

政策研ニュース No.57

OPIR Views and Actions

2019年7月

目次

Opinion

- 製薬産業の未来ヘルスケアへの準備 - 未来イノベーション WG の中間報告を踏まえて -
医薬産業政策研究所 統括研究員 森田 正実……1

目で見える製薬産業

- 研究開発志向型製造業種間の財務指標比較 - 製薬産業の事業特性を踏まえて -
医薬産業政策研究所 統括研究員 村上 直人……8
- 国内における新規モダリティの研究開発状況について - 製薬協アンケート調査より -
医薬産業政策研究所 主任研究員 鍵井 英之……14
- 世界の売上高上位300製品の上市状況の日米欧比較
- ドラッグ・ラグの解消は進んでいるのか -
医薬産業政策研究所 主任研究員 栗村眞一郎……22
- 日米欧の薬事上の特別措置を受けて承認された医薬品の創出国
医薬産業政策研究所 主任研究員 佐藤 一平……27
- グローバル大手医薬品企業からのスピンアウト企業の状況
医薬産業政策研究所 主任研究員 橋本絵里子……31

Topics

- 指定難病における臨床試験の動向 - 薬物併用療法を中心に -
医薬基盤・健康・栄養研究所 研究員 坂手 龍一
技術補助員 深川 明子
医薬産業政策研究所 主任研究員 鍵井 英之
主任研究員 佐々木隆之……37
- 一般生活者と医師における治療薬に関するニーズの優先度の相違について (予備的調査)
医薬産業政策研究所 主任研究員 田村 浩司……43

Points of View

- ポケットのなかの健康
～ビデオゲーム、モバイルアプリを用いた Digital Therapeutics の臨床試験状況～
医薬産業政策研究所 主任研究員 佐々木隆之……47
- ライフコースヘルスデータの「質」を考える ～データ駆動型ヘルスケアの実現に向けた視点から～
医薬産業政策研究所 主任研究員 佐々木隆之……59
- Patient Reported Outcome (PRO) の最新動向
- 臨床試験登録データベースを用いた調査・分析 -
医薬産業政策研究所 主任研究員 中野 陽介……66
- ヘルスケア分野の規制改革 - 一丁目一番地の曲がり角 -
医薬産業政策研究所 主任研究員 枡田 竜育……71

政策研だより

- 主な活動状況 (2019年3月～2019年6月) ……76
- レポート・論文紹介 (2019年3月～)、OPIR メンバー紹介 ……77

製薬産業の未来ヘルスケアへの準備

ー未来イノベーション WG の中間報告を踏まえてー

医薬産業政策研究所 統括研究員 森田正実

厚生労働省と経済産業省は合同で2040年ごろに
おける人と先端技術が共生する『未来の医療福祉分
野』の在り方を検討する「未来イノベーションワ
ーキンググループ」(以下WG)を本年1月より3回開
催し、3月19日付で中間とりまとめ¹⁾を公表した。

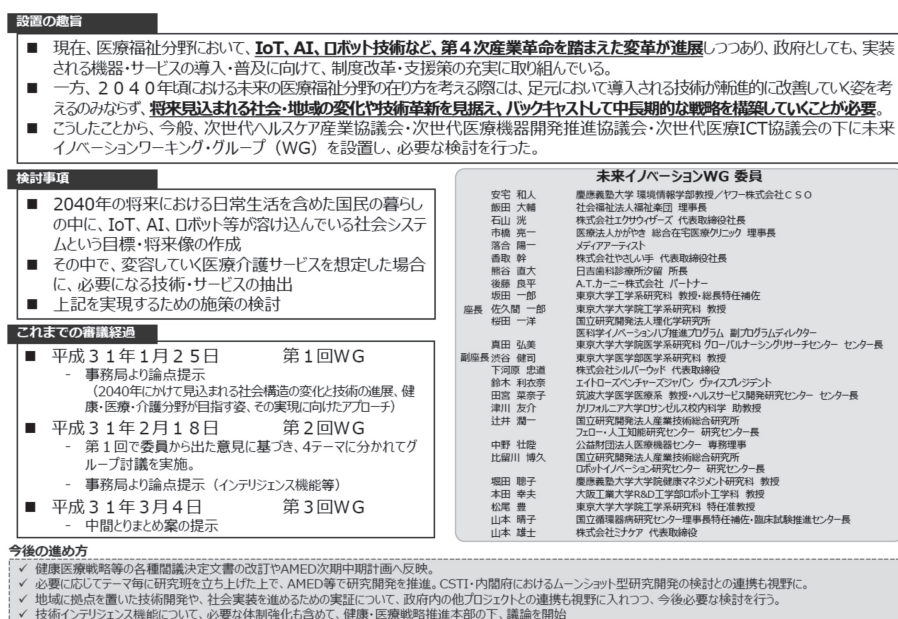
元より、ビッグデータやIoT、AI、ロボティク
スなどの技術革新とその活用を中心とした「第4
次産業革命」による社会変革が進展する中、従来
の医療(治療)、健康、介護という区分された対応か
ら、福祉や生活、生き方を含めた医療福祉分野の
統合的なパラダイムシフトを目指そうとしている。

このWGの検討の背景には、行政の立場でこの
パラダイムシフトに対応する政策・制度をどのよ

うに改革し、国民の健康長寿と社会参加を可能と
する社会を作っていくかということがある。その
ため、現在から20年以上未来の2040年に向けて、
これから想定される少子高齢化の進展状況や社
会・地域の変化を見据え、第4次産業革命による
破壊的イノベーションの進展(従来の技術との置
き換え)を推定しつつ、「2040年の理想的な健康・
医療・介護の姿」と「それを支える技術革新(未
来イノベーション)の在り方」について整理する
とともに、これをバグキャストすることで現在
からの政策的なアプローチとしての中長期的な戦
略を構築したいという目的がある。²⁾(図1)

この中間とりまとめの概要について紹介すると

図1 未来イノベーションWGについて



1) <https://www.meti.go.jp/press/2018/03/20190319006/20190319006.html>

2) 図1～図5は全てこの「中間取りまとめ」の要約版、全体版に掲載されている資料の抜粋(標題等一部改変)である。

ともに、急激にデータ駆動型社会に移行する環境変化の中でヘルスケア産業をリードしてきた製薬産業が、2040年に向けてどのような方向性で準備対応を進めていくべきか、考えてみたい。

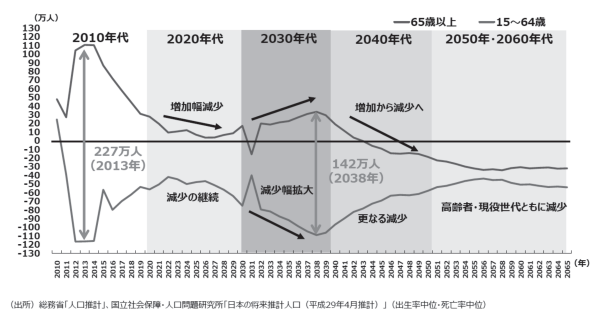
2040年に向けての社会構造の変化と期待される技術の進展

想定される社会構造の変化については①高齢者割合・単身世帯割合の増加、②地方の働き手の更なる減少、③グローバル化の影響、④人々の考え方の変化・多様化の面から検討された。(図2)

図2 人口動態の変化

(参考) 2040年に向けての社会構造の変化①

- 今後、高齢者の増加幅は落ち着くものの、現役世代の減少が加速。



リスクとして、労働力の激減や都市部での医療・介護の需要爆発、地方でのインフラ撤退、医療・介護費用の急騰（現在の約2倍の93～95兆円）などが指摘される一方、高齢者像の変化（70歳、80歳現役で労働人口を支える社会）、ロボティクスやAI等の技術革新による社会の利便性向上と効率化、労働力の補完といった社会構造の変化も期待できるとまとめられている。

技術の進展については大量データの取得やAI等の技術革新で個別のニーズの顕在化やそのカスタマイズ対応ができるようになり、ほぼ全てのサービスで人間が不在の中での自動化や省力化が進み、社会全般においても2040年に向けて基盤技術の進化と、技術の融合による加速度的なスマート社会の進展が見込まれる。AI、ロボティクス、自動運転やG5通信革命などのスマート化が著しく進んでいると予測されている。

また健康・医療・介護の分野では技術革新の介

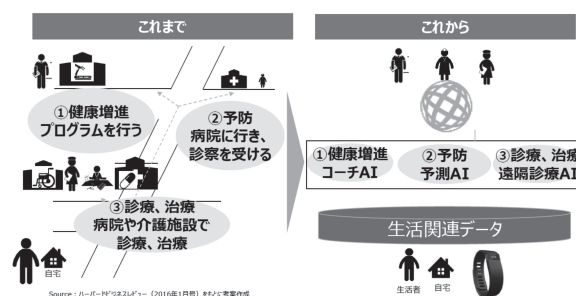
入が、医師の診断治療を支援するものから、予兆の検知や予防、患者自身の行動変容や、社会生活の質向上を支援するものまで幅広く広がり、日常の生活のあらゆる情報がPHRとして蓄積され、それが即時に日々の健康状態の判断や異常検出を伝えられる「スマートホーム」「スマートウェアブル」などが実現している。

その中でAIの活用は当たり前となり、健康増進コーチングAI、予防・疾患予測AI、遠隔診療や診療AIなどが実用化され、また配送や介護支援などでは、ドローンやロボット、自動運転システム等が関与するなど、人間への支援体制(エンパワー)について大きな変化が生じている。(図3)

図3 技術の広がり

健康・医療・介護における2040年に向けての技術の広がり(AIの例②)

- 情報は統合管理され、AIが判断サポートor自動化

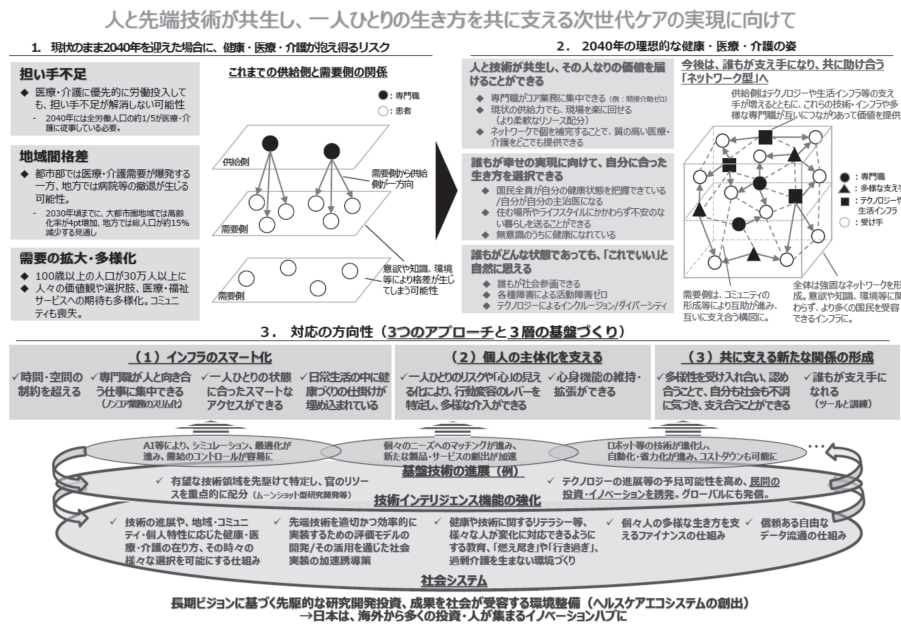


目指す将来像と対応の方向性

このような将来予測から、4つの重要なテーマが抽出されている。(A)医療・介護過疎化への対応、(B)医療・介護需要集中の対応、(C)予防（医師による治療から個人の健康管理へのシフト）、(D)テクノロジーを活用したインクルージョンの4つの検討視点である。

(A)、(B)については、インフラの整備と人的資源やモビリティの効率化、あるいはスマートアクセスの実現などがその解決策への可能性となる。人と技術の共生、個人の選択・自助共助の意識の定着などがキーとなる。(C)については一人ひとりが自己実現のための個人の健康づくりへの意識変革と、それを支える支援体制の環境構築を進めていく必要がある。また(D)については、老化や健康

図4 対応の方向性（3つのアプローチと3層の基盤づくり）



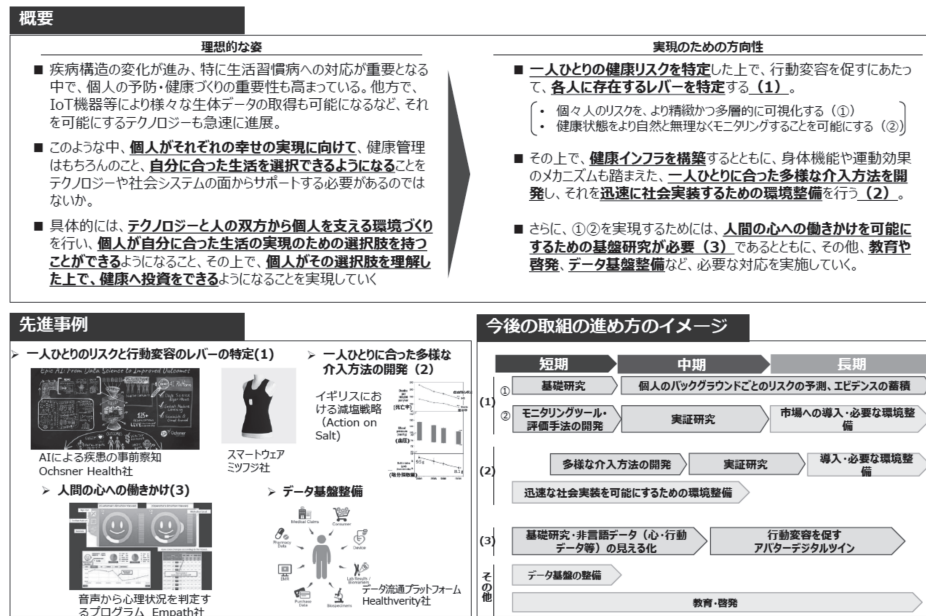
状態によって支援が必要になった人を一律にケアの対象と見るのではなく、技術・コミュニティによるエンパワーにより、一人ひとりの「できる」が引き出される環境整備を行い、それぞれの立場で社会活動を行うことを支援していく体制に変えていく。

これらの対応の方向性が3つのアプローチと3層の基盤づくりで示されている（図4）。まず、基盤づくりの一層目である「社会システム」では、技術の進展や、地域・コミュニティ・個人特性に応じた健康・医療・介護の在り方や様々な選択を可能とする仕組みを作ることや、先端技術を実装するための評価モデルと社会実装の加速誘導策が必要とされ、そのためのリテラシー教育やファイナンスの仕組み、データ流通の仕組みの構築の必要性が書かれている。その上で2層目の「技術インテリジェンス機能の強化」が求められ、『有望な技術領域を先駆けて特定し、官のリソースを重点的に配分すること（ムーンショット型研究開発等）』や『テクノロジー発展の予見可能性を高めることにより、民間の投資やイノベーションを誘発し、グローバルな発信ができる体制にすること』が目指される。そして、この視点から様々な基盤技術の進展が進められるのが3層目の基盤となる。

これら3層の基盤づくりを進める3つのアプローチが「インフラのスマート化」と「個人の主体化を支えるスタンス」と「共に支える新たな関係（インクルージョン）の構築」である。目指すところは、「人と先端技術が共生し、一人ひとりの生き方を共に支える次世代ケアの実現」である。一連の対応を時系列的に進めていくことにより、「医療介護の効率化と費用削減」「人手不足等の課題の解消」「我が国の社会・経済の活性化への寄与」も期待できると述べられている。

この次世代ケアの実現に向けて、将来システムへの在り方やその構成要素である人や技術に対して一定の留意すべき視点が指摘されている。システム全体については、従来の制度に習うことなく、柔軟な姿勢が必要であることや、概念ではなく具体的な事象で考える必要がある点、日本の制度という枠に閉じず海外を含めた広いスコープで議論する必要性があるとしている。また、システムに携わる人や技術に対しては、支え手や広く国民に対して啓発や教育が必要であり、自助共助の認識をもたせるとい点が指摘され、技術についてはハイテクはもちろん、ローテクの活用や組み合わせによるノウハウやソリューションなどへの投資にも目を向ける、新規なテクノロジーへのリテラシーを身に付ける必要があるとしている。

図5 アクションの具体例（予防の例）



アクションの具体例

3つのアプローチを可能とする具体的なアクションについては、すでに現時点でも開発がされつつある幾つかの事例が示されている。まず前述の(A)と(B)のテーマに相当する「最適な健康・医療・介護の提供」、(C)のテーマである「予防」、(D)の「テクノロジーを利用したインクルージョン」について、それぞれの先進事例の紹介と短期から中期、長期に亘る取組みの進め方のイメージが示されている。(図5)

例えば(A)(B)であれば「時間空間を超えた遠隔・介護インフラ」や「生活支援ロボット」などであり、(C)であれば「AIによる疾患の事前察知」「(個人を軸とした)データ流通プラットフォームの構築」、(D)であれば「対話型コンパニオンロボット」や「都市全体としての認知症エンパワメントプログラム」といった事例である。

本WGの検討内容の今後の進め方や留意事項について（インテリジェンス機能強化の重要性）

個々の技術開発や制度整備のみならず、新たな技術やサービスを生み出すエコシステムを構築するという視点が重要であり、そのために、官民の役割を明確にし、連携していく必要がある。国は研究のテーマやプロセスをオープンに自由度を持

ちながら、その成果が普及するために必要な最低要件を定義し、R & D 投資や実証をリードする。生み出される価値（Value based Care）の評価軸についても検討し、広く技術融合をさせながらノウハウやソリューションにつながることを進める。教育・人材育成、ヘルスと技術のリテラシーを高めることを積極的に進め、コミュニティの形成や異分野連携などといった幅広いステークホルダーの参加・繋がりを構築し価値を高めていく。

