融合等による医療の質や効率の向上[4]

（Pharmaceutical Technology）の融合で創製されるが、これまで解決できなかった困難な課題を解決するためには、新しい治療コンセプトの創出やモダリティの開発・実用化などとともに、今後は関連する他産業などとの連携も必要となってくるだろう。これらの実現に必要な取り組みとして、製薬協は2016年１月に発表した製薬協 産業ビジョン2025において「Ｐ４＋１医療への貢献」を挙げている（図４）。ここでは、「先進技術の積極的な利活用と、既存技術の高度化を合わせて、創薬を進化させ、患者の理解のもと、患者ごとに最適な薬を先制医療を含めた適切なタイミングで提供するという次世代医療（Ｐ４＋１医療）へ貢献する」としており、予防・先制医療を含めた個別化医療の実現への方向性を示していると考えられる[9]。

医療のパラダイムシフト、創薬のパラダイムシフトが進むなか、「Ｐ４＋１医療への貢献」に向け、製薬産業としてより一層果敢な取り組みを、各ステークホルダーとともに進めていくことを期待したい。

６．おわりに

「医薬品の価値研究会」では今年上半期において、医薬品の価値に関してさまざまな観点で議論を行ってきた。検討の詳細については、後日リサーチペーパー等での紹介を予定している。なお、本研究会に関しては、製薬協ニューズレター No.184（2018年３月号）でも概要を紹介している[10]。

9）薬物治療における個別化医療の現状と展望（政策研リサーチペーパー・シリーズ No.56、2013年３月）
10）http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/newsletter/html/2018/84/84pc-01.html

Topics

『医療健康分野のビッグデータ活用・研究会』レポート※）

個人を軸としたデータ統合・流通プラットフォーム
～個人がデータを管理する時代に向けて～

医薬産業政策研究所　統括研究員　森田　正実
医薬産業政策研究所　主任研究員　杉浦　一輝
医薬産業政策研究所　主任研究員　佐々木隆之

様々なデータの顕在化やデジタル化が進む中で、データの活用は、今やあらゆる組織や個人にとって利益・便益を高め、新しい価値や発見を得るための必須の要素となっている。本年６月に定められた未来投資戦略2018[1)]においても、昨年からのテーマである「Society5.0」の実現に加えて、「データ駆動型社会」への変革が掲げられた。本文中にも、『21世紀のデータ駆動型社会では、経済活動の最も重要な「糧」は、良質、最新で豊富な「リアルデータ」。データ自体が極めて重要な価値を有することとなり、データ領域を制することが事業の優劣を決すると言っても過言ではない状況が生まれつつある。』との記載もある。

こうしたデータ活用の場では、さまざまなデータを統合・分析することで、そこから生まれる価値が飛躍的に高まることから、医療健康分野でもデータを統合していこうという流れが整備されつつある。また、活用ルールの面では個人情報保護法の改正、次世代医療基盤法の制定により、匿名加工して２次活用する制度も整備されつつある。

一方、このような医療健康分野も含めて、経済活動の重要な糧となるデータを、特定のプラットフォーマーが寡占してしまうことに対する懸念は世界レベルで高まっている。データの活用を進める上で、データは誰のものなのか、という古くて新しい議論がされ、特に医療健康データなどでは個人に帰属するという考えの下、データポータビリティ（携帯性；後述）への対応が世界の潮流となりつつある。

欧州ではGDPR（General Data Protection Regulation；一般データ保護規則）が2018年５月より適用開始となっているが、GDPR では「各個人が自身の個人データを自らコントロールすることを保障する」といった考えに則っており、まさに、個人データは個人に帰属するというスタンスに立っている。

政策研ニュース No.50[2)]では、個人が管理する健康・医療情報として、PHR（Personal Health Record）の活用についてまとめた。現状ではPHRの主なフォーカスは、モバイルアプリやウェアラブルデバイスから得られるバイタルデータや健診データなどである。一般に行政などが PHR という時もこれらのデータを意識していることが多い。

このモバイルアプリやウェラブルデバイスによって得られるデータの種類も急速に増えつつある。さらに、ゲノムデータを始めとする様々な情報サービスも出てくるなど、個人が管理する健康・医療情報は広がりを見せている。また、今はEHR（Electronic Health Record）としてネットワーク

※）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、エキスパートや各企業の講演を始め、研究会の調査研究に基づいてまとめたものである。

1）https://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/miraitousi2018_zentai.pdf（2018/10/02　参照）

2）政策研ニュース No.50「Personal Health Record の活用」（2017年３月）

図１　PHR（Personal Health Record）の範囲

その他行動情報	モバイル・ウェアラブル	健診・母子手帳・お薬手帳・介護	EMR（電子カルテ等）	ゲノム
購買データ 資産データ ・・・	活動量 体重 心拍数・脈拍 血糖 血圧 ストレス 食事・カロリー 睡眠 服薬記録 QOL 疾患アプリ ・・・	学校健診 企業健診 特定健診 母子手帳 予防接種記録 お薬手帳 介護記録 ・・・ 短期視点	検査値 画像 処方・処置 病名 ・・・	SNPs パネル検査 マイクロバイオーム ・・・ 長期視点

EMR：Electronic Medical Record

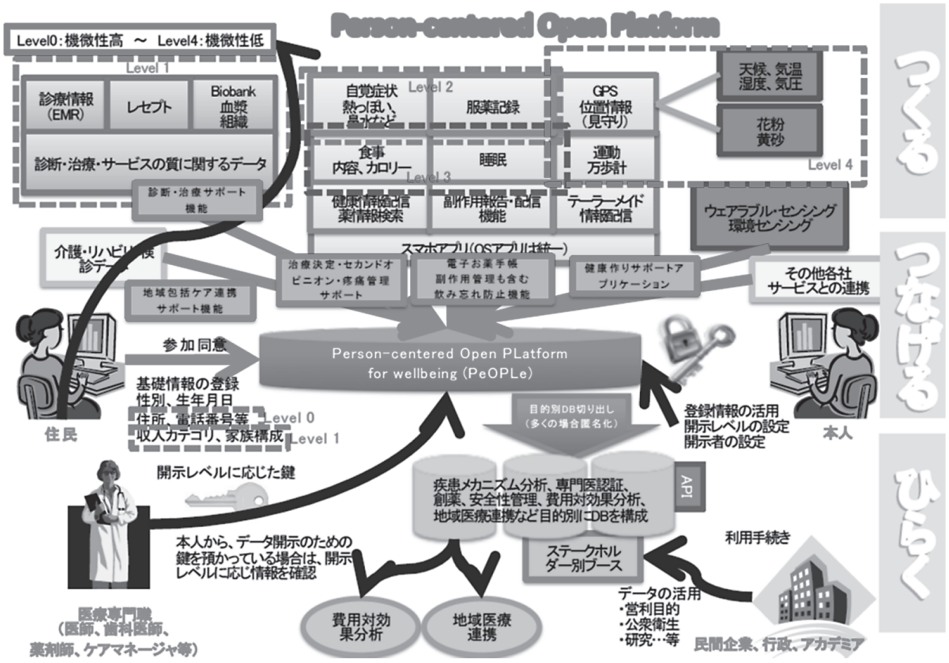
化を進めようとしている医療機関の電子カルテ等の様々なデータや、バイオバンク等に蓄積されつつあるゲノムデータや臨床データなど、医療健康に関するデータは全て、広義の PHR として捉えることができ（図１）、近い将来には「個人」を軸に連結する動きが加速していくことが想定される。

今回は、こうした個人を軸としたデータ統合・流通プラットフォームの潮流について報告する。

行政の取り組み

我国の取組みとして、「保健医療分野における ICT 活用懇談会」で提言された次世代ヘルスケアマネジメントシステム（仮称）の「PeOPLe（仮称）」というデータベースの構築がある。この構想ではすべての国民・患者が参加し、「個人」を中心に健康な時から疾病・介護までの様々な情報を統合する。このデータベースにアクセスすることにより、個人の健康状態や服薬履歴等を本人や家族が随時確認でき、日常生活改善や健康増進につなげることができると共に、個人の了承の下に保健医療の専門職にも共有し、情報活用するというものである（図２）。

図２　PeOPLe（Person-centered Open Platform）の概要



出所：慶應義塾大学　宮田裕章先生　講演資料

この構想の実現に向けた具体的な行政施策は、厚労省のデータヘルス改革推進本部において議論が進められている。まず、様々な健康医療関連情報を個人単位に統合するためのIDとして、「新たな識別子を発行する案」と「被保険者番号を個人単位化する案」が比較検討された結果、医療機関等でのシステム改修費等を考慮し、実現性の高い被保険者番号の個人単位化を進めるとの結論を得ている。2020年より個人単位被保険者番号を発行し、2021年４月からのレセプト請求に活用することが予定されている。

この識別子を整備することにより、国が保有する様々なデータベース間の情報を連結して利用することや、地域医療情報連携ネットワークに利用することが視野に入れられている。加えて、個人の健康状態や服薬履歴等のPHRについて、2020年度より、マイナポータル（個人向け行政ポータルサイト）を通じた本人等へのデータの本格的な提供が目指されている。ただし、マイナポータルのデータ容量の関係で、まずは健診データ（特定健診や乳幼児健診等）から始めることとされている。

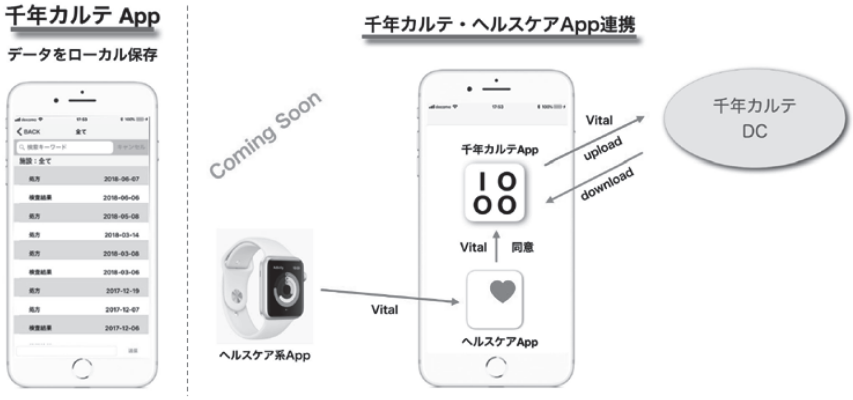
個人も所有する医療機関のデータ

国内において、医療機関で取得したデータを個人が保管・活用できるシステムの提供が始まっている。その一つが、吉原博幸・京都大学名誉教授を中心に進められている「千年カルテプロジェクト」（以下、千年カルテ）である。千年カルテは、医療機関のEHRネットワークとそのデータベース事業を中核としたものであり、ここから派生した一般社団法人Life Data Initiativeが次世代医療基盤法の認定事業者への申請も視野に入れている。このシステムに参加する患者は、医療機関で実施した検査等のデータを、自身のスマートフォンにダウンロードし閲覧することができる。さらに、今後は、ウェアラブルデバイスなどによって患者自身が計測したデータを、スマートフォンを通じて、千年カルテのEHRのデータベースに送る計画も検討されている（図３）。

他にも、千葉大学病院の「SHACHI」やMDV社の「カルテコ」など、医療機関のデータを患者本人と電子的に共有し、患者が自分の医療データを自発的に閲覧することができるシステムの提供が始まっている。

米国ではApple社が複数の医療機関と提携して、EHRのデータを患者自身のiPhoneにダウンロードできる仕組みを導入している。さらに本人の同意の元、API（アプリケーションプログラミングインタフェース）で他の事業者がそのデータを利用し、個人の特性に合わせたサービスを提供できる仕組みを導入しようとしている。このように、医療機関のデータを本人に開示するだけでなく、そのデータから更なる顧客価値を生み出すための仕組みの構築など、一歩進んだデータ活用も始まっている。

図３　千年カルテにおけるPHRの取り組み



出所：千年カルテシンポジウム（2018年６月27日開催） 京都大学　吉原博幸先生　講演資料

ゲノムデータ（消費者向け遺伝子検査サービス）

ゲノムデータは、個人に最適な医療・ヘルスケアサービスや研究開発を行う上で非常に重要な情報であるが、同時に機微情報であるため、取り扱いは特に難しい。我が国の個人情報保護法では、限定された情報以外は個人識別符号に該当すると定められており、取得・第三者提供のためには本人の同意が必要である。

本年４月には先進医療Ｂとしてがん遺伝子パネル検査（NCCオンコパネル）を使用したがんゲノム医療が開始され、ゲノムデータの実臨床での活用が本格化することが期待されている。医学・創薬研究等に活用するための組織サンプルやゲノムデータは、国立高度専門医療研究センターや大学附属病院等にバイオバンクを整備して、蓄積・活用する準備が進みつつある。

一方、近年は消費者向け遺伝子検査サービスが米国を中心に普及してきており、急増する個人のゲノムデータを使った研究開発が進展しつつある。また後述のように、ゲノムデータを個人が管理し、その情報に基づく個別化サービスを受けるという流れも始まっている。

米国の消費者向け遺伝子検査サービスは、AncestryDNA や23andMe を中心に、既に3,000万人がサービスを利用していると言われている。主に利用されているのは、自分の祖先のルーツを知るというサービスであり、多民族国家ゆえのニーズにマッチし、市場が大きく拡大している。

23andMe はこうして蓄積したゲノムデータを元に、数多くの論文投稿のみならず、製薬企業との提携も行っている。特に Parkinson 病については､2009年からリサーチコミュニティーを形成し、2015年には Genentech と、2018年には GSK とそれぞれ共同研究を開始している。

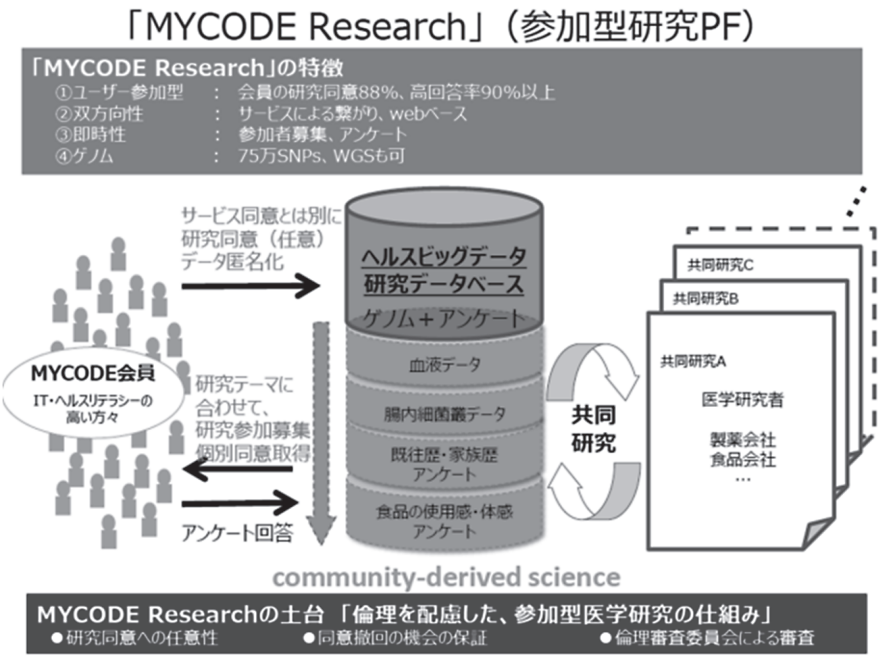
また、米国の消費者向け遺伝子検査サービスでは、一般的に、解析したゲノム（SNP：一塩基多型）データを個人がダウンロードできる。ダウンロードしたデータを元に、他の企業のサービスを受けるということも可能になっている。こうしたゲノムデータを元にしたサービス提供のプラットフォームサービス「Genomelink」を始めているのがAWAKENS Inc.である（図４）。ゲノム解析から得たデータに基づいて様々なサービスを受けることができる環境が整うことにより、さらに遺伝子検査の需要促進に繋がる可能性も期待される。

日本でも消費者向け遺伝子検査サービスを提供する企業が増えつつある。そのうちの一つである株式会社DeNAライフサイエンスは「MYCODE」という遺伝子検査サービスと共に、個人が主体参加する研究プラットフォーム「MYCODE Research」という事業を展開している（図５）。MYCODEの会員に対して、医学研究者や企業との共同研究の参加者を募り、同意の上でゲノムデータや追加のデータを取得することができる仕組みである。会員の母集団のリテラシー（IT・ヘルスケア分野）が高いことや、Webベースの双方向コミュニケーションが可能なため、過去の事例でも短期間に被験者の募集に成功している。

図４　ゲノムデータに基づくサービス提供プラットフォーム

出所：AWAKENS Inc.

図５　個人が主体参加するゲノムデータ活用研究プラットフォーム



出所：株式会社 DeNA ライフサイエンス

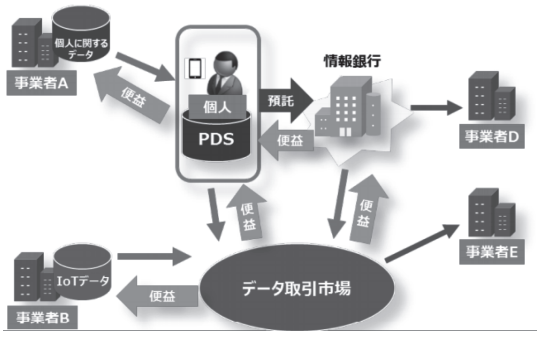
他にも、株式会社ジーンクエストは、解析済み遺伝子多型データを用いたヒト遺伝子の機能評価方法の実証研究について、アステラス製薬、第一三共、武田薬品工業の３社との共同研究をスタートすることを公表している。

このように国内においても消費者向け遺伝子検査データを元に、研究開発に活かしていこうとする動きが始まっている。ただし、米国のように個人が自分のデータをダウンロードできる仕組みとはなっていない。

医療健康以外の分野も含めたデータ流通の動き

データ駆動型社会では、医療ヘルスケアの情報だけでなく、様々な分野のデータ流通・活用が推進されようとしている。その取り組みの代表例が、PDS（Personal Data Store）・情報銀行・データ取引市場であり[3)]、現在高度情報通信ネットワーク社会推進戦略本部（IT総合戦略本部）の官民データ活用推進基本計画実行委員会の下に設置された「データ流通･活用ワーキンググループ」において議論が進められている（図６）。

図６　PDS・情報銀行・データ取引市場



出所：AI、IoT 時代におけるデータ活用 WG 中間とりまとめ

3）各用語の定義を以下に示す。（出所：データ流通環境整備検討会 AI、IoT 時代におけるデータ活用ワーキンググループ中間とりまとめ）
PDS（Personal Data Store）：他者保有データの集約を含め、個人が自らの意思で自らのデータを蓄積・管理するための仕組み（システム）であって、第三者への提供に係る制御機能（移管を含む）を有するもの。
情報銀行（情報利用信用銀行）：個人とのデータ活用に関する契約等に基づき、PDS等のシステムを活用して個人のデータを管理するとともに、個人の指示又は予め指定した条件に基づき個人に代わり妥当性を判断の上、データを第三者（他の事業者）に提供する事業。
データ取引市場：データ保有者と当該データの活用を希望する者を仲介し、売買等による取引を可能とする仕組み（市場）

今年６月には、総務省と経済産業省合同で「情報信託機能の認定に係る指針 ver1.0」を公表し、民間団体による認定の仕組みの構築を進めている。

情報銀行については、一般社団法人日本 IT 団体連盟が、この指針を元に「情報銀行」事業を審査・認定する「情報銀行認定」事業を開始する。情報銀行の事業化に向けた取り組みとしては、総務省が日立製作所や中部電力、三井住友銀行などを中心とする６つのグループに委託して実証事業を進めており、また、三菱UFJ信託銀行や電通テックは既に参入を表明している。

データ取引市場については、一般社団法人データ流通推進協議会（DTA）が、「データ取引市場運営事業者認定基準 _D2.0」を策定し公表している[4)]。DTAは2017年11月に設立され、データ流通事業者等の運用基準、技術基準の策定や認証・監査を行うことを目的として活動している。製薬企業では田辺三菱製薬が正会員として加盟している。

データ取引市場の一例として、エブリセンスジャパンが提供するサービスがある。これは、企業や個人が所有する IoT デバイスから生成されるデータをリアルタイムに流通・売買できるマーケットを構築し、あらゆるデバイスが繋がる相互接続性と適切な価値配分の仕組みが提供されている。また、IoT デバイスからのデータに限らず、企業が保有している蓄積型データの企業間取引市場サービスも開始している。まだスタートしたばかりではあるが、データ提供者とデータ購入者が増えることで、市場の活性化が期待される。

医療健康データと購買データ、運動データ、食事データのような個人の生活・活動データの組み合わせで、新しい発見や価値の創生が期待される。例えば、食事や運動、喫煙、OTC医薬品の購入履歴等に関する情報が疫学研究や未病・先制医療に向けた研究に活用されるなど、幅広いデータの統合・活用が行われるようになるだろう。

データポータビリティ

データポータビリティ権は、「①データ管理者から本人が自らのデータを扱いやすい電子的な形式で取り戻す権利、②あるデータ管理者から別のデータ管理者（プラットフォーム）に移行させる権利」のことである[5)]。このデータポータビリティについては、各国で施策が進められており、2018年５月に施行された EU の GDPR や中国の個人情報規則でも規定されている。また、米国のMyData イニシアチブや英国の midata など、本人の意思によるデータ流通・活用に関する施策が展開されている。

国内においては、2017年11月から経産省・総務省による「データポータビリティに関する調査・検討会」が開催されている。その中で、国民を対象としたアンケートも実施されており、ヘルスケア分野のデータポータビリティが必要だと回答した割合は７割を超え、アンケート対象分野の中で最も高かった[6)]。

また、未来投資戦略2018の中でも「プラットフォーマー型ビジネスの台頭に対応したルール整備」の項にデータポータビリティの検討が記載されており、国内においても制度や仕組みの整備が進められていくと想定される。2017年に施行された改正個人情報保護法では、施行後３年おきに見直しの検討を行うことになっており、今後の改正においてグローバルなハーモナイズの観点からポータビリティの検討が行われることが考えられる。

医療健康情報は国民にとって最も関心が高い分野の一つであり、より精度の高い情報の還元を望んでいる状況である。また、国際的にも個人情報のコントロールは個人の基本的権利であるという考えが主流となっていく中、どこまでの情報を本人に開示すべきかという議論も行いながら、我が国においても「医療健康分野のデータポータビリティ」を他国に遅れることなく進めていかなければならない状況にあることは間違いない。

４）https://data-trading.org/2018/09/28/pressrelease/（2018/10/04参照）
５）産業構造審議会情報経済小委員会　分散戦略 WG（第７回）事務局資料
６）官民データ活用推進基本計画実行委員会　データ流通・活用 WG（第１回）資料４－２

まとめ

医療健康分野におけるデータ活用は、医療の質向上や効率化・適正化、医学研究・創薬研究の進展、新規ビジネスの拡大など、様々なステークホルダーにとって重要な取り組みである。従来は、医療機関で取得される医療データの活用が主体であったが、今後は今回紹介したような様々なデータをPHRとして「個人」を軸に統合・活用することが重要となってくる。

PHRの特徴としては、大きく３つ挙げられる。一つは、患者や健常人の日常データなどの医療機関外のデータも含まれる点。二つ目は、個人を軸に様々なデータを集積することで、Life Course Dataの構築にも繋がる点。三つ目は、原則本人の同意の元、匿名加工情報ではなく、個人情報として活用する仕組みの構築が進められており、個人に最適なサービスを提供するということも目的とできる点である。

こうしたPHRの特徴やそれぞれのデータの特性を踏まえて、各ステークホルダーが、目的に合わせて最適なデータを選択して活用を推進していくことが必要である。同時に、多様なデータをただ集めるだけでなく、データの標準化を進め、活用できるデータを構築していくことが欠かせない。

加えて、個人が様々なデータを管理し、適切に運用していくためには、全ての国民の理解促進が必須となる。漠然とした不安からデータの提供に抵抗を感じたりする一方、自身に関するデータの活用に対して無自覚に同意し収集されている現状もある。個人のデータ活用とその管理に対するベネフィットとリスクについて、周知・啓発活動を積極的に進めていく必要がある。

さらに、こうしたデータ流通の仕組みを絵に描いた餅で終わらせないためには、医療機関などのデータを集積・活用している多くの機関の理解を得ることはもちろん、個人がベネフィットを感じ、積極的にデータを提供したいと思ってもらえるサービスを充実させていくことが非常に重要である。当然、製薬産業としてもその重要な責務を担っており、積極的な活用を進め、国民の健康寿命の延伸に貢献していく姿勢が重要となる。

Points of View

費用対効果評価における基準値の設定
－異なる条件下における支払意思額変動性の検証－

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
慶應義塾大学大学院経営管理研究科　准教授　後藤　励

本稿では、ISPOR（国際医薬経済・アウトカム研究学会）Asia Pacific 2018において著者らで発表をおこなった複数条件下における支払意思額調査の結果[1]について報告する。2012年４月より中央社会保険医療協議会（中医協）に専門の委員会として費用対効果評価専門部会（専門部会）が設置された。医療財政が逼迫する中で、医療保険制度の中に費用対効果評価の考え方をどのように応用していくかの議論がなされ、当面は薬価収載された医薬品や医療機器の価格調整に用いる見込みであり現在、試行的導入がなされている。試行的導入では、2010年[2]と2013年[3]に白岩らによって実施された支払意思額調査の結果と日本のGDP（国内総生産）の値を参考に、500万円/QALYから1,000万円/QALYのICER（増分費用効果比）の基準値・閾値が定められた[4]。この基準値の設定は、費用対効果の良し悪しを判断するための指標である。既に費用対効果評価が活用されている海外諸国においては基準値・閾値を明示的に定めている国はタイ、ポーランド、イギリスと少数派である[5)、6)]。イギリスに関しては、公表されているGBP２万-GBP３万/QALYよりも実際の基準値は高く、疾患の影響を大きく受ける[7)]。スウェーデン、オランダにおいては閾値が明示されてはいるものの、閾値をもって判断を下すことが困難であることから実際には活用されていない[6)、8)]。すなわち、今までの海外諸国におけるHTA（医療技術評価）・費用対効果評価の実際の状況をみると、ICERだけでは判断できない要素や不確実性の考慮の必要性などから、単一の閾値を設定して費用対効果評価の判断・運用をすることは困難とされていることが伺える。

日本における費用対効果評価の応用手法は海外と大きく異なるものの、同様の懸念が考えられる[9)]。そこで、我々は一般人、国民の選考が反映される支払意思額調査を複数の仮想条件にて実施し、異なる条件下において疾患を治療する医薬品に対する支払意思額がどの程度変動するのかを検証した。さらに、現在の費用対効果評価の試行的導入において設定されている一律の基準値、又倫理的・

1）Igarashi A. et al. WILLINGNESS TO PAY FOR A QALY WITH AN INQUIRY INTO THE DIFFERENT PERSPECTIVES AND CONTEXTS IN JAPAN ISPOR Asia Pacific 2018
2）Shiroiwa T, et al ： International survey on willingness-to-pay（WTP）for one additional QALY gained ： what is the threshold of cost effectiveness? Health Econ 2010, 19（4）：422-437.
3）Shiroiwa T, et al. WTP for a QALY and Health states：More money for severer health states? Cost Eff Resour Alloc. 2013；11：22.
4）中央社会保険医療協議会 薬価専門部会　資料
https：//www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000211609.pdf（2018年９月参照）
5）Schwarzer R, et al. Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents. J Comp Eff Res. 2015 Sep； 4（5）：485-504.
6）Angelis A. et al. Using health technology assessment to assess the value of new medicines ： results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. Eur J Health Econ. 2018；19（1）：123-152.