さらに、2040年の理想の社会像からバックキャストして、我が国にとって重要な領域を抽出したうえで中長期の計画を策定していくことが必要であり、計画の策定、アップデートや具体的なプロジェクトの組成を行うにあたって、国内外の最新の技術・市場・政策動向に関する知見を有したインテリジェンス機能の強化が必要であると述べられている。幅広いスコープを持ち、官のリソース配分を適正に反映し、政策を具体的研究開発や実証プロジェクトで実現するとともに、民間の投資やイノベーションを誘発することが重要であるとまとめている。

本WGの議論は、基本的には「健康医療戦略」等の各種閣議決定文書の改定やAMED次期中期計画への反映を考えられており、健康・医療戦略推進本部の下、引き続きフォローアップの議論が

される模様である。

示唆される変化（20年後のパラダイムシフト）

「第4次産業革命」という大きな技術革新と社会変革が進展する中で、20年後の未来ヘルスケアを正確に予測することは難しい面もあるが、この取りまとめで健康・医療・介護、そしてその周りの社会生活(福祉)のパラダイムシフトが見えてくる。

まず印象的なのは、健康・医療・介護・生活のそれぞれの垣根がほとんど無いような統合的な施策の必要性であり、この取り組みは「人の生き方を共に支える次世代ケア」という表現となっている。更に、医療・介護を行う側と受ける側という立場の記載は目立たず、患者、国民としての「個人の自立とそれを支える支援体制（技術とシステムの貢献）」というスタンスで、エンパワーによりできるところは自立し、一人ひとりが社会への貢献をする立場でもあることが述べられている。人間の尊厳と目的をもって自助の意識と、併せて共助、互助の意識が必要となってくる。自ずと高齢者像、患者像、健常者像も大きく変化してくる。また病気の治療よりも健康の維持というスタンスが強くなり出ており、介入の中身やタイミングも大きく変化していくことが察せられる。更に、場所や時間を超越した適切で効率的な対応が可能となることから、医療機関や介護施設以外でのケアがむしろクローズアップされ、インフラのスマート化が促進される。技術革新と社会の在り方から新しい価値が創造されてくるが、それらは情報や知識や技術やインフラなどの複合的な融合から生み出されるものである。

製薬産業のあるべき方向性

このようなヘルスケアのパラダイムシフトがわずか20年という短い期間で進んでいくことが想定される。ヘルスケアも急激にスマート社会の重要な要素として組み込まれていくことがわかる。製薬産業もその対象の拡大を念頭に置く必要がある。更に、取りまとめでは詳しく触れられていないが、技術革新のベースとしてデータ駆動型社会への基盤整備が円熟しているという前提であることを忘れてはならない。そのようなスマート化社

会の中で、製薬産業や研究開発はどのように変わっていかなければならないのであろうか。

まず明らかに対応していかなければならないことは「データ駆動型産業（研究）」に劇的に変えていくスタンスである。未来社会そして未来ヘルスケアそのものがデータを基にしたエビデンス活用の実装が変わっていく中で、現状の創業を中心とした製薬産業の活動も幅広い多様なデータの収集と解析、成果とサービス提供に移っていく。すでに動きは出てきているが、単に薬の創出や供給という視点だけではなく、より社会的観点を持ったソリューション開発の視点が当たり前になっており、ヘルスケアではむしろ疾病を起こさないということが主流の対応となってくる。アプローチ先も医師等の医療関係者だけではなく、むしろ個人（生活者）がクローズアップされる。それぞれのライフコースデータや生体分子の情報等により、個別のユーザーへの支援を行うこともスコープにあり、ビッグデータやAIを始めとしたイノベーションの活用をフルに行うことが当たり前前の体制となっている。更にこのことはデマンド型産業への移行へとつながる。未来ヘルスがペイシャントセントリシティを一步進めた生活者中心であるのと同様に、製薬産業の活動も生活者の「個別化」や「カスタマイズ化」のニーズにどう応えるかということになる。

この20年後の姿を頭に描きながら、どのように現在の活動から繋げていくかを考えなくてはならない。この視点をもとに、現時点からの医薬産業

表6 医薬品産業（創業）のパラダイムシフト

OPBP Office of Pharmaceutical Business Research	
「データドリブンサイエンス」の実践	（精度の高い情報収集の基盤整備）
あらゆる情報の顕在化が進む医療健康情報、ゲノム・オミックス情報等、さらに個人の行動・生活情報等のマルチ情報を統合して、AI等を活用したマルチ解析を行い、革新的新薬や新しい価値を創成する。	
「物」から「こと」に	（ソリューション開発の視点）
創業だけでなく、健康関連産業として、老化や生活習慣病といった疾患では、むしろウェルビーイングをできるだけ長く続けるためのベスト「ソリューション」の提供できる企業が望まれる。予防や先制医療、また老化対策などを含むライフロングな視点での成果物の還元と個別ユーザーとの関わりが重要。	
AIの活用	（AI創業、AIプラットフォーム）
創業の分野では創業テーマ創出から、ターゲット探索やリード探索を始め、いわゆる「AI創業」の体制構築が必要。また、次世代医療への対応ができるバリューチェーン（研究→市販後）のシステムにおいて、多くの情報を処理できるAI活用は必須。	
「サプライ型」から「デマンド型」産業に	（ペイシャントセントリシティの視点）
医療健康分野の情報活用とその情報から得られる成果の還元が目指す機能。患者アウトカムの最大化アプローチが創業を始めとする製薬産業活動の目標。	

(創薬)として必要なパラダイムシフトをまとめてみた。(表6) 既に、製薬産業の次世代への移行として始まっている動きではあるが、「データドリブン」、「ソリューション開発」、「AI創薬」、「デマンド型」の4つのキーワードへの対応が重要と考える。

データ駆動型医療・ヘルスケアを進めるために

更に、このようなパラダイムシフトを現時点で進めていくためには、医療、ヘルスケアの分野でのデータ活用環境を上げることにまず尽力する必要がある。特に喫緊の課題は『データ駆動型医療』の環境整備ではないだろうか。これにより日常の多様で膨大な診療データが電子化データとして取得され、AI等のイノベーションの支援を含めて診療に活用され、その蓄積されたデータが活用されることにより、エビデンスとして研究や医療健康改善が進んでいくという『診療と研究が同時に実践できる環境』が実現されなければならない。現状、データ駆動型医療・ヘルスケアを進めるために必要な主な課題について筆者の視点をまとめてみた。(表7)

これは製薬産業の立場のみでできることは限られており、国や医療現場といったステークホル

ダーの役割に多くを負っている。様々な課題が考えられるが、医療現場でデータを活用した診療を実践できる体制構築という「医療現場のインセンティブを高める取り組み」がファーストプライオリティである。既にEHR(Electronic Health Record)で情報を共有化した地域包括化医療・介護の連携や、画像データやゲノムデータのAI活用による診療支援といったデータドリブンの取り組みは始まっている。一方でEHRに医療情報が入力されている人はまだ国民の1%程度という報告³⁾もあり、OECD加盟国の中でも最低レベルの状態との指摘もある。国全体の取り組みとしてこの浸透度を上げ、活用を進めることが必要ではないだろうか。

診療録(カルテ)等の医療情報の標準化が未整備で、カルテの記載内容からアウトカム情報を読み取ることが困難であったり、電子的にリーダブルな構造化情報となっていないといったことなど、多くの既に指摘されている課題も、現場での共有化や活用が進まない理由の一つでもある。電子カルテに代表される医療情報はもちろん、ゲノム情報やPHR(Personal Health Record)情報など様々な情報を個人で紐づけし、医療現場での診療やエビデンス構築、LHS(Learning Healthcare

表7 データ駆動型医療・ヘルスケアを進めるために
(医療と研究を同時に実装する環境を整備する)

OPIR Office of Pharmaceutical Industry Research	
○医療現場ファーストプライオリティ (データ活用や成果還元)	
医療支援、医療連携(情報共有化)、LHS(Learning Healthcare Systems) 新しい医療ソリューション、新規治療法(創薬)	
○アウトカムの解析・分析に対する課題 (臨床アウトカムを収集できる体制)	
構造化、標準化データ、自動入力化、自動クレンジング機能等のシステム 標準アウトカムマスター(BOM)、診療プロセスの明確化(時系列可視化ツール) ⇒ クリニカルパス、EBM、LHS、患者層別化、Precision Medicineの実践	
○AIの活用 (データの収集と解析、支援、新しい価値の発見)	
データのインプット・アウトプット、診療・診断支援、新規治療法・研究支援	
○ゲノム(オミックス)と診療情報の統合的な解析ができる環境整備	
クリニカルシーケンス、がんゲノム医療の体制(C-CAT)の疾患拡大構築	
○予防・先制医療、健康長寿をターゲットとしたアプローチ(パラダイムシフトの実践)	
PHRを収集・活用できる体制、マルチ解析 ⇒ シグナル検知、層別化、パターン化 疾患レジストリ、コホート研究	
○IoTやデバイス、センサーによるPHRの活用(Fit for Purpose)	
個人を軸としたライフコースヘルスデータの統合、データポータビリティ	

3) 2019年3月15日 日経新聞1面『診療データ共有形骸化』、5面『漂流する社会保障』

system)で医療改善に結び付けるといったタイムリーなデータ活用ができる環境整備が望まれている。

更にデータ駆動型の医療・研究体制を作るためには、AIの活用がキーとなる。AIの活用については画像やゲノム検査などの診断支援体制を構築するといったものに留まらず、データ入力自動化やクレンジングといったデータの質を高める支援、LHSでの医療改善や患者コミュニケーションの支援といったことを含め、医師がより診療に集中して業務が行える環境整備のためにも必須である。情報の入力・収集からデータ整備、解析、アノテーション、予防、診断治療、予測、医学研究(創薬)に至るまで連なったAI活用整備が期待される。

またゲノム医療を行える環境整備も、がんゲノム医療でC-CAT(がんゲノム情報管理センター)を開設し「がんゲノム情報レポジトリ」を構築する取り組みが始まっているが、全ゲノム検査を前提とした取り組みへのシフトや、他の疾患分野への拡大など、スピード感をもって取り組む必要がある。

この疾患別の取り組みにおいては、PPPs(Public Private Partnerships)による取り組みも重要である。疾患研究と診断・治療プラットフォームを確立するという社会的ニーズに応える活動(公共的事業)を中心として、国が中心に産業界やア

カデミア、患者(国民)などに広く参画を求め、重要疾患のレジストリやゲノム情報の集積プラットフォームを創るなど、関連するプロジェクトが同時に進んでいく体制を切望する。

PHRの活用も大きなテーマである。2040年には生活のレベルの情報も含めて、個人を軸としたPHRが構築・活用されるようになるという想定であるが、近未来的には疾患アプリ、健康アプリに代表される疾患管理や健康改善のために開発されるPHRが急激に増えてくることが予測される。この情報をFit for purposeで創薬を始めとする様々な分野で活用することが求められる。PHRについては製薬産業が直接収集する立場となり、一次活用の対応もできる。予防・先制医療・健康維持といった方向へ医療の視点が変化する中で、PHRデータの価値はますます高くなっていく。例えば疾患レジストリの研究の中でも、このPHR情報を広く収集解析して、日常生活の中のバイタルサインや患者の層別要素を見つけていくといったアプローチが重要な取り組みとなってくる。

製薬産業としてこの20年の中で変わっていかねばならない方向性をにらみつつ、製薬産業の立場で担える役割を果たすことで、日本のデータ駆動型医療・研究の基盤構築の取り組みに貢献していくスタンスが必要である。それが次世代製薬産業やその研究開発へのパラダイムシフトを支えるプラットフォーム創りにつながる。

研究開発志向型製造業種間の財務指標比較 —製薬産業の事業特性を踏まえて—

医薬産業政策研究所 統括研究員 村上直人

技術力が高く、研究開発に熱心で、社会的に必要性が高い産業、これが多くの一般生活者が医療用医薬品を製造販売している製薬産業に対して抱いているイメージ、とするアンケート調査結果¹⁾がある。加えて、高収益をあげている産業であるとイメージする向きも多く、この点は、製薬産業に対する信頼感形成の面でネガティブな要因として捉えられている。

一般論として、企業が投資とイノベーションを積み重ねて価値ある新製品を世に送り出し、それによって多くの消費者の満足度を高める点、また、その結果としてより高い収益をあげて経済活動の活性化に寄与しているという点においても歓迎されてしかるべきであろう。ところが、製薬産業の高収益性があまり好意的に受け止められていない要因のひとつは、近年社会問題化している高額薬剤や社会保障関連財政の持続性担保と関連付けられる薬価とその制度改革にまつわる様々な議論の内容にもあるのではないかと推察する。例えば、他の製造業種との比較において、相対的に営業利益や営業活動のために支出する額の売上高に対する比率がかなり高い、故に財務的に余力があり、薬価の引き下げ余地があるはずであるといった点である。

株式会社日本政策投資銀行「産業別財務データハンドブック」のデータによると、製薬産業（同

ハンドブックにおける業種名は、医薬品、以下同様）における平均的な売上高営業利益率や売上高販売費・一般管理費率は、自動車、民生用電気機器、総合化学、コンピュータ・電機などの日本を代表する研究開発志向型製造業種²⁾よりも高いことは事実である。しかしながら、「一般には業種ごとに固有の特徴があるから、分析結果（筆者註：財務比率を指す）の有意義な解釈を行うためには、比較の対象として分析対象企業を同一ないし類似する事業を行う他社が選択されなければならない」と桜井が述べているように³⁾、同じ製造業とはいえ、異なる事業特性の下で製造販売活動を行う各業種間での特定の財務指標の比較のみを拠りどころとして一業種の収益性や経費の投下方針の妥当性を論じることはミスリードにつながる可能性があり、それぞれの業種に特有な要因を考慮した分析が必要と考える。

本稿では、製薬産業と他の研究開発を志向する代表的な15製造業種との比較より明らかな製薬産業の事業特性に基づく相対的に低い売上原価率に着目し、その点を考慮した損益計算書中の財務指標の比較を通して、製薬産業の経費構造について考察する。

調査方法

製薬産業と比較をする目的で、研究開発費が大

1) 日本製薬工業協会、第12回くすりと製薬産業に関する生活者意識調査 調査結果報告書（2018年10月）
http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/survey/pdf/12_all.pdf（参照：2019/06/03）

2) 医薬産業政策研究所、「研究開発志向型国内製薬企業の事業モデル —社会的使命を持続的に果たすために—」、政策研ニュース No.52（2017年11月）

3) 桜井久勝「財務諸表分析」第2版、中央経済社（2003年3月30日）

表1 研究開発志向型産業15業種（五十音順、製薬産業（医薬品）を除く）

業種	主な企業
化合繊	帝人、東レ
計器	アドバンテスト、横河電機
光学機器	オリンパス、ニコン
高炉	神戸製鋼所、新日鐵住金、JFE ホールディングス
コンピュータ・電機	日本電気、日立製作所、富士通、三菱電機
産業用電気機器	オムロン、日本電産、富士電機
自動車	トヨタ自動車、日産、ホンダ、マツダ
自動車部品	アイシン精機、デンソー、豊田自動織機
事務用機械器具	キャノン、コニカミノルタ、リコー
総合化学	旭化成、住友化学、三井化学
造船重機	IHI、川崎重工業、三菱重工
電子機器部品	TDK、村田製作所、ルネサスエレクトロニクス
プラスチック製品	積水化学工業、日立化成
民生用電気機器	クラリオン、ソニー、パナソニック
有機化学工業製品	カネカ、信越化学工業

さい企業上位100社⁴⁾中、製薬産業と同様に2社以上が分類される各種産業のうち、製造業15業種を研究開発に注力している研究開発志向型製造業として選択した²⁾。これら15業種とそれぞれに分類される主な企業名は、表1に示した通りである⁵⁾。

比較、分析に供する各業種の諸財務指標（2008年～2017年）は、産業別財務データハンドブック（株式会社日本政策投資銀行）より引用した。各業種の財務指標は、集計対象となる企業群の平均値であるが、調査年によって対象企業数が数社変動している場合がある。その他、産業連関表（延長表）基本分類（経済産業省）、決算短信、有価証券報告書などから引用し、さらに集計等をおこなっている場合もあり、引用資料については本文、図表、脚注等に明示した。

尚、本稿中で扱っている財務指標は、全て連結決算に基づくデータである。

製薬産業の事業特性に基づく低い売上原価率

筆者は、表1に示す研究開発志向型の15業種との比較から、製薬産業に特徴的な点として、主要製品である医薬品を開発、生産するために必要な原材料等の投入資源要素の中で企業内研究開発（定義を最終ページに掲載）の割合が投入資源要素全体の約30%と他業種の主要製品と比べて突出して高いことを報告している²⁾。他業種の各主要製品においては、投入比率上位の資源要素を他の産業部門より調達しており（表2）、この投入資源要素の内訳の相違が、表3に示すように、他15業種中12業種において70%以上の売上原価率となっているのに対して製薬産業では、その半分以下の34%と非常に低い売上原価率となっている点との強い関連性を示唆している。

大きな売上原価率の違いは、売上高から売上原価を減じた売上総利益の売上高に対する比率（売上総利益率）の大きな相違を意味することになり、相対的に低い売上原価率を特徴とする製薬産業の

4) 東洋経済オンライン、研究開発費の大きい「トップ300社」はこれだ(2017年4月7日) <http://toyokeizai.net/articles/-/166463> (参照: 2019/06/13)

5) 各産業の分類と名称は、産業別財務データハンドブック2018（株式会社日本政策投資銀行）に従った。

表2 製薬産業と機器等製販産業における主要製品の開発、生産に投入される資源要素の割合

	第1位要素	第2位要素	第3位要素
医薬品	企業内研究開発 (29.6%)	医薬品 (6.3%)	その他の有機化学工業製品 (4.8%)
乗用車	自動車部品 (44.6%)	自動車用内燃機関 (18.3%)	企業内研究開発 (5.6%)
ラジオ・テレビ	液晶パネル (34.3%)	その他の電子部品 (10.8%)	集積回路 (8.9%)
パーソナルコンピュータ	集積回路 (18.9%)	液晶パネル (18.7%)	その他の電子部品 (10.7%)
複写機	集積回路 (20.9%)	複写機 (12.6%)	企業内研究開発 (6.7%)
半導体素子	その他の電子部品 (42.8%)	その他の電気機械器具 (9.7%)	電子回路 (6.3%)

出所：平成27年度 産業連関表（延長表）基本分類；平成23年（2011年）基準（経済産業省）

表3 製薬産業と研究開発志向型産業15業種の売上原価率（2017年度）

	売上原価率(%)
製造業 (1,001社)	73.7
医薬品 (31社)	34.0
光学機器 (7社)	46.2
事務用機械器具 (14社)	55.6
計器 (12社)	58.5
有機化学工業製品 (26社)	70.3
産業用電気機器 (38社)	70.7
総合化学 (6社)	70.7
電子機器部品 (62社)	70.9
プラスチック製品 (29社)	71.6
コンピュータ・電機 (6社)	72.5
民生用電気機器 (20社)	73.7
化合繊 (3社)	76.1
自動車 (9社)	79.6
造船重機 (6社)	82.9
自動車部品 (68社)	84.3
高炉 (4社)	86.1

出所：産業別財務データハンドブック2018（株式会社日本政策投資銀行）

売上総利益率は高く、売上総利益を構成する諸費用項目（研究開発費、販売費・一般管理費、営業利益など）の売上高に対する比率は、自ずと他の製造業種よりも高くなることになる。

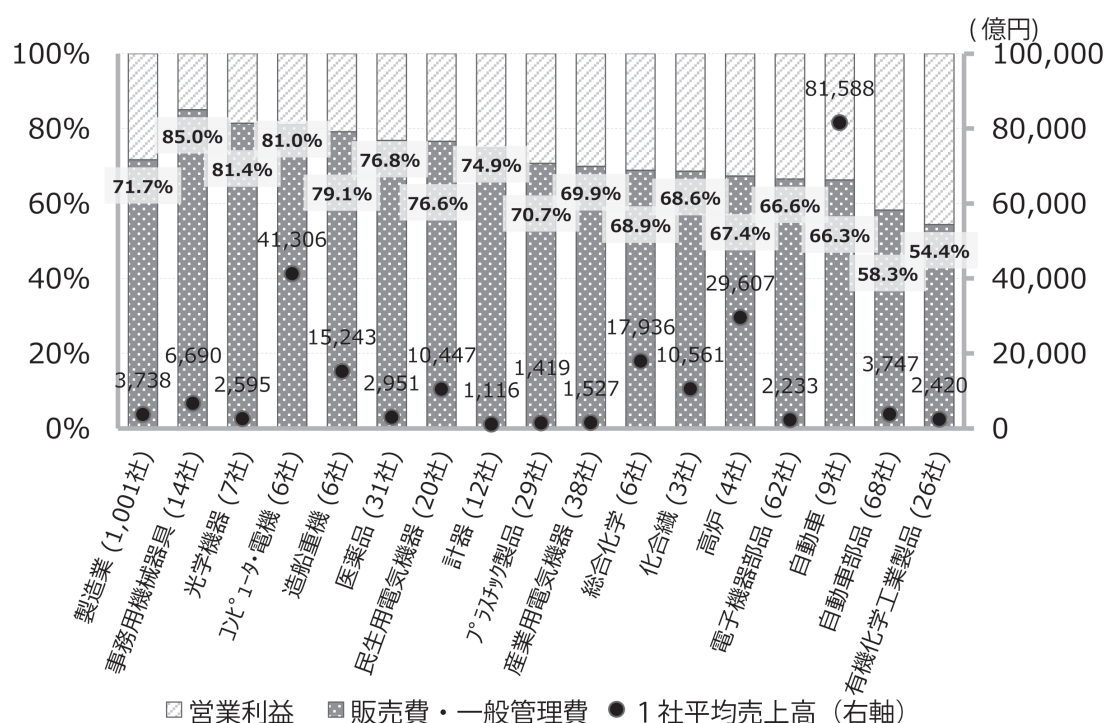
事業活動の源泉となる製品の売上原価は、事業継続のために欠くべからざるコストであり、業種によって大きく異なる以上、業種間で財務指標を比較する場合には、その影響を考慮する必要がある。この点が正に桜井が指摘している課題であり、他製造業種との対売上高比率の比較に基づいて製薬産業の諸経費投入の大小やその適否を云々することは妥当ではないといえよう。

売上総利益を構成する費用比率の比較

どのような業種であっても、企業の競争力強化や持続的な成長力の担保、あるいは利益配分を株主にコミットするため、必要な研究開発投資や設備投資を行いつつ適正な営業利益を確保しなければならない。そのために、売上総利益をそれぞれの事業活動に適切に配分をする必要があり、重要な経営判断事項である。言い換えると、売上総利益に対して、どれだけの比率で費用を配分するかという点を異業種間で比較することで、事業活動を行う上での特定の業種の特徴が詳らかになると考えられる。

製薬産業を含む研究開発志向型の16製造業種を対象に、売上総利益に対する販売費・一般管理費

図1 製薬産業と他の研究開発志向型産業15業種間売上総利益内訳（2017年度）



出所：産業別財務データハンドブック2018（株式会社日本政策投資銀行）

（研究開発費、販売促進費、管理部門等の人件費、その他の一般管理費等により構成される）と営業利益の内訳比率を比較した。図1に示すように、16業種の売上総利益に対する販売費・一般管理費の比率は、54.4%から85.0%の範囲にあり、最も高い業種は事務用機械器具であった。

製薬産業（医薬品）では76.8%と製造業（1,001社）平均の71.7%と比較して5%ほど高い比率であった。このように製薬産業は、他業種との比較において、特に突出して高い販売費・一般管理費をかけて事業活動を行っているわけではないことが見て取れる。また、翻ってこの事実が、製薬産業よりも高収益性を志向している産業が多数ある中で、冒頭で紹介したアンケート結果から示されている製薬産業における高収益性に対するネガティブイメージが、適切性に欠いた業界間財務指標比較に基づいたもので、必ずしも的を射ていないことを窺わせている。

販売費・一般管理費が、研究開発費、販売促進費、間接部門の人件費、その他の一般管理費等で構成されていることはよく知られている。また、製薬産業では、研究開発に対して多額の費用を支出しており、他産業と比較して売上高研究開発費率が高いこともよく知られているところである。今までに述べてきたことを踏まえ、売上高ではなく、売上総利益に対する研究開発費とその他の販売費・一般管理費の内訳比率を業種間で比較することを試みた。

産業別財務データハンドブックでは、業種ごとの連結決算ベースでの販売費・一般管理費の費用内訳のデータを得ることができないため、製薬産業より主要8社を、また研究開発を志向する他業種については、日本を代表する企業群によって構成される自動車（6社）、電気機械器具（民生用電気機器とコンピュータ・電機、計6社）、事務用機械器具（3社）と総合化学（6社）の4業種を選び⁶⁾、

6) 医薬品（武田薬品、アステラス製薬、第一三共、エーザイ、中外製薬、大日本住友製薬、田辺三菱製薬、塩野義製薬）、総合化学（三菱ケミカル、住友化学、旭化成、三井化学、宇部興産、昭和電工）、自動車（トヨタ自動車、本田技研、日産、マツダ、スバル、三菱自動車）、電気機械器具（日立、ソニー、パナソニック、三菱電機、富士通、日本電気）、事務用機械器具（リコー、キャノン、コニカミノルタ）… 2017年度売上高順

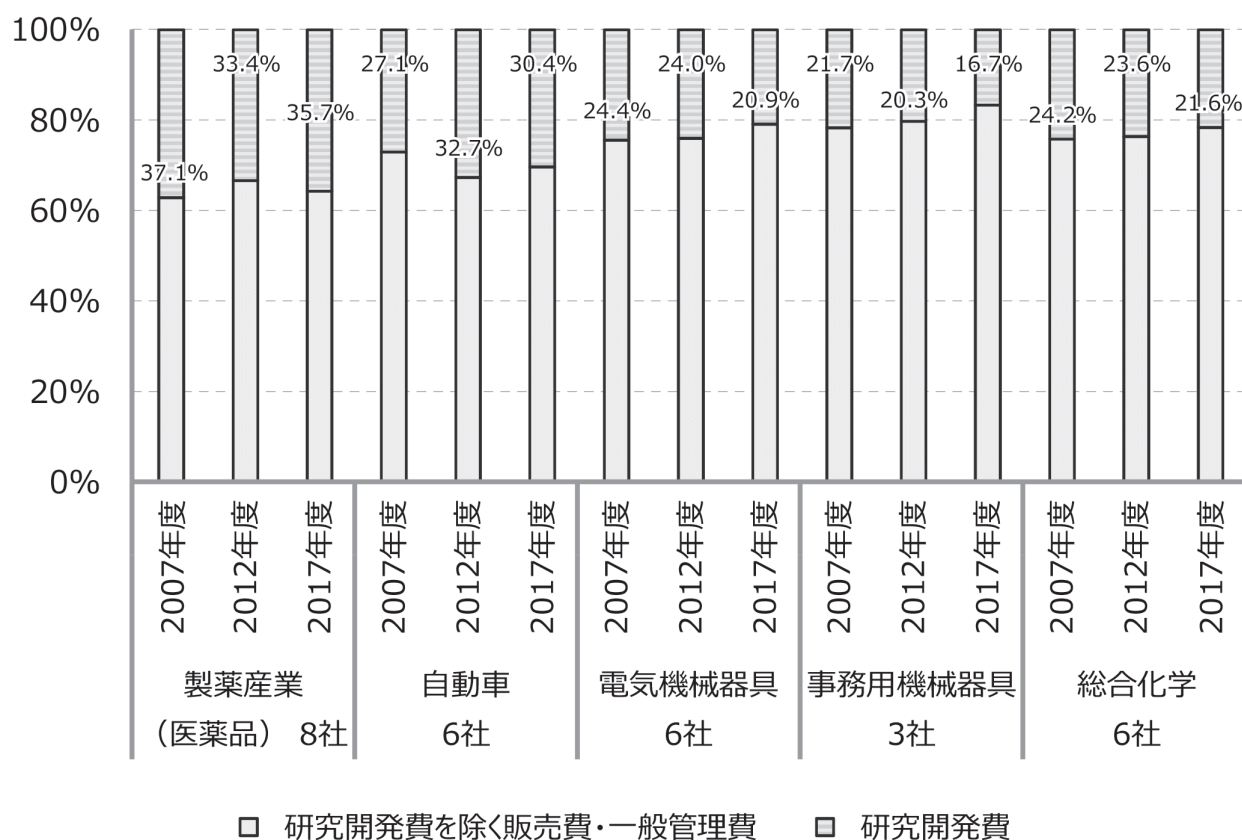
各社の決算短信や有価証券報告書より必要なデータを収集した。これらの公表資料から入手可能な全5業種に共通な費用内訳データは限定的であったため、販売費・一般管理費を研究開発費とそれ以外の費用の二つに分けて比較検討を行うこととした。

2007年度から2017年度までの11年間のデータ推移を比較したところ、販売費・一般管理費を構成する研究開発費とそれ以外の費用の割合について、年次による大きな変動は確認されなかったことから⁷⁾、2007年度、2012年度、2017年度のデータを図2に示した。自動車業と製薬産業では、他の3業種と比較して高い研究開発投資を志向していることが明確に示されており、とりわけ製薬産業では、安定的に高い研究開発投資を続けていることが改めて確認された。

ところで、財政制度等審議会 財政制度分科会

では、社会保障制度の持続可能性の確保という重要課題について従前より議論が交わされている。その際に配布された参考資料の中で、過去2年にわたって、製薬産業が他業種と比較して高いレベルの研究開発費投資を行っていることと併せて、それ以上に営業費用など研究開発費以外の販管費（筆者註：販売費・一般管理費と同義）の比率が他業種と比べて高いと断じている。研究開発費を除く販売費・一般管理費は、販売促進費、間接部門の人件費、その他の一般管理費等の費用で構成されているため、一概に販売促進費等の営業活動にかかる費用が大部分であると認識することはできないが、その議論はさておき、図2に示すデータから、当該参考資料で主張している点、即ち、製薬産業における研究開発費を除く販売費・一般管理費の比率が他業種よりも高いという事実はないことが示されている。

図2 製薬産業とその他4業種における販売費・一般管理費の内訳



出所：決算短信、有価証券報告書等（SPEEDA ㈱UZABASE）

7) 自動車業において、2008と2009年度に研究開発費の割合が大きく減少したのが唯一の例外である。

まとめ

企業の経営活動の結果を報告する目的で作成される財務諸表に示されているデータを読み取るとは、個々の企業の経営状況や経営方針を把握することができ、たいへん有用な情報分析である。そして、その比較によって企業間の経営状況の優劣などを窺い知ることでもある。但し、企業間比較については、あくまでも同一ないし類似する事業を行っていることが原則であるといわれている。

筆者は、製薬産業の事業モデルが他の代表的な研究開発志向型製造業種と比べて異なる点があり、それが財務戦略上の特徴に繋がっていることについて報告しているが²⁾、今回、売上原価率お

よび売上総利益の費用構造に焦点を当てて具体的に製薬産業と他の研究開発志向型製造15業種間の比較を行った。その結果、以下の点が確認できた。

- ・製薬産業は、自動車業とともに研究開発志向型製造業種の中でも相対的に高い比率で研究開発に資源を投下している。
- ・売上原価率を考慮した他製造業種間比較より、製薬産業における営業利益、販売費・一般管理費のレベルが、他製造業種と比して突出しているわけではない。
- ・さらに、製薬産業における営業費用など研究開発費以外の販売費・一般管理費（販管費）の資源配分比率が高い、という事実はない。

産業連関表（延長表）における「企業内研究開発」の定義・範囲

（定義・範囲）

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

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

（品目例示）

- ① 企業の研究所・研究部などで行われる本来的な活動研究に必要な思索、考案、情報・資料の収集、試作、実験、検査、分析、報告などをいう。したがって、研究の実施に必要な機械、器具、装置などの工作、動植物の育成、文献調査などの活動を含む。
- ② 企業の研究所以外、例えば、生産現場である工場などでは、上記①の活動及びパイロットプラント、プロトタイプモデルの設計・製作及びそれによる試験の活動

（出所：平成27年（2015年）産業連関表作成基本要綱、産業連関部局長会議 平成29年8月）

http://www.soumu.go.jp/main_content/000506815.pdf（参照：2019/06/03）

国内における新規モダリティの研究開発状況について —製薬協アンケート調査より—

医薬産業政策研究所 主任研究員 鍵井英之

1 背景・目的

近年、抗体医薬品に続く新しい創薬モダリティが登場し、製薬企業の研究開発の選択肢が増えている。内資企業は海外メガファーマに比べて、現状新規モダリティの導入が総じて遅れている状況にあるが、厚生労働省や経済産業省、AMEDなどが主導するイノベーションや産業の促進政策¹⁾が講じられており、産学連携を促進する地域クラスターも国内各地に立ち上がっている。

今後のさらなる国内医薬品産業の発展のためには新規モダリティを用いた創薬が必須であり、そのためには個別企業の取り組みはもちろんのこと、引き続き行政による効果的な支援が必要であろう。

このような背景を踏まえ、新規モダリティを活用した研究開発に関する現状把握および今後の実効的な政策提言につなげることを目的として、日本製薬工業協会（以下、製薬協）のバイオ医薬品委員会²⁾が同協会・研究開発委員会加盟企業およびバイオ医薬品加盟企業を対象に、新規モダリティの研究開発状況についてアンケートを実施し

た。本稿では調査結果のうち、新規モダリティの導入状況、研究開発における外部連携状況、CMOの活用状況を中心に報告する。

なお、本結果に関する分析および結果の解釈・考察については筆者個人の見解であり、製薬協あるいはバイオ医薬品委員会の公式見解ではない。

アンケート調査の実施方法

本調査は製薬協・研究開発委員会もしくはバイオ医薬品委員会に参加している48社（うち内資企業33社、外資企業15社）を対象に、2018年11月5日～12月6日に実施した。

アンケートでは、日本国内で研究開発または販売を行っているモダリティの種類³⁾（抗体医薬品、その他抗体医薬品、中分子医薬品、核酸医薬品、遺伝子治療、細胞治療、再生医療、その他）について、開発段階、起源（オリジン）、開発形態（自社開発、共同開発）、提携先の組織形態（アカデミア、ベンチャー、製薬企業）、CMO（CDMOを含む）⁴⁾の活用状況、CROの利用状況などを調査し

1) 厚生労働省「医薬品産業強化総合戦略」、経済産業省/AMED「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」（2014年～）、文部科学省/AMED「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」（2014～2019年）など。

2) バイオ医薬品委員会の活動内容については、製薬協ホームページ (http://www.jpma.or.jp/about/jpma_info/plan/plan07.html) 参照。

3) 本調査では、モダリティを以下の通り定義した。「その他抗体医薬品」：抗体薬物複合体、バイスペシフィック抗体などの次世代抗体。「中分子医薬品」：ペプチド性医薬品、糖鎖構造物など、分子量は比較的大きく（MW＞1000）低分子医薬品では難しいPPIなどをターゲットとする人工合成品。「核酸医薬品」：疾病の原因となる遺伝子発現を配列特異的に制御する核酸のオリゴマー、あるいは複数の遺伝子発現を制御するマイクロRNA等。「遺伝子治療」：疾病の原因となる遺伝子の機能を補完、正常化する目的で遺伝子をウイルスや幹細胞等に導入し体内で発現させるもの。CAR-T、TCRも含む。「細胞治療」：単一の細胞による直接的な効果、あるいはサイトカインの産生等による間接的な効果を期待したもの。再生医療：ES細胞やiPS細胞、体性幹細胞などを用い、機能的に喪失した組織や器官の再構築あるいは補完するもの。細胞シートや幹細胞由来血小板などを含む