社会的考慮要素において設定されている５％という値[10]と一般人の選考の変動性がどの程度異なるかを検証した。

研究の概要と方法

下記の２つの条件設定を行い、疾患を治療する医薬品に対する支払意思額を検証した[10]。

① 異なる立場、健康状態における支払意思額
② 今あるいは将来かかる致死的な疾患に対して異なる延命効果を示す医薬品に対する支払意思額

支払意思法は売買されていない、売買できないものについて仮想的にいくらまで支払うことが出来るかを調査し価格（価値）を推定する手法である。１QALY（完全な健康状態で１年間元気に生きることができる）獲得することは、市場で売買されるものではないため、消費者に対して支払意思額を尋ね、１QALY の金銭的価値を推定する。本研究では、インターネットパネルを用いて日本の人口構造に類似した年齢、性別、年収で層別無作為抽出した約1,000人に、二段階二項選択法で１QALY あたりの支払意思額（WTP/QALY、完全な健康状態で１年間生きるための支払意思額）を表１に示す金額を無作為に提示し、尋ねた。二段階二項選択法で得られた結果から、ノンパラメトリック Spike モデル[11]を用いて各質問における支払意思額を算出した。

表１　二段階二項選択法における提示額

	１回目提示額 Q１（万円）	２回目提示額（万円）	
		Q１＝No	Q１＝Yes
1	150	75	300
2	250	125	500
3	500	250	1,000
4	1,000	500	2,000
5	1,500	750	3,000

表２　質問票の内容

質問票	健康状態	立場	獲得 QALY	context
1	重篤	個人	1.662	ex post
2	中程度	個人	0.928	ex post
3	重篤	社会包括的	1.662	ex post
4	中程度	社会包括的	0.928	ex post
5	重篤	社会	1.662	ex post
6	中程度	社会	0.928	ex post
7	致死的	個人	0.5	ex post
8	致死的	個人	0.5	ex ante
9	致死的	個人	2.5	ex ante
10*	致死的	個人	0.5	ex ante

＊：質問10は、質問８に付加的な説明を加えた質問票である。

表３　異なる立場の定義

立場	定義
個人（personal）	user＝you, payer＝you, assessor＝you
社会包括的（socially inclusive）	users⊇you, payers⊃users, assessor＝you
社会（social）	user NOT⊇you payer NOT⊇you, user≠payer, assessor＝you as a decision maker

質問票では、表２に示すような異なる立場、健康状態、致死的疾患にかかる時期、医薬品による延命期間で10種類の条件を設定した。

まず、異なる立場に関しては、表３のような患者、支払者、評価者が異なる個人の立場、社会包括的な立場、社会の立場（personal, socially inclusive, social）という３つの立場をTsuchiyaらの研究[12]を基に設定した。又、EQ−５D−５Ｌのスコアが0.169の重篤な症状、0.536の中程度な症状の疾患にかかった際に３種の立場で、下記のような質問を行い、支払意思額を調査した（表２の質問票１から６に相当）。なお、下記に質問例を示すが、下線部は立場、疾患の重篤度の違いで変更される箇所である。

７）Dakin H. et al. The Influence of Cost-Effectiveness and Other Factors on Nice Decisions. Health Econ. 2015；24（10）：1256−1271.
８）Svensson M. et al. Reimbursement Decisions for Pharmaceuticals in Sweden：The Impact of Disease Severity and Cost Effectiveness. Pharmacoeconomics. 2015；33（11）：1229−36.
９）政策研ニュース No. 53 日本における費用対効果評価の導入と課題（2017）
10）費用対効果評価の試行的導入における課題への対応について（その他の課題）
https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000184180.pdf（2018年９月参照）
11）Bengt K, Spike Models in Contingent Valuation, Am J Agric Econ. 1997, 79（3）：1013−1023
12）Tsuchiya A. et al. Re-Thinking ‘The Different Perspectives That can be Used When Eliciting Preferences in Health’. Health Econ. 2017；26（12）：103−7.

“あなたが今、病気Aにかかっているとします。治療をしなければ２年間病気Aの状態が続き、その後治ります。あなたがかかっている病気Aに対し、１回飲むことで完全に回復する薬Bが開発されました。なおこの薬Bは医療保険が使えないので、薬代は全額自費で払う必要があります。

この薬Bが１回XX万円だったとしたら、あなたは薬を買いますか？”

次に質問票の７から10にあたる致死的な疾患の条件における質問票を下記に示す。

“あなたは､がんの宣告を受けました。標準治療を受けた際の、余命は６か月です。今、１回飲むことで余命を１年まで（標準治療よりもプラス６か月）延ばすことが出来る新しい薬Aが開発されました｡初めの６か月は元気に過ごすことが出来、最後の６か月は標準治療を受けた時と同じ状態になります。なおこの薬Aは健康保険が使えないので、薬代は全額自費で払う必要があります。この保険Bの保険料が一括XX万円だったとしたら、あなたは支払いますか？”

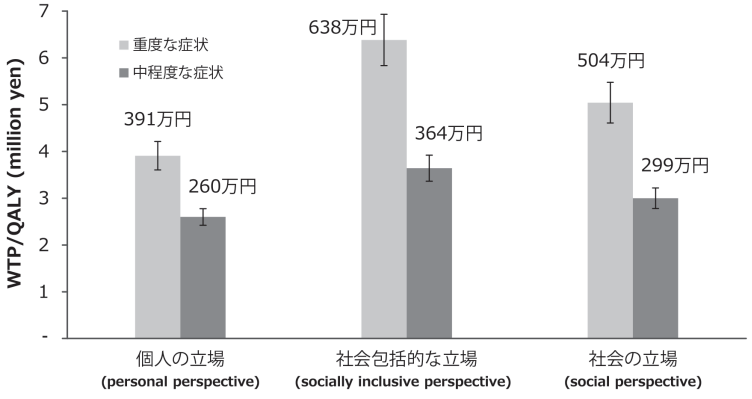
以上のように質問例における下線部をそれぞれの条件に変更して回答者に提示した。

結果

立場の違い、健康状態の違いによって支払意思額がどの程度変動したかを図１に示す。どの立場においても疾患重篤度が高い方が支払意思額は高くなった。又、立場の違いでは共助という点で、日本の国民皆保険制度と共通している点もある患者、支払者が自分を含む社会である社会包括的な立場（socially inclusive perspective）が、他の立場よりも高い支払意思額を示した。本結果は日本で以前に実施されている既存研究[2)、3)]とも同様な傾向を示していることから、結果が妥当であることが判断できる。

次に、致死的な疾患にかかった際の支払意思額の結果について示す。本質問では、今疾患にかかる（Ex post）と将来かかる可能性がある（Ex ante）という異なる設定をおいた。既存研究[13)、14)、15)]においては、余命が定められた疾患に対する支払意思額を聞く際には、今かかるというEx postの質問をおこなうと、回答者は今の賃金、給料で支払える限界額を答えがちであり、延命に対する潜在的なニーズを聞き取ることが難しいことが言われている。そこで、このような条件設定は日本では未だに行われておらず新たな知見を取得するためにも、今疾患にかかる、今後かかる可能性があると

図１　異なる立場、健康状態における WTP/QALY

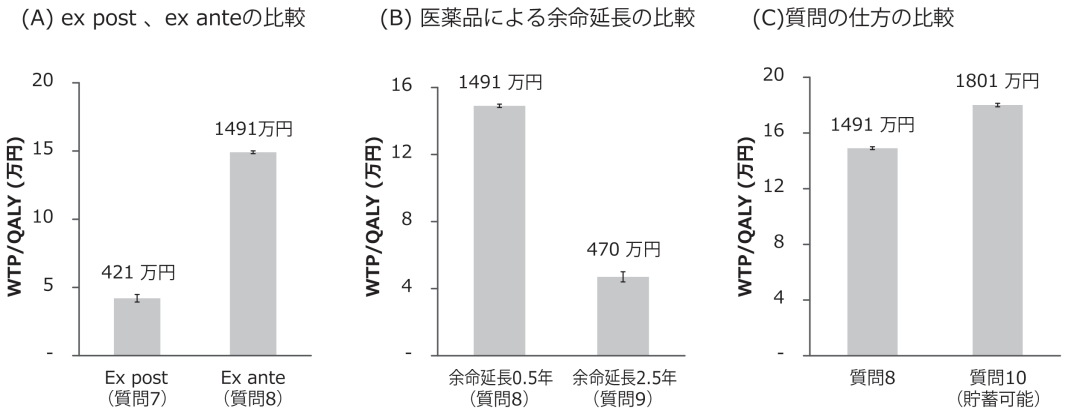


13）Gyrd-Hansen D. Is there additional value attached to health gains at the end of life? A revisit. Health Econ. 2018 ; 27 (1) : 71-５.

14）Pennington M, et al. Comparing WTP values of different types of QALY gain elicited from the general public. Health Econ. 2015 ; 24 (3) : 280-93.

15）Pinto-Prades JL, et al. Valuing QALYs at the end of life. Social Science & Medicine. 2014 ; 113, ５-14.

図２　致死的疾患における WTP/QALY の比較



いう条件でどの程度支払意思額が変動するかを検証した。その結果、図２Ａに示す支払意思額が得られ、今後かかる可能性がある Ex ante で1,491万円、今かかるEx postで421万円の値を示した。又、これらの解答に対して、回答者の背景因子がどの程度影響しているかをロジット分析より解析した結果、今重篤な疾患にかかった場合（質問７）は回答者の給与が有意に回答に影響を与えている一方で、将来を示す Ex ante の解答に対しては給与が影響しないという結果が得られた。よって、終末医療に対する支払意思額を聞く際には、Ex ante の条件設定で質問することで、回答者の潜在的なニーズを聞き取ることが出来ると考えられる。

次に致死的な疾患にかかった際の医薬品による延命期間が半年の場合と2.5年の場合でどれだけ支払意思額が変わるかを調査した。その結果、図２Ｂに示す通り余命期間が短い方が健康な一年に対する支払意思額は高くなることが明らかになった。支払意思額（WTP）の絶対値自体は、延命期間の長い2.5年の方が高いものの、獲得QALY（医薬品により延命される期間）の値で割ることにより、延命期間が短い方が WTP は高い値を示している。本結果に関しては、Haninger 等[16] も獲得 QALY と WTP の値は負の相関を示すことを示しており、同様な結果が日本の調査でも得られた。最後に、質問８に“保険Ｃへの加入に必要な保険料を貯める期間が十分にある”という説明を付け加えて質問10で支払意思額を調査した。理由としては、多くの日本人が国民皆保険制度で医療を低額で受けており、そのような人々に突然医薬品の支払意思額を聞いても、今の貯蓄を前提に回答すると予想したためである。そこで、質問８の内容に付加的に医療費のためにお金を貯める時間を確保できる際にいくら支払いたいかという質問をした。その結果、質問10の解答では、WTP/QALY は1,801万円という値が得られ（図２C）、この結果も回答者の背景因子で有意に影響するものはなかった。

表４　回答と回答者の背景因子の関係性解析

	終末医療 Expost（Q７）		終末医療 Exante（Q８）		終末医療 Exante（Q10）	
	Estimate	p-value	Estimate	p-value	Estimate	p-value
収入	0.00061**	0.037	0.00045	0.11	−0.000034	0.93
年齢	0.0003246	0.95	−0.004	0.47	0.00062	0.93
婚姻状況	0.093	0.53	0.046	0.76	−0.044	0.82
雇用状況	−0.18	0.32	−0.12	0.49	0.25	0.28
教育レベル	0.099	0.47	0.12	0.39	0.26	0.14

まとめ

本研究では、日本人を対象に複数の条件下における新規な支払意思額のデータを取得した。今回の10種類の設定した質問においても、260万円から1,801万円の支払意思額が示され、条件によって大

16）Haninger K, et al. Diminishing willingness to pay per quality-adjusted life year ： valuing acute foodborne illness. Risk Anal. 2011；31（9）：1363–80.

きく値が変動することが分かる。現在の費用対評価効果の試行的導入では、倫理的・社会的考慮要素が４項目（公衆衛生的観点での有用性、介護費・生産性損失における改善、QoLは向上しないが生存期間が延長する疾患、代替治療が十分に存在しない疾患）に定められており、評価対象となる医薬品が該当する際には、ICERの値が５％割り引かれることになっている。例えば500万円のICERの医薬品の５％は25万円であるが、今回のWTP/QALYの変動値と比較しても５％という値は、過小である可能性が考えられる。本研究では支払意思額の変動性について示したが、以降にはICERの値の変動、基準値・閾値設定の問題点についても言及したい。

費用対効果評価を医薬品の償還のプロセスにおいて実施している海外諸国においても、基準値・閾値の問題は多く議論されている。費用対効果の良し悪しを判断する基準となり、判断プロセスの透明化、一貫性の担保につながると考えられる一方で、ICERの値は不確実性（使用するデータ、比較する選択薬、モデル分析で設定した仮定の違いにより生じる）を必然的に伴うため、単一の基準を全ての薬剤に適用することが困難であることは、諸外国の事例からみても明らかである。また、ICERの数値のみでは評価が不可能な財政影響の多寡などは、別基準での評価が必要になる。日本で設定している基準値・閾値の500万円は、既存研究のWTPの値だけではなくGDPの値に近いことからも妥当と判断されているが、GDP値の閾値に関して2001年に提唱したWHOは、2016年には閾値により費用対効果評価の判断を行うことに否定的な意見を出している[17]。他にも、基準値・閾値に関しては値を定めることにより、医薬品の価格が基準値・閾値付近の値段に設定され適正な価格付けがされなくなる[18]、重篤度の異なる疾病を一律基準で判断すること[19]、平等性[20]など様々な懸念が議論されている。いずれにしても、閾値を明示することはその時々の状況、医薬品ごとのアドホックな考慮（時代ごとに変化する疾病負担、今までと異なる新規な医療技術、社会に対するインパクトなど）がしづらくなると懸念される[21]。日本の「500万円」「1,000万円」の二つの基準が、「海外のように複数の基準を設定している」と表現される例もあるが、固定された基準を全ての薬剤にあてはめる日本の手法と、複数の値をあらかじめ用意しておいて疾患・薬剤特性ごとに数値を選択する諸外国の手法は、根本的に異なっていることに留意が必要である[22]。

閾値の問題だけでなく各国の費用対効果評価の実施法に関しては、学会、論文をはじめ様々なところで議論がなされている。しかし現時点で完璧な方法はないし、保険制度や財政状況は国によって異なるのでプラットホームが存在するわけでもない。わが国では、費用対効果評価について、現在のところ専門部会が試行的導入より明らかになった様々な課題について議論を行っている。ただ、定められているタイムラインまでに全ての課題を解決することは困難と考えられるが、今後もValue-based healthcareの確立をめざし、我が国にとって運用しやすい費用対効果評価について、継続した議論や改善が行われることを期待したい。

17）Bertram MY. et al. Cost-effectiveness thresholds：pros and cons. Bull World Health Organ. 2016；94（12）：925-930.
18）Rawlins MD. et al. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. BMJ. 2004；329（7459）：224-７.
19）Marsden G. et al. Assessing Value, Budget Impact and Affordability to Inform Discussions on Access and Reimbursement： Principles and Practice, with Special Reference to High Cost Technologies. HTAi Asia Policy Forum Meeting 2016
20）Stolk EA. et al. Reconciliation of economic concerns and health policy：illustration of an equity adjustment procedure using proportional shortfall. Pharmacoeconomics. 2004；22（17）：1097-107.
21）Eichler HG. et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making：how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? Value Health. 2004； 7（5）：518-28.
22）Kristensen KB, Igarashi A, Neumann PJ, Goldman DP. Challenges and Best Practices for the Japan Health Technology Assessment Pilot Program. ISPOR Value & Outcomes Spotlight 2018： 4（4）：40-１.

革新的医薬品による治癒効果の経済的価値
－入院患者アウトカムへの医薬品と手術の貢献－

医薬産業政策研究所　主任研究員　廣實万里子
医薬産業政策研究所　客員研究員、学習院大学教授　西村　淳一
医薬産業政策研究所　所長、東京経済大学教授　長岡　貞男

本研究では、厚生労働省（厚労省）が公開している患者調査データと1999年～2011年までに日本で処方された医薬品データを用いて入院患者の治癒に対する医薬品の貢献を推計し、主に下記の２点を明らかにした。

① 疾患の重症度や手術の実施状況などの影響を取り除いた推計において、サイエンスの寄与度が高い医薬品の上市は、特定の38疾患分野の入院患者の治癒率に対して正の相関を示した。一方で、サイエンスの寄与度が低いと考えられる医薬品は、治癒率と有意な相関は示さなかった。よって、入院患者の医薬品投与前の平均的な容態が経年的に一定と仮定すれば、サイエンスの寄与度の高い医薬品の上市は、入院患者の治療率の向上に寄与する。

② 1999年～2011年の13年間に、特定の38疾病における入院患者が医薬品により治癒することで生み出すことが出来る所得を推計した。入院患者が治癒することで、一ヵ月間の労働損失を回避できる際には13年間で総額1,300億円（年間　100億円）、一年間の労働損失を回避した際には、13年間の総額1.9兆円（年間1,500億円）の所得向上が起きていると考えられる。

研究の背景

これまでの研究により、医薬品は日本の特定疾病分野において、寿命の延伸や在院日数の低下に貢献している可能性を明らかにしてきた[1)]。この解析によれば、医薬品を保護する特許群の引用文献情報より、サイエンスの寄与度が高い医薬品成分を特定し（本稿ではサイエンス集約的成分と以降記載する）、そのような医薬品成分が寿命の延伸や在院日数の低下に、統計的に有意に影響していることを示した。しかし、既存研究では分析における様々な制約があった。第一に、サイエンス集約的成分を質の高い成分と想定して分析を行ってきたが、データ入手の限界により、サイエンス集約度の指標が、本当に医薬品の質と相関するのかは不明であった。第二に、寿命の延伸や在院日数の低下は生活習慣、各人の健康に対する意識、医療制度の改定といった他の要因によっても変化しうる指標であった。第三に、寿命や在院日数に影響を与える医療行為は医薬品だけではないが、医薬品成分ストックのみを説明変数として推計を行っていた。もしも、医薬品投与と手術などの他の医療行為が代替的（例、医薬品が有効なら手術は避けられる）関係にあるならば、他の医療行為の変数がモデルに組み込まれていなくても、医薬品の効果を過大評価することはないが、補完的関係にあるならば、医薬品の効果を過大評価してしまう。

そこで本研究では、まず初めに、既存研究で定義されているサイエンス集約的成分が、実際に医薬品の質と正の相関をもつのか検証した。そのうえで、厚労省の患者調査によって公開されている

1）政策研ニュース　No.45　2015年７月「サイエンスの貢献　－医薬品と寿命、在院日数からの分析－」

特定の疾病における入院患者データを用いて、治癒率を算出し、医薬品や手術といった介入が、治癒率に対してどのような影響を与えているかを推計した。

サイエンス集約的成分と薬剤貢献度の関係

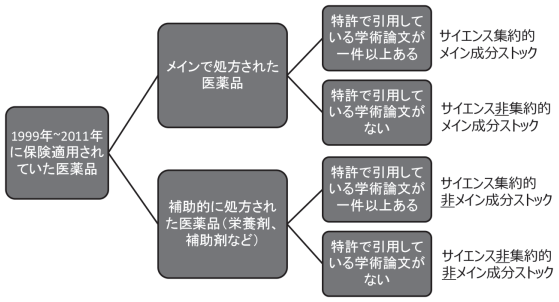
我々は、サイエンス集約的成分が、医師に実感される薬剤貢献度と正の相関をもつのかを検証することで、サイエンス集約度の指標の妥当性を示すことにした。検証に用いたデータは、ヒューマンサイエンス振興財団（HS財団）が５年に一度、医師にアンケートを行い、公開している薬剤貢献度のデータである。薬剤貢献度のデータはICD10小分類レベルの疾病分野によって調査されており、IQVIAの処方データ[2)]より、我々が作成した各種医薬品の同疾病分野レベルでのパネルデータと接続した。これらのデータを用いて、下記のモデル式より固定効果推計を行った。

$$
\begin{aligned}
&\text{薬剤貢献度}_{it} \\
&= \beta_1 \text{サイエンス集約的メイン成分ストック}_{it} \\
&+ \beta_2 \text{サイエンス非集約的メイン成分ストック}_{it} \\
&+ \beta_3 \text{サイエンス集約的非メイン成分ストック}_{it} \\
&+ \beta_4 \text{サイエンス非集約的非メイン成分ストック}_{it} \\
&+ \text{年ダミー}_t \\
&+ \text{疾病分野ダミー}_i
\end{aligned}
$$

ここで、iは疾病分野（67疾病分野）、tは年（2000、2005、2010年）、βは推定されるパラメータである。コントロール変数として、年ダミーと疾病分野ダミーをモデルに入れている。疾病分野によって、重症度は異なり、医薬品の効き目にも差異が生じると予想される。また、10年間の間に、医薬品以外の様々な医療機器などの進歩も考えられる。これらの要因をある程度、制御するため年ダミーと疾病分野ダミーを組み込んだ。

被説明変数の薬剤貢献度$_{it}$は、各疾病で“十分に医薬品が貢献している”と医師が回答した比率を用いている。医師へのアンケートでは、“十分に貢献している”、“ある程度貢献している”、“あまり貢献していない”、“効く薬がない”という４つの主観的な回答結果を得ている。次に、説明変数は、医薬品成分ストックを４種類のタイプに分類しており、その定義を下記に示す。

図１　医薬品成分ストックの分類



① サイエンス集約的メイン成分ストック：
医薬品成分を保護する特許群において、引用している学術論文が１件以上あり、当該疾病分野でメインに処方される（栄養剤、補助剤などではない）医薬品成分の累積数

② サイエンス非集約的メイン成分ストック：
当該疾病分野でメインに処方されるものの、その医薬品成分を保護する特許群において、引用している学術論文がない医薬品成分の累積数

③ サイエンス集約的非メイン成分ストック：
医薬品成分を保護する特許群において、引用している学術論文が１件以上あるが、当該疾病分野の治療において補助的に処方される医薬品成分の累積数

④ サイエンス非集約的非メイン成分ストック：
医薬品成分を保護する特許群において、引用している学術論文がなく、なおかつ、当該疾病分野の治療において補助的に処方される医薬品成分の累積数

以前の研究結果では、サイエンス集約的メイン成分ストックは、寿命の延伸や入院日数の低下に対する貢献が確認されていた。サイエンス集約的メイン成分ストックが、医薬品の実際の医療現場に

2）出所：Copyright © 2018 IQVIA. MDI 2008年７月～2013年６月をもとに集計（無断転載禁止）

表１　薬剤貢献度に対する医薬品の影響に関する推計結果

	薬剤貢献度（%）
サイエンス集約的メイン成分ストック数	0.46**
サイエンス非集約的成分ストック数	−0.16
サイエンス集約的非メイン成分ストック数	−0.35
サイエンス非集約的非メイン成分ストック数	1.1
観測数	147
疾病数	67
決定係数	0.96

注１：＊＊は５％有意水準を示す。
注２：定数項、年ダミー、疾病分野ダミーは推定式に含めているが、表では省略している。

おける価値を表すのであれば、医師の主観的評価である薬剤貢献度との強い正の相関が見えると考え、上記のような推計を行った。表１に示す推計結果の通り、サイエンス集約的メイン成分ストックの係数値は、0.46となっており、これは統計的に５％水準で有意である。よって、各年各疾病分野で、サイエンス集約的メイン成分ストックが１個創出されることで、医師が十分に貢献していると感じる比率（薬剤貢献度）が平均的にみて、0.46％増加する。次に、サイエンス集約的メイン成分ストック以外の変数は統計的に有意ではない。医師による薬剤貢献度の評価は、サイエンス集約的メイン成分ストックのみ正の相関を示した。

以前の研究[1]において、サイエンス集約的メイン成分ストックが、寿命の延伸や入院日数の低下の説明変数として推計されてきたが、今回の解析結果より、サイエンス集約的メイン成分ストックは、医薬品の効果の結果を反映している指標であると考えられる。この結果を基に、サイエンス集約的メイン成分ストックと定義した医薬品が、実際の入院患者に対して、どのような効果をもたらしているのかを厚労省の患者調査の結果を用いて検証した。

入院患者の治癒率に対する医薬品の貢献

厚労省が公表している患者調査は、全国の医療施設を利用する患者を対象として、病院の入院は二次医療圏別、病院の外来及び診療所は都道府県別に層化無作為抽出した医療施設を利用した患者を対象とした調査結果であり、３年に１度の頻度で実施されている。本解析では、治療の結果を表す入院患者の転帰のデータを用いた。転帰のデータは、入院した患者の予後を治癒、軽快、不変、悪化、死亡に分類し集計されている[3]。本解析では、治癒した患者人数のデータを用いたが、治癒は「退院時に、退院後に外来通院治療の必要が全くない、または、それに準ずると判断されたもの」と定義されている。又、治癒率を算出する際には治癒した患者数をその疾患で入院した総患者数で割ることで求めた。各疾患における総患者数は、患者調査の受療率のデータより求めた。

厚労省が公開している疾患分野は、ICD10中分類にある程度対応しており、本研究では、その疾病分野のマッチング作業を行った結果、中分類レベルの64疾病のデータを得た。この64疾病では、症状の重篤度が異なるものが含まれていることから、特に重篤な疾病を抽出し推計を行った。重篤度に関しては、ICD10中分類の222疾病において、年間死亡者数が多い順に100番目までの疾病を重篤な疾病とみなし、そのうち厚労省公開データが存在する38疾病について解析をおこなった。推計モデルは以下であり、固定効果推計によってパラメータを計算している。

$$
\begin{aligned}
&\text{治癒率}_{it}\ (\text{治癒した入院患者の割合}_{it}) \\
&= \beta_1 \text{サイエンス集約的メイン成分ストック}_{it} \\
&+ \beta_2 \text{サイエンス非集約的メイン成分ストック}_{it} \\
&+ \beta_3 \text{サイエンス集約的非メイン成分ストック}_{it} \\
&+ \beta_4 \text{サイエンス非集約的非メイン成分ストック}_{it} \\
&+ \beta_5 \text{手術した入院患者の割合}_{it} \\
&+ \beta_6 \text{入院患者平均年齢}_{it} \\
&+ \text{年ダミー}_{t} \\
&+ \text{疾病分野ダミー}_{i}
\end{aligned}
$$

３）H27に、中医協にて患者データの転帰項目の治癒に関しては、軽快の患者が治癒に含んでいる可能性があるという指摘があった。悪性新生物により今後も再発のおそれがあるために定期的な検査をする必要のある患者が指摘されている。本解析では、そのような患者が継続的な通院をしているわけではないため本データを用いている。

ここで、iは疾病分野（38疾病分野）、tは年（1999、2002、2005、2008、2011年）、βは推定されるパラメータである。被説明変数は治癒率$_{it}$（治癒した入院患者の割合it）である。これは各疾病分野において、各年で治癒した患者数を、各疾病における各年の入院患者総数の値で割った値である。主要な説明変数は、先のモデルと同様に、医薬品成分ストックを４種類のタイプに分類して導入している。また、厚労省のデータより、手術した入院患者の割合$_{it}$をモデルに組み込んだ。これは各疾病分野において、各年の手術件数を、各疾病における各年の入院患者総数の値で割った値である。研究の背景で述べたように、医薬品以外の様々な医療行為も入院患者の治癒に貢献すると予想される。これらの医療行為の実施状況をコントロールすることで、医薬品の貢献をより精密に分析することができる。最後に、コントロール変数として、入院患者平均年齢、年ダミー、疾病分野ダミーをモデルに入れている。入院患者平均年齢は患者の状態をある程度制御する目的で導入した。解析で用いた変数の基本統計量は本稿の補足に記載している。

推計結果は表２にまとめている。サイエンス集約的メイン成分ストックの係数値は、0.47であり統計的に１％水準で有意であった。サイエンス集約的メイン成分ストックに相当する医薬品成分が、各疾病分野において１個増えることで、0.47%高い治癒率を示すことを意味する。本推計では、疾患の固定効果をモデルにいれているため、疾患の重篤度はコントロールしたうえで、サイエンス集約的メイン成分のストック値の各年における変動が当該疾患の治癒率の変動をもたらしているということを示している。一方で、サイエンス集約的メイン成分以外の医薬品ストックは、当該疾患の治癒率の変動に影響していないということを意味している。よって、今回分析対象疾病においては、平均的にサイエンス集約的メイン成分ストックは治癒率の向上に貢献していると考えられる。しかし、患者自身の固定効果はいれていないため、可能性として、「状態のよい患者にサイエンス集約的メイン成分だけが投与されやすい傾向」が仮にあるとすると、逆の因果性が懸念されるが、この可能性については患者レベルの処方データがないため、検証ができていない。

表２　入院患者の治癒率に対する医薬品と手術の影響

	治癒率（％）
サイエンス集約的メイン成分ストック数	0.47***
サイエンス非集約的成分ストック数	－0.23
サイエンス集約的非メイン成分ストック数	0.083
サイエンス非集約的非メイン成分ストック数	－0.013
手術した患者の割合（％）	0.1***
入院患者の平均年齢	0.023
観測数	177
疾病数	38
決定係数	0.18

注１：＊＊＊は１％有意水準を示す。
注２：定数項、年ダミー、疾病分野ダミーは推定式に含めているが、表では省略している。

又、手術による介入も入院患者の治癒に寄与していることがわかった。手術した入院患者の割合の係数値は、0.1であり、統計的に１％水準で有意となっている。手術を受ける患者の割合が10％増加することで、治癒する患者が１％増加することを意味している。以上、医薬品も手術も、入院患者の治癒率に対して強い正の相関を示したことから、入院患者の治癒率には、医薬品と手術が寄与していることを定量的に明らかにした。

医薬品投与と手術の代替関係

例えばＨ２ブロッカー（Ｈ２受容体拮抗薬）やPPI（プロトンポンプ阻害剤）のような医薬品の進歩により、かつては手術による治療が必要だった疾病に対して、医薬品による代替的な治療が可能となるケースが出てきた。そこで、入院患者における手術実施の割合に対して、医薬品が代替的な影響を与えているかを、下記の式より推計した。

$$
\begin{aligned}
&\text{手術した入院患者の割合}_{it} \\
&= \beta_1 \text{サイエンス集約的メイン成分ストック}_{it} \\
&+ \beta_2 \text{サイエンス非集約的メイン成分ストック}_{it} \\
&+ \beta_3 \text{サイエンス集約的非メイン成分ストック}_{it} \\
&+ \beta_4 \text{サイエンス非集約的非メイン成分ストック}_{it} \\
&+ \text{年ダミー}_t \\
&+ \text{疾病分野ダミー}_i
\end{aligned}
$$

表３　手術件数に対する医薬品の影響

	手術を受ける患者の割合（%）	
	38疾病	感染症を除いた30疾患
サイエンス集約的メイン成分ストック数	−0.61*	−0.93*
サイエンス非集約的成分ストック数	0.3	0.51
サイエンス集約的非メイン成分ストック数	−0.03	−0.12
サイエンス非集約的非メイン成分ストック数	1.1	0.79
観測数	180	142
疾病数	38	30
決定係数	0.25	0.32

注１：＊は10％有意水準を示す。
注２：定数項、年ダミー、疾病分野ダミーは推定式に含めているが、表では省略している。

ここで、iは疾病分野（38疾病分野）、tは年（1999、2002、2005、2008、2011年）、βは推定されるパラメータである。

表３に示すように、サイエンス集約的メイン成分ストックの係数値は負で有意となっていた。このことから、本稿で分析に用いた重篤な38疾病については、特にサイエンス集約的な医薬品投与が、手術に対して代替的な作用をともなっている可能性が示された。Lichtenbergによる既存研究では、医薬品が医療機器といった他の介入への代替的な役割を果たしているという研究結果もある[4)]。研究の背景でも述べたように、以前の研究では、医薬品の変数のみが寿命のモデルに組み込まれており、手術などの他の医療行為が制御されないことで、医薬品の効果が過大に評価されている危険性を指摘していた。しかし、今回の分析結果によれば、医薬品と手術には負の相関があることから、他の医療行為をモデルに組み込んでいないことによって、寿命に与える医薬品の効果をむしろ過小評価していた可能性が指摘できる。又、本解析の当該疾病の中には、感染症のように手術をすることなく治療する疾病も含まれていた。そこで、感染症の疾病を除き30疾病で同様の解析を行ったが、表３に示すように医薬品と手術が有意により大きな負の相関を示す結果となった。

医薬品のもたらす生産性損失回避

本解析で用いたデータである治癒の定義は、「退院時、退院後に外来通院治療の必要が全くない、または、それに準ずると判断されたもの」とされている。よって、入院患者は治癒した後に、社会で働くことが出来る状態にあると考えられる。そこで、新規医薬品（サイエンス集約的メイン成分ストック）の増加によって入院患者が治癒することで、生産性損失をどれだけ回避することができたかを推計した。入院患者が働いた場合の賃金を直接推計することは今回のデータからは困難であるため、厚労省が公開している賃金構造基本統計調査を用いて、各年齢の入院患者人数、その男女比、各年の就業率データから給与の加重平均を求め、入院患者の平均賃金を算出することで代理した。

表４　サイエンス集約的メイン成分ストックによりもたらされた所得の向上

労働損失を回避した期間	総額（億円）	年間額（億円）
１ヵ月	1,300	100
６ヵ月	7,800	600
１年	19,000	1,500

重篤な疾病として選択した38疾病で入院した患者の平均賃金は、1999年～2011年まで３年おきに求めると151～164万円となった。この平均賃金を、サイエンス集約的メイン成分ストックの平均的な増加分と各疾病において治癒した患者数とで掛け合わせることで、入院患者の治癒によって生み出された経済的な効果を推計した。表４には、入院患者が治癒することで生み出された１ヵ月、６ヵ月、１年間分の賃金を推計した結果を示している。その結果、解析期間である13年間において、1999年以降サイエンス集約的メイン成分ストックが創製されたことで、入院患者は仮に１年間の所得向上があった場合、総額1.9兆円（年間1,500億円）の所得を生み出すことが推計より明らかになった。なお、本推計はデータを入手できた38疾病における値であり、限定的である。また、退院後１年間の賃金から算出しており、治癒することによって、１年以上働き続けることが出来た際の長期的な効果は評価できないため、その影響力を過小評価している可能性も考えられる。

4）Lichtenberg FR. et al. International Journal of Health Care Finance and Economics, 5, 47-73, 2005

まとめ

本稿では、医薬品と手術が入院患者の治癒率へ与える影響を推計した。本来であれば、入院患者に対する介入としては、医療機器による治療も存在するため、そのような説明変数もモデルにおくべきであるが、データを入手することが出来なかった。例えば、NDB データの利用が可能であれば、より詳細な介入の分析も可能と考えられる。また、医薬品は入院患者だけではなく、外来患者に対しても大きな治癒効果をもっていると考えられるが、外来患者のアウトカムのデータが入手出来なかったため解析に至っていない。また、本解析は、疾患レベルの分析であり、患者の情報としては、当該疾病における入院患者の平均年齢をモデルにおいてコントロールしているが、これは患者の状態をコントロールするには不十分であり（医薬品投与前の患者の状態の良し悪しは考慮していない）、医薬品･その他の医療行為の貢献をより精緻に分析するには、患者レベルのデータが今後は必要である。

データの限界性があるものの、サイエンスの進展や科学的知識と技術が投入されて創製された医薬品は、手術の実施状況を考慮しても、入院患者の治療に貢献し、手術の代替的役割も担っていることが本解析より定量的に評価することが出来た。また、医薬品の貢献によって、最終的に経済の活性化にもつながることを示した。

補足

推計に用いた変数の基本統計

分析に用いた38疾患（表５）の基本統計量を表６、７に示す。治癒した患者の割合は、各年、各疾病における値であり､平均値は約９％となった。手術した患者の割合の平均は、約19%となった。また、医薬品の成分ストックは、各年、各疾病分野において処方された成分数の累積値である。さらに、本解析では、分析結果の頑健さのチェックとして、重篤な疾病の定義を変更することや説明変数を段階的に入れ替えて解析を行うことで、頑健性の点で問題ないことを確認している。

表５　解析に用いた重篤38疾病

基本分類コード	疾患名
A00 -A09	腸管感染症*
A15 -A19	結核*
B00 -B09	皮膚および粘膜病変を特徴とするウイルス感染症*
B15 -B19	ウイルス肝炎*
B35 -B49	真菌症*
B90 -B94	感染症および寄生虫症の続発・後遺症*
C15 -C26	消化器の悪性新生物
C30 -C39	呼吸器および胸腔内臓器の悪性新生物
C50 -C50	乳房の悪性新生物
C51 -C58	女性生殖器の悪性新生物
C81 -C96	リンパ組織、造血組織および関連組織の悪性新生物
F10 -F19	精神作用物質使用による精神および行動の障害
F30 -F39	気分［感情］障害
G20 -G25	錐体外路障害および異常運動
G30 -G31	神経系のその他の変性疾患
G40 -G47	挿間性および発作性障害
G80 -G83	脳性麻痺およびその他の麻痺性症候群
G90 -G98	神経系のその他の障害
I10 -I15	高血圧性疾患
I20 -I25	虚血性心疾患
I30 -I51	その他の型の心疾患
I60 -I69	脳血管疾患
I70 -I78	動脈、細動脈および毛細血管の疾患
I80 -I89	静脈､リンパ管およびリンパ節の疾患､他に分類されないもの
I95 -I99	循環器系のその他および詳細不明の障害
J00 -J06	急性上気道感染症*
J20 -J22	その他の急性下気道感染症*
J30 -J39	上気道のその他の疾患
J40 -J47	慢性下気道疾患
K20 -K31	食道、胃および十二指腸の疾患
K70 -K76	肝疾患
K80 -K86	胆嚢、胆管および膵の障害
L00 -L08	皮膚および皮下組織の感染症
M80 -M85	骨の密度および構造の障害
N17 -N19	腎不全
N20 -N23	尿路結石症
N40 -N50	男性生殖器の疾患
Q20 -Q28	循環器系の先天奇形

＊：感染症関連の疾患

表６　分析に用いた変数の基本統計量

	観測数	平均値	標準偏差	最少値	最大値
手術した患者の割合	180	19	25	0	99
治癒した患者の割合	194	9	16	0	94
治癒した患者の人数	199	462	630	0	4,000
手術した患者の人数	200	2,427	3,350	0	17,400
入院した患者の人数	200	19,161	36,869	0	215,306
入院患者平均年齢	198	71	16	0	89

表７　分析に用いた医薬品関連変数の基本統計量

	観測数	平均値	標準偏差	最少値	最大値
サイエンス集約的メイン成分ストック	1,782	17	15	0	69
サイエンス非集約的成分ストック	1,782	31	30	1	160
サイエンス集約的非メイン成分	1,782	24	20	0	115
サイエンス非集約的非メイン成分	1,782	72	56	1	239

“Virtual” Clinical Trial の普及に向けて
－Web-based、Site-less による臨床試験－

医薬産業政策研究所　主任研究員　杉浦一輝

近年、新薬の開発コストが高騰する中、臨床試験の効率化は製薬産業にとって重要な課題である。特に今後、新薬開発の対象がブロックバスターモデルから希少疾患や個別化医療へとシフトしていくと言われる中で、臨床開発における被験者リクルートの効率化や被験者のリテンションを高める取り組みの重要性はより増している。

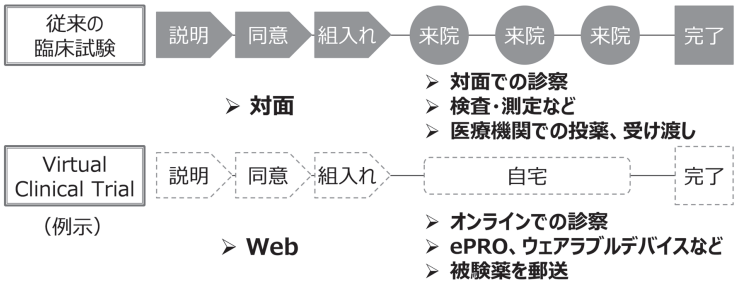
一方、モバイルの普及やウェアラブルデバイスなどのセンサーの進化、オンライン診療の進展など、医療においてデジタルテクノロジーの活用も急速に浸透してきており、こうしたテクノロジーやソリューションを活用して、臨床研究・臨床試験の高度化・効率化の取り組みが進んでいる。政策研ニュース No.51[1] でも、ウェアラブルデバイスや Apple 社の「ResearchKit」を活用した臨床研究についてまとめた。

１年ほど前より、モバイルや web を利用して、医療機関への来院を減らす、あるいは不要とする臨床試験によって、試験の効率化と患者エンゲージメントを高めようとする取り組みが注目を集めている。こういった臨床試験は、「Virtual Clinical Trial」「Web-based Clinical Trial」「Site-less Clinical Trial」「Decentralized Clinical Trial」など、様々な名称が使われている。本稿では製薬企業のプレスリリース等でもよく用いられている「Virtual Clinical Trial」として表現することとし、事例の紹介と共にベネフィットや課題についてまとめた。

Virtual Clinical Trial の概要とベネフィット

本稿において Virtual Clinical Trial は、ePRO（Patient Reported Outcome）やウェアラブルデバイスによるデータ収集、あるいはオンライン診療（米国での telemedicine）などを活用することで、試験実施医療機関への受診を必須としない臨床試験のことを示す（図１）。試験開始段階から web を通して被験者募集や試験参加への同意取得を行い、その後のフォローも完全にweb環境で完遂する臨床試験も行われている。一方、被験者募集や同意については医療機関において対面で行う、ま

図１　Virtual Clinical Trial のイメージ



1）政策研ニュース No.51　IoT を活用した臨床研究　－活用のメリットと今後の課題－（2017年７月）

た、通院とオンラインを組み合わせて患者の来院負担を軽減するという活用の仕方もある。あるいは、被験者が試験実施医療機関へ訪問受診するかわりに看護師等が被験者の自宅を訪問したり、地域の開業医への受診を組み合わせるなどの手法もある。

産学官連携組織のCTTI（Clinical Trials Transformation Initiative）のwhite paperでは、Virtual Clinical Trialのベネフィットとして、以下の５つが挙げられている[2)]。

① 被験者リクルートの迅速化による被験者の治療アクセス向上とコスト削減
② 被験者のリテンション向上によるデータ欠損の削減や試験期間の短縮、データ解釈の質改善
③ 在宅や近隣開業医での試験参加による被験者の利便性や快適性向上
④ 試験参加者の多様性の増加
⑤ 被験薬の在宅使用が、real-worldにおける治療実態をより反映する可能性

こうしたベネフィットは全ての試験に共通するものだが、特に希少疾患など地理的に対象者が分散して被験者リクルートが難しい疾患や、移動が困難な疾患に対しては、より有効な手段となり得る。

Virtual Clinical Trialの事例

Virtual Clinical Trialの先駆けとしてよく知られているのが、2011年にPfizerがパイロットとして実施した「REMOTE」trial（Research on Electronic Monitoring of OAB Treatment Experience）である。この試験は、酒石酸トルテロジン（日本販売名：デトルシトール）のPhase４として実施されたプラセボ対照ランダム化比較試験である。モバイルやwebを通して被験者のリクルートからデータ収集まで行い、被験薬は自宅に配送という形式で実施された。webサイトへの登録数は5,157名にのぼったが、その後のスクリーニングプロセスで適格性を満たさない登録者も多く、組み入れ率が低いことから中断された。web上の複数のスクリーニングプロセスを完遂できない被験者が多かったり、治療開始前のｅダイアリー入力プロセスでの脱落が多かったため、こうしたプロセスの簡素化等が必要だとされている[3)]。

表１　Science37にて被験者募集中の臨床試験概要

対象疾患	概要	実施方法	エリア
レストレスレッグス症候群	・若年者（13–17才）を対象 ・パッチ製剤の有効性・安全性検証（成人への有効性は確立） ・６か月間	・被験薬、スマートフォンを自宅に配送 ・試験施設への通院不要 ・オンラインによる医師との通話 ・看護師の訪問あり ・近隣開業医にて血液検査や尿検査	カリフォルニア、ニューヨーク、フロリダなど（計６州）
２型糖尿病	・アフリカ系アメリカ人、アジア人、ラテン系アメリカ人（18才以上）を対象 ・インスリン製剤２剤（承認済） ・６か月間	・被験薬、測定デバイス、スマートフォンを自宅に配送 ・自己血糖測定を行い、医師が遠隔でレビュー ・看護師の訪問あり ・近隣開業医にて血液検査と尿検査（７回）	カリフォルニア、ニューヨーク、フロリダなど（計10州）
群発頭痛	・既診断患者（18–65才）を対象 ・皮下注製剤（未承認）	・スマートフォンを配布し、評価や研究チームとのコミュニケーションに利用 ・診察、アンケート、血液検査、心電図などによって評価	米国在住
大うつ病性障害	・抗うつ薬を服用中患者（18–65才）を対象 ・追加の治療は行わない	・試験用のスマートフォンを提供 ・自宅から参加可能	カリフォルニア、フロリダ
酒さ性ざ瘡	・18才以上を対象 ・治療介入なし	・肌の写真送付とオンライン面談で適格性判断 ・試験施設への１回訪問 ・診察と同意取得、専門家による顔写真撮影	ロサンゼルス近郊

出所：Science37　webサイト（2018年10月３日時点）

２）CTTI Recommendations：Decentralized Clinical Trials September 2018、なお、このwhite paperでは「Decentralized Clinical Trials」という言葉を用いている
３）Web-based trial to evaluate the efficacy and safety of tolterodine ER 4 mg in participants with overactive bladder：REMOTE trial, Contemporary Clinical Trials 38（2014）190–197

最近注目を集めているのが、Science37社の提供する「NORA®（Network Oriented Research Assistant）」という、被験者が在宅のまま行う臨床試験のプラットフォームである。被験薬などを自宅に郵送し、モバイルを通して医療従事者と被験者のコミュニケーションを行ったり、必要時には看護師等が自宅を訪問することで、臨床試験を行うモデルである。事例によっては、通院と組み合わせる試験も行われている。同社のWebサイトでは被験者募集も行われている（表１）。

2017年には、AOBiome Therapeutics社が、このNORAのプラットフォームを活用して、ざそう治療薬のPhase２b試験をweb環境で完遂した。約8,000名からスクリーニングされた370名を対象に、電子的に同意を取得し、７か月間、ビデオチャットや自己撮影などによってデータ収集することで、試験開始から終了まで、Web環境で実施された、完全なVirtual Clinical Trialである。このように全てweb環境で実施した場合、試験協力医療機関の所在地に関わらず被験者リクルートも可能になることが期待される。

Novartisは、2018年３月にScience37社と戦略的提携を結び、今後３年間で最大10試験を行うと発表した。同社は既に群発頭痛、ざ瘡（にきび）、NASH（非アルコール性脂肪肝炎）の試験を開始しており、皮膚疾患、神経疾患、がんの領域の試験を2018年中に開始するとしている[4)]。

Novartis以外にもSanofi、Lilly、Genentech、Otsuka、UCBなどの製薬企業がScience37と提携している。このうちSanofiは、インスリン製剤のPhase４試験において、アフリカ系アメリカ人やアジア人、ラテン系アメリカ人といった通常の臨床試験でデータ収集が不十分な対象に対してScience37のプラットフォームを活用している[5)]。

また、UCBは、レストレスレッグス症候群に対するrotigotineのPhase３b試験として、若年者（13–17才）を対象とした試験をScience37と行っている。これまでこの世代の被験者を集めるのは非常に難しかった（138例登録するのに７–８年を要した）が、Virtual Clinical Trialを活用することで大幅に短縮する（18か月以内）と期待されている[5)]。

このように、大手製薬企業では、従来型の臨床試験では十分な例数を集めるのが難しい集団に対して、Virtual Clinical Trialを組み合わせるという試みがされている。

スタートアップだけでなく、臨床試験の統合サービスプロバイダーであるMedidata社も、Virtual Clinical Trialのためのプラットフォーム「Engage」の提供を開始したと発表している。これは、前述のPfizerによるREMOTE Trialで使用されたシステムを提供していたMytrus社を2017年にMedidata社が買収したものである。Medidata社は従来よりEDC（Electronic Data Capture）をはじめとして様々な臨床試験サポートツールを提供しており、Virtual Clinical Trialを行う上で、ePRO、eCOA（Clinical Outcome Assessment）、eConsentなどのツール開発や、ウェアラブルデバイスやモバイルアプリとの連携など、統合したソリューションを提供している。

Medidata社が提供するプラットフォームを活用したVirtual Clinical Trialとして、米国のNPO法人PCORI（Patient Centered Outcomes Research Institute）が実施する「ADAPTABLE（Aspirin Dosing：A Patient-centric Trial Assessing Benefits and Long-Term Effectiveness）」がある。心疾患患者に対するアスピリンの低用量群と高用量群の効果を評価することを目的としており、目標症例数15,000例、フォローアップ期間30か月間という大規模なVirtual Clinical Trialである。SNS等も活用して募集を行い、症例登録からePROによるデータ収集までweb上で行っている。このような大規模な試験もVirtual Clinical Trialの仕組みによって、短期間で効率的に実施することが目指されている。

４）Novartis media-releases（Mar 07, 2018）
５）Clinical trials go virtual, big pharma dives in、Nature Biotechnology 36（2018）561–562

普及に向けた課題

Virtual Clinical Trialは、前述の通り様々なベネフィットがあるが、考慮すべき点や課題もある。

① 取得データの制限（対象疾患･試験の見極め）

この Virtual Clinical Trial は、その手法から取得できるデータの制限がある。ウェアラブルデバイスや PRO で取得できるデータや、オンライン診療で評価できる疾患には適しているが、当然、X 線や CT・MRI などの大型検査機器、生検等の侵襲を伴う専門的手技が必要なものなどは医療機関への受診が必要である。対象となる疾患の性質と必要なデータと収集方法などを考慮して、Virtual Clinical Trial を適応すべきかを決める必要がある。

将来的には、オンライン診療の方が適した評価ができる疾患もあると考える。例えば、精神・神経疾患領域では、表情や声などのマルチモーダルなデータを AI によって評価することで、曖昧な診断基準を定量化しようとする試みも進んでいる。これらの技術を実装する場合には、診察室にカメラやマイクを設置するよりもオンライン診療の方が、表情の変化や声のトーン、速さ、話す内容などをより自然に取得し分析しやすいのではないかと考える。こうした技術は実診療だけでなく、臨床試験での効果判定にも応用が期待される。

② 新しいプロセスへの順応（実施者・被験者共通）

Virtual Clinical Trialでは、従来の臨床試験と比べて、実施プロセスや使用するシステム等も変更が必要となるため、実施者である医療従事者・製薬企業･CRO等も、初めて実施する際には、こうした新しいプロセスへの戸惑いが生じることも予想される。Virtual Clinical Trialによって効率化などのベネフィットを得るためには、経験を重ねながらこの新しい試験方法に順応していく必要がある。

また、実施者だけでなく、被験者側の理解も重要である。Virtual Clinical Trialでは、自身の医療データをwebを介して提供することや、オンライン診療を用いることも多いため、被験者にこうしたプロセスへの抵抗感があると普及へのハードルとなる。米国をはじめとした諸外国では、オンライン診療等も普及し始めているが、日本国内では導入が始まったばかりであり、今後の進展が期待される。

③ 制度面の整備（オンライン診療）

Virtual Clinical Trialの普及のためには、当然制度面での整備も必要である。特に日本では、2018年４月よりオンライン診療料等が診療報酬上保険収載されたばかりであり、Virtual Clinical Trialを推進する上での障壁となり得る。

現在のオンライン診療の要件では、「６か月間は毎月（あるいは12か月間で６回以上の）対面診療を経た後に実施すること」、「対面診療の間隔は３か月以内（連続３か月以上のオンライン診療は不可）」、「算定可能な疾患は限られる」などの基準が設けられており、これらを考慮して行う必要がある。

また、2018年３月に厚生労働省から出された「オンライン診療の適切な実施に関する指針」には、「オンライン診療は、対面診察に比べて、得られる情報が少なくなってしまうことから、治験や臨床試験等を経ていない安全性の確立されていない医療を提供するべきではない。」との記載もあることから、国内でVirtual Clinical Trialを行う上では、この点に考慮する必要がある。

これらの制限は、国内でオンライン診療を適切に普及させていこうとする姿勢と理解している。前述の指針の冒頭にも「今後のオンライン診療の普及、技術革新等の状況を踏まえ、定期的に内容を見直すことを予定している。」との記載もあり、また検討会の議事録[6)]の中でも「まずは毎年くらいをイメージして」との記載もある。諸外国の取り組みに遅れを取らないためにも、早急にエビデンスを蓄積しつつ、早いサイクルでの制度・指針の見直しと整備が望まれる。

6）2018年３月29日　第３回　情報通信機器を用いた診療に関するガイドライン作成検討会

④　被験薬のサプライチェーン

もう一点、考慮しなければならないのが被験薬のサプライチェーンである。米国においても、被験者に直接被験薬を届けることに関する規制は州により異なるため、確認することが必要である。当然、既に承認を得た薬剤か否かによって、また薬剤の性質等によっても考慮すべき点は異なる。

日本では、承認済みの医薬品を、通常の診療において個人宅へ配送することも限定的である（院内処方を行う医療機関がオンライン診療を行った場合等）。服薬指導は対面で行うことが薬機法で定められているが、現在、複数の特区においてオンライン服薬指導が試みられている。まずは特区での検証を踏まえて、承認薬のオンライン服薬指導および配送を可能とする体制の構築も期待される。

まとめ

今回、米国を中心に大手製薬企業も活用を始めたVirtual Clinical Trialについて、その事例と共にベネフィットと課題をまとめた。課題も多くあるものの、これからの新しい臨床試験のスタイルとして定着していくことも予想される。患者（被験者）保護の観点は最重要としながらも、日本においても諸外国に出遅れることなく、環境整備と導入を進めていく必要がある。

次世代の予防医療へのアクセスについて

医薬産業政策研究所　主任研究員　枡田竜育

製薬協は、「製薬協産業ビジョン2025」においてＰ４＋１医療として、「Ｐ４医療」と「Progressiveな医療」の双方に資する創薬イノベーションを実現していくことを掲げている（表１）。この中では、10年後の医療では個人データや疫学データに基づいた治療効果・安全性の予測が可能となり、通常よりリスクが高い因子を持つ場合の発症前治療やワクチンといった予防医療の重要性が高まっているとしている。予防医療の発展に医薬品が寄与していくためには、科学技術の発展とあわせて、患者や生活者が科学技術の進歩の恩恵をできるだけ速やかに受けることができる制度や仕組みを整えていくことも必要である。本稿では、このような次世代の予防医療へのアクセスについて記す。

表１　Ｐ４＋１医療

Ｐ４	**個別化**（Personalized） 遺伝要因および環境要因による個別化 **予測的**（Predictive） 遺伝子情報およびバイオマーカーによる精密な予測 **予防的**（Preventive） 精密な予測に基づく予防的介入 **参加型**（Participatory） 患者個人による情報の理解と医療への参加
＋１	**進歩的**（Progressive） 既存技術の高度化・融合等による医療の質や効率の向上

製薬協産業ビジョン2025
http://www.jpma.or.jp/about/jpma_info/pdf/industry_vision2025.pdf

予防医学の定義の変遷

予防医学は、一次、二次、三次予防として定義されてきた。

> 一次予防（特異的予防）：予防接種、栄養素欠乏症に対する当該栄養素の補給、個人の衛生に対する配慮、環境衛生の整備等
> 二次予防：早期発見・早期治療
> 三次予防：後遺症の予防とリハビリテーション

現在もこれらの概念が機能しているとする意見もある[1]一方、新たな概念も提示されている。予防医学の分類については、０次予防として、個人の健康増進を図る前にその個人が生活している環境を改善する新たな概念や、四次予防としてがんが最終段階で発見された時の苦痛の緩和と心のケアの提唱もなされている[2]。

図１　スーパー予防医学の概念図

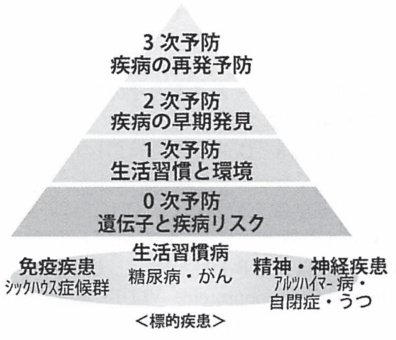
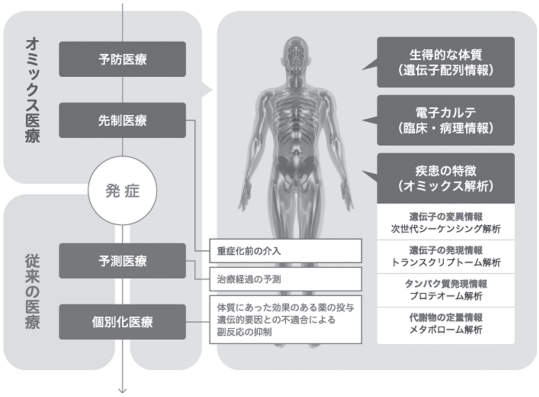


図　スーパー予防医学の概念図．スーパー予防医学とはすべての予防の次元を網羅する革新的予防法

１）第19期日本学術会議　予防医学研究連絡委員会報告　衛生学・公衆衛生学の将来展望－ Japan Perspectives in Public Health －
http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-19-t1032-8.pdf（参照：2018/10/11）
２）「医療情報誌 animus」No.87　対談：予防医学がめざすもの

中村は、図１のようなスーパー予防医学の概念を提唱している[3)]。これは従来の一次から三次までの予防（マクロ予防）に加えて、より精度の高い予防を実現するためにミクロ予防（０次予防：遺伝子を含め生まれながらのリスクによる予防）を融合させたテーラーメイド型の予防であるとしている。井村らは、個人の遺伝子情報やバイオマーカーを用いて疾患の発症を高い精度で予測し、症状や重大な組織の障害が起こる前の適切な時期に治療的介入を行い、発症を予防するか遅らせるという、先制医療（preemptive medicine）という概念を提唱している[4)]。テクノロジーの発展により、生得的なゲノム情報とダイナミックな生命情報を反映したその他のオミックス情報を組み合わせることで、症状として現れる前に介入して予防することが可能になる。オミックス情報の活用を通じて、がんの早期診断、効果的な薬剤の選択、術後の再発予測など、患者一人ひとりに対して行う「個別化医療」の実現が期待されている。また、情報通信技術（ICT）の進歩は、網羅的な分析・解析から得られる膨大なオミックス情報を、個々の病気の発症との関連性や予後の予測などに結びつけることを可能にする。個人携帯情報端末の急速な普及拡大が生み出すさまざまな個人の健康・医療情報を用いて、医療機関や医師との連携を進める環境が整いつつある。このようなデバイスを活用することによって、健康状態をより正確に把握することが可能となり、疾病の発症や予後の予測に役立つことが期待されている。