4) CMO（Contract Manufacturing Organization）：医薬品受託製造機関。製薬企業から医薬品（治験薬や市販薬を含む）の製造を受託する機関。CDMO（Contract Development and Manufacturing Organization）：医薬品受託製造開発機関。製薬企業から医薬品の製剤開発および製造を受託する機関。

た。また、いずれのモダリティにも取り組んでいない場合には、その理由などを調査した。回答方式は主に多岐選択式(一部設問では複数回答方式)であるが、一部の設問には自由記載欄も設けた。調査は会社単位で行い、内資・外資の分類以外の属性(企業名、企業規模など)は伏せられた状況で集計を行った。

2 アンケート結果

本稿では内資企業と外資企業の違いを中心に集計・分析を行った。

① アンケート送付企業数と回答数

アンケートの送付および回答数を表1に示す。全体の回収率は約83%(40/48)であった。

表1 アンケート送付企業数と回答数

	送付数	回答数	回収率
内資企業	33	29	88%
外資企業	15	11	73%
合計	48	40	83%

② 研究開発を行っているモダリティ

今回アンケート対象としたモダリティについて、研究開発に取り組んでいる企業数を表2に示す。内資/外資共に、「抗体医薬品」に取り組んでいる企業が最も多かった。「抗体医薬品」以外で

表2 モダリティ別の研究開発企業数(複数回答)

集計(モダリティ毎)

	内資企業		外資企業	
	回答数	割合	回答数	割合
全体	29	100%	11	100%
抗体医薬品	18	62%	10	91%
その他抗体医薬品	14	48%	7	64%
中分子医薬品	15	52%	5	45%
核酸医薬品	14	48%	4	36%
遺伝子治療	10	34%	5	45%
細胞治療	7	24%	2	18%
再生医療	10	34%	1	9%
その他	3	10%	0	0%
無	6	21%	0	0%

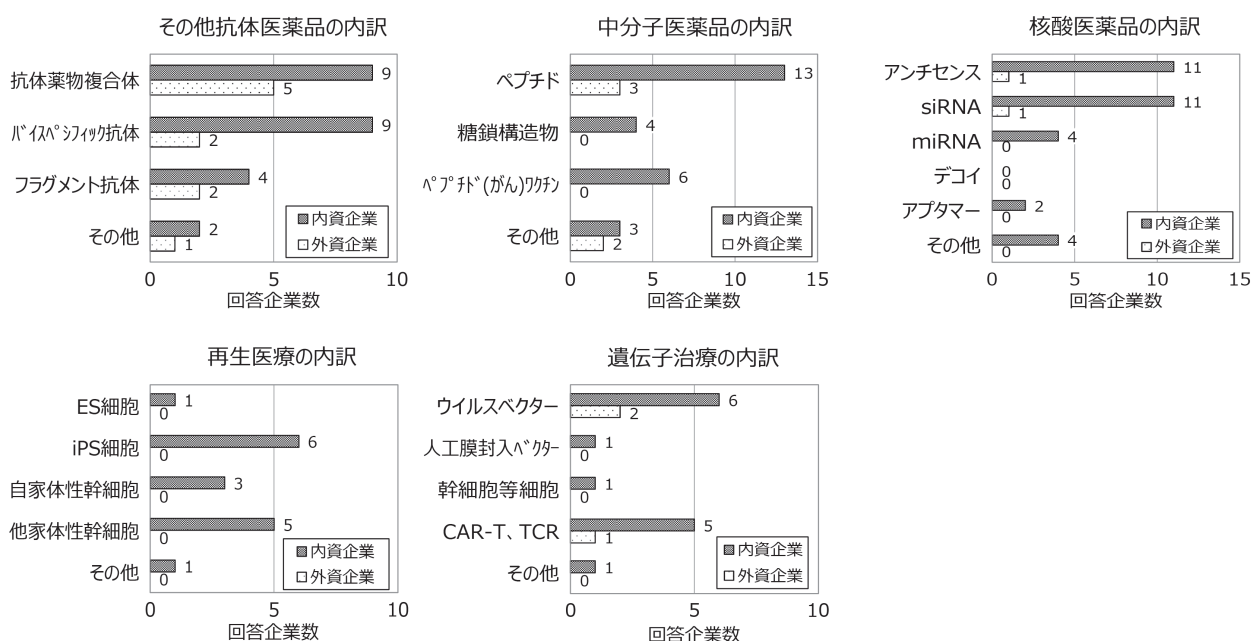
注) 母数は内資企業29社、外資企業11社(表1参照)

その他の詳細は「抗体以外のリコンビナントタンパク質」、「高分子ポリマー」、不明(記載なし)が各1件であった。

は、内資企業では概ねいずれのモダリティについても10社(約3割)以上が研究開発に取り組んでいる。一方外資企業では、「細胞治療」「再生医療」などで内資企業よりも取り組んでいる企業の割合が低い結果であったが、これはアンケート対象を国内における研究開発に限定したためと思われる。

「その他抗体医薬品」「中分子医薬品」「核酸医薬品」「遺伝子治療」「再生医療」の5つのモダリティについては、さらに詳細な分類を確認しており、その内訳は図1の通りであった。

図1 モダリティの細分類(複数回答)



注) モダリティ毎に研究開発を行っている企業数については、表2参照。

③ 研究開発を行うことになった主な要因

各モダリティの研究開発を着手することになった主な要因に関して調査した(表3)。内資企業では、いずれのモダリティにおいても「既存の創薬技術(主に低分子薬)の限界」と回答した割合が高い傾向であった。個別のモダリティで見た場合、「核酸医薬品」では「自社内の研究開発ノウハウの蓄積」が、「遺伝子治療」「細胞治療」「再生医療」では「専門的知識・技術を有するアカデミア・ベンチャーの存在」がそれぞれ高く、モダリティによって異なる結果であった。また、外資企業では内資企業に比べて「自社内の研究開発ノウハウの蓄積」「自社の方針」の割合が高い傾向が認められた。

④ 新規モダリティの研究開発を実施していない企業への追加質問

いずれのモダリティにも取り組んでいないと回答した企業(内資企業6社、表2参照)に対し、その理由および新しいモダリティを導入する上でインセンティブについて訊ねた(表4)。

取り組んでいない理由として多かった回答は、「評価できるノウハウがない」が6社中4社(67%)、「過去に取り組んだが現在は中止、中断している」が6社中3社(50%)、あった。また、研究開発に着手するためのインセンティブとして、「世界的に最先端の技術を有するアカデミアやベンチャーとの提携」が6社中5社(83%)であり、CMO(CDMOを含む)／CROの充実(4社)が続いた。一方、コンソーシアムや資金調達を挙げた企業はなかった。

表3 研究開発を行うことになった主な要因(複数回答)

企業種別	モダリティ	選択項目(研究開発に着手した要因)					
		既存の創薬技術(主に低分子創薬)の限界	自社内の研究開発ノウハウの蓄積	専門的知識・技術を有するアカデミア・ベンチャーの存在	アカデミアにおける基礎研究・応用研究の進展	疾患メカニズムの解明や報告	自社の方針(経営戦略など)
内資	抗体医薬品	56% (10/18)	44% (8/18)	39% (7/18)	44% (8/18)	33% (6/18)	61% (11/18)
	その他抗体医薬品	50% (7/14)	43% (6/14)	43% (6/14)	36% (5/14)	36% (5/14)	29% (4/14)
	中分子医薬品	73% (11/15)	40% (6/15)	60% (9/15)	40% (6/15)	20% (3/15)	33% (5/15)
	核酸医薬品	79% (11/14)	79% (11/14)	50% (7/14)	57% (8/14)	7% (1/14)	36% (5/14)
	遺伝子治療	70% (7/10)	40% (4/10)	80% (8/10)	40% (4/10)	10% (1/10)	60% (6/10)
	細胞治療	71% (5/7)	29% (2/7)	71% (5/7)	43% (3/7)	0% (0/7)	43% (3/7)
	再生医療	50% (5/10)	40% (4/10)	70% (7/10)	50% (5/10)	20% (2/10)	60% (6/10)
外資	抗体医薬品	70% (7/10)	70% (7/10)	40% (4/10)	30% (3/10)	40% (4/10)	80% (8/10)
	その他抗体医薬品	83% (5/6)	83% (5/6)	33% (2/6)	17% (1/6)	33% (2/6)	83% (5/6)
	中分子医薬品	75% (3/4)	75% (3/4)	25% (1/4)	50% (2/4)	75% (3/4)	100% (4/4)
	核酸医薬品	67% (2/3)	67% (2/3)	67% (2/3)	33% (1/3)	33% (1/3)	100% (3/3)
	遺伝子治療	50% (2/4)	50% (2/4)	50% (2/4)	25% (1/4)	50% (2/4)	75% (3/4)
	細胞治療	50% (1/2)	50% (1/2)	100% (2/2)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (1/2)
	再生医療	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)

注) カッコ内の数値について、分子は要因を選択した企業数を、分母はモダリティ毎の開発企業総数(表2参照)のうち有効回答が得られた企業数を示す。

表4 取り組んでいない理由（上）、着手のインセンティブ（下）（複数回答）

新規モダリティの研究開発を実施していない理由	
評価できるだけのノウハウ（専門的知識など）がない。	4
過去に技術開発に取り組んだが、現在は中断・中止している。	3
市場性の不確実性が高く、投資の対象とならなかった。	1
基礎的な技術開発の不確実性が高く、投資の対象とならなかった。	1
自社の開発対象外であるため評価していない。	1
量産化など実用化面での不確実性が高く、投資の対象とならなかった。	0
新しいモダリティの研究開発に着手するために必要なインセンティブ	
世界的に最先端の研究を実施しているアカデミアやベンチャーとの提携。	5
自社設備以外のCMO/CDMO/CROの充実・環境整備。	4
ガイドラインや承認審査基準などの整備。	3
税制優遇や助成金など国・自治体からの支援。	3
コンソーシアムのような、プロフィット／リスクシェアのシステム。	0
ベンチャーキャピタルなどの資金調達システム。	0

⑤ 開発形態

各企業が研究開発を進めているモダリティについて、開発段階⁵⁾および起源別（自社起源もしくは他社起源）の回答数を表5に示す。

内資企業について、開発段階でみると、「抗体医薬品」では臨床開発以降の段階での該当企業数が多いが、それ以外のモダリティでは、基礎研究～非臨床段階までの開発が中心となっている。起源に関して、「抗体医薬品」では、基礎研究および応用研究段階で自社起源が多いのに対し、臨床、産業化段階では、他社起源が多かった。「中分子医薬品」「遺伝子治療」「再生医療」では、サンプル数が限られているものの、基礎研究、応用研究においても他社起源とする企業が多かった。

表5 開発段階と起源（複数回答）

モダリティ	企業種別	起源	研究開発段階					(参考) モダリティ全体*
			基礎研究	応用研究	非臨床	臨床	産業化	
抗体医薬品	内資	自社	5	6	5	8	4	18
		他社	1	2	5	9	8	
	外資	自社	4	4	4	7	7	10
		他社	4	4	3	6	6	
その他抗体医薬品	内資	自社	8	8	5	3	0	14
		他社	1	5	2	4	1	
	外資	自社	1	1	2	3	1	7
		他社	0	0	0	3	1	
中分子医薬品	内資	自社	3	7	3	2	0	15
		他社	4	8	4	4	0	
	外資	自社	1	1	1	1	1	5
		他社	1	0	0	2	1	
核酸医薬品	内資	自社	6	10	5	2	0	14
		他社	7	5	5	2	0	
	外資	自社	0	0	0	0	0	4
		他社	0	0	0	2	0	
遺伝子治療	内資	自社	3	1	1	0	0	10
		他社	5	4	3	4	0	
	外資	自社	0	0	0	0	0	5
		他社	0	0	1	3	0	
細胞治療	内資	自社	1	2	1	0	0	7
		他社	2	3	2	1	1	
	外資	自社	0	0	0	0	0	2
		他社	0	0	2	0	0	
再生医療	内資	自社	4	2	2	1	0	10
		他社	6	6	5	2	0	
	外資	自社	0	0	0	0	0	1
		他社	0	0	0	0	0	

*表2より引用。

注) 表中の数値(回答数)は、各モダリティ・研究開発段階・起源に該当する研究開発を進めている企業数を示しており、開発品目数を示したものではない。

5) 本アンケートでは、各開発段階を次の通り定義した。基礎研究：大学や公的研究機関などと提携して技術開発等を行っている段階、応用研究：開発品のプロトタイプを用い、あるいは疾患を特定して研究・技術開発を行っている段階。産業化：商業化、製造販売後。

⑥ 外部提携の実態

共同開発先の企業タイプ

共同開発を進めている場合について、その相手先（アカデミア、ベンチャー、製薬企業）を確認した(表6)。内資企業ではいずれのモダリティにおいても基礎研究～非臨床段階でアカデミア、ベンチャーとの提携が中心であるが、「中分子医薬品」ではベンチャーとの提携、「核酸医薬品」ではアカデミアと提携している企業の割合が高かった。

表6 外部提携先の企業タイプ（複数回答）

モダリティ	企業種別	提携先	研究開発段階					(参考) モダリティ全体*
			基礎研究	応用研究	非臨床	臨床	産業化	
抗体医薬品	内資	アカデミア	4	4	3	0		18
		ベンチャー	2	4	5	4	1	
		製薬企業	2	2	3	9	11	
	外資	アカデミア	1	1	1	0	0	10
		ベンチャー	0	0	0	0	0	
		製薬企業	0	1	1	3	4	
その他抗体医薬品	内資	アカデミア	4	2	2	2	0	14
		ベンチャー	2	4	5	4	1	
		製薬企業	2	3	2	3	0	
中分子医薬品	内資	アカデミア	3	3	0	1	0	15
		ベンチャー	3	9	2	2	0	
		製薬企業	0	2	2	1	0	
核酸医薬品	内資	アカデミア	9	7	4	0	0	14
		ベンチャー	5	5	1	0	0	
		製薬企業	1	3	3	1	0	
遺伝子治療	内資	アカデミア	7	3	4	2	0	10
		ベンチャー	6	5	4	2	0	
		製薬企業	2	2	2	0	0	
細胞治療	内資	アカデミア	2	3	2	0	0	7
		ベンチャー	1	4	3	1	0	
		製薬企業	0	2	2	1	0	
再生医療	内資	アカデミア	7	6	5	1	0	10
		ベンチャー	2	3	3	1	0	
		製薬企業	2	2	3	0	0	

*表2より引用。

注) 外資企業は3社以上の回答が得られた「抗体医薬品」の結果のみ示している。

研究開発拠点の所在地

研究開発の拠点機関の所在地について調査を行った(表7)。ここでは共同開発などで提携先が存在する場合には、当該研究施設も含まれる。

内資企業の場合、基礎研究～非臨床段階ではいずれのモダリティでも国内が多いが「その他抗体医薬品」は海外拠点の割合が高かった。「抗体医薬品」および「その他抗体医薬品」については、臨床段階において、海外拠点が国内拠点と同程度見

受けられるが、これはグローバルで臨床試験が実施されているためと考えられる。

表7 研究開発拠点の所在地

モダリティ	企業種別	研究開発拠点	研究開発段階					(参考) モダリティ全体*
			基礎研究	応用研究	非臨床	臨床	産業化	
抗体医薬品	内資	海外(米国)	2	3	4	8	4	18
		海外(欧州)	0	1	1	3	4	
		海外(複数国)	1	1	1	2	1	
		海外(その他)	0	0	1	0	1	
		国内	5	7	6	10	6	
	外資	海外(米国)	1	1	1	4	4	10
		海外(欧州)	2	2	2	3	6	
		海外(複数国)	5	5	5	6	5	
		海外(その他)	0	0	0	1	0	
		国内	1	1	1	5	5	
その他抗体医薬品	内資	海外(米国)	2	4	3	5	1	14
		海外(欧州)	0	1	1	2	0	
		海外(複数国)	1	1	1	2	0	
		海外(その他)	0	0	0	0	0	
	外資	国内	6	6	2	5	0	7
		海外(米国)	0	0	1	2	1	
		海外(欧州)	0	0	0	2	1	
		海外(複数国)	2	2	2	3	0	
中分子医薬品	内資	海外(米国)	0	3	2	3	0	15
		海外(欧州)	0	1	1	1	0	
		海外(複数国)	0	0	0	1	0	
		海外(その他)	0	1	0	0	0	
	国内		4	12	5	5	0	
核酸医薬品	内資	海外(米国)	5	3	1	2	0	14
		海外(欧州)	1	0	0	0	0	
		海外(複数国)	0	0	0	0	0	
		海外(その他)	1	0	0	0	0	
		国内	11	10	7	3	0	
遺伝子治療	内資	海外(米国)	3	2	0	2	0	10
		海外(欧州)	0	1	1	0	0	
		海外(複数国)	1	1	2	0	0	
		海外(その他)	0	0	0	0	0	
		国内	7	4	4	4	0	
細胞治療	内資	海外(米国)	1	0	0	1	0	7
		海外(欧州)	0	0	1	0	1	
		海外(複数国)	0	1	1	0	0	
		海外(その他)	0	0	0	0	0	
		国内	3	4	2	2	0	
再生医療	内資	海外(米国)	1	1	1	1	0	10
		海外(欧州)	0	1	0	0	0	
		海外(複数国)	0	0	0	0	0	
		海外(その他)	0	0	0	0	0	
		国内	7	5	5	2	0	