図２　オミックス医療　概念図



日本オミックス医療学会
http://omics.jp/about-omics/omics-potential
（参照：2018/10/10）

予防医療へのアクセス

科学技術の発展により、次世代型の予防医療が実現可能になったとき、我が国の国民はいかにしてその恩恵に預かることができるだろうか。

１）我が国の現行の公的保険制度と予防医療

現在我が国では、従来からの定義で言う一次予防については、公的医療保険の給付対象外となっている。健康保険法等では、「疾病、負傷若しくは死亡又は出産に関して保険給付を行」うとあり、疾病の予防は被保険者等の自助努力であって、保険者は保健事業として支援に努める位置づけとなっている。具体的には、予防接種や感染症の予防に適応を持つ医薬品の投与、禁煙補助剤の処方は、診療報酬との関係において「医療行為であるが治療中の疾病又は傷病に対するものではないものに係る費用」と位置付けられており、「療養の給付と直接関係ないサービス等」として、社会保険医療とは別に提供されるものとなっている[5)]。二次予防や三次予防は、保険給付の対象となっている。この予防は近年重視され、例えば先の平成30年度診療報酬改定では、糖尿病の重症化予防がさらに推進されたところである。

厚生労働省は平成31年度予算概算要求の中で、予防・健康づくりの取り組みをデータヘルス改革などとあわせて健康寿命延伸の柱と位置付けており、増額予算の要求を行っている。

未来投資戦略2018では、次世代ヘルスケア・システムを構築する上で、健康増進や予防に資する公的保険外のサービスの活用を促進することを掲

３）中村裕之（2013）．スーパー予防医学構想による３大学（千葉・金沢・長崎）革新予防医科学共同大学院の設置．金沢大学十全医学会雑誌．122-1.1
４）（戦略プロポーザル）超高齢社会における先制医療の推進（科学技術振興機構研究開発戦略センター、2011年３月）
https://www.jst.go.jp/crds/pdf/2010/SP/CRDS-FY2010-SP-09.pdf（参照：2018/10/11）
５）保医発0320第２号平成30年３月20日「療養の給付と直接関係ないサービス等の取扱いについて」の一部改正について

げている。我が国の社会保険医療は高い患者アクセスを特徴とする。社会保障制度改革の議論において、イノベーションと保険財政の健全性確保との両立を試行錯誤する中で、次世代型の予防医療の個々の技術について議論の俎上に載ることを期待したい。

2）社会的ファイナンス

未来投資戦略2018では、予防医療に関して、Society5.0の実現に向けて取り組む重点分野の一つである次世代型ヘルスケア・システムの構築プロジェクトの項で記述している。「健康増進や予防に資する公的保険外のサービスの活用を促進する」とあり、予防の推進と同時に財政規律を意識した記載と読める。ここでは、成果連動型民間委託契約方式の活用と普及を促進することが掲げられている。成果連動型民間委託契約方式は、公共サービス提供のファイナンス手法である。この中で、特に民間の活力を社会的課題の解決に活用するための、外部資金提供者を巻き込んだ成果連動支払いの仕組みをソーシャル・インパクト・ボンド（SIB）といい、各自治体での導入が進められている。

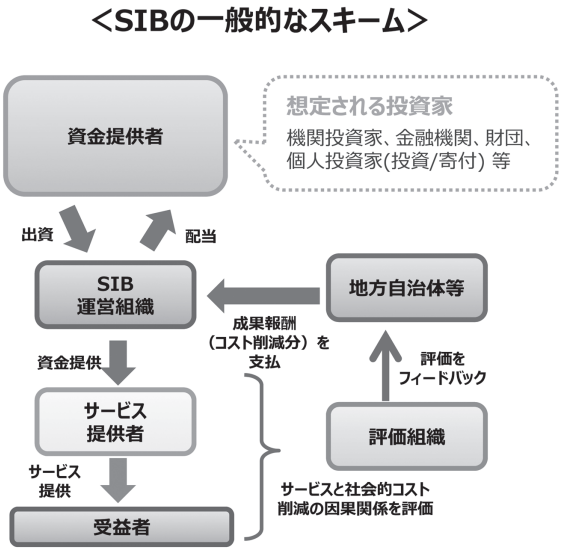
経済財政運営と改革の基本方針2018（いわゆる骨太の方針2018）の中でも、共助社会・共生社会づくりを行う上での手段として官民連携による社会的ファイナンスの活用を促進するとされており、社会的ファイナンスの具体例として、成果報酬型民間委託契約方式やSIBが掲げられている。

具体的には、認知症重症化予防（福岡市）、糖尿病性腎症重症化予防（神戸市）、大腸がん検診受診勧奨（八王子市、広島県）、健幸ポイントプログラム、生活習慣病予防プログラム等（兵庫県川西市、新潟県見附市、千葉県白子町）が、経済産業省の支援により実施されている。厚生労働省においても、AIを活用した受診勧奨による人工透析への移行の予防、多職種連携による糖尿病の重症化予防がモデル事業に採択されている。

3）予防に関する民間保険商品

民間保険会社には、競争力ある保険商品として予防医療を視野に入れた商品開発を進めている企業もある。予防へのインセンティブを組み込んだいわゆる健康増進型の生命保険の開発・商品化である。住友生命保険相互会社は、2018年７月24日、健康増進型保険として「Vitality」を発売した[6]。これについて、「加入後毎年の健康診断や日々の運動等、継続的な健康増進活動を評価し、保険料が変動することによりリスクそのものを減少させることを目指した商品」であると説明している。専用ポータルサイトに入力した健康状態などの回答、健康診断書（画像データのアップロード）、がん検診や予防接種の実施、ウェアラブルデバイスやスマートフォンを用いた歩数や心拍数のデータ、さらにはフィットネスジムへの入会や健康に関するイベントへの参加などが毎年ポイント化され、翌年の保険料が▲30％～＋10％の範囲で変動する契約内容となっている。民間保険の保険商品

図３　SIBの一般的なスキーム



ヘルスケア領域におけるソーシャル・インパクト・ボンドの普及に向けて（経済産業省　商務･サービスグループヘルスケア産業課）
http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/01_meti.pdf

6）http://www.sumitomolife.co.jp/about/newsrelease/pdf/2018/180717.pdf
Vitalityは、南アフリカの金融サービス会社Discovery Ltd.が開発した健康増進型保険であり、世界17の国と地域で提供されている。Discovery Ltd.は１国１社の生保会社と提携し各国で「Vitality」を導入している。

は分かりづらいといわれる中、「Vitality」のような細かい要素で保険料が変動する仕組みが導入されると保険商品はさらに複雑化するとの懸念も報じられているが、予防へのアクセスを拡大する観点からは、興味深い動向である。

おわりに

疾病の予防への国民、人類の期待は高いだろう。発症前の段階で将来の疾患発症を予測し、個別性高く先制的に低侵襲な予防医療を受けられることへの期待はなおさらであると考える。ここに医薬品が貢献しえれば、それは重要な価値となる。科学の進歩による健康福祉の恩恵を国民が適切に受けることができるよう、社会の仕組みを構築し続けていくことは、重要なテーマである。医薬品による疾病予防を含む次世代の医療について、SIBなどの新たな公共サービス提供手法の構築や民間保険市場の整備はもとより、まずは社会保険医療を通じたアクセス確保を視野に入れる必要がある。第４次安倍改造内閣では、全世代型社会保障改革について担当大臣を任命し、検討を進めていくとしている。今後の議論、検討が社会保障制度の効率化にのみ偏ることなく進んでいくことを期待したい。

新薬審査期間の日米欧比較
－2017年承認実績を中心に－

医薬産業政策研究所　主任研究員　栗村眞一朗

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No.52[2)]では2016年の承認実績を踏まえた、新薬審査期間の日米欧比較（各地域の薬事上の特別措置と審査期間も含む）を、政策研ニュースNo.53[3)]では日本で2017年に承認された医薬品の情報に関する分析結果を報告した。今回のニュースでは、2017年に日本、米国、および欧州で承認された新薬の承認品目数、審査期間等に関して調査した。

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元に、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。

日本は、政策研ニュースNo.53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」[4)]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。

米国は、FDA Center for Drug Evaluation Research（CDER）が承認した「CDER Drug and Biologic Approvals for Calendar Year」[5)]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、「New Molecular Entity（NME）Drug & Original BLA Calendar Year Approvals」に掲載されている医薬品を対象とした。

欧州は、EMAが中央審査方式にて承認し、「European Medicines Agency Annual Reports」[6)]に

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.「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－」政策研ニュース　No.52（2017年11月）
3）医薬産業政策研究所.「日本における新医薬品の承認状況と審査期間－2017年承認品目に関する調査－」政策研ニュース　No.53（2018年3月）
4）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 Sep 25,2018.
5）Food and Drug Administration（FDA）. Drug and Biologic Approval Reports：
https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/default.htm Accessed on Sep 25,2018.
6）European Medicines Agency Annual Reports：
https://www.ema.europa.eu/documents/annual-report/2017-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf　Accessed on Oct 16,2018.

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、薬事上の特別措置として、日本では優先審査、希少疾病用医薬品、迅速審査、事前評価済公知申請を、米国では Priority review、Orphan、Fast Track、Breakthrough Therapy、Accelerated Approval を、欧州では Orphan、Conditional approval、Exceptional Circumstances、Accelerated Assessment を対象に集計した。なお、日本の先駆け審査指定制度、欧州の PRIME に指定された医薬品は2018年に初めて承認された、あるいは承認が予定されており、本稿の対象としていない。

新医薬品の承認品目数の日米欧比較

2017年を含む過去３年間の日本、米国、および欧州で承認された新医薬品の承認品目数を図１に示した。

日本では2017年の承認品目数が85品目、NMEが24品目であり、2016年と比較し、それぞれ40品目、28品目少なかった。政策研ニュース No.53で報告したとおり、非常に少ない品目数であった。それに対し、米国では承認品目数が133品目、NMEが46品目と、2016年よりそれぞれ42品目、24品目多かった。欧州は承認品目数が121品目、NMEが31品目であり、2016年とほぼ同じ数であった。

図１　過去３年間の日米欧の承認品目数

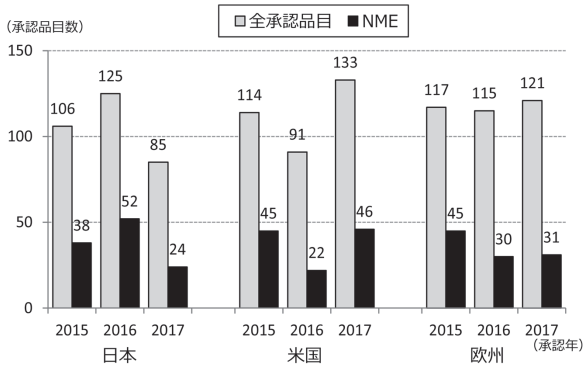
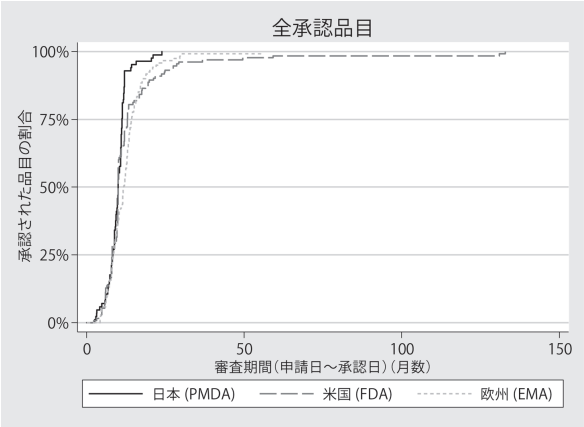
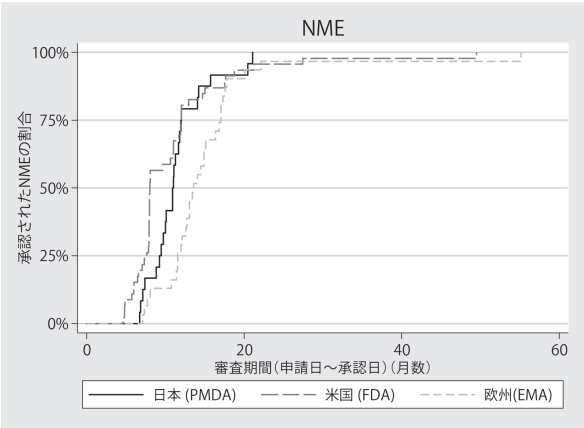


表１　日米欧の新薬審査期間（2017年承認品目）

	年	N	審査期間（月数） 中央値	平均値	標準偏差
全承認品目					
日本（PMDA）	2017年	85	10.0	9.9	3.4
	2016年	125	10.1	10.3	3.4
米国（FDA）	2017年	133	10.0	13.8	16.5
	2016年	91	10.0	14.4	12.7
欧州（EMA）	2017年	121	11.8	12.4	6.3
	2016年	115	12.1	12.4	4.4
NME					
日本（PMDA）	2017年	24	10.9	11.4	3.7
	2016年	52	10.2	10.5	3.9
米国（FDA）	2017年	46	8.0	10.9	7.4
	2016年	22	11.0	10.0	3.7
欧州（EMA）	2017年	31	13.6	15.1	8.3
	2016年	30	14.0	14.3	4.3

図２　2017年承認品目の審査期間の分布





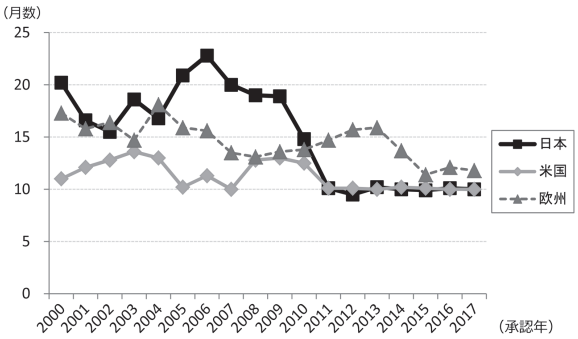
審査期間の日米欧比較（2017年承認品目）

日本、米国及び欧州で2017年に承認された品目の審査期間を表１、品目毎の審査期間の分布を図２に示した。

2017年に承認された品目の審査期間（中央値）は、日本10.0ヶ月、米国10.0ヶ月、欧州11.8ヶ月であった。審査期間を中央値で比較した場合、日本、米国が同様で、欧州がわずかに長く、これはいずれも2016年と同様の結果であった。

NME に関しては、2017年に承認された品目の審査期間の中央値は、日本10.9ヶ月、米国8.0ヶ月、欧州13.6ヶ月であった。日本の審査期間の中央値は米国より2.9ヶ月長く、欧州より2.7ヶ月短かった。2016年と比較すると、米国の審査期間の中央値が３ヶ月短縮され、日本及び欧州は同様の結果であった。2017年は米国の NME の審査期間が大幅に短縮したのが特徴であった。

図３　審査期間（中央値）の年次推移
（日本、米国、及び欧州、2000～2017年）



審査期間の中央値の年次推移（日米欧）

日本、米国及び欧州で承認された医薬品の審査期間を、承認年毎（2000～2017年）に表２に、審査期間の中央値の年次推移を図３に示した。

調査対象の全期間における審査期間の中央値は、日本11.7ヶ月、米国10.5ヶ月、欧州13.8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、2010年以

表２　審査期間（月数）の推移（2000年～2017年）

承認年	日本（PMDA）				米国（FDA）				欧州（EMA）			
	N	審査期間（月数）			N	審査期間（月数）			N	審査期間（月数）		
		中央値	平均値	標準偏差		中央値	平均値	標準偏差		中央値	平均値	標準偏差
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	87	13.0	21.5	30.3	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	89	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	114	10.1	16.4	17.7	117	11.4	11.9	4.7
2016	125	10.1	10.3	3.4	91	10.0	14.4	12.7	115	12.1	12.4	4.4
2017	85	10.0	9.9	3.4	133	10.0	13.8	16.5	121	11.8	12.4	6.3
合計	1599	11.7	16.1	14.8	1610	10.5	17.3	17.8	952	13.8	13.9	5.5

降、日本では大幅な審査期間の短縮を認め、それ以降、日本と米国が同様、続いて欧州の順に審査期間が長い傾向を示すようになり、2017年も同様の結果で推移した。

薬事上の特別措置と審査期間（2017年承認）

日本、米国および欧州で2017年に承認された医薬品のうち、各地域の薬事上の特別措置に指定された品目数とその承認期間を表３に示した。

日本では、2017年は NME24品目中、優先審査品目が９品目（37.5%）と2016年の46.2%と比較して少なかった。優先審査品目の審査期間の中央値はそれ以外と比較して短かったことが、NME の審査期間の中央値の延長（2016年10.2ヵ月→2017年10.9ヵ月）の要因の１つと考えられた。米国では、2017年は、Breakthrough Therapy の指定品目が133品目中20品目（15.0%）、NME46品目中17品目（37.0%）と、2016年のそれぞれ9.9%、31.8%と比較して増加した。一方、Priority reviewの指定品目は、NME46品目中28品目（60.9%）と2016年の68.2%と比較して減少したが、審査期間の中央値は7.9ヶ月と2016年と大きな違いはなく、ばらつき（標準偏差）が1.7と非常に小さかった。NMEのPriority review指定品目の審査期間についてさらに詳しく見ると、2017年はPriority review指定品目28品目中、審査期間が10ヶ月を上回った品目はわずか３品目しかなく、残り25品目の審査期間は８ヶ月あるいはそれよりも短かった（2016年はPriority review指定品目15品目中５品目の審査期間が10ヶ月以上）。つまり、NMEのPriority review指定品目について FDA が目標通りの期間で審査した割合が高かったことが、米国の NME の審査

表３　日米欧の薬事上の特別措置の指定品目数と審査期間

		承認年	全承認品目					NME				
			N	（%）	審査期間（月数）			N	（%）	審査期間（月数）		
					中央値	平均値	標準偏差			中央値	平均値	標準偏差
日本（PMDA）	優先審査（希少疾病医薬品を含む）	2017年	24	(28.2)	8.3	8.1	1.5	9	(37.5)	8.8	8.4	1.4
		2016年	39	(31.2)	8.4	8.4	2.2	24	(46.2)	8.9	8.9	2.5
	希少疾病医薬品	2017年	19	(22.4)	8.5	8.2	1.7	8	(33.3)	9.0	8.6	1.5
		2016年	33	(26.4)	8.5	8.6	2.3	19	(36.5)	9.2	9.3	2.7
	迅速審査（優先審査との重複品目を除く）	2017年	11	(12.9)	5.8	5.7	2.4	0	(0.0)			
		2016年	5	(4.0)	6.2	6.4	1.3	0	(0.0)			
	事前評価済公知申請	2017年	5	(5.9)	3.2	4.0	1.4	0	(0.0)			
		2016年	5	(4.0)	6.2	6.4	1.3	0	(0.0)			
米国（FDA）	Priority review	2017年	43	(32.3)	7.9	10.8	19.4	28	(60.9)	7.9	7.4	1.7
		2016年	23	(25.3)	8.0	10.7	9.1	15	(68.2)	8.0	8.7	3.7
	Orphan	2017年	38	(28.6)	8	10.2	7.6	18	(39.1)	8.0	10.7	10.4
		2016年	18	(19.8)	10	11.7	8.1	9	(40.9)	8	8.8	3.7
	Fast Track	2017年	22	(16.5)	8	13.4	26.7	18	(39.1)	8	7.6	1.6
		2016年	8	(8.8)	9.5	9.5	3.6	8	(36.4)	9.5	9.5	3.6
	Breakthrough Therapy	2017年	20	(15.0)	7.5	6.9	2.1	17	(37.0)	7.6	7.2	1.9
		2016年	9	(9.9)	7.8	6.6	1.7	7	(31.8)	7.8	6.8	1.6
	Accelerated Approval	2017年	7	(5.3)	6.6	7.0	1.7	6	(13.0)	6.3	6.5	1.3
		2016年	7	(7.7)	6.0	7.9	3.8	6	(27.3)	6.9	8.2	4.0
欧州（EMA）	Orphan	2017年	17	(14.0)	15.9	17.2	6.5	10	(32.3)	13.9	13.1	3.3
		2016年	18	(15.7)	14.1	15.4	5.7	13	(43.3)	12.8	14.9	5.9
	Conditional approval	2017年	3	(2.5)	17.3	19.4	9.3	2	(6.5)	14.4	14.4	4.2
		2016年	8	(7.0)	13.6	14.5	7.1	8	(26.7)	13.6	14.5	7.1
	Exceptinal Circumstances	2017年	3	(2.5)	18.9	18.3	6	1	(3.2)	12.1	12.1	
		2016年	0	(0.0)				0	(0.0)			
	Accelerated Assessment	2017年	5	(4.1)	7.7	8.5	2.1	5	(16.1)	7.7	8.5	2.1
		2016年	8	(7.0)	8.2	8.7	1.2	5	(16.7)	8.3	8.7	1.1

期間の中央値を短縮（2016年11.0ヵ月→2017年8.0ヵ月）させた大きな要因と考えられた。

欧州では、Orphan、Conditional approval に該当する品目数が2016年と比較し減少したが、Orphan、Conditional approval は審査期間の短縮を目標とした指定ではないことから、審査期間に大きな影響は与えなかった。

まとめ

日本、米国及び欧州で2017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。その結果、全承認品目で見ると、日本（PMDA）の審査期間の中央値は、米国（FDA）と同様であり、欧州（EMA）より短い傾向を示した。2011年以降続くこの傾向は、2017年も持続していた。一方、NME に限定した場合、2017年は米国の審査期間の中央値が大きく短縮したこと、Breakthrough Therapy に指定された品目の割合が高かったことが特徴であった。

米国（FDA）の Breakthrough Therapy 指定制度は2012年７月に施行された FDA Safety and Innovation Act（FDASIA）により導入された制度で、重篤または致命的な疾患や症状を治療する革新的な新薬の開発および審査を促進することを目的としており、これらの指定品目は審査期間も短くなっている[2)]。一方、日本（PMDA）では画期的な治療法のより早期の実用化を目指し、2015年から先駆け審査指定制度の試行的導入が開始、欧州（EMA）でも同様の目的でPRIME指定制度が創設され運用が開始されている。2018年にはいずれの制度ともに、その適用を受けた医薬品が承認を得ることとなっており、審査期間の大幅な短縮が期待される（先駆け審査指定制度はすでに２品目承認済み）。

製薬会社としては、画期的で有用性の高い新薬がいち早く患者さんのもとへ届くよう、開発早期より日米欧で創設されているこれらの制度を積極的な活用していくべきであろう。

医薬品企業における研究提携の動向
－各社プレスリリースより－

医薬産業政策研究所　主任研究員　橋本絵里子

はじめに

医薬産業政策研究所では医薬品世界売上上位100品目の創出企業国籍について継続的に調査を実施している。それによると日本は2015年以降継続してアメリカに次ぐ第二の世界売上上位品目の創出国であり[1)]、このことから日本は新薬創出の分野で強い国際競争力を保持していると言えよう。

しかし、日本の新薬創出の中心的存在であった低分子化合物は標的分子の枯渇や創薬研究の難易度の高まりなどが指摘されている。また、近年では抗体医薬、核酸医薬、細胞治療などモダリティの多様化が進みつつあり、創薬研究は益々複雑化・高度化してきている[2)]。

そのような背景から、医薬品企業各社は創薬の活路を自社内のみならず社外にも模索する取り組みを行っている。今回、内資系医薬品企業による社外と連携した研究が実際にどの程度行われているのか、また過去と比べて増えているかを、各社ウェブサイトに掲載されているプレスリリース中に公開されている情報をもとに調査した。

加えて、社外に研究提携先を見つける方法の一つである公募型オープンイノベーションに関する取り組み状況についても、各社ウェブサイトに公開されている情報等をもとに調査した。

調査方法

研究提携数の調査については、製薬協加盟内資系株式上場企業(33社)を対象に2010年１月～2017年12月のプレスリリースを各社ウェブサイトから集計した。集計するプレスリリースの種類は、社外の相手先と連携した研究および社外への研究提携公募（以下、社外研究提携）案件に関連するプレスリリースとし、導出導入案件、臨床開発提携案件は除外した。なお、複数企業が同一案件に参画し、それぞれの企業でプレスリリースしている場合、あるいは同一案件で進捗状況など複数プレスリリースがあった場合はそれぞれ１件とカウントした。

公募型オープンイノベーションについては、各社のウェブサイトに公開されている情報に、その他の公開情報を追加した。

医薬品企業の研究提携数の推移（2010～17年）

2010年以降の医薬品企業における社外研究提携に関連するプレスリリース数の推移をみると、2015年以降に急激に増えていることがわかった（図１）。また、社外研究提携のプレスリリースを行った企業数も、2010年以降、徐々に増加している傾向が認められた（図２）。

次に、再生医療、細胞治療、抗体医薬、中分子

1）医薬産業政策研究所「世界売上上位医薬品の創出企業の国籍　－2015年の動向－」政策研ニュースNo.50（2017年３月）、
医薬産業政策研究所「世界売上上位医薬品の創出企業の国籍　－2016年の動向－」政策研ニュースNo.52（2017年11月）、
医薬産業政策研究所「世界売上上位医薬品の創出企業の国籍　－2017年の動向－」政策研ニュース No.55（2018年11月）
2）医薬産業政策研究所「創薬化学の側面から見た低分子医薬の将来像　－低分子から中分子への広がり－」リサーチペーパーNo.72（2018年５月）
医薬産業政策研究所「新モダリティの開発動向の調査　～核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療を中心に～」政策研ニュース No.55（2018年11月）

図１　日本企業の社外研究提携に関わるプレスリリース数の推移

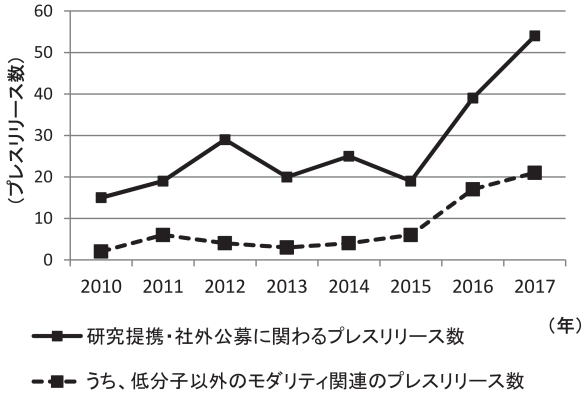
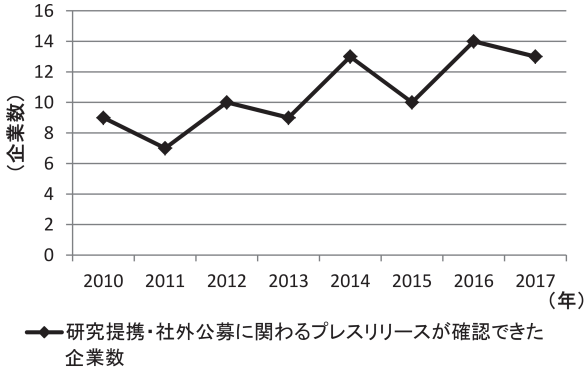


図２　社外研究提携に関するプレスリリースが確認できた企業数の推移



化合物（ペプチド化合物等）、バイオ医薬品（タンパク医薬品等）といった低分子化合物とは異なるモダリティに関する研究と明記されているプレスリリースに限定して集計したところ、これらの数も2015年以降に急激に増加していた（図１）。

研究提携相手先の内訳

社外研究提携の案件ごとに提携先を地域別（国内･海外）に分類し2010年以降の推移を確認した。なお、国内外ともに提携先がある案件の場合、国内･海外両方にカウントした。その結果､研究提携先の拠点は海外の割合が国内と比較し高い傾向があるものの､年によってばらつきがあった｡(図３)

続いて、国内、海外それぞれで、提携先機関のタイプを、①国立機関等（大学･病院除く）、②民間企業、③財団・非営利団体、④大学・病院で分類し、集計した（図４、図５）。