*表2より引用。

注) 外資企業は3社以上の回答が得られた「抗体医薬品」と「その他抗体医薬品」のみ、結果を示している。

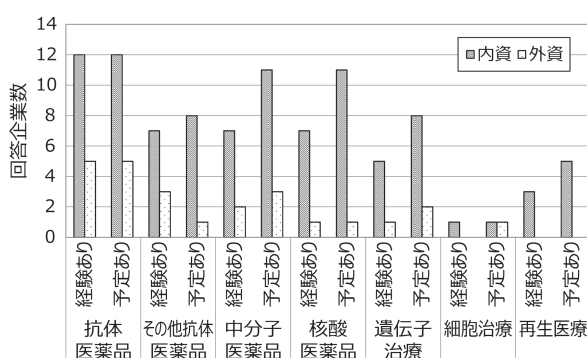
⑦ CMO の利用状況

CMO の利用状況、今後の利用予定

過去3年間におけるCMO（CDMO含む）の利用状況および今後5年間の利用予定は、図3の通りであった。

現時点で最も多くの企業がCMOの活用経験を有するモダリティは「抗体医薬品」であり（12社）、委託予定も同数であることから、今後もしばらくはそのニーズは維持されると考えられる。他のモダリティでは、活用予定があるとの回答数が活用経験数を上回った。これらのモダリティは現時点で比較的开发早期段階にあり、今後開発段階が進めばCMOの活用ニーズも高まると考えられる。

図3 過去3年間のCMO委託経験および今後5年間の委託予定



利用したCMOの所在地

各企業が利用経験のあるCMOの所在地について確認した（表8）。内資企業に関して、国内よりも海外のCMOの利用経験を有する企業が多いモダリティは「抗体医薬品」「その他抗体医薬品」「中分子医薬品」であった。特に、「その他抗体医薬品」に関しては、国内のCMOを利用している企業は1社のみであり、欧米のCMOの活用が中心であった。これとは対照的に「遺伝子治療」では国内のCMO利用5社に対して、海外のCMOを利用している企業は1社のみであった。

表8 活用したCMOの所在地（複数回答）

モダリティ	企業種別	業務委託CMO所在地				
		海外				国内
		米国	欧州	複数国	その他	
抗体医薬品	内資	5	8	3	2	6
	外資	2	2	3	0	0
その他抗体医薬品	内資	5	5	2	0	1
	外資	1	2	2	1	0
中分子医薬品	内資	5	3	1	0	6
	外資	0	0	2	0	1
核酸医薬品	内資	4	3	2	0	5
	外資	0	1	0	0	0
遺伝子治療	内資	1	0	0	0	5
	外資	0	0	1	0	0
細胞治療	内資	0	0	0	0	1
	外資	0	0	0	0	0
再生医療	内資	0	0	1	0	2
	外資	0	0	0	0	0

CMO選定時に重視した点

CMOの活用経験を有する企業（図3参照）について、CMO選定時に重視した点を優先順位の高い順に最大5つまでの多岐選択式で回答を得た上で、重みづけ（優先順位1位：5点、2位：4点、3位：3点、4位：2点、5位：1点の合計点）により順位付けを行った（表9）。

各モダリティ共通に重視されている項目として、治験薬の製造実績が挙げられる。それ以外の項目は、モダリティごとに異なる傾向であった。例えば「その他抗体医薬品」では委託費用、「中分子医薬品」ではGMP査察実績、「遺伝子治療」では所在地や製造スロットの空き状況が重視される傾向が認められた。

表9 CMO 選定時に重視する点（最大5つ）

選択項目

- ①過去の自社からの依頼実績
- ②治験薬製造（供給）実績
- ③過去の GMP 査察対応実績
- ④技術移転の実績
- ⑤一括での受託可能内容の幅広さ
- ⑥商用製造受託可能性
- ⑦ IND、NDA 等の薬事申請資料作成能力
- ⑧委託費用・製造コスト
- ⑨サポート体制（国内事務所の有無など）
- ⑩所在地（米国、欧州、国内など）
- ⑪製造スロットの空き状況（委託スケジュール）
- ⑫特許対応体制

	1 位	2 位	3 位
抗体医薬品	②：46点	⑥：38点	①：35点
その他抗体医薬品	⑧：17点	①②：15点	
中分子医薬品	③：25点	①：19点	②⑥：16点
核酸医薬品	②：27点	③：16点	⑥：13点
遺伝子治療	②：18点	⑩：11点	⑪：9点

注）本集計は内資企業、外資企業の合算であり、3社以上の回答が得られたモダリティについて掲載している。

CMO の所在地（国内・海外）志向

今後、“国内に CMO が充実したと仮定して”、CMO の所在地は国内と海外でどちらが望ましいかについて質問した（表10）。内資企業で「国内が望ましい」と回答した企業の割合が高かった（70%以上）モダリティは「再生医療」「細胞治療」「抗体医薬品」「遺伝子治療」であった。一方、「中分子医薬品」「核酸医薬品」は、「国内が望ましい」と「所在地は関係ない」が同程度であった。

表10 CMO の所在地志向

企業 種別	モダリティ	選択項目（CMO の所在地）	
		国内が望ましい	所在地は関係ない
内資	抗体医薬品	78% (14/18)	22% (4/18)
	その他抗体医薬品	69% (9/13)	31% (4/13)
	中分子医薬品	54% (7/13)	46% (6/13)
	核酸医薬品	46% (6/13)	54% (7/13)
	遺伝子治療	73% (8/11)	27% (3/11)
	細胞治療	86% (6/7)	14% (1/7)
	再生医療	100% (8/8)	0% (0/8)
外資	抗体医薬品	25% (2/8)	75% (6/8)
	その他抗体医薬品	33% (1/3)	67% (2/3)
	中分子医薬品	50% (2/4)	50% (2/4)
	核酸医薬品	0% (0/2)	100% (2/2)
	遺伝子治療	50% (2/4)	50% (2/4)
	細胞治療	0% (0/1)	100% (1/1)
	再生医療	－ (0/0)	－ (0/0)

3 まとめと考察

新規モダリティの導入状況

新規モダリティの国内研究開発状況を調査した今回のアンケート調査結果から、内資企業では79%（23/29）、外資企業では100%（11/11）が、今回調査対象としたモダリティ（「抗体医薬品」「その他抗体医薬品」「中分子医薬品」「核酸医薬品」「遺伝子治療」「細胞治療」「再生医療」「その他」）のうち1つ以上について研究開発に取り組んでいることが分かった。

該当企業数を開発段階別に見た場合、「抗体医薬品」では産業化段階に参与している企業数が最も多いが、それ以外の現時点で実用化事例が少ない新規モダリティにおいても、開発早期の段階（基礎研究／応用研究／非臨床）で研究開発に取り組んでいる企業が多く見られた。

新規モダリティの研究開発に着手した要因では、「低分子創薬の限界」が各モダリティに共通して高い割合であったことに加え、「核酸医薬品」では「自社ノウハウの蓄積」「遺伝子治療」「細胞治療」「再生医療」では、「専門的な知識や技術を有するアカデミア・ベンチャーの存在」を挙げた企業の割合が高かった。「核酸医薬品」は人工合成品であるのに対し、「細胞治療」「遺伝子治療」「再生医療」では自家細胞を用いた治療法（患者細胞を採取、加工して、当該患者に投与する治療）の開発・確立が含まれること、新規の遺伝子組み換え技術や細胞培養法など、製薬企業がノウハウを持たない新しい技術の確立が必要であることから、アカデミアやベンチャー企業との連携がより重要となると考えられる。また、いずれの新規モダリティの研究開発も行っていない企業（内資企業6社）においても、アカデミアやベンチャーとの提携が導入のインセンティブとなっている一方、「評価できる専門的知識がない」ことが新規モダリティ導入のハードルとなっており、新しい技術をキャッチアップすることの困難性がうかがえた。加えて、CMO・CRO の充実、各種助成金制度や研究開発ガイドラインなどを充実することで、今後より積極的に製薬企業が新規モダリティへの参入や開発を促進すると考えられる。

開発品の起源と外部提携状況

外部提携に関して、概ねいずれのモダリティについても、開発早期の段階ではアカデミア・ベンチャーとの提携が中心であり、抗体医薬品については、開発後期段階（臨床開発、産業化）で製薬企業間の提携が多かった。

起源（自社／他社）に関して、「抗体医薬品」「その他抗体医薬品」では基礎研究段階から自社起源で開発している企業が多く、各社が創業基盤技術としてのノウハウをすでに蓄積していると考えられる。それ以外のモダリティでは、基礎研究段階から他社起源での研究開発を進めている企業の割合が高い。これは、近年アカデミアやベンチャーを起源とする開発品が増加している^{6) 7)} ことと整合し、製薬企業がオープンイノベーションを推進していることを反映していると考えられるが、研究開発に取り組んでいる企業数は抗体医薬品に比べて少なく、今後市場の拡大や関連技術の普及により参入企業が増加することが考えられる。

研究開発拠点を見ると、内資企業（外部提携先も含む）では「再生医療」「細胞治療」「遺伝子治療」をはじめとするモダリティにおいて開発早期の段階では国内拠点が中心であり、外部提携先はアカデミアやベンチャーが中心であった。その理由として、一般的には、製薬企業とアカデミア／ベンチャー双方にとってコミュニケーションのしやすさなどの地理的なメリットが得られること、また、先に述べた通り「細胞治療」「遺伝子治療」「再生医療」については患者細胞を適時適切に使用するために国内である必要性が高いことなどが考えられる。

CMO の活用状況

各社が活用経験を有する CMO の所在地について、「中分子医薬品」では海外が多く、「遺伝子治療」では国内が多いなど、モダリティによって異なる傾向がみられた。一方、現在は海外の CMO の利用が多いモダリティにおいても国内 CMO の活用を志向する企業も多く、「再生医療」「細胞治療」「抗体医薬品」ではその傾向が顕著であった。CMO 選定時に重視する点として、例えば「抗体医薬品」や「遺伝子治療」では「治験薬の製造（供給）実績」が挙げられていることから、このような条件を整えば、国内の CMO が積極的に利用される可能性も考えられる。

最後に

今回のアンケート調査の結果を踏まえると、国内アカデミアやベンチャーによる新規創業基盤技術の研究開発の充実、あるいはオープンイノベーションの推進を含め、製薬企業とアカデミアやベンチャーとの連携機会を増やすことが、国内製薬企業が新規モダリティを活用した創業を進める上で重要であろう。

今後、内資企業を中心に国内 CMO 活用のニーズも高まると予測される。製薬企業の求めるスペックを備えた国内 CMO が充実することで、製薬企業による新規モダリティの研究開発が加速することが期待される。

6) 医薬産業政策研究所「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－」政策研ニュース No.55（2018年11月）

7) 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）

世界の売上高上位300製品の上市状況の日米欧比較 —ドラッグ・ラグの解消は進んでいるのか—

医薬産業政策研究所 主任研究員 栗村眞一郎

政策研ニュース No.56では、2008年以降に日本で承認された新有効成分含有医薬品（NME）に関して、世界初承認から日本で承認されるまでの承認ラグは2013年以降大きく短縮していることを報告した¹⁾。また、PMDAの調査報告²⁾によると、日米間の審査ラグはほぼ0、開発ラグと審査ラグの和であるドラッグ・ラグも2010年以降は0.3～1.7年と、以前と比較し、大きく改善したとされている。一方で、疾患にもよるが、米国・欧州では承認されているが、日本では未承認の医薬品は今なお多く存在しており³⁾、これらの医薬品の一日でも早い上市が望まれる。

今回のニュースでは、世界で売上高の大きい医薬品が日本、米国、および欧州で、どれくらい上市されていて、その時期に違いはないかという点に着目し、調査を実施した。具体的には、Evaluate Pharma[®]のデータベースを用い、2017年度の世界売上高上位300製品に関して、製品ごとの日本、米国、および欧州での上市状況及び時期を調査し、それらの違いに関して考察した。

売上高上位300製品の日米欧の上市状況

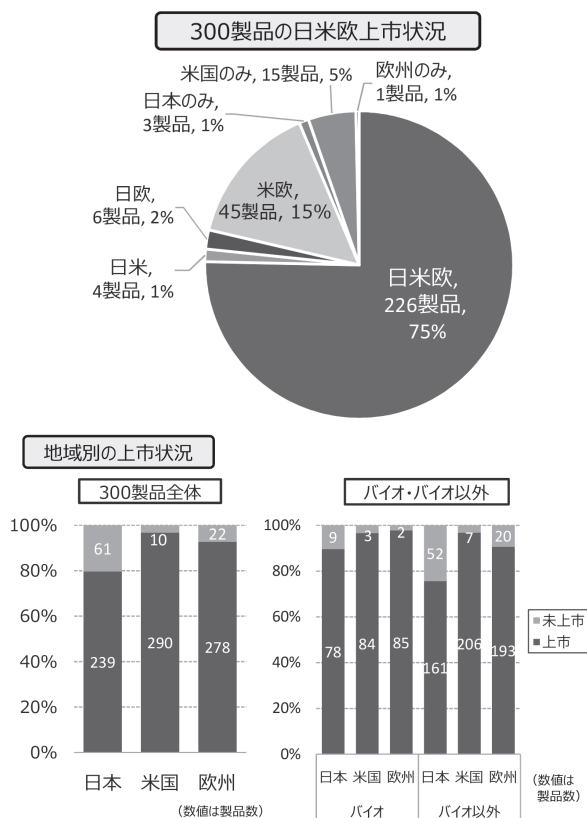
2017年度の売上高上位300製品の製品別の日米欧での上市状況をそれぞれ図1に示した。

日米欧のすべてで上市されている医薬品が全体の約3/4(上位50製品はすべて日米欧で上市されて

いた)、次いで、日本を除く米欧で上市されている医薬品が14%、米国のみで上市されている医薬品が5%であった。

その他、欧州を除く日米、米国を除く日欧、日

図1 売上高上位300製品の日米欧での上市数の比較



出所：Evaluate Pharma[®]のデータベースより作成

- 1) 政策研ニュース No.56 「2018年に日本で承認された新医薬品とその審査期間」(2019年3月) <http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-56.pdf>
- 2) PMDAホームページ「ドラッグ・ラグの試算について」(<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0013.html>, Accessed on May 27, 2019)
- 3) 国立がん研究センター ホームページ (https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2018/0425/index.html, Accessed on May 27, 2019)

本のみ、欧州のみで上市している製品は少なかった。このことから、世界の売上高上位300製品で見ると、世界で最も大きい市場である米国で上市されている医薬品の割合が高かった。

また、日本の上市状況については、売上高上位300製品のうち約20%（61製品）が未上市であり、これらは欧米の製品数と比較して多かった。バイオ医薬品とそれ以外で分けた場合、バイオ医薬品は87製品中9製品（10%）が未上市で、それ以外の医薬品と比較し、未上市の医薬品の割合が高くなかった。バイオ医薬品は、以前、日本で開発が遅れていると指摘されてきたが、売上高上位300製品の上市状況から見てみると、バイオ医薬品の未上市が多い傾向は認めなかった。

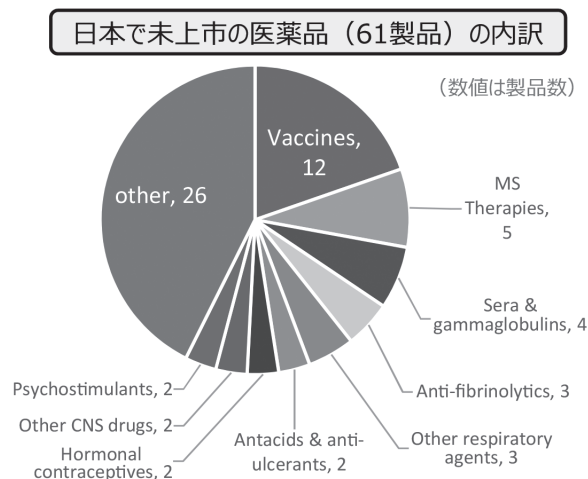
なお、日本で未上市の61製品の内訳を見てみると、多い順に、ワクチン12製品（20%）、多発性硬化症治療薬5製品（8%）、ガンマグロブリン製剤4製品（6%）であった（図2）。以前より様々な要因で、日本での開発が遅れていると言われているワクチンの他、欧米と比較し日本では患者が少ない疾患が含まれていた。

売上高上位300製品の日米欧の上市順位

次に、2017年度の売上高上位300製品が日米欧でどのような順番で上市されたかについて調査した（図3）。

米国は、日米欧で最初に上市された製品が多く

図2 日本で未上市の医薬品の内訳



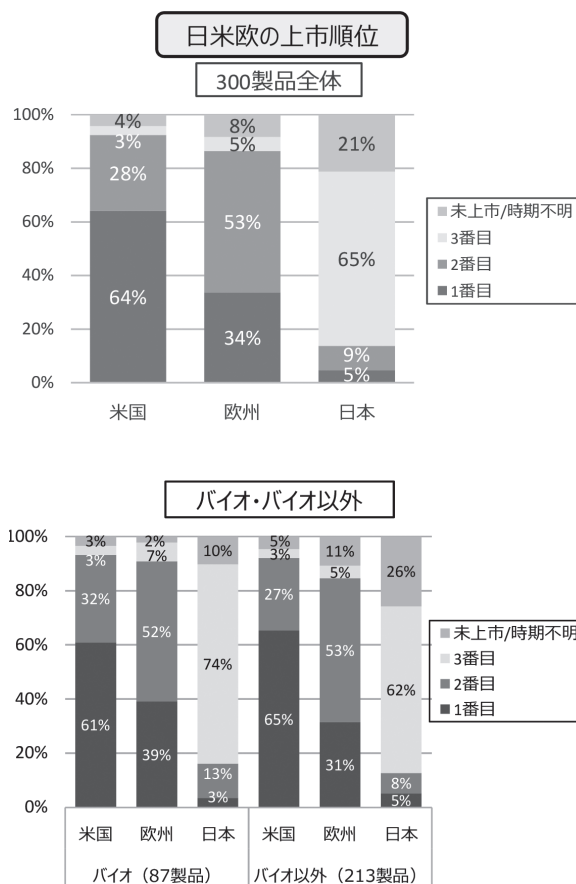
出所：Evaluate Pharma®のデータベースより作成

（64%）、2番目に上市される製品が28%、3番目に承認される製品はわずか3%であった。また欧州は、日米欧で最初に上市された製品が全体の1/3（34%）で、2番目に上市される製品が53%と最も多く、3番目はわずか5%であった。一方、日本では、日米欧で1、2番目に上市された製品をあわせても14%と少なく、3番目に上市された製品が全体の約2/3（66%）を占めていた。