その結果、年によってばらつきがあるものの、

図３　日本企業の提携相手先の拠点

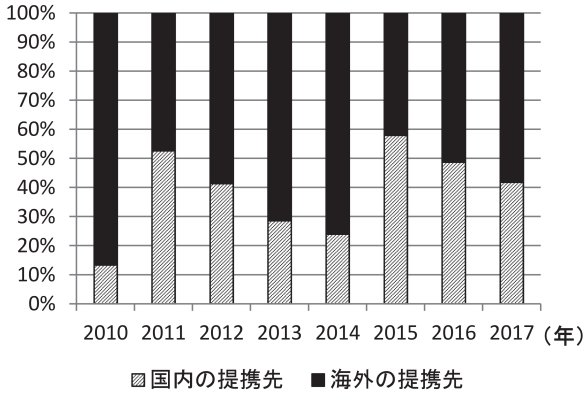


図４　日本企業の提携相手機関【国内】

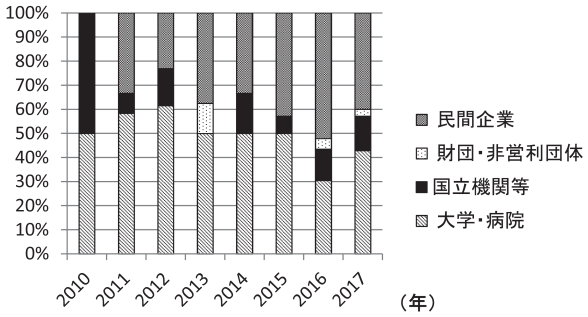
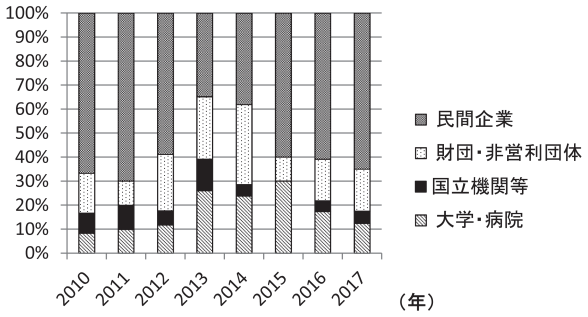


図５　日本企業の提携相手機関【海外】



国内提携先では海外と比べて大学・病院の割合が高い傾向が認められた。提携先の大学・病院としては、京都大学、東京大学、国立がん研究センター、大阪大学などが多かった。

公募型オープンイノベーション

日本の医薬品企業の主な公募型オープンイノベーションに関する取り組みについて表１に示す。製薬協加盟内資系株式上場企業33社の中では、７社が独自の公募を行い、３社が独自の公募ではないが、共同公募や公募プラットフォームに参画していた。オープンイノベーションの形態は企業

表１　日本企業各社の公募型オープンイノベーションに関する取り組み[3)]

企業名	プログラム名	説明
アステラス製薬	a³（a cube）	A. 研究テーマ事前設定型 ●創薬標的・創薬基盤技術の探索研究 ●研究形態は共同研究 B. アステラス保有化合物活用型
協和発酵キリン	（プログラム名称なし）	「腎」「がん」「免疫・アレルギー」「中枢神経」の各カテゴリーを研究開発の中心にすえ、新たな医療価値の創造と創薬のさらなるスピードアップを目指す。 モダリティ：低分子化合物、組換えタンパク、抗体、ペプチド、核酸等
塩野義製薬	・COLLABORATION ・FINDS Targets	・COLLABORATION テーマを明示した共同研究の公開受付 募集領域：感染症・ニューロサイエンス・代謝性疾患・腫瘍/免疫疾患・基盤技術・核酸医薬・感染症化学 ・FINDS Targets 研究者：疾患関連遺伝子・タンパク質を新規の創薬ターゲット候補として提案 塩野義：特異性の高い研究ツール化合物を提供 募集テーマ：精神疾患・感染症・サルコペニア・ペプチド創薬・核酸創薬
第一三共	・TaNeDS（タネデス） ・OiDEプロジェクト（ファンディング）（Open Innovation for the Development of Emerging technologies）	・TaNeDS（タネデス） 新たな創薬研究および技術研究を共同で展開する可能性を求め、創薬に関わる様々な研究シーズや医薬品製造に係わる技術シーズを、日本国内の研究者を対象に広く募集。以下の３タイプがある。 ●創薬技術および標的検証タイプ ●先進創薬タイプ ●化合物供与タイプ ・OiDE プロジェクト（ファンディング） 日本の大学・公的研究機関（アカデミア）から、ベンチャー設立など事業化・産業化につながる有望な創薬基盤技術や研究成果を求める。三菱UFJキャピタルとの共同プロジェクト。
大日本住友製薬	PRISM	・研究開発シーズ募集型（随時募集）:特定疾患領域における研究開発シーズを募集し、ライセンシングや共同研究などを実施するプログラム（研究ステージ：最適化、非臨床（ADME）、臨床） ・研究ニーズ提示型（期間限定募集）:大日本住友から研究ニーズを提示し、ニーズ解決のアイデアを募り、共同研究などを実施するプログラム（研究ステージ：標的検証、スクリーニング、最適化、非臨床（ADME）） ・若手研究者共創型（期間限定募集）：大日本住友から研究テーマを提示し、研究テーマに沿ったアイデアを募り、ひとつの研究テーマについて大学・研究機関などに所属している若手研究者を複数採択し、大日本住友の若手研究者と議論などをしながら共同研究を進めるプログラム（研究ステージ：標的探索、標的検証、スクリーニング）
武田薬品工業	・SKIT Open Innovation（SKIT：Selective Kinase Inhibitor Tools） ・Co-Create Knowledge for Pharma Innovation with Takeda（COCKPI-T®）	・SKIT Open Innovation 武田が所有する選択的プロテインキナーゼ阻害化合物（「SKIT ライブラリ」）を提供し、公募により応募された細胞系表現型アッセイにて評価、新たな科学的知見の創出につなげる。 ・COCKPI-T® 武田から提示する研究課題に基づいて、創薬ターゲット・創薬技術のアイデアを募集。武田が研究費（および創薬関連技術）を提供し、それを用いて、アイデアの実現性の検証を進める。
日本新薬	（プログラム名称なし）	以下の注力領域における創薬シーズ、標的分子、創薬技術などについて、共同研究を募集。 ●血液内科、難病/希少疾患、泌尿器科、婦人科、核酸医薬、創薬化学
アステラス製薬、田辺三菱製薬、第一三共の３社共同実施	JOINUS®（Joint Open INnovation of drUg repoSitioning）	臨床試験が実施された、あるいは臨床試験の直前段階まで進み、中断・中止となったドラッグ・リポジショニング化合物を集めたライブラリーを用いた新薬探索プログラムを2017年に３社で共同実施。ライブラリーを用いた評価研究を募集。
大塚製薬	L-RAD（オープンイノベーションプラットフォーム）に参画	L-RAD は民間の Web 上のオープンイノベーションプラットフォーム。2018年10月３日現在、製薬企業を含む７社が会員となっている。
大鵬薬品	Remiges Fund に出資	2014年に米欧の大学、研究所、成長初期段階のベンチャーとのオープンイノベーションのプラットフォームとして、Remiges Fund に出資

によって異なり、標的探索のような創薬の川上から、臨床寄りの川下まで目的に応じた公募を実施していることが分かった。

また、外資系医薬品企業についても、製薬協加盟17社を各社ウェブサイトの情報をもとに調査した。その結果、日本向けに独自の公募を行っていた企業が９社あった。

今回、公募型オープンイノベーションを調査する中で、創薬関連研究とは異なるプログラムがあった。その１つがMSDの実施する「MSDヘルステック」[4)]で、ICTを活用し革新的なヘルスケアサービス及びソリューションの確立を目指す企業

3）各社ウェブサイト上に2018年９月～10月時点で公開されている情報からまとめた。
4）http://www.msdhealthtech.com/

からの応募を募り、ビジネス開発支援を行うといったプログラムである。また、アステラス製薬では医薬品以外によるがん治療の向上に関連するテーマに沿った革新的なアイデアを募集し、その実現化に向けてサポートする「C^3 PRIZE」[5)]というプログラムを、アメリカ法人を主体にグローバルで実施している。医薬品企業がICT利活用を考えていく中で、公募型オープンイノベーションを積極的に活用していく取り組みも今後増えていくかもしれない。

まとめ

各社プレスリリースを基にした今回の調査の結果、国内の医薬品企業は国立機関等（大学・病院除く）、民間企業、財団・非営利団体、大学・病院など、国内外の様々な提携先と研究を進めていることがわかり、その件数は2015年以降急激に増えていることが分かった。また、低分子医薬品以外のモダリティについても外部と連携した取り組みが増えていることが確認できた。公募型オープンイノベーションを展開するなど、各社活発に社外に創薬の活路を見出だす工夫を行っている現状が明らかとなった。

低分子医薬品等による創薬に適したシーズの枯渇、モダリティの多様化が進み、創薬難易度がますます高まっていく中、今後も引き続き日本が強い国際競争力をもった新薬創出国であり続けるためには、今回の調査から明らかになったように、積極的に社外の研究機関と提携を進めていく必要があると考える。その一方で、企業それぞれによる努力のみでは解決できない課題もあり、薬事規制改革や研究開発のインフラ整備など、政府全体としての創薬イノベーション推進のための環境づくりに益々取り組んでいくことを合わせて期待したい。

5）http://www.c3prize.com/

新モダリティの開発動向の調査
～核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療を中心に～

医薬産業政策研究所　主任研究員　鍵井英之

1　背景

近年、従来の低分子医薬や抗体医薬とは異なる新しい創薬基盤技術を活用した医薬品の承認が続いている（表１）。

低分子医薬や抗体医薬、ペプチド医薬、核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療、再生治療といった創薬手段はモダリティと呼ばれ、各技術の特徴を活かし、対象疾患に適したモダリティを創薬基盤技術として選択する時代になった[1)]。また、このような創薬技術の多様化に対し、製薬企業単独での研究開発は限界があり、アカデミアやバイオベンチャーの技術を効率的に取り入れるオープンイノ

表１　新規のモダリティ[注)]を活用した医薬品の承認例（日米欧、2016年以降、ただしテムセルとハートシートは2015年９月承認）

ブランド名（一般名）	モダリティ(作用タイプ)	承認年/国	適応症（初回承認時）	開発会社/国籍
Onpattro (patisiran)	核酸 (siRNA)	2018/欧米	トランスサイレチンアミロイドーシス	Alnylam Pharmaceuticals/米
Tegsedi (inotersen)	核酸 (アンチセンス)	2018/欧米	家族性アミロイドポリニューロパチー	Ionis Pharmaceuticals/米
Spinraza (nusinersen)	核酸 (アンチセンス)	2017/日欧 2016/米	脊髄性筋萎縮症	Biogen, Ionis Pharmaceuticals/米
Exondys51 (eteplirsen)	核酸 (アンチセンス)	2016/米	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	Sarepta Therapeutics/米
Strimvelis (*)	遺伝子治療（レトロウイルスベクター）	2016/欧	アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症	GlaxoSmithKline/イギリス
Zalmoxis (**)	遺伝子治療（レトロウイルスベクター）	2016/欧***	同種造血幹細胞移植における補助療法	MolMed/イタリア
Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	細胞治療 (CAR-T)	2017/米 2018/欧	びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、縦隔Ｂ細胞性リンパ腫	Kite Pharma/米
Kymriah (tisagenlecleucel)	細胞治療 (CAR-T)	2017/米 2018/欧	小児急性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病	Novartis/スイス
テムセル (ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞)	細胞治療（骨髄由来間葉系幹細胞）	2015/日	造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病	JCR ファーマ/日
ハートシート (ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート)	再生治療（骨格筋由来細胞シート）	2015/日***	虚血性心疾患による重症心不全	テルモ/日

* autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced with retroviral vector that encodes for the human ADA cDNA sequence

** allogeneic T cells genetically modified with a retroviral vector encoding for a truncated form of the human low affinity nerve growth factor receptor（ΔLNGFR）and the herpes simplex I virus thymidine kinase（HSV-TK Mut2）

***条件付承認

注）本表におけるモダリティ分類については本文末の補足参照。

出所：医薬品データベース「明日の新薬」および各種公開情報を基に作成。

1）医薬産業政策研究所.「創薬化学の側面から見た低分子医薬品の将来像 －低分子から中分子への広がり－」リサーチペーパー・シリーズ　No.72（2018年５月）

ベーションの重要性が高まっている。

今後、日本企業がグローバルでの新薬開発競争に勝ち残っていくためには、これらの新しい創薬技術をいち早く取り入れ実用化につなげることが重要な経営課題の一つとなっている。しかし、現在のバイオ医薬品市場の中心となっている抗体医薬では、日本企業は海外企業に対して遅れを取った歴史がある[2)]。

今回、新規モダリティとして、核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療を取り上げ、これらモダリティを活用した新規有効成分含有医薬品（NME）の開発および発売状況をグローバルで把握すると共に、日本企業を対象に新規モダリティを活用した医薬品の開発・発売状況を調査した。

2　調査方法

調査には、医薬品データベースEvaluatePharmaを使用した。主に日米欧のいずれかで開発あるいは発売されている新規有効成分医薬品（NME）数を開発段階（P1～発売）ごとにカウントした。複数の適応症で開発が進められている場合は、NMEベースで最も進んでいる段階のみをカウントした。なお本データベースでは、同一の有効成分であっても複数の投与経路で開発・発売されている場合はそれぞれ異なるNMEとしてカウントしている。対象となるNMEについて、低分子医薬・ワクチン・動植物抽出物等の“従来技術群”、抗体医薬・抗体複合体・組換えタンパクの“バイオ群”、核酸医薬・遺伝子治療・細胞治療の“新モダリティ群”に分類して集計した。本調査では、各モダリティはEvaluatePharmaの定義により分類しており、そのうち核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療、抗体複合体の取り扱いは表２のとおりである。また、EvaluatePharmaではワクチンを従来技術とバイオ（遺伝子改変を伴うもの）に区分しているが、本調査では従来技術群にまとめてカウントした。関連データの取得は2018年９月に実施した。

表２　本調査におけるモダリティの取り扱い

モダリティ	定義と留意事項
核酸医薬	DNAおよびRNAで構成される化合物。アンチセンス、microRNA（miRNA）、small interfering RNA（siRNA）、アプタマーを含む。
遺伝子治療	機能不全の遺伝子を健常な遺伝子で置き換える、操作する、補うことによる疾患の治療。主に遺伝子のDDSとして弱化ウイルスを使用したものを指す。腫瘍溶解性ウイルスを含む。
細胞治療	損傷または罹患している組織または器官に細胞を導入することで損傷した組織や細胞を再生あるいは置換する。輸血、骨髄移植、皮膚移植、感染症治療のための特定の白血球集団の使用を含む。CAR-T療法を含む。
抗体複合体	化学療法薬、放射性粒子、または毒素（細胞毒性物質）を結合したモノクローナル抗体。腫瘍細胞など特定のターゲットに対し、これら化学物質物質の輸送体として抗体が使用される。

出所：EvaluatePharmaの情報を基に作成

3　調査結果

3.1　グローバル モダリティ別開発動向

グローバルで開発・発売されているNME数を開発段階およびモダリティ別に集計した結果を表3-1に示す。「発売・承認」段階の開発品目数は、過去の承認分の累積であることから、モダリティ毎の比較では従来手法である低分子医薬の数が圧倒的に多い（1,902品目）。各開発段階の総NME数を母数としたモダリティごとのNME数の割合を表3-2に示す。低分子医薬のNME数はいずれの開発段階においても他のモダリティに比較して多いが、割合で比較した場合、開発後期段階（申請、P3）では全体の60～70％程度であるのに対し、開発早期段階（P1、P2）では50％程度と低くなっている。一方、バイオ（抗体医薬、抗体複合体、組換えタンパク）・新モダリティ群（核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療）では開発早期段階で全体のNMEに占める割合が高く、医薬品開発全体として、従来の低分子医薬から抗体医薬を中心としたバイオおよび新モダリティにシフトしていることが窺える。

2）「バイオ医薬品産業の現状と課題」生物工学 第91巻 p.495-498（2013年 第９号）

表3-1　グローバルのモダリティ開発・販売状況（NME 数）

モダリティの種類	開発段階				
	発売・承認	申請	P3	P2	P1
従来技術群(1)					
低分子	1,902	65	387	1,200	1,209
ワクチン	300	4	46	281	230
動植物由来	183	2	15	37	39
その他	31	1	6	5	3
(1)合計	2,416	72	454	1,523	1,481
バイオ・新モダリティ群(2)					
組換えタンパク	186	5	46	103	66
抗体	74	8	62	243	311
抗体複合	15	2	15	53	85
核酸	7	1	13	52	37
遺伝子	5	1	18	93	37
細胞治療	58	3	30	171	165
その他	13	0	17	74	71
(2)合計	358	20	201	789	772
総計(1)+(2)	2,774	92	655	2,312	2,253

出所：EvaluatePharma

表3-2　開発段階のモダリティ別 NME 数　内訳（%）

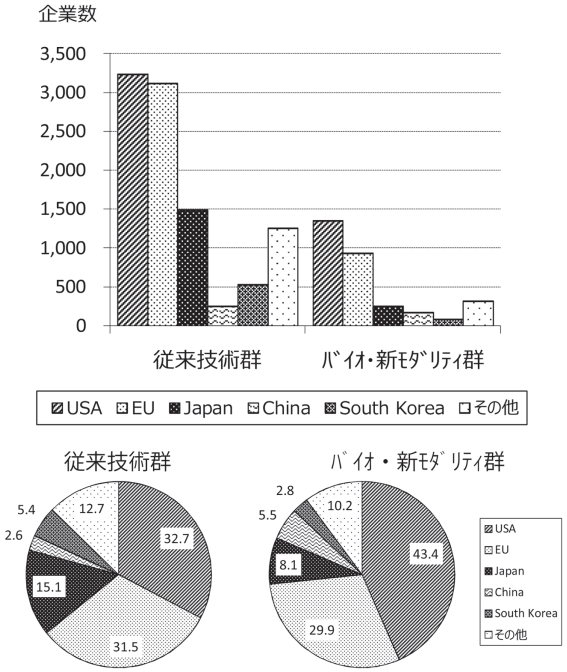
モダリティの種類	開発段階				
	発売・承認	申請	P3	P2	P1
従来技術群(1)					
低分子	68.6	70.7	59.1	51.9	53.7
ワクチン	10.8	4.3	7.0	12.2	10.2
動植物由来	6.6	2.2	2.3	1.6	1.7
その他	1.1	1.1	0.9	0.2	0.1
(1)合計	87.1	78.3	69.3	65.9	65.7
バイオ・新モダリティ群(2)					
組換えタンパク	6.7	5.4	7.0	4.5	2.9
抗体	2.7	8.7	9.5	10.5	13.8
抗体複合	0.5	2.2	2.3	2.3	3.8
核酸	0.3	1.1	2.0	2.2	1.6
遺伝子	0.2	1.1	2.7	4.0	1.6
細胞治療	2.1	3.3	4.6	7.4	7.3
その他	0.5	0.0	2.6	3.2	3.2
(2)合計	12.9	21.7	30.7	34.1	34.3
総計(1)+(2)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

注）P1/2は P2、P2/3は P3に分類した
出所：表3-2に同じ

3.2　モダリティ毎の国籍別関連企業数比較

モダリティ毎に NME を開発・販売している企業数[3]およびその国籍を調査した（図１）。なお対象国は日米欧および近年バイオ分野への積極的な投資がみられる中国と韓国[4]を加えた。

図１　従来技術群および新規モダリティ群の開発･販売関連企業数（上）およびその割合％（下）



出所：EvaluatePharma

これを見ると、従来技術群では、関連企業数は米国と EU で同程度（約3,000社、全体のそれぞれ30％程度）であるが、バイオ・新モダリティ群では、米国企業の割合が他の国・地域に比べて高い（全体の40％程度）。一方、日本は米国とは対照的であり、従来技術群では約15％であるが、バイオ・新モダリティ群では10％を下回っており、バイオ・新モダリティ領域への参入が遅れていることを示す結果であった。また、中国は絶対数としては少ないものの、従来技術群に比べるとバイオ・新モダリティ群で関連企業数の占める割合が高い傾向が認められた（従来技術群2.6％に対してバイオ・新モダリティ群5.5％）。また、韓国については、バイオや新モダリティ群での存在感を高めている傾

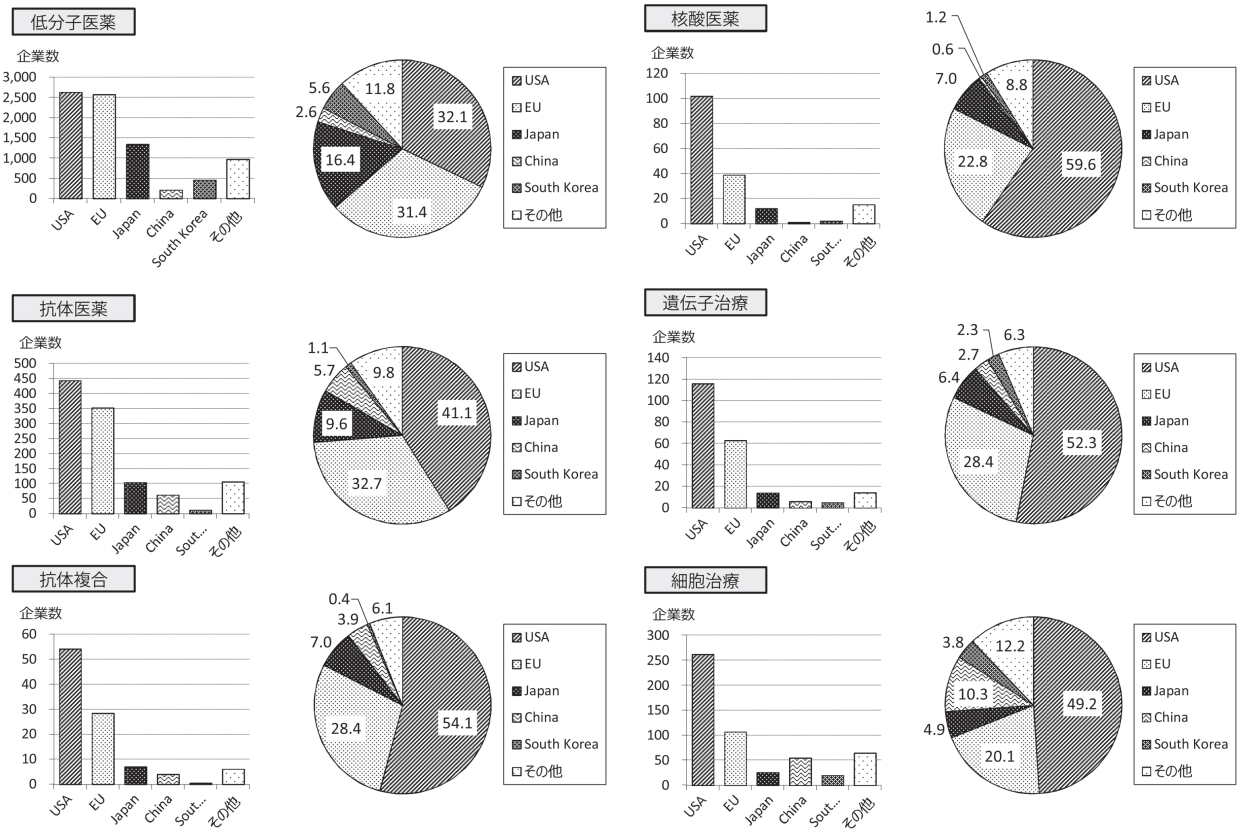
3）本調査において「開発・販売している企業」とは主には NME を開発、販売している企業、アカデミア、研究機関等を指すが、知的財産のみを有する企業等も含まれる。同一企業が複数の NME に関与している場合および共同開発の場合はそれぞれをカウントしている。
4）国立研究開発法人科学技術振興機構　研究開発戦略センター.「研究開発の俯瞰報告書　主要国の研究開発戦略（2018年）７．中国　８．韓国」

向は認められなかった。

図１の内容の詳細を確認するため、モダリティ毎に国籍別企業数を確認した（図２）。

いずれのモダリティでも米国企業の数が他の国･地域の企業数を上回っている（棒グラフ）が、これを国籍別の割合（円グラフ）で見た場合、低分子医薬では米国籍企業の割合は30％程度であるが、抗体複合体および新モダリティ群（核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療）では50％程であり、これらの新しいモダリティで米国企業の割合が高い結果であった。また、細胞治療では中国企業数（延べ55社）が日本企業数（延べ24社）を上回った。

図２　モダリティ別の開発・販売関連企業数（棒グラフ）およびその割合（円グラフ）。



出所：EvaluatePharma

3.3　日本企業が開発および販売しているNME数

前項3.2では企業数の視点から分析を行い、国際的にみて日本企業のバイオ・新モダリティ群での関与度合いが低分子薬に比較して低いことが確認されたが、本項ではNME数の視点から分析を行った。

表4-1に、日本企業が開発・販売しているNME数をモダリティ毎に示す。また、各開発段階におけるグローバルNME数（表3-1参照）に対し、日本企業が開発・販売しているNME数（表4-1参照）の割合を表4-2に示す。

表4-1　日本企業が開発・販売しているNME数

モダリティの種類	開発段階				
	発売・承認	申請	P3	P2	P1
従来技術群(1)					
低分子	689	20	67	148	149
ワクチン	32	1	9	16	12
動植物由来	29	0	2	3	1
その他	11	0	1	0	1
(1)合計	761	21	79	167	163
バイオ・新モダリティ群(2)					
組換えタンパク	43	1	3	5	1
抗体	30	2	9	27	24
抗体複合	3	0	3	2	6
核酸	0	0	2	5	3
遺伝子	0	1	0	4	4
細胞治療	3	1	3	11	4
その他	5	0	1	6	4
(2)合計	84	5	21	60	46
総計(1)+(2)	845	26	100	227	209

注）日本企業が開発を進めている段階でカウントしている。
出所：EvaluatePharma

表4-2　グローバル（表3-1）に対する日本企業関連NME数（表4-1）の割合（%）

モダリティの種類	開発段階				
	発売・承認	申請	P3	P2	P1
従来技術群(1)					
低分子	36.2	30.8	17.3	12.3	12.3
ワクチン	10.7	25.0	19.6	5.7	5.2
動植物由来	15.8	0.0	13.3	8.1	2.6
その他	35.5	0.0	16.7	0.0	33.3
(1)合計	31.5	29.2	17.4	11.0	11.0
バイオ・新モダリティ群(2)					
組換えタンパク	23.1	20.0	6.5	4.9	1.5
抗体	40.5	25.0	14.5	11.1	7.7
抗体複合	20.0	0.0	20.0	3.8	7.1
核酸	0.0	0.0	15.4	9.6	8.1
遺伝子	0.0	100.0	0.0	4.3	10.8
細胞治療	5.2	33.3	10.0	6.4	2.4
その他	38.5	0.0	5.9	8.1	5.6
(2)合計	23.5	25.0	10.4	7.6	6.0
総計(1)+(2)	55.0	54.2	27.8	18.6	17.0

出所：表4-1に同じ

日本企業が開発・販売しているNMEの割合は、低分子を中心とする従来技術群と比較すると、バイオ・新モダリティ群では各開発段階を通じて低い状況であり、3.2項で確認した企業数での分析と同様の傾向が認められた。サンプル数が少ないものの、特に新モダリティ群の開発後期以降（P3～発売）でその傾向が強かった。

3.4　日本企業における新モダリティ分野の開発・発売動向

日本企業が開発・販売している新モダリティ群（核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療）のNMEについて、それらの開発・販売企業分類[5]、起源企業[6]および起源企業の国籍を調査した。表５に製薬企業（Pharma）が開発・販売しているNMEの割合およびNMEの起源企業がバイオベンチャーもしくはアカデミアである割合を示す。

5）EvaluatePharmaの区分より「Pharma」を製薬企業、「Biotech」をバイオベンチャー、「University」「Government Agency」をアカデミアとして集計した。
6）起源企業はEvaluatePharmaの定義に基づく。主には化合物を最初に発見/発明した会社であるが、一部ドラッグデリバリーシステムの権利を有する企業も含む。

表５　日本企業が開発･販売しているNME数（新モダリティ）

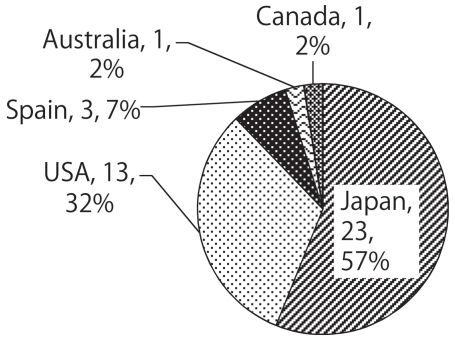
	製薬企業が開発・販売するNMEの割合	ベンチャー､アカデミアを起源とするNMEの割合
核酸医薬	50%（5/10）	100%（10/10）
遺伝子治療	33%（3/9）	100%（9/9）
細胞治療	59%（13/22）	91%（20/22）
（参考）低分子薬（PI～申請）	86%（330/384）	未調査