これらの結果から、売上高上位製品の場合は、米国でまず上市し、次いで欧州、その後に日本で上市するのが最も一般的なパターンであると考えられた。また日本については、前項で述べた上市数だけでなく、上市時期についても米国、欧州より遅いことがわかった。

なお、バイオ医薬品とそれ以外の医薬品で分けて上市順位を比較したが、これらの傾向に大きな違いは認められなかった。

図3 売上高上位300製品の日米欧の上市順位



出所：Evaluate Pharma®のデータベースより作成

日本の上市時期と、米国・欧州との差

前項では、売上高上位300製品の日米欧の上市順位について報告したが、ここでは、実際の上市時期の日本と米国との差および日本と欧州との差について製品ごとに算出し、それらの傾向について調査した。(図4) なお、本項目はそれぞれ日本と米国、又は日本と欧州でともに上市されている227製品、229製品を対象とした。

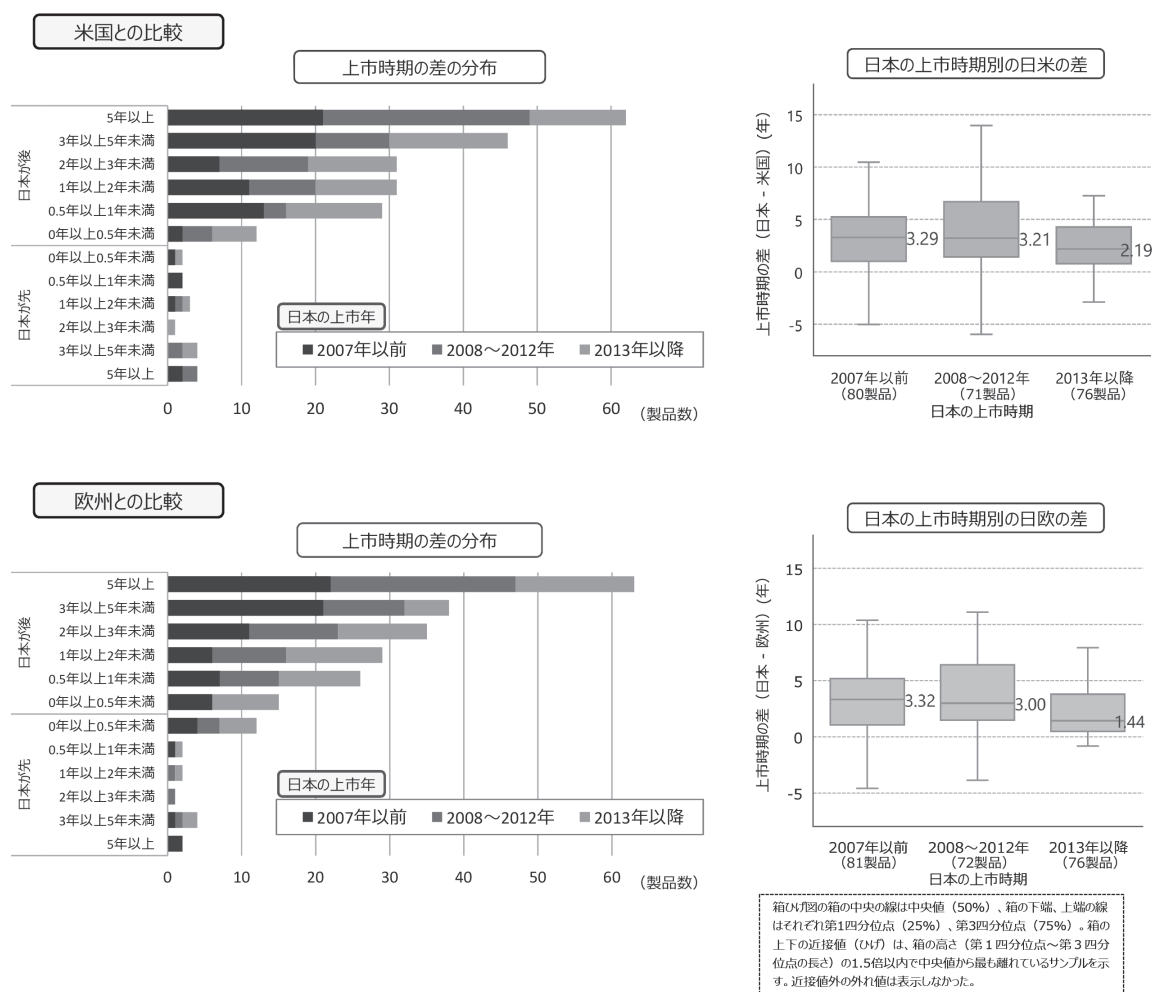
日本と米国の上市時期の差について、日本が米国より5年以上上市時期が遅い医薬品が27.3%、3～5年遅い医薬品が20%であり、日本の上市が大きく遅れた医薬品の割合が高かった。次に、これらの製品を日本で上市された時期別(2007年以前、2008年～2012年、2013年以降)に分類し、そ

の経時的な傾向を見てみたところ、2013年以降はそれ以前と比べ、5年以上日本の上市が遅れる医薬品の割合が減少し、米国上市後1年以内に日本で上市される医薬品の割合が増加していることがわかった。また時期別の日本と米国の上市時期の差の中央値は、2013年以降は2.19年であり、2007年以前の3.29年、2008～2012年の3.21年と比較して、大きく短縮していた。

欧州と比較した場合も、米国との比較と同様の傾向であったが、2013年以降を見ると、日本と欧州の差は1.44年となっており、米国との差よりもさらに短かった。

これらは、近年、ドラッグ・ラグの解消の傾向がみられるという報告と一致しており、日本

図4 売上高上位300製品の日本の上市時期と米国・欧州の上市時期との差



出所：Evaluate Pharma[®]のデータベースより作成

(PMDA)の審査期間の大幅な短縮⁴⁾や、各企業の国際共同試験への日本の参画、3極同時申請等が一定の成果を示した結果であると考えられた。その一方で、欧米と比較し、日本の上市時期はいまだに遅いのも事実であり、今後上市される医薬品についてはその差がさらに縮まるよう、引き続き対策が講じられていく必要がある。

日本企業がオリジネーターの医薬品

次に日本企業がオリジネーターの医薬品に絞り、同様の集計を行った。なお、日本企業がオリジネーターの医薬品は Evaluate Pharma[®]のデータベースにて‘originator’の項目が日本の企業となっているものとした(図5)。

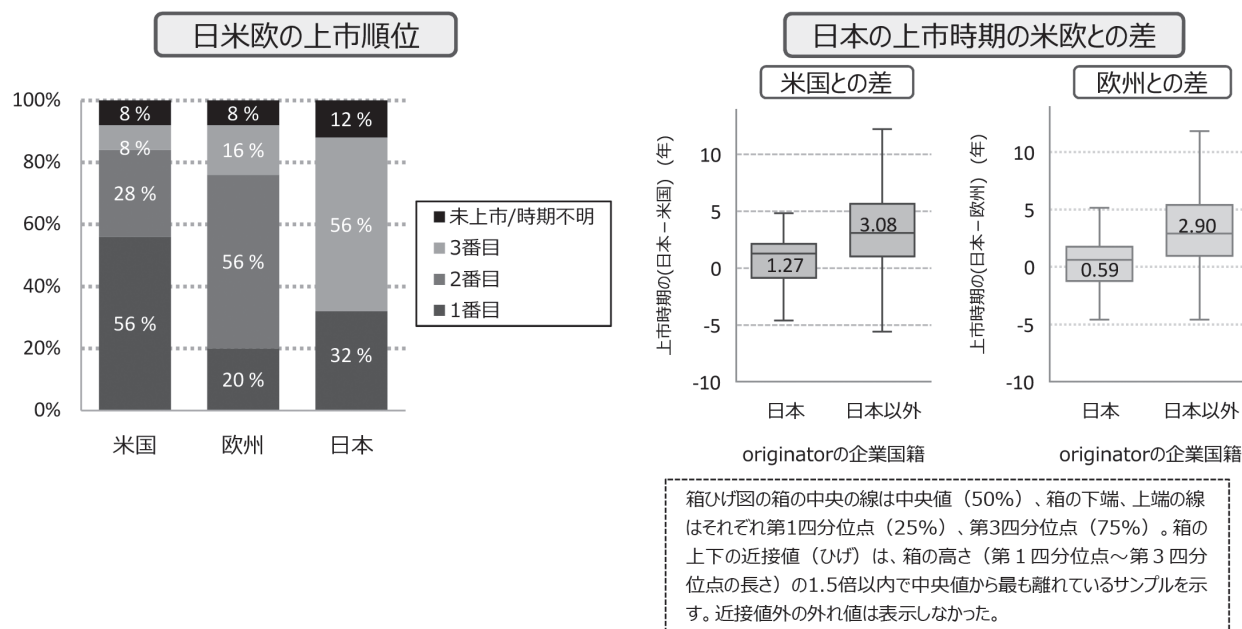
日本企業がオリジネーターの医薬品は、売上高上位300製品中、25製品(8.3%)であった。日米欧の上市順位は、300製品全体と同様、米国を1番目に上市する製品が最も多かったが、その割合は56%であり、一方、日本を1番目に上市した製品も8製品(32%)と、全体の5%(300製品中14製

品)と比較すると、多く含まれていた。日本企業がオリジネーターの医薬品は、日本を優先的に開発していることが確認された。また、これらの医薬品の日本の上市時期の欧米の上市時期との差は、米国との差(中央値)が1.27年、欧州との差(中央値)が0.59年であり、これら以外の医薬品のそれぞれ、3.08年、2.90年と比較して非常に短かった。以上から、日本企業がオリジネーターの医薬品については、世界で売上高上位300製品に入る医薬品で見た場合、米国、欧州と日本の間に、上市時期の差はほぼなく、患者のもとに新薬がドラッグ・ラグなく届けられていることがわかった。

まとめ

本稿では、世界の売上高上位300製品の日米欧の上市状況を調査し、これらの情報からドラッグ・ラグについて調査した。世界の売上高上位300製品中、日本で未上市である医薬品は全体の2割程度あり、欧米と比較しその割合は高く、また上市されている医薬品についても、米国、欧州に次いで

図5 売上高上位300製品中、日本企業がオリジネーターの医薬品(25製品)の上市状況



出所：Evaluate Pharma[®]のデータベースより作成

4) 政策研ニュース No.55「新薬審査期間の日米欧比較 - 2017年承認実績を中心に -」(2018年11月) <http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-55.pdf>

3番目に上市されていることが多かった。一方で、欧米との上市時期の差については、2013年以降に日本で上市された医薬品でそれ以前より大きく改善していた。また、日本企業がオリジネーターの医薬品については、さらにその差が短かった。

本結果は日本のドラッグ・ラグが近年改善されつつあることを裏付けるものである。これらドラッグ・ラグが改善してきている背景の要因の1つには、日本の審査期間が米国と同様の水準まで短縮したことが考えられる。また、製薬企業の側では、日本を含む国際共同試験を実施するようになったこと、3極同時申請する医薬品が増えたことなどが要因として考えられる。さらに、現在革新的医薬品を一日でも早く患者へ届ける試みとして、先駆け審査指定制度の試行的運用等が行われており、これらが制度化されれば、さらにドラッグ・ラグの解消に寄与する可能性があると考ええる。

その一方で、少子高齢化社会の本格化に伴う社会保障費増大に対する対策として、薬価抑制の圧力がますます高まっている。2018年度より開始された新薬創出・適応外薬解消等促進加算の条件見直しはその一例である。日本は、市場規模の大きさ（現在は、米国、中国についで3番目）や、医薬品へのアクセスの良さ（①国民皆保険、②承認

後速やかに薬価収載される、等）が評価されてきたことに加え、PMDAによる審査期間がFDA並みに短縮したことにより、日本企業だけでなく世界中の製薬企業が早期より日本での開発を進めるようになってきた。しかし、2018年の薬価制度の抜本改革が提示されて以降、米国研究製薬工業協会、欧州製薬団体連合会は相次いで、今後のグローバル市場の中での日本のポジショニングについて懸念を表明してきている^{5)、6)}。日本では、少子高齢化を迎え、財政状況が厳しくなり、医療費の抑制に関する議論は避けることはできないが、一方で、革新的医薬品が適正に評価されなくなれば、革新的医薬品の上市時期が遅れる、あるいは、上市されなくなる可能性もあると考える。

現在、日本では先駆け審査指定制度や医薬品条件付早期承認制度など、必要な医薬品が一日でも早く患者のもとに届くような施策および、その制度化が検討されている。今後も引き続き、あるいは今まで以上に、日本がグローバルの中で魅力的な国であるためには、産官学が連携して、革新的な医薬品が世界に先駆け生み出される土壌を醸成していくことが重要であろう。

以上

5) 米国研究製薬工業協会 (PhRMA) ホームページ

(http://www.phrma-jp.org/pressroom/pressrelease/release2017/phrma_efpia_pressrelease20171208/, Accessed on Jun. 19, 2019)

(http://www.phrma-jp.org/pressroom/pressrelease/release2017/phrma_efpia_pressrelease20171220/, Accessed on Jun. 19, 2019)

6) 欧州製薬団体連合会 (EFPIA Japan) ホームページ

(http://efpia.jp/link/2017_Dec_6_PhRMA_EFPIA_Joint_Press_Statement_J.pdf, Accessed on Jun. 11, 2019)

(http://www.efpia.jp/link/171220_PhRMA_EFPIA_Joint_Press_Statement_Consequences_Expected_from_Final_Drug_Pricing_Reform_Package_J.pdf, Accessed on Jun. 19, 2019)

日米欧の薬事上の特別措置を受けて承認された 医薬品の創出国

医薬産業政策研究所 主任研究員 佐藤一平

はじめに

アメリカにおけるBreakthrough therapy designation (BT 指定) は、生命を脅かす疾患・病態の治療において治療効果などの臨床上重要な評価項目が既存の治療法よりも優れていることが期待される品目を対象とする、薬事上の優遇措置制度である¹⁾。有望な医薬品の臨床開発や承認審査の迅速化を目的に2012年7月に The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDA-SIA) に採用された。BT 指定を受けると、Fast Trackで得られる特別措置に加え、FDAシニアマネージャーから開発に関して積極的に助言を受けることができるなどの各種優遇措置を享受できる。

日本において BT 指定と同様の趣旨で制定されたのが先駆け審査指定制度(先駆け指定)である²⁾。2015年から試行的に開始され、本稿作成時点において、2019年の薬機法改正に合わせて制度化が検討されている。先駆け指定は「患者に世界で最先端の治療薬を最も早く提供することを目指し、一定の要件を満たす画期的な新薬等について、開発の比較的早期の段階から先駆け審査指定制度の対象品目に指定し、薬事承認に係る相談・審査における優先的な取扱いの対象とするとともに、承認審査のスケジュールに沿って申請者における製造

体制の整備や承認後円滑に医療現場に提供するための対応が十分になされることで、更なる迅速な実用化を図るもの」とされている²⁾。先駆け指定の対象品目は(1)治療の画期性 (2)対象疾患の重篤性 (3)対象疾患に係る極めて高い有効性 (4)世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思、の条件を満たす必要があり、加えて、日本での早期開発申請が必要である。先駆け指定を受けると優先相談や事前評価の充実、優先審査(審査期間の目標が6か月に短縮される)といった面で優遇される他、PMDA に専任のコンシェルジュが設置され、早期開発を全面的に支援される。

欧州ではPRIME (PRIority Medicines) スキーム指定 (PRIME 指定) が BT 指定や先駆け指定に相当する制度であり、2016年より施行されている³⁾。対象は BT 指定とほぼ同様であるが、Unmet medical needs を対象にした医薬品であること、EMA の中央審査方式を受ける予定であること、まだ欧州で販売されていないことなどの条件がある。PRIME 指定を受けると優先審査を受けられる、EMA からの積極的な助言を受けられるなどのメリットを享受できる点も BT 指定と同じである。

いずれの制度も他に治療法がない疾患を対象にしている品目であったり、既存の治療法よりも優れた効果を期待できる品目であることから、指定

1) FDA HP : <https://www.fda.gov/regulatory-information/food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act-fdasia/fact-sheet-breakthrough-therapies> (Accessed on 4th June 2019)

2) 厚生労働省HP : https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/topics/tp150514-01.html (Accessed on 4th June 2019)

3) EMA HP : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines> (Accessed on 4th June 2019)

を受けた品目は他の品目よりもより innovative な医薬品であると期待されている品目群であると言えよう。これまで当研究所では、各国の創薬力を比較するため、世界の売上上位品目⁴⁻⁸⁾や日本における希少疾病用医薬品の創出国⁹⁾について調査・報告してきた。今回は前述の3つの薬事上の特別措置制度に着目し、これら制度を通して各国で承認された医薬品の創出国を調査することで創薬力の比較を行ったので報告する。

調査対象品目と調査方法

アメリカにおいて BT 指定を受け、承認を得た品目のリストは FDA の HP¹⁰⁾ より取得した。制度施行から2018年末までに130品目の承認が得られているが、本調査では、成分数を集計することとした。具体的には、同一成分の適応拡大は、成分の重複と見做し、重複分は除外した¹¹⁾。ただし、このうち単剤で承認を得ている成分で、他剤との併用療法でも別途承認を得ている成分があり、この場合は成分の重複と見做さなかった。結果、本調査の対象は84成分であった。

また、日本における先駆け指定を受けた医薬品は第4回指定の2019年4月8日時点で21品目あり、そのうち、承認を得た品目は4品目（4成分）であった¹²⁾。21品目には指定を取り消された品目は含んでおらず、また、先駆け指定には成分の重

複は無かった。

欧州における PRIME 制度の指定を受けた品目は53品目あり、承認を得た品目は2019年5月2日時点で2品目（2成分）である³⁾。成分の重複がある場合には、米国 BT 指定と同様に集計した。

調査方法は、これら対象品目の基本特許¹³⁾を調査し、承認取得時点での基本特許保有企業の企業国籍を創出国とした。この際、承認取得時点で基本特許保有企業に親会社がある場合は、親会社の国籍を採用した。また、特許出願者が他社にライセンスして承認を取得した場合、ライセンス元の企業の国籍（この場合特許出願者の国籍）を優先して採用した。

調査結果

(1) Breakthrough therapy designation

BT 指定を受け承認を得た84成分の創出国の内訳を図1に示す。

アメリカが48成分（57%）と過半数を占めており、その創薬力の高さは今回の調査でも示された。続いてスイスが12成分（14%）で2番手につけ、日本は8成分（10%）で3番手につけた。イギリスが5成分で4番手、ドイツが4成分で5番手であり、上位については、世界売上上位品目での顔ぶれ⁴⁻⁸⁾と大きく変わらない。アイルランドは、これまで世界売上上位品目での調査では出てきて

4) 医薬産業政策研究所「国・企業国籍からみた医薬品の創出と権利帰属」政策研ニュース No.42（2014年07月）

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－2014年の動向－」政策研ニュースNo.47（2016年3月）

6) 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）

7) 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）

8) 医薬産業政策研究所「世界売上上位医薬品の創出企業および主販売企業の国籍－2016年の動向－」政策研ニュースNo.55（2018年11月）

9) 医薬産業政策研究所「日本で承認された希少疾病用医薬品の創出国－2008年度から2017年度－」政策研ニュースNo.54（2018年7月）

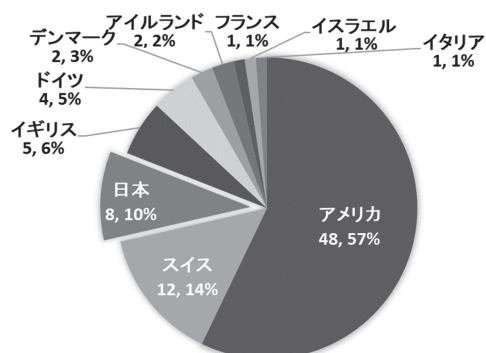
10) FDA HP：https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/breakthrough-therapy-approvals（Accessed on 4th June 2019）

11) 今回の調査対象の品目において、適応拡大については薬効分類が大きく変わるような適応拡大はなく、例えば、適応が複数の追加等がほとんどであったため、今回の調査としては除外することとした。

12) PMDA HP：https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/0003.html（Accessed on 4th June 2019）

13) 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。基本特許の識別方法に関しては、各品目の承認時の状況に依存する。多くは物質特許であるが、物質特許であっても承認取得した適応症の記載がない場合には、該適応症が記載されている別特許を基本特許としたり、また、配合剤や適応症に併用とある品目については、併用の記載がある特許を基本特許とする場合がある。

図1 医薬品創出企業の国籍別医薬品成分数 (BT 指定)



出所：FDA HP、Integrity、EvaluatePharma、Pharmaprojects、Copyright©2019 IQVIA. IQVIA Pipeline & New Product Intelligence をもとに作成（無断転載禁止）

いないが、日本で承認された希少疾病用医薬品の創出国調査⁹⁾や今回の調査では顔を出している点で、本調査が世界売上上位品目とは異なる視点から創薬力を見ていると言えよう。

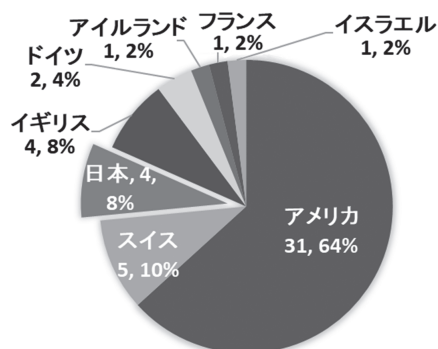
次に、技術分類（低分子・バイオ医薬品）別での創出国について図2に示す。低分子医薬品は49成分、バイオ医薬品は35成分あった。

ここでもアメリカ、スイスの順で成分数が多いが、アメリカのバイオ医薬品数の割合が過半数を割り、スイスの割合が増えている。日本は低分子・バイオ医薬品ともに3番手につけている。2017年世界売上上位品目での調査では日本は低分子10品目、バイオ2品目がランクインしているが、バイオ医薬品の比率は低かった。一方、本調査では低分子4成分、バイオ4成分であり、その比率は増加している。

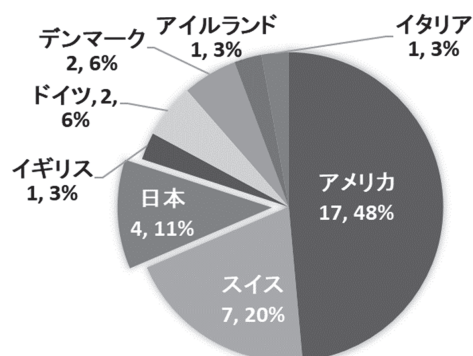
ATC 分類別に承認を受けた成分の内訳を図3に示す。L：抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬が最も多く、半数以上を占めている（51成分）。続いてJ：全身用抗感染薬が10成分で続く。Lに関しての成分数の順位は全体の順位と変わらず、アメリカ、スイス、日本と続いていた。一方Jの10成分に関しては9成分がアメリカであった。また、10成分のうち8成分がHCV関連の品目であった。

図2 技術分類別医薬品創出企業の国籍別医薬品成分数 (BT 指定)

低分子医薬品：49品目

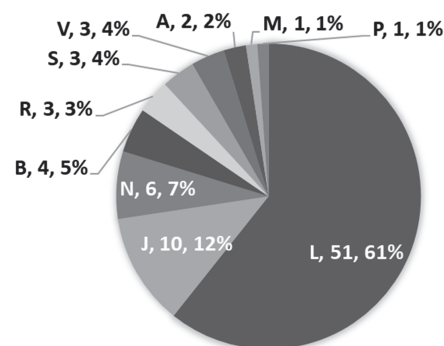


バイオ医薬品：35品目



出所：図1に同じ。

図3 ATC 分類別 BT 指定での承認取得数



出所：FDA HP、EvaluatePharma をもとに作成

(2) 先駆け審査指定制度

日本における先駆け指定での承認品目数は2019年4月8日時点で4品目（4成分）であったため十分な考察はできないが、4成分すべてが低分子医薬品であり、日本起源2成分、アメリカ起源2成分という結果であった¹⁴⁾。

14) 出所：脚注12、Integrity および EvaluatePharma

指定された21成分のうち17成分がまだ承認されていないため、これまでのデータと比較はできないが、調査時点で各種データベースから特許情報が得られた19成分について特許の出願者を調査すると10成分が日本企業であった¹⁴⁾。

(3) PRIME スキーム

欧州の PRIME 指定を受けた品目のうち、承認を受けた品目は2019年5月2日時点で2品目（2成分）であったため十分な考察はできないが、2成分ともアメリカ起源のバイオ医薬品であった¹⁵⁾。

加えて、PRIME 指定を受けた品目のリストはあるものの、調査時点で十分な特許情報が得られなかったため、情報が蓄積した後に改めて調査す

る必要がある。

まとめ

今回、日米欧の薬事上の特別措置の指定品目に着目し、指定品目の創出国を調査することで各国の創薬力の比較を行った。アメリカの BT 指定品目について、アメリカ起源医薬品が過半数を占めたが、日本も3番手につけ、高い創薬力を示していた。他国の後塵を拝していると言われるバイオ医薬品においても4成分承認されており、アメリカ、スイスに次いで3番手に付けていた。

日本の先駆け指定、欧州の PRIME 指定については、数年後の承認取得した品目が増えた際に改めて調査を行う必要があると考える。

15) 出所：脚注3、Integrity および EvaluatePharma

グローバル大手医薬品企業からの スピントアウト企業の状況

医薬産業政策研究所 主任研究員 橋本絵里子

はじめに

医薬品企業はその競争優位性の向上や創薬難易度の高まりに対応するため、より効果的な資源配分を行うべく、自社がフォーカスする疾患領域の絞り込みや見直しと、その結果に対応した組織改編を行っている。そしてその戦略執行に合わせて開発候補医薬品／製品のライセンスイン／アウト、さらに M & A を行ったりする。また、時には、企業から特定の部門や研究開発テーマを切り離し、一企業として独立させ事業展開を行う、いわゆるスピントアウトを行う場合もある。今回、グローバル大手医薬品企業からのスピントアウトで独立した企業について、調査した。

調査方法

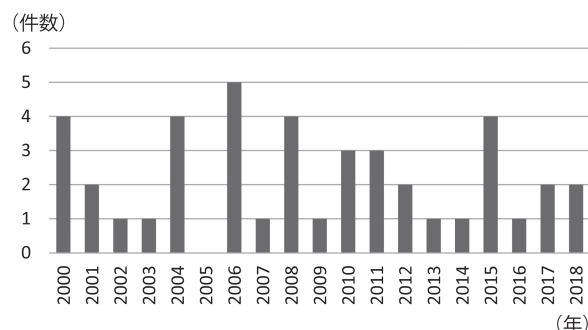
Evaluate 社のデータベース EvaluatePharma にて、グローバル大手外資系医薬品企業¹⁾ から2000年以降にスピントアウトにより独立した企業42社²⁾ (以降、スピントアウト企業) について、各社ウェブサイトやプレスリリース、ニュースサイトから得られる情報を追加し、確認できた内容をまとめた(表1 = 本稿最後に掲載)。

調査結果

① スピントアウトの年次推移と事例

2000年以降の年ごとのスピントアウト件数を図1に示した。年毎にばらついており、近年スピントアウト件数が増えてきている等の傾向はみられないものの、元企業のフォーカス領域見直し、拠点閉鎖などのタイミングで実施されていたケースが確認できた。(表2)

図1 グローバル大手医薬品企業からのスピントアウト件数(年次)



- 1) EvaluatePharma にて Global Major (世界的大手製薬企業。活動規模が世界規模の企業) に分類されている企業で外資系企業を対象とした。
- 2) EvaluatePharmaでのスピントアウト企業の掲載定義について、プレスリリースや企業ウェブサイト等各種入手可能なソースによって元となる企業から独立したことが確認できた企業を掲載しており、医薬品フォーカスの会社を中心に収載している。独立形式には特に縛りはないが、他企業に直接売却・譲渡されたケースは除いている。なお、2010年以前のデータについては2011年以降に調査収集されており、その時点で確認できた情報に基づいている。

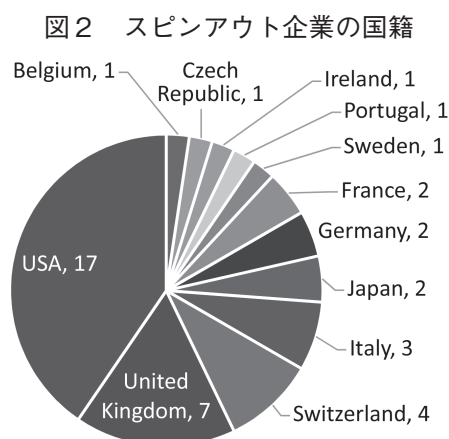
表2 元企業の戦略変更に伴うスピンアウト例

元企業	Spinout 年	Spinout 企業名	所在国	背景
Aventis (2004年～Sanofi)	2002	ProSkelia	France	Aventis（現Sanofi）が骨粗鬆症などの骨疾患の研究から離脱するためその領域を Spinout した。
Aventis (2004年～Sanofi)	2004	Novoxel	France	2004年にAventis（現Sanofi）が感染症領域から離脱するため Spinout した。
Sanofi	2018	Zentiva	Czech Republic	ジェネリック医薬品と OTC 医薬品の生産。Sanofiが外部から買収した企業だが、Sanofiの欧州での GE 分野からの撤退に合わせて手放した。
Bayer	2004	Actimis Pharmaceuticals	USA	元はバイエル薬品中央研究所（日本）の喘息領域部門。閉鎖に伴い Spinout した。
Pfizer	2008	RaQualia Pharma	Japan	Pfizer の中央研究所（日本）が独立。Pfizer から取得した知的財産に基づく製薬企業向けのライセンス供与事業を行う。

※その後他社に買収された企業も記載。詳細やその他の事例は本稿最後の表1を参照。

② スピンアウト企業の国籍

次に、スピンアウト企業がどの国で創業したかを確認する目的で、スピンアウト企業の国籍を調査した。（図2）その結果、スピンアウト企業の国籍数は12か国と、スピンアウト元の手企業5か国（アメリカ、ドイツ、イギリス、スイス、フランス）と比べて多かったが、スピンアウト企業の上位3国籍については、アメリカが17社（41%）、イギリスが7社（17%）、スイス4社（10%）であった。スピンアウト元企業と異なる国で創業するケースとしては、Pfizer の中央研究所（日本）が前身となっているRaQualia Pharmaのように、研究所等の拠点の閉鎖に伴って、元の拠点でそのままスピンアウトするケースが多かった。



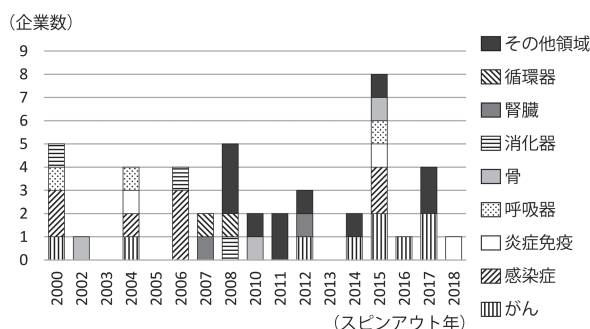
③ スピンアウト企業の事業領域

コアとなるビジネスとしてはスピンアウト元企

業の化合物等のアセットを承継し、それらを研究開発しライセンスアウトを目指す形が多く見受けられたが、医薬品製造や創薬支援などの受託事業、また元会社が撤退を決めた食品事業やジェネリック事業等も確認できた。創薬・開発系とそれ以外にビジネスを分類すると、明確に分類することが難しい企業もあるが、割合としては創薬・開発系企業が約75%、それ以外の事業を行う企業が約25%であった（両方の事業を行う会社は両方にカウントした）。

創薬・開発系スピンアウト企業各社のフォーカス領域を、設立年ごとに図3に示す（複数領域にフォーカスしている企業については領域数をカウントした）。がん関連（9社）、多剤耐性などの感染症領域（8社）に対する研究開発を行っている企業が多かったが、ほかにも炎症性疾患、骨疾患、希少疾病、消化器疾患、呼吸器疾患など幅広かった。抗菌薬を始めとする感染症領域について、2000年～2000年代半ばにかけてスピンアウトが目立っているが、各国での薬剤耐性（AMR）対策（処方制限、狭い適応）の結果、高い開発難易度・コストに対し収益性の低下が避けられないことがスピンアウトの意思決定に影響していると思われる。しかし、AMR対策としての新規抗菌薬開発の必要性から、アメリカでは創薬を支援するためのGAIN法（The Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011）が施行された。これは、耐性菌に有効な抗菌薬を対象として市場独占期間を5

図3 創薬・開発系スピンアウト企業のフォーカス領域



年間延長する、などの優遇措置が定められたものである³⁾。スピンアウト企業はその後、米国保健福祉省の一部門である生物医学先端研究開発局(BARDA: Biomedical Advanced Research and Development Authority)の助成を受けるなど、行政からのサポートも受けつつ新規抗菌薬の研究開発を行っている。

技術等に関しては、T-cell(他家)技術を用いた創薬、CRISPR-Cas9技術(細胞のDNA修復機構を利用して、ヒトゲノムの特定の遺伝子の修復、ノックアウト、または置換を可能にする技術)による創薬など、先進的なものも認められた。

④ スピンアウト企業における資金調達

大手製薬企業では関連企業として投資会社(CVC: Corporate Venture Capital)を持っているケースが見受けられ、Novartis Venture Fund、Merck Ventures、Johnson & Johnson Innovation、Novo A/S、Pfizer Incubatorなどが今回調べたスピンアウト企業への出資者として確認できた。

CVCの主な目的には親会社のパイプライン強化や事業シナジーに資すると見込まれるベンチャーへの投資がある⁴⁾が、今回調べたスピンアウト企業について、スピンアウト元やそれ以外の医薬品企業のCVCも出資に参加しているケースが見受けられた。CVC以外の出資元はベンチャーキャピタルなどの投資会社であったが、アメリカと

ヨーロッパをベースとする投資会社が多い中、中国系、日系の投資会社も確認できた。

⑤ スピンアウト企業の“出口”

スピンアウト企業の多くは、スタートアップバイオテクノロジー企業(バイオベンチャー企業ともいわれる)と同様の事業経営、事業活動が行われているケースが想定される。ベンチャー企業について、IPO(新規株式上場)や買収されることが一つの成功として考えられるが、今回調査したスピンアウト企業42社について、IPOに至った企業は16社(38%)、買収された、あるいは合併した企業が16社(38%)あった。一方で、存続が確認できなかった企業(倒産の可能性)は2社のみであり、概ね企業として存続している(買収・合併により存続しているケースを含む)ことが確認された。使用データベースの特性¹⁾から、2010年以前は企業の網羅性が懸念されることに鑑み、2011年以降にスピンアウト(創業)し、創業から5年以上経過した7社に絞って改めて調査したところ、存続が確認できなかった企業は1社のみであり、同様に高い存続率を示した。

一般に、新興企業の存続率は創業から5年経過時点でアメリカでは48.9%、イギリスでは42.3%という報告があり⁵⁾、今回調査した企業は一般的な新興企業と比べて非常に高い存続率と考えられた。その理由としては、ビジネスの基盤となるアセットや技術を元企業から取得したうえで事業をスタートさせていることなどが考えられる。

アメリカでのベンチャーキャピタル投資の動向

ここまで大企業からのスピンアウト企業の実情について述べてきたが、スピンアウトに限らず、医薬系(主にバイオテクノロジー)ベンチャーへの投資のトレンドについて、アメリカでの状況を参考として紹介する。