出所：EvaluatePharma

新モダリティ群では、約半数のNMEは製薬企業に分類されないベンチャー企業（Biotech）などが単独で開発・販売していることがわかる。参考として低分子の開発段階（P1～申請）について同様の基準で集計したところ、製薬企業が開発・販売しているNMEの割合は86%であった。

新モダリティ群のNMEでは、その起源のほとんどがベンチャーもしくはアカデミアによるものであったことから、製薬企業の新モダリティによる医薬品開発では、バイオベンチャーやアカデミアから生まれた技術を企業買収や共同開発の形で取り込んでいる実態が確認できた。また起源企業の国籍は、新モダリティ全体として日本企業の割合が高かった（図３）。

図３　起源企業の国籍別内訳



出所：EvaluatePharma

3.5　海外大手企業の新モダリティ開発・上市動向

海外大手企業の新モダリティ動向を調査するため、2017年処方箋医薬品売上の世界上位10社[7]を対象に、核酸医薬品、遺伝子治療、細胞治療のNME数および起源企業、起源企業国籍を調査した（表６）。

企業によってNME数にばらつきはあるものの、モダリティ別に比較した場合、遺伝子治療や細胞治療では核酸医薬に比べて自社起源の割合が高い結果であった。また、自社起源を除いたすべてのNMEは、ベンチャーあるいはアカデミアを起源としていた（表７）。

起源企業の国籍を図４に示す。米国もしくはEUが中心であり、日本企業が開発している新モダリティの場合（図３）と異なる結果であった。

表６　海外大手企業の新モダリティNME数（括弧内の数値は自社起源数）

	核酸医薬	遺伝子治療	細胞治療
AbbVie	0	0	1（0）
Amgen	1（0）	1（0）	1（1）
Gilead Sciences	1（0）	0	11（0）
GlaxoSmithKline	3（0）	2（2）	1（0）
Johnson & Johnson	1（0）	1（1）	1（0）
Merck & Co	1（0）	0	0
Novartis	4（0）	4（1）	7（4）
Pfizer	2（0）	5（1）	0
Roche	5（1）	0	0
Sanofi	4（0）	3（0）	0
計	22（1）	16（5）	22（5）

出所）EvaluatePharma

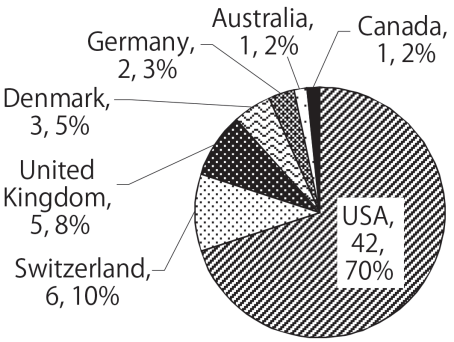
表７　海外大手企業の新モダリティ毎NME数

	核酸医薬	遺伝子治療	細胞治療
ベンチャー、アカデミアを起源とする開発品の割合	95%（21/22）	69%（11/16）	77%（17/22）

出所）EvaluatePharma

7）EvaluatePharmaのデータより、Pfizer、Novartis、Roche、Merck & Co、Johnson & Johnson、Sanofi、GlaxoSmithKline、AbbVie、Gilead Sciences、Amgenの10社を対象とした。

図４　新モダリティ群 NME のオリジン企業国籍（海外大手企業）



出所：EvaluatePharma

まとめと今後の課題

本調査では、新しいモダリティとして、核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療を取り上げた。従来技術群を含めた NME の開発状況から、グローバルの医薬品開発がバイオおよび新モダリティにシフトしている状況が窺えた。モダリティ毎に関連企業数を比較すると、アメリカ企業がバイオ・新モダリティを牽引しており、日本企業はバイオ医薬品のみならず新モダリティ（核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療）への参入にも遅れをとっていることを示す結果であった。

日本企業が開発・販売している新モダリティの NME を分析したところ、それらの多くがアカデミアやベンチャーをオリジンとしており、また半数は製薬企業のカテゴリーに属さないベンチャーなどが単独で開発・販売していた。新モダリティの NME について起源企業の国籍を調査したところ、日本企業が開発・販売している NME では約半数が日本企業を起源とする一方、海外大手企業の場合ではアメリカと EU 中心で日本企業を起源とする NME は見られなかった。このように製薬企業とバイオベンチャーとの関係に地理的な近接性が示唆された点は、日米欧それぞれの主要製薬企業10社を調査した高鳥らの報告[8)]と一致している。

日本製薬企業が国内外で生み出された新しい科学的知見や新規技術を創薬や実用化に結びつけるためには、海外ベンチャーへのアクセスを増やすことに加え、地理的な近接性を活かした国内アカデミア・ベンチャーとのアライアンスが重要と思われる。後者に関しては、近年創薬エコシステムの取り組みが国内各地で進められており、今後の動向・成果に注目したい。

今回の調査では取り上げなかったが、その他の新規モダリティとして、二重特異性抗体、ペプチド医薬などが挙げられる。今後これらのモダリティも含めより詳細な分析を積み重ねていく予定である。

8）医薬産業政策研究所.「製薬企業とバイオベンチャーとのアライアンス －日米欧製薬企業の比較分析－」リサーチペーパー・シリーズ　No.48（2009年11月）

【補足】

近年、医薬品業界でモダリティという用語が用いられるようになった。

モダリティという用語や創薬基盤技術の分類に関して学術的あるいは規制上の明確な定義はないが、医療機器の分野では、医療機器の分類や様式、とりわけCTやMRIなどに代表される医療画像の撮影手段を分類する表現として1980年代頃より使用されていることが確認できた。医薬品に関しては、2007年頃より特定の疾患（抗血栓療法や腫瘍治療など）において、医薬品や医療機器など複数の治療手段を指す意味で使用されている例が確認できたが、本稿で取り上げた創薬基盤技術の分類を指す表現としては2013年頃からである。従来の低分子医薬や抗体医薬、組み換えタンパクやワクチンに加え、科学技術の進展により、様々な創薬手法を用いた医薬品の実用化が進められていることから、これらを表現する用語として“モダリティ”が使われるようになったのも自然の流れであろう。

医薬品や創薬手法のモダリティ分類は、目的や状況に応じて使い分けられているのが実態であるが、従来の低分子医薬、タンパク、抗体医薬などに加え、新規モダリティ分類として、修飾抗体（二重特異性抗体、抗体薬物複合体）、ペプチド医薬、中分子医薬、核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療、再生治療等が用いられる。また、カテゴリーごとにさらに細分化される場合や、ペプチド医薬と中分子、遺伝子治療と細胞治療、細胞治療と再生治療など、捉え方によって重複するモダリティもある。モダリティ分類の一例を下表にまとめる。

表　カテゴリー分類の例

<table>
<tr><th>モダリティ</th><th colspan="3">概要</th></tr>
<tr><td>低分子
ワクチン
タンパク製剤</td><td colspan="3">従来の取り扱いに準じる。ワクチンおよびタンパク製剤（ペプチド含）については、人工合成とバイオ技術を利用したものがある。</td></tr>
<tr><td>抗体医薬</td><td colspan="3">モノクローナル抗体、二重特異性抗体、薬物抗体複合体（ADC）が含まれる。</td></tr>
<tr><td>ペプチド医薬</td><td>新規のモダリティとしては、従来のペプチド医薬（ホルモンなど）と特殊環状ペプチドとを区別して用いられる場合がある。</td><td rowspan="2">低分子薬ではアプローチ困難なPPI阻害などをターゲットにできる。投与経路や薬物動態、製造コストなど高分子薬に対する優位性を期待。</td><td></td></tr>
<tr><td>中分子医薬</td><td>分子量が500～3,500周辺の化合物全般を指す。ペプチド医薬も中分子に包含される意味合いで使用される。</td><td></td></tr>
<tr><td>核酸医薬</td><td colspan="3">核酸が直鎖状に結合（数個～百個程度）したオリゴ核酸（オリゴヌクレオチド）を薬効の主体として含む医薬品であり、蛋白質の発現を介さずに核酸が直接標的に作用するもの。アンチセンス、RNAi、siRNA、miRNA、デコイ、アプタマーを含む。</td></tr>
<tr><td>遺伝子治療</td><td colspan="2">主にウイルスベクターを使用して特定の遺伝子発現を制御するもの。</td><td rowspan="3">薬機法上の再生医療等製品に該当。</td></tr>
<tr><td>細胞治療</td><td>ヒトまたは動物の細胞に培養や加工を加え、疾病の治療または予防に用いるもの。主に細胞単位で機能を発揮する。
例）CAR-T、樹状細胞ワクチン、多能性幹細胞、間葉系幹細胞等。</td><td>より広義の再生治療（細胞治療を再生医療に含める場合）。</td></tr>
<tr><td>再生治療</td><td>欠損・損傷・機能低下した組織や臓器を、患者の体外で培養した細胞や組織を用いて修復再生し、機能を補完するもの。</td><td></td></tr>
</table>

各種公開資料を参考に筆者作成。

医薬品の研究開発におけるAIスタートアップの動向

医薬産業政策研究所　主任研究員　佐々木隆之

近年、創薬ターゲットの探索、化合物構造の最適化、前臨床試験の最適化から治験参加者のリクルートに至るまで、医薬品の研究開発におけるAIは広範な浸透をみせている[1)]。実際に、日本製薬工業協会（製薬協）加盟企業71社のうち30社について、活用に向けた取組みの情報が確認されているほか、LINC（ライフサイエンスインテリジェンス　コンソーシアム）には101機関から500名以上が参画し、計30のプロジェクトでライフサイエンス系AIの開発が進められている[2)]。

政府も医薬品の研究開発におけるAIの利活用を推進している。国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が「創薬支援インフォマティクスシステムの構築」を平成27年度から５か年計画で推進しているほか、官民研究開発投資拡大プログラム（PRISM）において「新薬創出を加速する人工知能の開発」が本年より新たにスタートした。

一方、AIの技術的進化はすさまじく、日進月歩どころか「秒進分歩」とまで言われている状況にある[3)]。例えば機械学習の主流となりつつある深層学習において、数年前までは「学習に供する十分量の教師データがない」「データの形式が限られる」などが課題とされていたが、転移学習等の新たなアルゴリズムの登場、３次元構造やグラフ構造の適用、非構造化データを構造化できるAIの開発など、既に多様な解決手段が普及しつつある。

このように技術進化の急速なAIを活用していくためには、グローバルなAI開発トレンドをキャッチアップし、どのような課題が取り組まれているかを把握したうえで戦略を立てることが重要となる。本稿では、医薬品の研究開発に係るAIの動向を検討するに当たって、グローバルな視点でスタートアップ系ベンダーを抽出し、拠点国別、設立年別、データソース別、モダリティ別、対象疾患別に分類を試み、傾向を考察する。また、新たに出現したアルゴリズムのうち、今後普及が見込まれるものを取り上げ、AIの利活用を進めるうえでの影響を考察する。

１．AIスタートアップの動向

AIは、大まかには「知的な機械、特に、知的なコンピュータプログラムを作る科学と技術」と説明されているものの、その定義は研究者によって異なっている状況にある[4)]。本稿におけるAIは、実際に医薬品産業で使われている計算アルゴリズムの現状を踏まえ、機械学習を対象とした。

AIスタートアップは、世界各地で開催されている人工知能系学会[5)]やファーマAI系展示会への

１）医薬産業政策研究所.「製薬協加盟企業を中心としたAI利活用の動向」政策研ニュース　No.54（2018年７月）
２）LINC HP（https://rc.riken.jp/life-intelligence-consortium/）より、2018年10月２日閲覧
３）「人工知能」Vol.33、No.４（2018）
４）総務省｜平成28年版　情報通信白書
５）International Joint Conferences on Artificial Intelligence、Neural Information Processing Systems、The Japanese Society for Artificial Intelligence、International Conference on Machine Learning

出展企業[6]、新興企業調査会社の発出しているレポート[7]より抽出した。なお、大手ベンダーは提供しているアルゴリズムが多岐にわたるため分類上の意義が薄いこと、アルゴリズムだけでなく、例えばクラウドやサプライチェーン、デジタル機器等を提供した複合的なビジネススタイルを採っていることから、本稿では除外し、スタートアップを中心に調査した。解析の対象とした企業(109社）の一覧は末尾の別表１を参照いただきたい。

(1)　AI スタートアップの設立年

はじめに、AI ベンダーを設立年毎に分類した。結果を図１に示す。2000年代に設立されている企業も少数存在したが、2011年以降に設立が急増していた。CPU よりも並列計算の得意な GPU（Graphics Processing Unit）の普及やコンピュータのハード性能の向上などにより、深層学習が普及する基盤が出来、起業環境が整ったことが要因と推察する。

(2)　AI スタートアップの拠点国

次に拠点国（本社所在地）による分類を行った。結果を図２に示す。109社の対象企業のうち､62社（57%）を米国企業が占めた。次いで英国（17社、16%)、カナダ（12社､11%）と続き、日本はフランスと並び国別第４位であったが、社数はわずか４社と米国の15分の１、全体の４％を占めるに過ぎない結果となった。

グローバル化の進展した時代にあっても、エコシステムの構築において、地理的要素は無視できるものではない。我が国においても医薬品の研究開発にフォーカスした AI スタートアップが創出される環境が整うことを期待したい。

なお、中国に本社を置くスタートアップは、今回調査した国際学会や展示会への出展は確認されなかったが、中国で設立された企業として Xtalpi 社が確認されているほか、例えば AccutarBio 社は米国と中国の２か国にオフィスを構えている。中国では AI の開発や医療への応用、バイオを中心とした創薬は活発であり、今後研究開発向けAI スタートアップの勃興が予想される。

(3)　データソース

さらに、AIに教師データとして学習させるデータソースの視点から企業を分類した。結果を表１および図３に示す。

まずバリューチェーン別にみた場合､創薬では、化合物データだけでなく omics データをはじめとした生体データを活用している企業が多く見受けられた。また、文献（科学雑誌、特許、学術デー

図１　AI スタートアップの設立年

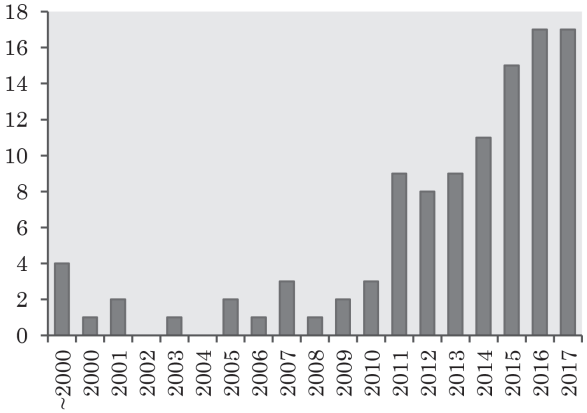
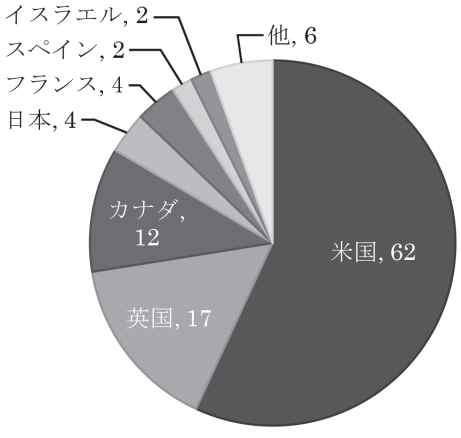


図２　AI スタートアップの拠点国



他：ドイツ、オランダ、韓国、ブルガリア、シンガポール、スウェーデン各１社

6）AI Pharma Innovation、Pharma AI&IoT、AI Health & Pharma Summit、AI in Pharma Summit、AI Innovation for Pharma & Bio Summit、AI for Drug Discovery、AI Transforming Pharma R&D
7）CBINSIGHTS

タベース等）や、電子カルテなど臨床データを活用する企業も一定数存在していた。

年別に分類した場合にも同様に、近年はomicsデータ、生体データを活用している企業の増加が目立つ結果となっており、医薬品研究開発に係るAIスタートアップの多くがバイオデータに注目していることがわかる。

さらに国別に解析した結果、米国はomics/生体データを活用している企業が多く、英国企業は文献データを、カナダ企業は化合物データを採用している傾向にあった。対照的に我が国の企業は、調査した限りはすべて化合物の構造データを対象としていた。医薬品研究開発におけるAI利活用の場は広範である。我が国においても、化合物構造の最適化だけでなく、例えばターゲット探索や臨床試験の精度向上など、より生体に近いデータを活かしたAIスタートアップの勃興が期待されるとともに、起業を促すためには生体データをスムーズに確保できる仕組みの整備が必要である。

データソースの幅に関しては、複数のデータソース（例えばomicsデータ＋電子カルテ、文献情報＋化合物データ）からなるソリューションを提供している企業が、データソース情報のある企業80社のうち18社存在していた。また、109社中20社が、データの統合そのものをキーテクノロジーとして設定していた。データソースが拡大するなか、データを統合解析することに対するニーズが高まり、複数のデータ提供者と製薬企業を接続する場としてAIスタートアップが存在する、という構図が出現していることが見て取れる。

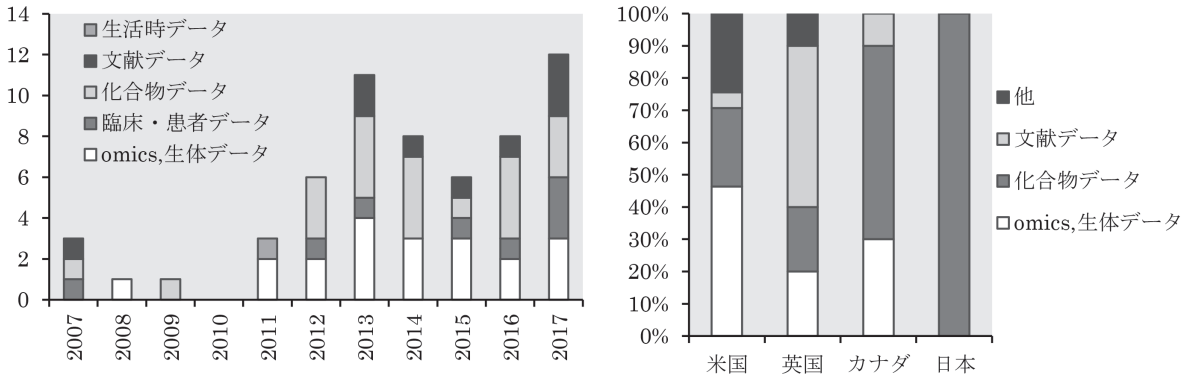
目標創製物のモダリティが公開されていたのは延べ23件であった。分類結果を図４に示す。低分子が最も多かったものの、その他のモダリティを合計すると14件となり、低分子（９件）を上回っていた。広範なモダリティの医薬品の創製にAIが積極的に活用されていることが伺える。また、目標創製物の適応疾患への言及は、延べ74件確認された。分類結果を図５に示す。がんが最も多く、ついで精神神経系疾患、希少疾病の順となっており、幅広い疾患に対しAIを活用した研究開発が

表１　AIの学習に使用するデータソースに関する分類結果（バリューチェーン別）

	omics/生体データ	臨床・患者データ	文献データ	生活データ	化合物データ
創薬	28	10	11	2	27
（うちDR*）	4	2	0	0	1
臨床試験	6	11	6	4	1

＊DR：ドラッグリポジショニング

図３　創薬においてAIの学習に使用するデータソースに関する分類結果
左：年代別　右：本社所在地別



※設立時からデータソースが変化している可能性を考慮し、2006年以前に設立された企業は対象外とした

図４　目標創製物のモダリティ

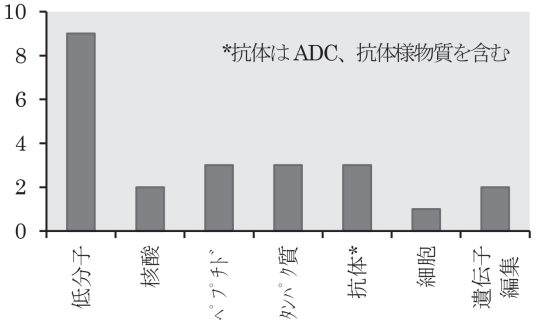
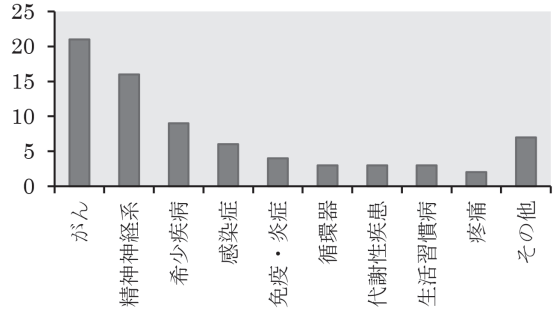


図５　目標創製物の適応疾患



試みられていることがわかる。

２．今後普及が見込まれるアルゴリズム

これまで見てきたとおり、医薬品の研究開発に関わるAIベンダーは年を追って急増しており、特に海外では、文献や化合物の情報にとどまらず生体分子情報をも取り込み、複数のデータソースからアルゴリズムを生成する企業が出現している。一方、今後 AI の更なる活用に踏み込んでいくためには、普及が予想されるアルゴリズムの特徴を把握し、成果を生み出すスピードや、データに関して解決しておくべき課題のイメージをつかんでおくことが重要である。

ここでは､近年注目されている計算手法のうち、実際に医薬品産業に応用されつつある手法であり、かつ医薬品研究開発用 AI の課題である「大量の教師データを準備するのが困難であること」「創薬では分類や判定だけでなく分子の創出が求められていること」を解決しうるものとして、転移学習と敵対的生成ネットワーク（GAN）を紹介する。

⑴　転移学習

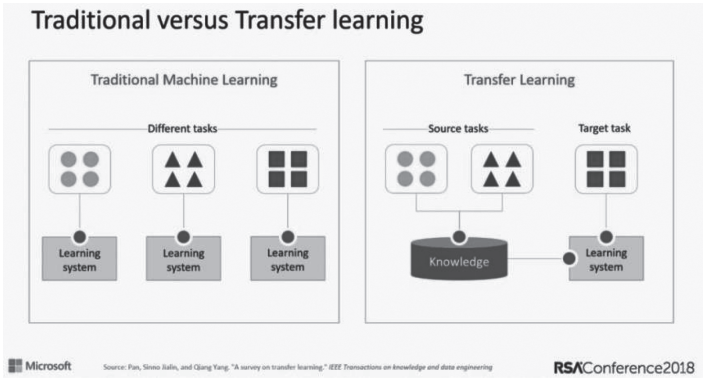
転移学習（transfer learning）は、非目的領域において多数のデータをまず教師データとして学習させ、次に少数の目的領域の教師データにより再学習させることにより、目的領域での教師データの数を抑えつつ、精度の高いアルゴリズムを構築する機械学習法である（図６）。

従来の機械学習では、特徴量抽出のため、数万点の教師データ画像が必要であることも珍しくなかったが、特に医療の現場では、十分な患者数を確保出来ない（十分な病理画像を準備できない）、アノテーション作業量が膨大になるなどの理由により、教師データの準備が実質的に困難となる課題が指摘されていた。このような背景から、メディカル分野における転移学習の活用研究は活発化しており、PubMed の投稿論文数も急激に増加している（図７）。

転移学習用の学習済みモデルは既に公開されており、画像診断の分野では既に数百枚の画像を準備すれば目的分野におけるアルゴリズム構築が可能となっている。例えば産総研の星野らは、公開画像ライブラリImageNetの120万枚の一般画像を学習した画像認識用大規模 CNN[8]「Inception-v3ImageNet（Google社）」を活用し、ここに膀胱内視鏡画像（正常107枚、腫瘍143枚）を学習させることにより、診断と治療の質を高めうるアルゴリズムが構築可能であることを示した[9]。またGoogle は2018年、転移学習を応用した「AutoML Vision」を公開し、プログラミングの知識がなくとも、目的領域の画像数百枚を用意するだけで誰でも機械学習が実行できる環境を提供しはじめている[10]。

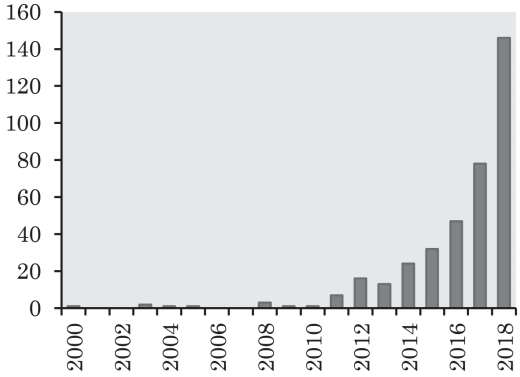
8）Convolutional Neural Network（畳み込みニューラルネットワーク）。
9）「転移学習による膀胱癌の内視鏡診断の客観的評価」星野勇太朗ほか、2018年度人工知能学会（2018年６月）
10）https://cloud.google.com/vision/automl/docs/release-notes　2018.10.12閲覧

図６　転移学習の概要



（RSACoference2018　Microsoft 社資料より引用）

図７　PubMed 投稿論文数



（2018.10.3「“transfer learning”」にて検索）

医薬品の研究開発の場においても、生体試料を大量に確保し、生体分子情報等からなる数百次元に及ぶデータを欠損や外れ値の少ない状態で収集することは現実的でなく、少数サンプルから如何に精度の高いアルゴリズムを構築できるかが工夫のしどころとなる。創薬における転移学習は急速に浸透しているが、転移学習はその効果の割にメカニズムが地味であること、および知的財産・技術保護の観点から、公開情報が僅少であると考えられる。公開情報が蓄積され次第、調査を試みたい。

なお､転移学習には､他者がラベル付けしたデータを学習に用いるため、アルゴリズムの精度がそのラベル付け精度の影響を受けるという課題がある。使う側も、精度について注意したうえで活用していく姿勢が必要であろう。

(2)　敵対的生成ネットワーク（GAN）

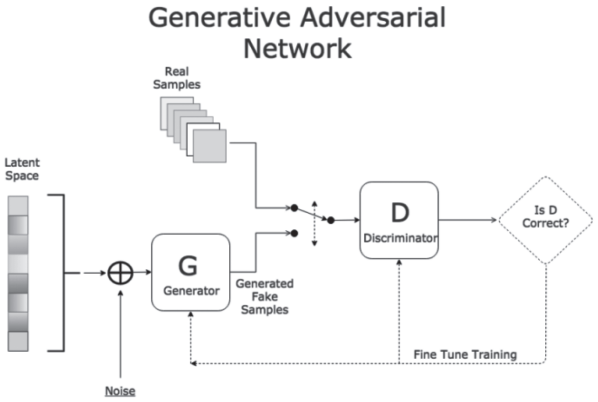
近年の深層学習は、大量のデータに基づく識別だけでなく、新たなデータを生成できるようになった。例えば人間が、実際に観察した何匹かの猫の姿を思い出しつつ、それを絵として起こすことが出来るように、深層学習もまた学習した画像やテキストから新たに絵や文章を起こすことが可能となっている。

この生成モデルの分野は技術的課題から精度が出ていなかったが、2014年に敵対的生成ネットワーク（GAN;Generative Adversarial Networks）という手法が登場したことにより、大きく精度が向上した。GAN は生成者（Generator）と判定者（Discriminator）が互いに競合することで学習を深める、教師なし学習の一法であり、当時大学院博士課程の学生であったIan Goodfellow 氏により提案されたアーキテクチャである（図８）。

新たな構造を高精度に提案できるという GAN の特徴は、既に創薬にも応用が始まっている。例えば GAN のパイオニアとして知られる Insilico Medicine社は2018年５月、GANと強化学習（RL; Reinforcement Learning）を組み合わせた新たな学習法の概念検証結果を報告している[11]。

11）*Mol. Pharmaceutics*, **2018**, *15*（10）, pp 4386-4397

図８　GAN（敵対的生成ネットワーク）の概念（KDnuggets より引用）



まとめ

これまでみてきたように、AIに使用されるデータは化合物データや文献データからomicsデータにまで広がりを見せており、複合データやデータ統合そのものを生業とするベンダーも出現している。加えて、転移学習による教師データ量の削減、GANによる生成モデルの精度向上など、従来指摘されてきた課題が瞬く間に克服され、機械学習の可能性は急速に拡大している。

医薬品産業に目を転じても、システムバイオロジーの観点からの疾病理解が進展し、日常行動データがウェアラブルデバイスやモニタリングセンサーで取得される世の中にあって、その広範なデータをどのように取得し、統合し、解析し、価値に結びつけるかは、重要な課題である。特に、少数の先駆者によって技術が革新され、急速に地殻変動が起きるAIの世界との連携・協業・融合を成功させるためには、ネットワーク形成、人材獲得、計算リソースの確保、業務フローの確立、知的財産の捉え方、社会実装といったあらゆる場面で『製薬業界とは異なった時間感覚』が必要となる。AIの更なる利活用を進めていくためには、これらの観点から業界間に横たわる差を分析し、やるべきことを定め、解決に向けたアクションを実行していく必要があると言えるであろう。

別表１　本稿で対象としたAIスタートアップ一覧（計109社）

企業名	本社所在国	設立年	企業名	本社所在国	設立年	企業名	本社所在国	設立年
AccutarBio	米	2016	Eularis	米	2003	Path AI	米	2016
Acurastem	米	2016	Euretos	蘭	2012	PatSnap	英	2007
AiCure	米	2009	exawizards	日	2016	Pepticom	イスラエル	2011
Antidote	英	2010	Exscientia	英	2012	Peptone	英	2016
Arbor Biotechnologies	米	2016	FDNA	米	2011	Pharnext	仏	2007
Athelas	米	2016	Globavir Biosciences	米	2011	Phenomic AI	加	2017
ATOM	米	2017	GNS Healthcare	米	2000	Plex Research	米	2017
Atomwise	米	2012	GTN LTD	英	2017	Preferred Networks	日	2014
Bactevo（Nanna Therapeutics）	英	2012	Healx	英	2014	ProteinQure	加	2017
BenchSci	加	2015	Helix AI	米	2017	Psychogenics	米	1999
Benevolent AI	英	2013	Human Longevity Inc.	米	2013	Qrativ	米	2017
BERG Health	米	2006	Iktos	仏	2016	Quantitative Medicine	米	2013
Berkeley Lights	米	2011	Imagia	加	2015	Recursion Pharmaceuticals	米	2013
BioAge Labs	米	2015	Inato	仏	2016	Researchably	米	2016
Biorelate	英	2014	Innoplexus	独	2011	Resonant Therapeutics	米	2015
BioSymetrics	米	2015	Insilico Medicine	米	2014	Reveal Biosciences	米	2012
Biovista	米	2005	Insitro	米	2018	Reverie Labs	米	2017
BioXcel	米	2005	Intellegens Limited	英	2017	Revive Med	米	2017
BullFrog AI	米	2017	Interprotein	日	2001	SciNote	米	2015
Cambridge Cancer Genomics	英	2016	InVivo AI	加	2017	Sensyne Health	英	2018
Causaly	英	2017	Iris.ai	スウェーデン	2015	Sirenas	米	2011
Celsius Therapeutics	米	2017	Lantern Pharma	米	2013	Sparrho	英	2013
Cloud Pharmaceuticals	米	2009	Medidata Solutions	米	1999	Spring Discovery	米	2017
Cotinga pharmaceuticals	加	1999	Mendel ai	米	2016	Standigm	韓	2015
Cyclica	加	2013	Meta	加	2010	Structura Biotechnology	加	2016
CYTLIMIC	日	2016	Micar21	ブルガリア	2016	Synthace	英	2011
CytoReason	イスラエル	2016	Mind the Byte	西	2011	TeselaGen	米	2011
Datavant	米	2017	Molecular Match	米	2013	ThoughtSpot	米	2012
Deep 6 AI	米	2015	Molomics	西	2015	Transcriptic	米	2012
deep genomics	加	2014	nference	米	2013	Trials.ai	米	2015
Desktop Genetics	米	2012	Novoheart	加	2014	twoXAR	米	2014
Eagle genomics	英	2008	nQ Medical	米	2016	Verge Genomics	米	2013
Elemental Machines	米	2014	Numedii	米	2008	Virvio	米	2015
Emerald Cloud Lab	米	2010	Numerate	米	2007	Vyasa Analytics	米	2016
Engine Biosciences	シンガポール	2015	Nuritas	仏	2014	WinterLight Labs	加	2015
Envisagenics	米	2014	Owkin	米	2016	XtalPi	米	2014
e-therapeutic	英	2001						

医薬品製造業の特許生産性

医薬産業政策研究所　主任研究員　佐藤一平

はじめに

製造業、特に研究開発投資を行っている企業にとって、特許は自社の製品を保護するために重要な役割を有する。

今回は、文部科学省 科学技術･学術政策研究所（以下、NISTEP）が行った「民間企業の研究活動に関する調査報告」から、医薬品製造業の特許生産性のデータを紹介し、また、各業種の主要企業に絞り込んだ分析と比較した結果を報告する。

この調査報告は、1968年度より毎年実施している政府統計調査であり、研究開発を行っている資本金１億円以上の企業を対象に、研究開発投資の動向、研究開発者の雇用状況、研究開発を通じたイノベーション創出状況、他組織との連携状況などの民間企業の研究開発活動に関する実態を把握する調査である[1)]。基本的に対象企業へのアンケート調査の回答を集計したデータである。

医薬品製造業[2)]の特許生産性

民間企業の研究活動に関する調査報告に報告されている業種別の国内特許出願件数を表１に示す。医薬品製造業は平均値で18.7件、中央値９件であり、他業種と比較して国内特許出願数が少ないことが分かる。

表１　業種別　国内特許出願件数

	2016年度		
	国内特許出願		
製造業名	N	平均値	中央値
医薬品製造業	41	18.7	9
総合化学工業	83	82.6	8
ゴム製品製造業	20	92	11.5
鉄鋼業	41	61.1	3
非鉄金属製造業	19	109.1	5
金属製品製造業	48	27.1	6
生産用機械製造業	98	43.8	9
電子部品・デバイス・電子回路製造業	36	117.6	30.5
電子応用・電気計測機器製造業	28	22.1	7
その他の電気機械器具製造業	62	202.4	21
情報通信機械器具製造業	34	403.7	15.5
自動車・同付属品製造業	63	228.1	10

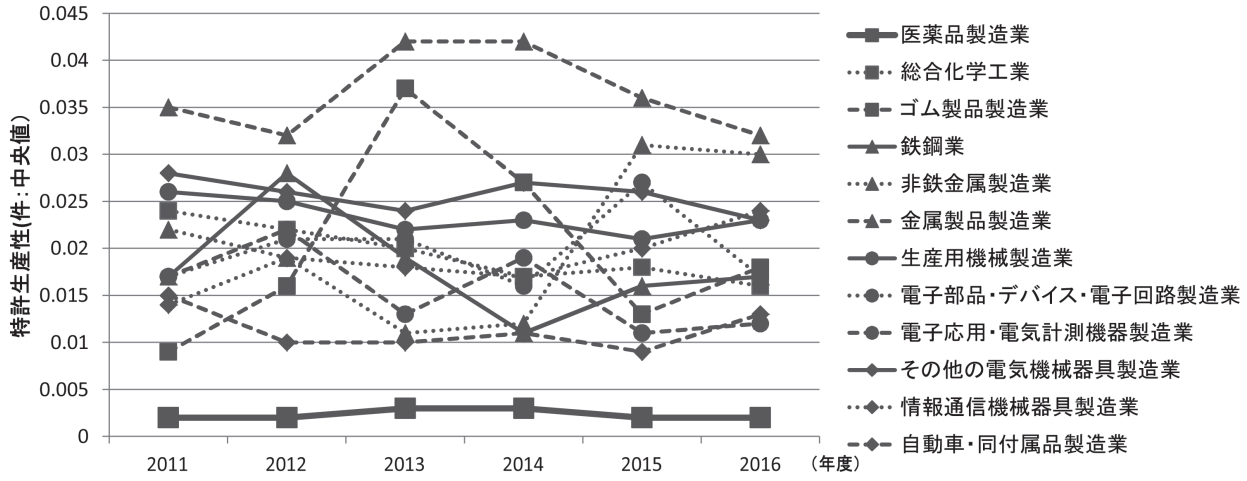
出所）文部科学省 科学技術・学術政策研究所、NISTEP REPORT、No.177「民間企業の研究活動に関する調査報告2017」

1）NISTEP の HP：http://www.nistep.go.jp/　Accessed on 10th Oct.
2）医薬品製造業には、新薬開発型企業の他、ジェネリック医薬品企業等も含まれるが、アンケート調査の都合上、企業名、企業業態は公開されていない。

次いで、同じく報告書内の業種別社内研究開発費100万円当たりの国内特許出願数（＝特許生産性）について2011～2016年度の年次推移をまとめた（図１）。NISTEPの報告書では各年毎に集計企業や企業数が異なるため、詳細に年次推移について論じることは難しいが、業種間での大まかな傾向を見ることは可能である。

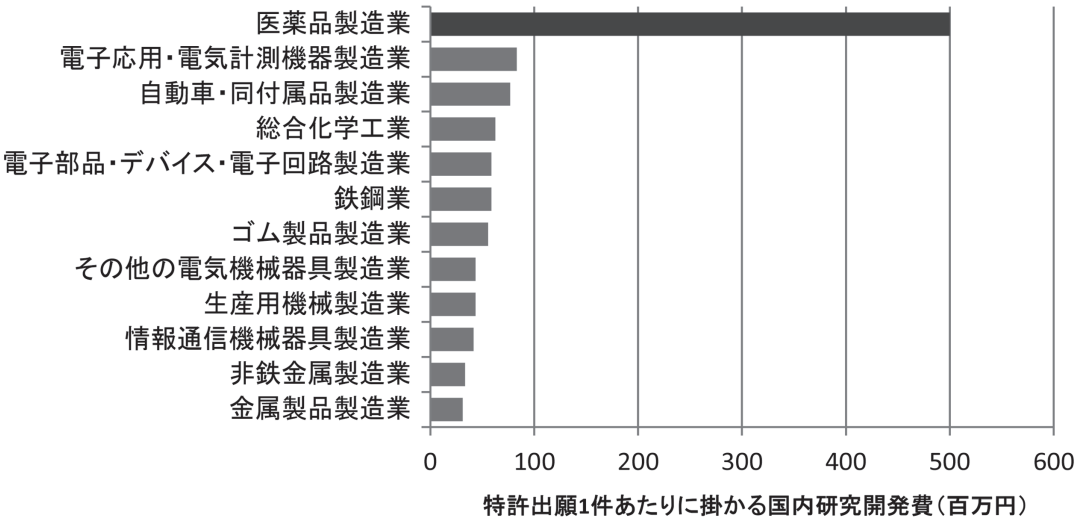
図１の医薬品製造業を見ると、グラフの下部を推移している。これは他業種と比較して特許生産性が低いことになるが、言い換えると、他業種と比較して国内特許出願１件あたりに掛かる国内研究開発費が大きいことを意味する。図２には2016年度における特許生産性の逆数、つまり、国内特許出願１件あたりに掛かる国内研究開発費を業種別でまとめた。医薬品製造業は他業種と比較して一件の特許出願を行うために、５倍以上の研究開発費を投じていることを示している。

図１　業種別　社内研究開発費100万円あたりの国内特許出願件数（特許生産性：件）



注）社内研究開発費１万円以上の企業のうち、国内特許出願件数に回答した企業のみを集計対象とした。
出所）文部科学省 科学技術・学術政策研究所「民間企業の研究活動に関する調査報告2012-2017」をもとに作成

図２　2016年度　業種別　特許出願１件あたりに掛かる国内研究開発費（百万円）



注）社内研究開発費１万円以上の企業のうち、国内特許出願件数に回答した企業のみを集計対象とした。
出所）文部科学省 科学技術・学術政策研究所、NISTEP REPORT、No.177「民間企業の研究活動に関する調査報告2017」をもとに作成

業種別主要企業の特許生産性の比較

NISTEP のデータにおける医薬品製造業には新薬開発型の企業のみならず、ジェネリック医薬品を主とする企業も含まれると考えられることから、各業種内の主要研究開発型企業について同様の調査を行い、他業種間で比較を行った。

調査対象企業は、医薬品製造業については日本製薬工業協会会長・副会長会社７社を選択した。自動車・同付属品、その他の電気機械器具、情報通信機械器具、および鉄鋼業の各業種については、NISTEPの企業名辞書（ver.2018.11）[3] を用い、資本金10億円以上、従業員数5,000人以上の内資系企業を選択し、加えて有価証券報告書から単体での研究開発費が得られた企業とした。自動車・同付属品製造業についてはその中から自動車を主とする企業を選択した（表２）。

特許出願数はデータベースとして Derwent Innovation を用いて各企業（グループ会社を除く）の国内特許出願数および国際特許出願数を調査した。調査期間については、出願日を調査したため、データの揃っていない2017年度は除き、2012から2016年度とし、調査対象企業の決算で報告された研究開発費が使用された年度に出願された特許数を取得した。また、企業ごとに研究開発費、特許出願数（国内特許＋国際特許）から、特許生産性、および特許出願１件あたりに掛かる研究開発費を集計し、業種ごとにその中央値を算出した。結果を図３、４に示す。

図３の特許生産性について、得られた数値の違いはあるものの傾向としては先述の NISTEP のデータとほぼ同様であり、主要企業で見た場合でも、医薬品製造業の特許生産性は他業種と比較して非常に低い。他の業種の特許生産性は多少の増減は見られるものの、概して医薬品製造業よりも高い。

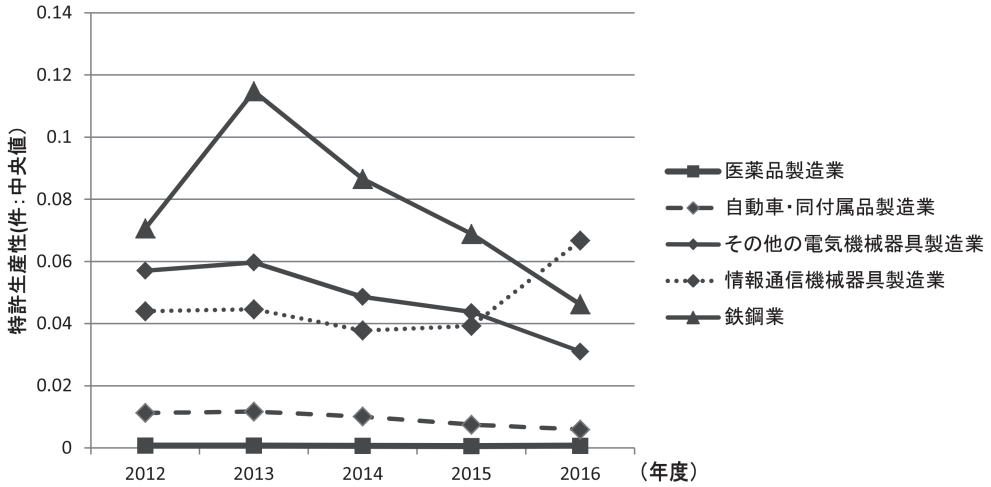
図４に示した2016年度の特許出願１件あたりに掛かる研究開発費についても同様で、他の業種と比較して一つの特許を出願するために必要な研究開発費は他業種と比較して５倍以上高いことが示された。図２と比較すると、その差はより顕著に表れている。

表２　業種別主要企業　調査対象企業

製造業種	主要企業
医薬品製造業	武田薬品工業 アステラス製薬 第一三共 エーザイ 大日本住友製薬 田辺三菱製薬 塩野義製薬
自動車・同付属品製造業	トヨタ自動車 本田技研工業 スズキ マツダ スバル 三菱自動車
その他の電気機械器具製造業	日立製作所 東芝 三菱電機 富士電機
情報通信機械器具製造業	ソニー 富士通 日本電気 セイコーエプソン シャープ
鉄鋼業	神戸製鋼 新日鐵住金 日立金属

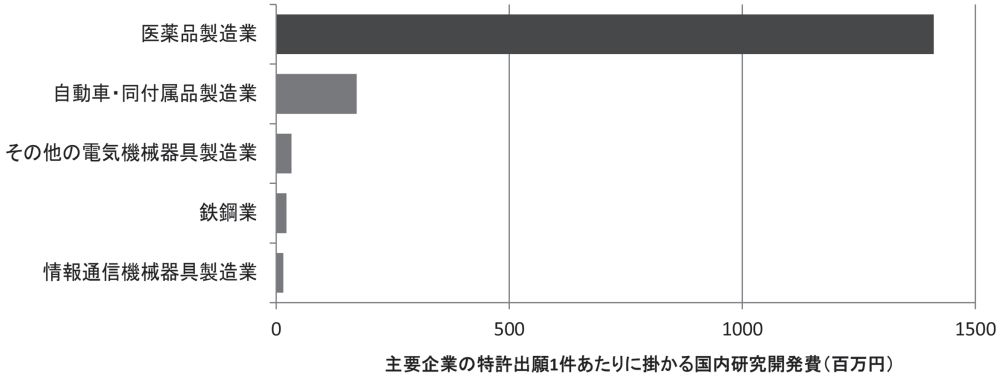
3）企業名辞書：http://www.nistep.go.jp/research/scisip/rd-and-innovation-on-industry　Accessed on 10th Oct.

図３　業種別主要企業の社内研究開発費100万円あたりの国内特許出願件数（特許生産性：件）



出所：各社有価証券報告書及びDerwent Innovationを用いて作成

図４　2016年度　業種別主要企業における、特許出願１件あたりに掛かる国内研究開発費（百万円）



出所：図３に同じ

まとめ

一般に自動車や家電といった製品は非常に多くの部品から製造されており、一部品あたりに関連する特許も多数存在する。従って、一製品に関わる特許数は多い。一方、医薬品の場合は、製品の基本特許は多くの場合ひとつの物質特許（もしくは用途特許）である[4)]。製品の保護やライフサイクルマネジメントの観点から製剤特許、製法特許、結晶型特許といった周辺特許が出願されることもあるが、ひとつの製品（医薬品）に関わる特許は自動車や家電といった製品の関連特許よりも少ない。

医薬品製造業にとってひとつの特許が与える利益への影響度は非常に大きく、そのひとつの特許に対して多額の研究開発投資を行っているという点が、医薬品製造業の特許に関する特徴の一つと言える。

今回紹介したNISTEPによる「民間企業の研究活動に関する調査報告」における特許生産性のデータ、および各業種の主要企業に絞り込んだ分析からは同様の結果が得られており、これらのデータは医薬品製造業の特許に関する特徴を非常によく表しているといえる。

4）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」リサーチペーパー・シリーズ　No.52（2012年03月）

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
－2017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[2－5]。今回、2017年の世界売上上位100品目の企業国籍の動向を調査した。

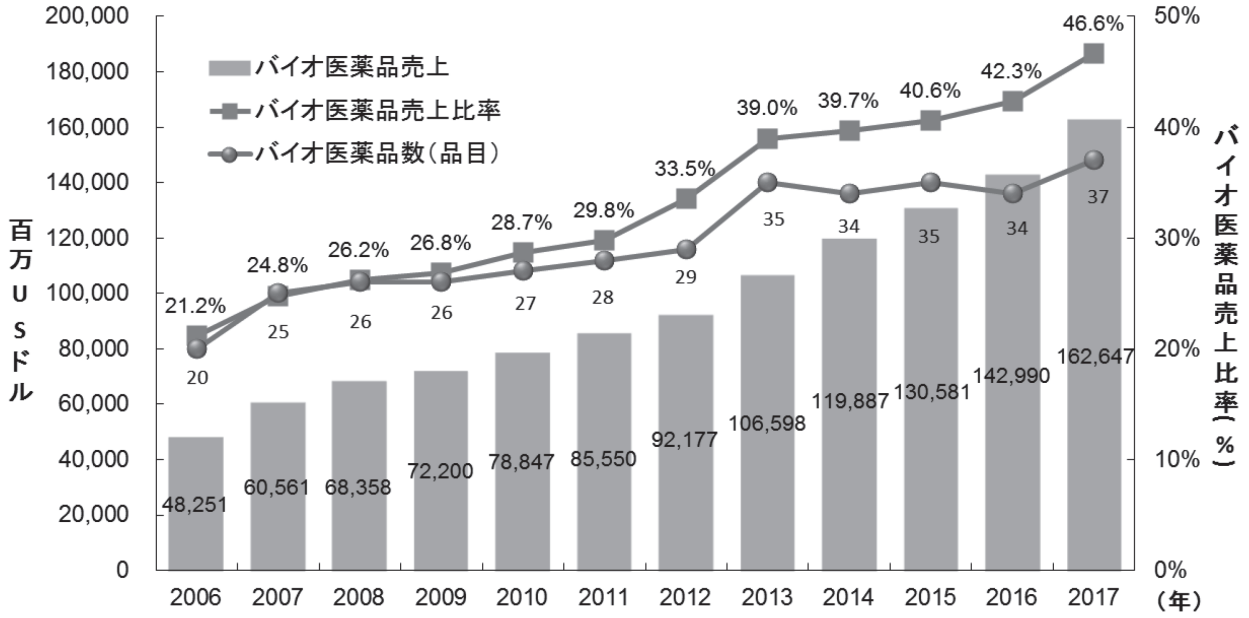
2017年売上上位100品目[6]の概要

IQVIA World Review Analyst 2018による2017年の医薬品市場は１兆143億ドルで、昨年から2.5％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、2016年から変化は見られない。また、今回の100位に該当する医薬品の年間売上は約14.7億ドルとなっており、2016年よりも売上は高く、年々上昇傾向にある。

2017年の上位品目は、2016年から15品目の入れ替えがあった。上位品目の薬効分類（ATC code Level １）をみると、2016年同様に抗悪性腫瘍薬・免疫調節薬が27品目で最も多かった。続いて消化器官用剤及び代謝性医薬品、中枢神経系薬、一般的全身用抗感染薬がそれぞれ17品目、15品目、10品目であった。ここで抗悪性腫瘍薬・免疫調節薬（ATC コード：L）は３品目増５品目減、中枢神経系薬（同:N）は５品目増２品目減であった。これは ATC コードＮ７Ａ（multiple sclerosis products）の新設に伴いATCコードLの４品目がATC コードＮに変更になったことに起因していた[7]。この ATC コード変更を考慮するとＬは３品目増１品目減、Ｎは１品目増２品目減であり、それほど入れ替えが起きていないことが分かる。一方で、全身用抗感染症薬（同：J）が３品目増７品目減、消化器官用剤及び代謝性医薬品（同：Ａ）は６品目増１品目減であり、2017年において入れ替えが激しい領域であったことが分かる。

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７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）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－2016年の動向－」政策研ニュースNo.52（2017年11月）
６）IQVIA World Review Analyst 2018掲載リストのうち、同一成分については一品目としてカウントし、また、診断薬を除いた上位100品目を対象とした。
７）EphMRA の HP：https://www.ephmra.org/classification/anatomical-classification/Accessed on Oct 3 2018
より詳細には次を参照のこと：https://www.ephmra.org/media/1470/atc-summary2017secc_final.pdf Accessed on Oct 3 2018
８）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。
PMDA　HP：https://www.pmda.go.jp/about-pmda/outline/0001.html, Accessed on Oct 3 2018
FDA　HP：https://www.fda.gov/default.htm, Accessed on Oct 3 2018

図１　医療用医薬品世界売上上位100品目に占めるバイオ医薬品の売上推移



出所：Copyright© 2018 IQVIA. World Review Analyst をもとに医薬産業政策研究所にて作成（無断転載禁止）

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63品目、バイオ医薬品が37品目となっており、2016年の調査（それぞれ66品目、34品目）よりもバイオ医薬品は３品目増加した。2016年からの低分子医薬品の品目の入れ替えは10品目増13品目減であり、バイオ医薬品の品目の入れ替えは５品目増２品目減であった[8)]。

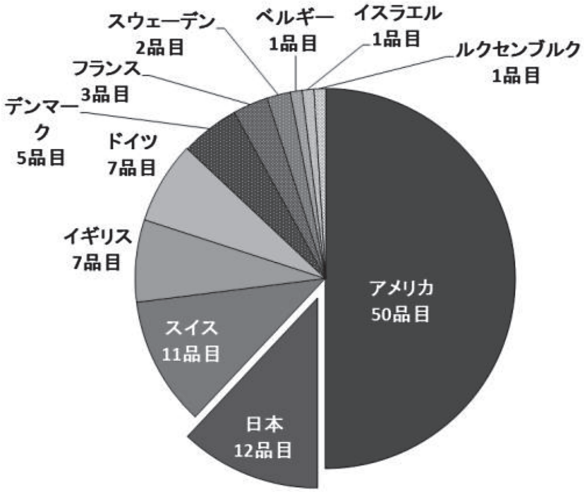
2017年の売上で見ると、上位品目の売上合計は3,486億ドルであったが、その内バイオ医薬品は37品目で1,626億ドル（46.6%）を占めており、年々増加していることが分かる（図１）。

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２）。

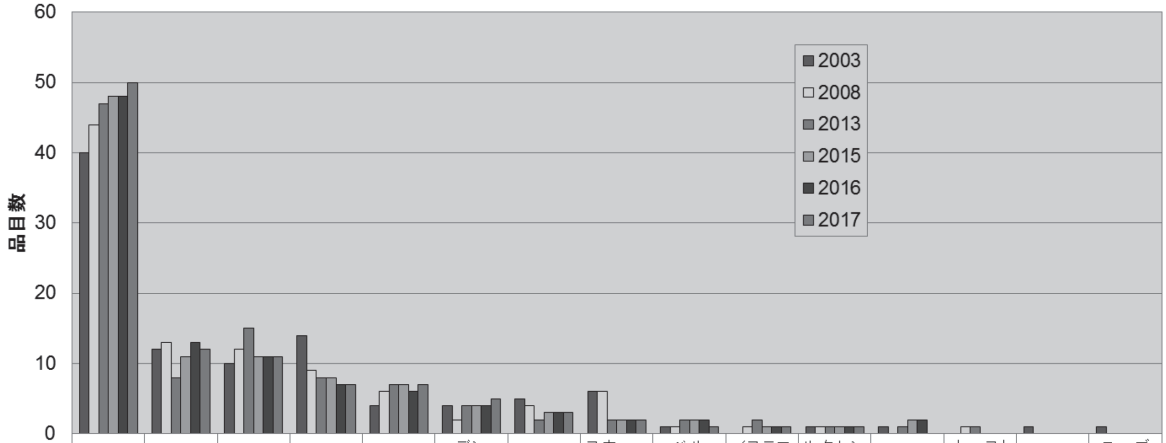
2016年の調査と比較すると、アメリカは品目数が増え、50品目で最も国籍別医薬品数が多かった。日本は１品目減って12品目となったが、単独で２番手と順位の変動はなかった。スイスは変わらず11品目で３番手であった。イギリスも同様に変わらず７品目だったが、ドイツが１品目増で７品目となりイギリスと順位で並んだ。以降品目の増減はあったものの、順位の変動はほとんどなかったが、イタリアの２品目が今回の上位品目から外れていた。

図２　医薬品創出企業の国籍別医薬品数



出所：Copyright©2018 IQVIA. World Review Analyst, IQVIA Pipeline & New Product Intelligence, Pharmaprojects, Evaluate Pharma, Integrityをもとに作成（無断転載禁止）

図３　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	スウェーデン	ベルギー	イスラエル	ルクセンブルク	イタリア	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	6	1	0	1	1	0	1	1
2008	44	13	12	9	6	2	4	6	1	1	1	0	1	0	0
2013	47	8	15	8	7	4	2	2	2	2	1	1	1	0	0
2015	48	11	11	8	7	4	3	2	2	1	1	2	0	0	0
2016	48	13	11	7	6	4	3	2	2	1	1	2	0	0	0
2017	50	12	11	7	7	5	3	2	1	1	1	0	0	0	0

出所：図２に同じ

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[5、9]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り、近年は日本とスイスが２番手を競っているという傾向が続いている。2017年はイタリア起源医薬品がランク外となったため、上位品目の創出国は11か国となり過去最少の国数となった。

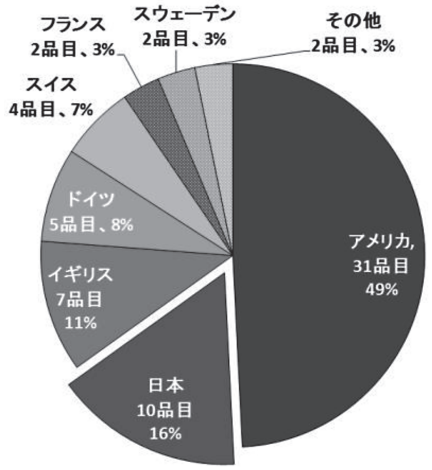
技術分類毎の国籍別医薬品数

先述の通り2017年の有効成分の技術分類では、低分子医薬品が63品目、バイオ医薬品が37品目となっている。その国籍別医薬品数を図４、５に示す。

日本起源医薬品12品目中10品目が低分子医薬品であり、バイオ医薬品は2016年同様２品目であった。また、イギリス起源医薬品も2016年同様に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７品目、低分子医薬品が４品目と、2016年よりもバイオ医薬品が増えており、また、デンマーク起源医薬品は今年上位品目に新たに加わった１品目含め、５品目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50品目中19品目がバイオ医薬品であった。

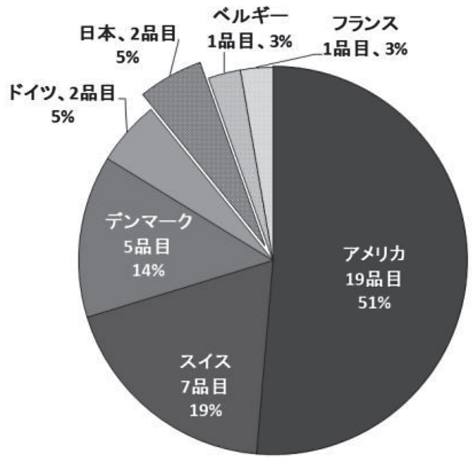
図４　医薬品創出企業の国籍別医薬品数
（低分子医薬品：63品目）



出所：図２に同じ

9）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）

図５　医薬品創出企業の国籍別医薬品数
（バイオ医薬品：37品目）



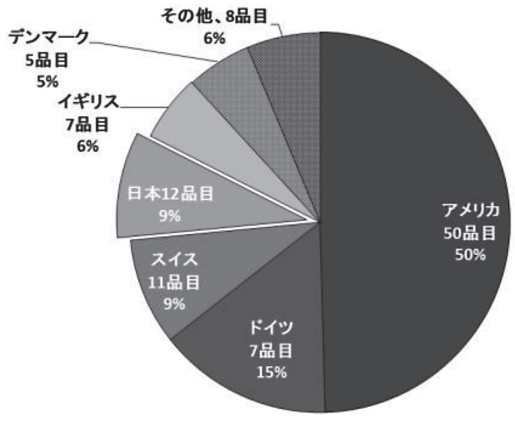
出所：図２に同じ

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６に示す。

上位品目の売上においてアメリカ起源医薬品が50品目で50％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、７品目で日本よりも多い15％の売上を占めている。ドイツ起源医薬品は売上上位10位内に３品目入っており、それらの影響が大きい。

図６　上位品目の世界売上に占める国籍別割合



注：％は上位品目の世界売上に占める割合
出所：図２に同じ

主販売企業の国籍別医薬品数

最後に主販売企業国籍別の品目数を図７に示した。ここで言う主販売企業国籍とは、IQVIA社のデータにおいて１製品を複数の企業が販売している場合、製品の販売額が最も多い企業の国籍とした。創出企業国籍と同様にアメリカが特に多く（50品目）、続いてスイス（13品目）の順である。３番手はイギリス（11品目）であり、日本は2016年から変わらず７品目で４番手あった。その他の国々についてみると、ドイツ、デンマーク、ベルギーが１品目増でそれぞれ６品目、５品目、２品目となった。一方フランスは１品目減、アイルランドが２品目減となり、それぞれ４品目、１品目となった。イスラエルは変わらず１品目であった。

主販売企業国籍を日本・アメリカ・欧州・その他の４地域に分け、主販売企業がどの国・地域起源の医薬品を販売しているかを調査した。起源の国籍も同様に４地域に分けた（図８）。

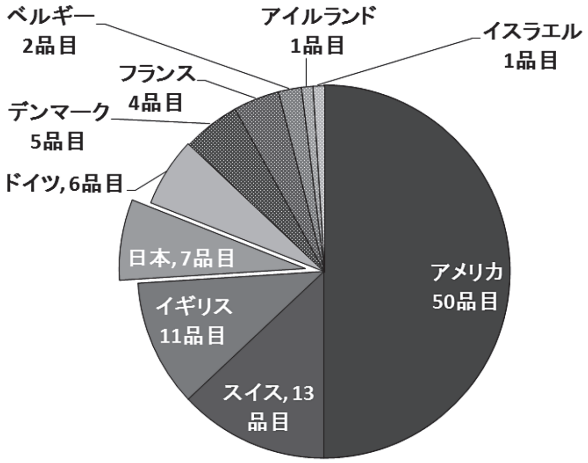
2017年で見ると、日本起源医薬品は12品目あったが日本国籍の主販売企業が販売する医薬品数は７品目と少ない。このうち５品目は自社創製品であるが、残り２品目はアメリカ起源であった（それぞれ製品の導入、または企業買収による獲得であった）。一方、日本起源医薬品の残りの７品目はアメリカ企業（２品目）や欧州企業（５品目）が主販売企業となっている。これまでの調査[2－5)]と同様に、依然として多くの日本起源医薬品が、海外での販売を海外企業に依存していることがわかる。

アメリカ国籍企業が主販売企業になっている品目に目を向けると50品目中42品目がアメリカ起源医薬品であり、残りの８品目は２品目が日本起源医薬品、６品目が欧州企業起源医薬品であった。また、欧州企業が主販売企業である42品目中、欧州起源医薬品は31品目であり、６品目がアメリカ起源、５品目が日本起源医薬品となっていた。その他地域国籍の企業は自社創製品の主販売企業であった。

2003、2008、2015年におけるデータ推移をみると、日本企業が主販売している品目の創出国について、年々アメリカ起源医薬品の割合が増えてい

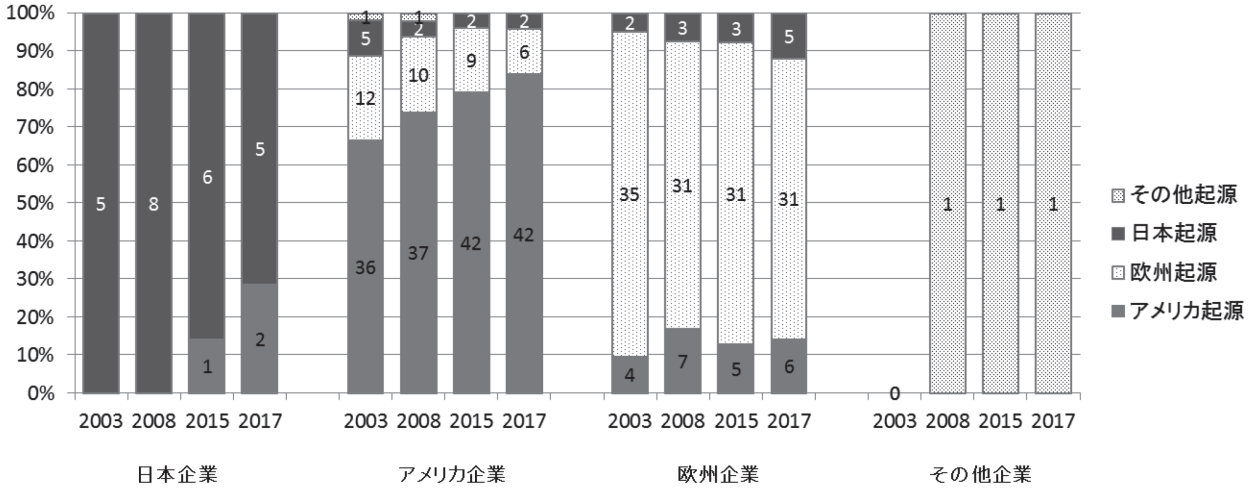
ることが分かる。同じく、アメリカ企業が主販売する医薬品はアメリカ起源医薬品の割合が増加している。欧州企業については、アメリカや日本起源医薬品が増加してきており、欧州起源医薬品の割合が減少している。同国・同地域内企業同士での導入や買収等の影響は考慮する必要があるものの、日欧企業による地域外起源医薬品の獲得が増加していると言える。アメリカ起源医薬品数そのものも増加しており、創薬の場でのアメリカの存在感は依然として大きい。

図７　主販売企業の国籍別医薬品数



出所：Copyright©2018 IQVIA. World Review Analyst 2018をもとに作成（無断転載禁止）

図８　主販売企業販売品目の地域別の創出国別医薬品数・割合の推移



出所：図２と同じ

革新的医薬品創出の担い手に関する調査
－世界売上上位医薬品の起源分析より－

医薬産業政策研究所　統括研究員　村上直人

人々の健康維持に欠かせない医薬品、特に医師の処方が必要な医療用医薬品の新製品（新薬）は、長期間にわたる研究開発プロセスを経て創製される。新薬開発を志向する製薬企業が加盟する業界団体、日本製薬工業協会では、新薬（低分子化合物）を１つ製品化するために要する化合物数の調査を行っており、2016年に行った最新の調査では、25,956化合物という結果であった。2003年は12,324化合物となっており[1)]、約15年間で新薬創出効率が２分の１に低下したことになる。一方、研究開発に必要な１社当たりの費用（年額）は、2003年（612億円）から2016年（1,301億円）の間に２倍に増加した[2)]。これらのデータは、新薬ビジネスが、近年特にハイリスクなものであることを端的に示している。

この期間に日本で承認された新有効成分含有新薬は438を数え[3)]、着実に医療の質の向上に貢献してきた。しかしその結果として、薬剤による治療満足度の充足度の高い疾患が増し、次世代の新薬に求められる製品特性のハードルが高まったことが新薬創出効率の低下に繋がった一因とみることができる。

こういった状況に対して、新薬の創出を志向する企業は、積極的に新たな創薬関連技術の開発・導入により打開を図ってきている。一例として、遺伝子組み換え技術、遺伝子解析技術、３次元構造解析技術や、抗体医薬、核酸医薬、細胞医薬といったモダリティーの多様化などが挙げられる。

これらの新技術は、利用可能となった当初から、新薬創出能力の強化を約束するものであったわけでは決してなく、長い期間にわたる試行錯誤を経て、その有用性が認められたものが創薬基盤技術として広く利用されるようになってきた。その過程の中で、評価の定まっていない段階で積極的に新技術に基づいた創薬にチャレンジし、試行錯誤の主役を担ってきた代表格が所謂バイオテック企業である。

高鳥らは、1997年から2007年までの11年間における世界売上上位100位までの医療用医薬品（ワクチンを含む）を対象に、それらの創出起源企業を調査し、その結果、製品ポートフォリオが充実するなど、製薬ビジネスの基盤が確立した製薬企業を起源とする医薬品が常に80％から90％を占める中で、2001年以降はそれ以外の企業（高鳥らは創薬ベンチャーと呼称しており、上述のバイオテック企業とおおむね同義である）を起源とする医薬品数の割合が年々増加し、その存在感が高まってきたことを報告している[4)]。

1）日本製薬工業協会、DATA BOOK 2018　http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/databook/2018/table.php?page=p46-1（参照：2018年10月５日）
2）大手10社平均、日本製薬工業協会 DATA BOOK 2018　http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/databook/2018/p39.pdf（参照：2018年10月５日）
3）日本製薬工業協会 DATA BOOK 2018　http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/databook/2018/table.php?page=p44（参照：2018年10月５日）
4）医薬産業政策研究所.「製薬企業とバイオベンチャーとのアライアンス　－日米欧製薬企業の比較分析－」リサーチペーパー・シリーズ　No.48（2009年11月）

今回、最近の動向を知る目的で、2003から2017年の期間中ほぼ５年ごとに、世界売上上位100位までの医療用医薬品（ワクチンを含む）を対象として、その創出起源企業の動向について調査した。

調査方法

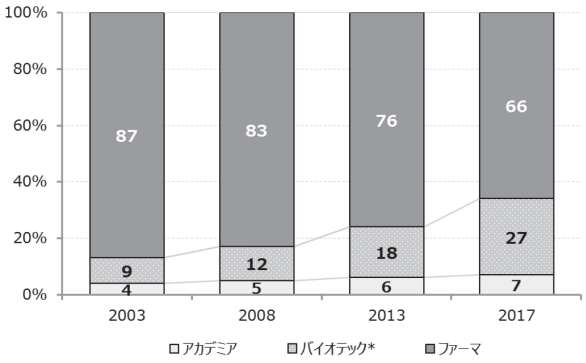
2003年、2008年、2013年および2017年の世界売上上位100医薬品の情報（製品名、売上金額、バイオ医薬品区分等）は IQVIA World Review Analyst（それぞれ、2004年、2009年、2014年および2018年版；IQVIA Inc.）より取得した。また、各対象医薬品の基本特許情報に関しては、医薬産業政策研究所で保有するデータを利用し、さらに一部の医薬品については新たな調査を加え、発明が行われた時点における医薬品創出企業を創出起源企業と認定した。

すべての創出起源企業は、EvaluatePharma（Evaluate Ltd.）の会社分類に基づいて、バイオテクノロジー企業（以下、バイオテック；新規医薬品を開発する会社で、多くの場合、新有効成分含有医薬品（NMEs/BLAs）として開発した製品を数品目販売している。）[5]とそれ以外（主に製薬ビジネスの基盤が確立している製薬企業、以下、ファーマ）に分類した（バイオテックとファーマ両方に分類される場合には、ファーマに分類した。例：Amgen）。なお、少数ではあるが大学、研究機関、あるいはこれらに所属する研究者が該当する場合があったため、これらはアカデミアとして分類した。対象医薬品と創出起源企業に関する諸情報も併せて EvaluatePhrma より入手した。

売上上位医薬品の創出起源企業の内訳と推移

図１に示すように、2003年ではファーマが創出した医薬品が全体の90％近い87製品を占め、バイオテックを起源とするものは、10％に満たなかったが、その後の５年ごとの推移をみると（2017年のみ前調査年より４年経過後）、年を経るにつれてバイオテックが創出した医薬品数が増加し、2017年では、売上上位100医薬品のうち27製品を占めるに至っている。なお、アカデミアを起源とする医薬品数は、各調査年で４～７製品と少ないものの、調査期間を通して微増基調にあった。2017年では、バイオテックとアカデミアを起源とする医薬品数合計の割合は、全体の３分の１を占めていた。

図１　世界売上上位100医薬品を創出した企業分類別製品数の推移



出所：Copyright© 2018 IQVIA. World Review Analyst, IQVIA Pipeline & New Product Intelligence, Pharmaprojects, Evaluate Pharma, Integrityをもとに作成（無断転載禁止）

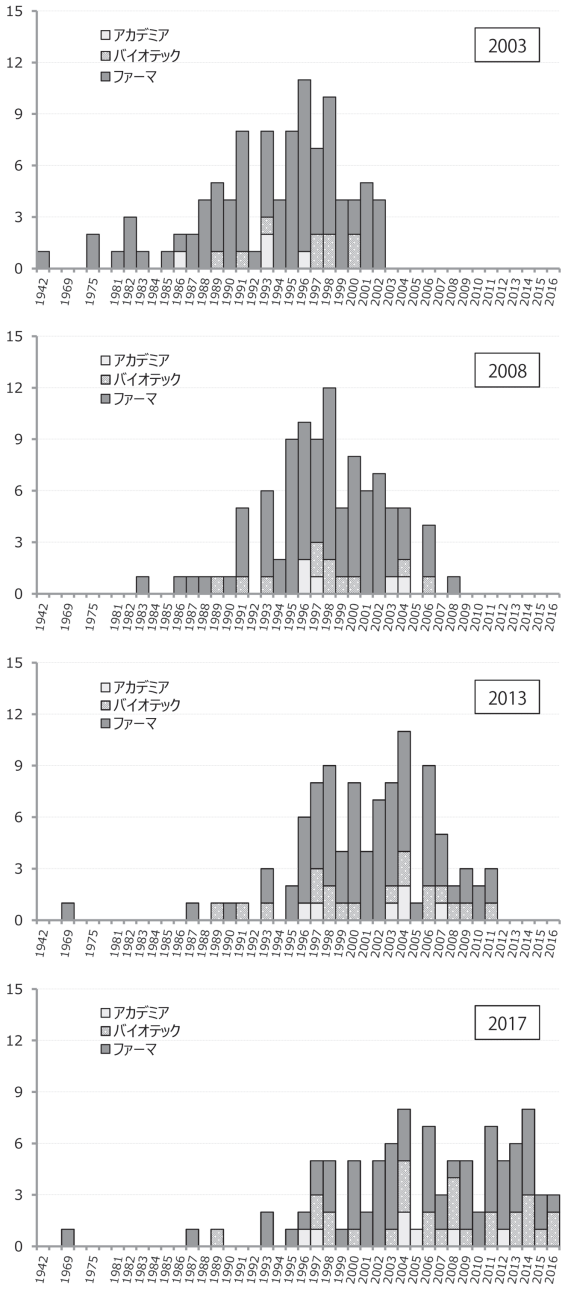
このように、新たな創薬基盤技術に基づく研究開発を志向するバイオテックが患者の新薬アクセス向上において重要な役割を果たしてきたことが窺える。

調査対象医薬品の上市年から見た創出起源企業別製品数分布

本調査の対象医薬品は、各調査年における売上上位100医薬品であること、またそれらの多くが複数の調査年で対象製品となっていることから、増加傾向にあるバイオテックを起源とする医薬品の上市年が調査年に対してかなり古いものなのか、あるいは最近上市されたものなのかという点が明確ではない。そこで、すべての調査対象医薬品の世界初上市年別に創出起源企業の内訳を図２の通りまとめた。

5）EvaluatePharma（Evaluate Ltd.）における定義、“Biotechnology”に基づいており、以下を意訳したもの。A company that is developing novel pharmaceutical products. They typically have very few marketed products and the products they are developing are generally NMEs/BLAs.、NMEs：New Molecular Entities、BLAs：Biologics License Applications.

図２　世界売上上位100医薬品の上市年別創出起源企業内訳



出所：図１に同じ

図２より、2008年と2013年、２回の調査年で前回調査年の翌年以降に上市された新薬[6)]の総数と比較して、2017年においては2014年以降に上市された新薬の総数が多いこと、また、それらの創出起源企業に占めるバイオテックの割合が目立って大きいことが見てとれる。これは、近年の新薬創出におけるバイオテックの役割の高まり、ひいては、新規創薬基盤技術の重要性を示唆するものと考える。

売上上位医薬品のモダリティー内訳推移

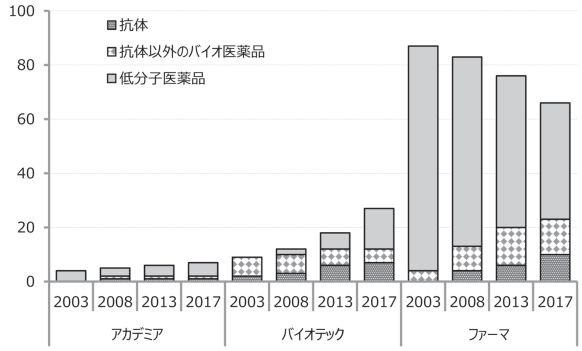
世界売上上位医薬品の創出企業としての位置付けが近年高まってきたバイオテックを起源とする医薬品を、抗体医薬品、抗体以外のバイオ医薬品と低分子医薬品というメッシュでモダリティー別、創出起源企業別にまとめた（図３）。ここで、低分子医薬品としたモダリティーグループの中にはさまざまな物質群が包含され、核酸系化合物、新規キナーゼ阻害剤など、新規創薬基盤技術によって創出される医薬品も分類される。

バイオテックは、バイオ医薬品を中心に新薬創出に貢献してきており、2013年、2017年には抗体医薬品の比率が優位であった。この点はバイオ医薬品を志向することが多いバイオテックの特性から考えて想定した通りの結果と言える。興味深いことは、バイオテックの躍進が著しい2017年におけるバイオテック起源医薬品数の増加が、低分子医薬品によってももたらされている点である。加えて、ファーマでは、2003年から2017年まで売上上位医薬品数シェアが減少傾向にある一方で（図１）､抗体医薬品を中心にバイオ医薬品数が増加基調にある点にも興味がひかれる。

これらのデータだけから結論めいたことを述べることは難しいが、次の様に推論することが可能と考えた。すなわち、バイオテックの中には、新規創薬基盤技術を駆使し、疾患標的分子の探索や疾患メカニズム等の研究を進め、医薬品として最適なモダリティーを選択した結果として、低分子医薬品を製品化するに至ったケースや、会社設立からかなりの期間が経過し、企業の成長にともなって製品ポートフォリオ拡充のために、モダリティーの多様化を進めるようになってきた結果なのではないか。また、ファーマに関しては、かつて抗体医薬品はリスクの高い創薬カテゴリーと考え、研究開発の本格的参入を控えてきたところ、

6）2008年調査の場合、2004年から2008年の間、2013年調査の場合、2009年から2013年の間に上市された新薬

図３　創出起源企業別新薬モダリティー推移



出所：図１に同じ

バイオテックによって研究開発から上市までの一連のプロセスの成功モデルが確立したことから、一気に参入が進み、そのための手段としては、自社技術の急速な充実あるいは、さらにリスクの高い企業買収などが想定されるが、その結果、近年その成果が顕在化した。いわば、バイオテックによるリスクテイキング・イノベーションが、その成功により、スピルオーバー効果をもたらしたのではないか。

以上の点は、今回の調査対象とした起源企業、医薬品の特性などをさらに詳細に分析し、今後明らかにしてゆきたい。

エスタブリッシュド・バイオテックとスタートアップ・バイオテック

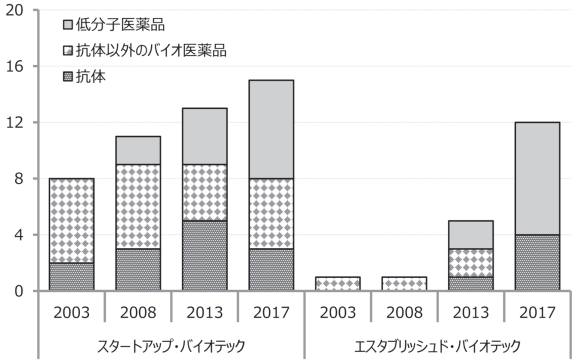
本稿でバイオテックと定義した企業を、高鳥らは、創薬ベンチャーと呼称していることを前述したが、創薬ベンチャーあるいは、巷間よく使われるバイオベンチャーといった企業を分類する一般化された定義はない。かつて遺伝子組み換え技術などを駆使して創薬研究を牽引したAmgenを現時点で創薬ベンチャー、あるいはバイオベンチャーと呼ぶことに違和感を覚えるのは、筆者だけではないはずである。

米国では、バイオテックの中でも主に設立から間もない企業を、スタートアップ・バイオテックなどと呼んでいる。一方、一般財団法人バイオインダストリー協会では、本稿におけるバイオテックに該当する企業について、独自の基準でバイオベンチャーとバイオ中小企業に厳密に分類している。バイオベンチャーとバイオ中小企業とを区分する要件は、企業設立から20年以上を経過しているか否か、という点で、経過前の該当企業をバイオベンチャーとしている[7)]。

この点を踏まえ、今回の調査対象となったバイオテックを起源とする医薬品について、その世界初上市年が当該起源バイオテックの企業設立年から20年を経過しているか否かを確認し、20年を経過していない企業をスタートアップ・バイオテック、それ以外をエスタブリッシュド・バイオテックと分類し、それぞれが創出した新薬のモダリティー分布を比較した。図４から読み取れるように、2013年までの各調査年でスタートアップ・バイオテック起源の医薬品数が、エスタブリッシュド・バイオテック起源医薬品数を凌駕していたが、2017年になると、両者の差は非常に小さくなった。

また、2003年と2008年では、バイオテック起源医薬品の大多数がスタートアップ・バイオテックによって創出されており、そのほとんどが抗体を含むバイオ医薬品であった。2013年からは両方の企業タイプで低分子医薬品の創出が目立ち始め、2017年ではその状況が一層顕著となっている。特

図４　エスタブリッシュド・バイオテック起源医薬品とスタートアップ・バイオテック起源医薬品のモダリティー比較



出所：図１に同じ

7）一般財団法人バイオインダストリー協会HP　https://www.jba.or.jp/link_file/publication/15_innovation_statistic_summary.pdf（参照：2018年10月５日）

に、エスタブリッシュド・バイオテックでは、低分子医薬品が創出医薬品の３分の２を占めており、設立後20年以上が経過したバイオテックが製品ポートフォリオの拡充を進め、事業形態をファーマに近づけようとしていることが可能性として窺われた。

おわりに

西角は、2008年から2017年の間に承認された日米欧における新有効成分含有医薬品を対象とした調査により、高鳥らと同様にベンチャー企業（1975年以降に設立された企業と定義している）、それに加えて大学が新薬創出機関として存在感を強めていると報告している[8)]。

本調査により、世界売上上位100位までの医薬品に関し、それぞれの創出起源企業の企業特性から主に新規創薬基盤技術をベースに創薬を行うバイオテックと既に製薬ビジネスの基盤が確立したファーマに分類し、2003年から2017年までの時間経過の中で、世界で広くアクセスされている有用性の高い革新的医薬品の創出に対するバイオテックの創薬活動の貢献度が確実に高まっていることを示唆する結果を得た。これは、高鳥らの調査結果が、その後10年経過した時点でも同様に持続していることを明らかにしたものであり、西角の報告にも矛盾しない。

今回新たに、バイオテックに分類される企業を、その設立時から創出した新薬の世界初上市時までの期間が20年を超えたか否かで、スタートアップ・バイオテックとエスタブリッシュド・バイオテックに分け、創出医薬品のモダリティー分布を調べた。その結果から、2003年、2008年当時は、バイオテック起源医薬品の主流はバイオ医薬品であったが、積極的に新規創薬基盤技術を駆使した疾患標的分子の探索や疾患メカニズム等の研究も進めてゆく中で、医薬品として最適なモダリティーを選択した結果として、低分子医薬品を製品化するに至ったケースや、バイオテックの成長あるいはビジネスの成熟に伴って、各社のトップラインのドライバーとなる製品のポートフォリオから見たビジネスモデルがファーマ型に近づいていく様子が窺えた。

加えて、ファーマが創出起源となった売上上位医薬品のモダリティー分布の推移を検討したところ、抗体医薬品の動向などから、創薬に関するリスクが高い段階での新たな技術分野への参入におけるスタートアップ･バイオテックの存在意義と、その成功に裏打ちされたベストプラクティスによる新規技術の浸透やＭ＆Ａを通じた技術継承の促進（スピルオーバー効果）の点からの役割の重要が示唆されたものと考えている。

未来投資戦略2018を引き合いに出すまでもなく、近年、日本の成長に繋がる経済全体の生産性向上と活性化のためにスタートアップ・バイオテックのような設立から長期間が経過していない、新規技術をベースとしてイノベーション活動を行う企業（経済財政運営と改革の基本方針2018や未来投資戦略2018の中ではベンチャー企業と呼称）の活性化支援の必要性が強く認識されている。医療、健康分野では、厚生労働省がベンチャー等支援戦略室を2017年４月に設立し、具体的に医療系ベンチャー企業の振興を進めているところでもある。本調査の結果は、製薬産業において、上述した施策の重要性を確認すると共に、それが奏功する可能性を期待させるものであろう。

謝辞

本調査で用いた売上上位医薬品の基本特許に関する情報の大多数は、医薬産業政策研究所 佐藤一平主任研究員が作成したデータベースを利用したものである。利用に関して快諾いただいたことに深謝いたします。

8）大阪大学ベンチャーキャピタル株式会社　サイエンスレポート「業界展望－創薬」（第４、５、６回） https://www.ouvc.co.jp/topics/627（参照：2018年10月５日）

政策研だより

主な活動状況（2018年7月～2018年10月）

7月	1日	政策研ニュース No.54発行	
	12日	講演	「医薬産業における Digital Health の活用」 医薬産業政策研究所　主任研究員　杉浦一輝 （レギュラトリーサイエンス財団　エキスパート研修会　専門コース第226回にて）
	26日	講演	「製薬協加盟企業を中心としたAI利活用の動向　－メディア情報の調査から－」 医薬産業政策研究所　主任研究員　佐々木隆之 （第4回　Pharma AI Forum（PHAIFO）にて）
9月	10日	学会発表	「WILLINGNESS TO PAY FOR A QALY WITH AN INQUIRY INTO THE DIFFERENT PERSPECTIVES AND CONTEXTS IN JAPAN」 医薬産業政策研究所　主任研究員　廣實万里子 （ISPOR Asia Pacific 2018）
10月	5日	学会発表	「難病・希少疾患創薬データベース：DDrare」 医薬基盤・健康・栄養研究所　研究員　坂手龍一 （医薬産業政策研究所　鍵井英之主任研究員､佐々木隆之主任研究員、廣實万里子主任研究員、森田正実統括研究員との共同研究：トーゴーの日シンポジウム2018にて）
	17日	講演	「医薬品の経済性評価について」 医薬産業政策研究所　主任研究員　廣實万里子 （第34回患者団体セミナー）
	22日	講演	「医薬産業における Digital Health の活用」 医薬産業政策研究所　主任研究員　杉浦一輝 （医薬品企業法務研究会　MA・臨床開発研究部会にて）
	25日	講演	医薬品産業におけるイノベーション 医薬産業政策研究所　主任研究員　佐々木隆之 （成城大学　政策イノベーション特殊講義にて）
	29日	講演	「医薬産業における Digital Health の活用」 医薬産業政策研究所　主任研究員　杉浦一輝 （中外製薬株式会社　社内研修会にて）

レポート・論文紹介（2018年7月～）

「創薬研究サイドからみた医療経済評価（HTA）」

医薬産業政策研究所　主任研究員　廣實万里子

（BIO Clinica　2018年　8月号）

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
2018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