Biotechnology Innovation Organization (BIO)

3) AMR 臨床リファレンスセンター <http://amr.ncgm.go.jp/medics/2-2-2.html>

4) CVC 実態調査2017 PWC <https://www.pwc.com/jp/ja/knowledge/thoughtleadership/2018/assets/pdf/tmt-cvc.pdf>

5) 中小企業庁ウェブサイト 中小企業白書2017年版全文 コラム2-1-2②

のレポート⁶⁾によれば、アメリカのバイオベンチャーへの投資は2013年～2017年の5年間にあってほとんどの疾患領域で増える傾向にあり、リーマンショックを端緒とする金融危機の終息に伴い、バイオテクノロジーへの関心が復調してきている状況にある。また、2011年のPDUFA (Prescription Drug User Fee Act)⁷⁾発効によるBreakthrough Therapyの指定といった薬事上の改正、新興企業の育成を図ることを目的に2012年に成立したJOBS Act (Jumpstart Our Business Startups Act)⁸⁾などといった、制度の変更がバイオベンチャーへの投資、IPOを後押しした。最近ではさ

らに21st Century Cures Act (2016年成立、FDAの承認プロセスを加速し、連邦政府の資金を増額することで新たな医療の導入を加速させる法案)やPDUFA VI (2017年発効)が投資にポジティブな影響を及ぼしている。

領域としてはがん、単一疾患に限らず幅広い疾患に応用が効くプラットフォーム技術に対する投資が大きく増加し、循環器系、消化器系、血液領域では投資が少なく、呼吸器系、精神科領域では以前と変わらず低調な状況であった(表3)。がんと感染症のディールが多かった点は今回の調査の領域と共通していた。

表3 アメリカの領域別ベンチャー投資（ディール件数と金額）の年次推移⁶⁾

Disease Area	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	5 yr period 2008-2012	5 yr period 2013-2017
Oncology	69	64	64	74	75	63	80	87	94	113	346	437
Neurology	36	41	42	40	41	39	35	39	34	43	200	190
Infectious	36	37	43	34	20	33	34	30	30	32	170	159
Other	29	25	34	19	24	26	27	30	19	36	131	138
Platform	35	24	32	23	27	29	36	22	22	16	141	125
Endocrine	19	19	17	18	16	17	12	17	15	18	89	79
Ophthalmology	11	18	15	15	13	21	15	12	12	14	72	74
Metabolic	9	11	11	13	18	13	11	17	10	16	62	67
Immunology	23	14	11	8	12	10	15	10	8	11	68	54
Cardiovascular	19	15	18	18	16	16	12	12	3	7	86	50
Respiratory	14	9	11	10	7	8	8	13	8	10	51	47
Hematology	8	6	10	7	11	7	5	7	4	2	42	25
Psychiatry	2	5	4	6	10	7	6	4	3	5	27	25
Gastrointestinal	10	3	4	4	8	5	4	5	3	7	29	24
Total	320	291	316	289	298	294	300	305	265	330	1514	1494

Disease Area	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	5 yr period 2008-2012	5 yr period 2013-2017
Oncology	\$1,136	\$919	\$616	\$923	\$740	\$1,042	\$1,225	\$2,053	\$1,567	\$2,918	\$4,333	\$8,805
Neurology	\$453	\$532	\$314	\$184	\$322	\$375	\$456	\$1,000	\$636	\$850	\$1,805	\$3,316
Infectious	\$435	\$452	\$323	\$383	\$167	\$350	\$535	\$574	\$782	\$959	\$1,760	\$3,200
Platform	\$180	\$221	\$250	\$141	\$286	\$341	\$874	\$1,015	\$428	\$454	\$1,077	\$3,113
Endocrine	\$209	\$176	\$77	\$279	\$284	\$157	\$305	\$372	\$987	\$674	\$1,025	\$2,396
Other	\$271	\$225	\$320	\$206	\$367	\$283	\$333	\$429	\$272	\$653	\$1,389	\$1,970
Metabolic	\$93	\$162	\$176	\$241	\$371	\$265	\$161	\$422	\$176	\$379	\$1,043	\$1,403
Immunology	\$310	\$157	\$152	\$57	\$148	\$171	\$262	\$258	\$332	\$194	\$824	\$1,217
Ophthalmology	\$138	\$196	\$92	\$216	\$107	\$275	\$272	\$166	\$231	\$215	\$748	\$1,159
Cardiovascular	\$221	\$167	\$141	\$256	\$283	\$177	\$56	\$245	\$51	\$127	\$1,068	\$656
Respiratory	\$169	\$106	\$154	\$106	\$65	\$60	\$59	\$210	\$138	\$170	\$600	\$636
Hematology	\$109	\$90	\$104	\$91	\$150	\$90	\$42	\$162	\$66	\$48	\$544	\$409
Psychiatry	\$36	\$50	\$39	\$58	\$111	\$44	\$154	\$39	\$53	\$35	\$293	\$326
Gastrointestinal	\$207	\$39	\$67	\$66	\$87	\$52	\$18	\$76	\$18	\$116	\$466	\$280
Total	\$3,964	\$3,491	\$2,826	\$3,207	\$3,488	\$3,682	\$4,753	\$7,020	\$5,637	\$7,793	\$16,977	\$28,885

6) Biotechnology Innovation Organization : BIO Emerging Therapeutics Company Investment and Deal Trends Report 2008-2017

7) PDUFA V は、「FDA 安全・イノベーション法」(FDASIA)の一部として組み入れられ、オバマ大統領が2011年7月に署名、成立した。FDASIAでは、迅速審査の向上、市販後調査の強化、バイオシミラー（バイオ後続品）の審査手続きの枠組みなども明記された。（ミクス Online <https://www.mixononline.jp/tabid55.html?artid=43313>より）

8) 新規産業活性化法(the Jumpstart Our Business Startups Act、通称 JOBS 法)は低迷を続ける米国 IPO 市場の活性化を目的に2012年4月5日に成立した。JOBS法は雇用創出を担う中小企業の資本市場へのアクセス改善を図るため、証券関連法を大胆に改正し、IPO時の制度面での障害を取り除こうとしたものである。（野村資本市場クォーターリー 2012年秋号 JOBS 法の成立と米国 IPO 市場の今後の動向 <http://www.nicmr.com/nicmr/report/repo/2012/2012aut10.pdf>より）

まとめ

グローバル大手医薬品企業からのスピントアウト企業について調査した。

元企業の戦略やフォーカス領域の変化に伴ってスピントアウトが選択されており、スピントアウト企業のフォーカス領域はがんや感染症をはじめ、多岐にわたっていた。創薬、研究開発以外に生産、スクリーニング受託など元企業や他社へのサービスプロバイダーとして事業を行っている企業もあった。今回調査したグローバル大手医薬品企業か

らのスピントアウト企業は通常のスタートアップ企業に比べて、存続率が高いという特徴があった。戦略的に一致する他企業に買収されることも多く、新たな企業の元でビジネスが引き継がれていく様子が見られた。

スピントアウトに限らず、ベンチャー企業の活性化には投資活動の活性化が不可欠であるが、アメリカでの実情を見ると、景気のほか、各種制度が投資判断に影響を及ぼすことが分かった。

表1 グローバル大手医薬品企業からのスピントアウト企業42社の詳細

元企業	Spinout 年	Spinout 企業名	所在国	その後	当初のフォーカス領域	技術等
Amgen	2007	Relypsa	USA	2013年 NASDAQ に新規株式公開 (IPO)。Vifor Pharma Group により買収された (2016年)	心臓腎臓治療分野	独自のポリマー技術を使った医薬品の創薬、開発。2003年に Symyx Technology (新素材会社) から llypsa が Spinout して、2007年に Amgen に買収され、同年 Relypsa として Spinout
Amgen	2012	Atara Biotherapeutics	USA	2014年 NASDAQ に IPO	がん、腎臓疾患	T-cell (他家) 技術を用いた医薬品の創薬と製造
Amgen	2015	Kezar Life Sciences	USA	2018年 NASDAQ に IPO	がん、自己免疫疾患	免疫プロテアソームとタンパク質分泌経路を標的とした薬剤の創薬、開発
AstraZeneca	2008	Albireo Pharma	USA	2016年 NASDAQ に IPO	希少疾病	新規の胆汁酸モジュレーターの開発。AZ の消化器領域のパイプラインを取得してスウェーデンで Spinout した。今は本社は USA にあるがスウェーデンに実働部門がある。
AstraZeneca	2015	Entasis Therapeutics	USA	2018年 NASDAQ に IPO	感染症	多剤耐性菌などに対する低分子化合物 (抗生物質)
AstraZeneca	2018	Viola Bio	USA	Active	炎症、自己免疫疾患	抗体薬
Aventis (2004年～Sanofi)	2000	Argenta Discovery	United Kingdom	Galapagos により買収された (2010年)	呼吸器疾患	創薬と薬学、生化学のスクリーニングサービスの提供
Aventis (2004年～Sanofi)	2000	SCYNEXIS	USA	2014年 NASDAQ に IPO	感染症	抗真菌薬
Aventis (2004年～Sanofi)	2002	ProSkelia	France	ProStrakan により買収された (2004年)	骨疾患	骨粗鬆症などの骨疾患について、単独で、臨床試験の第2段階まで研究を行い、それから製薬会社と提携することを目指。Aventis (現Sanofi) が骨粗鬆症などの骨疾患の研究から離脱するためその領域を Spinout した。
Aventis (2004年～Sanofi)	2004	Novoxel	France	AstraZeneca により買収された (2009年)	感染症	低分子化合物 (抗生物質、抗真菌薬) 2004年に Aventis (現Sanofi) が感染症領域から離脱するため Spinout した。
Sanofi	2016	Impact Biomedicines	USA	Celgene により買収された (2018年)	がん等	骨髄線維症 (MF) および真性赤血球増加症 (PV) の治療を対象とした JAK2キナーゼ阻害剤の研究開発
Sanofi	2018	Zentiva	Czech Republic	Advent International (大手プライベートエクイティ投資企業) により買収された (2018年)		ジェネリック医薬品と OTC 医薬品の生産。Sanofi が外部から買収した企業だが、Sanofi の欧州での GE 分野からの撤退に合わせて手放した。
Bayer	2001	Axxam	Italy	Active		ハイスループットスクリーニング (HTS) のための細胞、バイオケミカルアッセイの開発し、Third party へのサービス提供とライセンスアウトを行う。
Bayer	2004	Actimix Pharmaceuticals	USA	Boehringer Ingelheim により買収された (2008年)	呼吸器疾患、炎症性疾患	低分子化合物の開発と商品化 元はバイエル薬品中央研究所 (日本) の喘息領域部門。閉鎖に伴い Spinout した。
Bayer	2006	AiCuris	Germany	Active	感染症	抗ウイルス薬や抗がん剤の創薬、研究、開発 (ヘルペス、多剤耐性菌等) 2006年にバイエルのウイルス学および細菌学の研究部門から設立
Bristol-Myers Squibb	2009	Mead Johnson	USA	2009年ニューヨーク証券取引所 (NYSE) に IPO Reckitt Benckiser (トイレタリー分野を中心とした日用品・医薬品・食品メーカー) により買収された (2017年)	小児向け栄養食品	
Eli Lilly	2006	Muroplex Therapeutics	USA	企業の継続情報確認できず		免疫調整剤
Eli Lilly	2011	BioCritica	USA	企業の継続情報確認できず	感染症	Eli Lilly の重症敗血症治療薬の米国での継続的な開発と商品化

元企業	Spinout 年	Spinout 企業名	所在国	その後	当初のフォーカス領域	技術等
GlaxoSmithKline	2010	Convergence Pharmaceuticals	United Kingdom	Biogen により買収された (2015年)	鎮痛剤	電位依存性イオンチャネルを標的としたGSKの化合物を取得し Spinout。
GlaxoSmithKline	2011	Autifony Therapeutics	United Kingdom	Active	神経系	電位依存性イオンチャネルモジュレーターを標的とした薬剤の研究開発
GlaxoSmithKline	2012	NeRRe Therapeutics	United Kingdom	Active	神経性過敏症、慢性不応性咳	独自のニューロキニン受容体拮抗薬パイプライン
Johnson & Johnson	2004	Lusomedicamenta	Portugal	Recipharm (CDMO企業)、ストックホルム、スウェーデンに買収されたにより買収された (2014年)	製造	医薬品製造 (固形、液体、半固形剤)
Johnson & Johnson	2006	Movetis	Belgium	2009年ユーロネクスト・ブリュッセルに IPO Shire により買収された (2010年)	消化管	Johnson & Johnson が保有していた消化器領域のアセットを引き継いだ。
Johnson & Johnson	2010	OraPharma	USA	Bausch Health Companies により買収された (2012年)	歯茎、骨、歯	2003年に Johnson & Johnson に買収され、2010年に Spinout。
Johnson & Johnson	2015	PrEP Biopharm	United Kingdom	Active	感染症	先天性免疫システムを活用するための新しいアプローチによる研究開発
Schering-Plough (2009年～Merck & Co)	2003	Carna Biosciences	Japan	2008年 JASDAQ に IPO		創業支援事業 1. キナーゼタンパク質の製造・販売 2. プロファイリング、スクリーニング受託サービス 3. アッセイキットの製造・販売、およびアッセイ系構築サービス 4. 結晶化サービス 5. 細胞を用いた各種アッセイサービス 創業事業 自社キナーゼコア技術を活用した医療用医薬品の研究開発
Merck & Co	2006	Okairös	Switzerland	GlaxoSmithKline により買収された (2013年)	ワクチン (感染症予防、治療)	遺伝子を組み込んだ不活性化アデノウイルスベクターを用いて T 細胞による免疫活性化を図る予防・治療ワクチンを開発している。
Merck Serono	2013	EspeRare Foundation	Switzerland	Active	希少疾病	患者団体、製薬会社、バイオテクノロジー、規制当局および学術機関のネットワークを通じて、希少疾患における深刻な未解決のニーズに対処するための既存の医薬品の可能性を見出す
Merck KGaA	2017	iOnctura	Switzerland	Active	癌、線維症	腫瘍微小環境 (TME) における免疫抑制を促進するメカニズムを標的とした薬剤の研究開発 (免疫チェックポイント阻害との併用) Merck KGaA の Healthcare R&D ポートフォリオからの 2 つのアセットと、London の Cancer Research UK (CRUK) の商業部門である Cancer Research Technology (CRT) からの 3 つのアセットを中心に設立
Novartis	2006	Nabriva Therapeutics	Ireland	2015年 NASDAQ に IPO	感染症	新しいクラスの抗生物質、プロイロムチリンの開発。 Novartis のジェネリック医薬品事業部門 Sandoz GmbH より Spinout。
Novartis	2008	Mipharm	Italy	Active		医薬品製造、パッケージング代行、研究開発支援
Novartis	2014	Intellia Therapeutics	USA	2016年 NASDAQ に IPO	がん、血液疾患	CRISPR-Cas9テクノロジー (細胞の DNA 修復機構を利用して、ヒトゲノムの特定の遺伝子の修復、ノックアウト、または置換を可能にする技術) による治療薬の研究開発。
Novartis	2015	Mereo BioPharma	United Kingdom	2019年 4 月、NASDAQ に上場した臨床段階のバイオ医薬品企業である OncoMed と合併	骨、呼吸器、内分泌、および腫瘍学	2015年 7 月に Novartis から 3 つの製品候補のポートフォリオを取得し、独立。
Pharmacia (2003年～Pfizer)	2001	Swedish Orphan Biovitrum	Sweden	2006年ストックホルム証券取引所に IPO	希少疾病	研究開発、タンパク質特性評価、生物製剤の製造、商業化
Pfizer	2004	Nerviano Medical Sciences	Italy	Active	がん	がん領域治療薬の研究開発と CRO (開発業務受託)、CDMO (医薬品受託製造開発) 業務
Pfizer	2008	RaQualia Pharma	Japan	2011年 JASDAQ に IPO	疼痛、消化管疾患	Pfizer の中央研究所 (日本) が独立。Pfizer から取得した知的財産に基づく製薬企業向けのライセンス供与事業を行う。(化合物ライブラリを保有、化合物評価を実施し、開発化合物をライセンス提供) イオンチャネル創薬。産学連携。
Pfizer	2008	Esperion Therapeutics	USA	2013年 NASDAQ に IPO	心血管疾患、代謝性疾患	非スタチンの 1 日 1 回経口療法の開発および商品化
Pfizer	2010	Fabrus	USA	Sevion Therapeutics により買収された (2014年)	11領域	新規の抗体ライブラリとその標的に対するスクリーニング法の開発を行い、ファイザーのカバーする 11 疾患においてテストを行う。 Pfizer Incubator による最初の投資案件。
Pfizer	2011	Ixchelsis	United Kingdom	Active	早漏 (PE)	オキシトシン受容体拮抗薬を開発
Pfizer	2017	SpringWorks Therapeutics	USA	Active	がん、希少疾病	がん・希少疾病を対象とした薬剤の研究開発 (Gamma Secretase Inhibitor, MEK 1/2 inhibitor など)
Roche	2000	The Cytonet Group	Germany	Promethera Biosciences により買収された (2016年)	肝臓領域	同所性臓器移植の代替となる細胞治療製品の開発、製造、販売。 Roche Diagnostics GmbH から Spinout。
Roche	2000	Basilea Pharmaceutica	Switzerland	2004年スイス証券取引所に IPO	がん、感染症	Roche から取得した非臨床段階のアセットをもとにスタート。

指定難病における臨床試験の動向

ー薬物併用療法を中心にー

医薬基盤・健康・栄養研究所 研究員 坂手 龍一
技術補助員 深川 明子
医薬産業政策研究所 主任研究員 鍵井 英之
主任研究員 佐々木隆之

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所（以下、医薬健栄研）と医薬産業政策研究所（以下、政策研）は共同で、難病・希少疾患を対象とする臨床試験や薬物などから得られる種々の情報を基に調査・分析を行っている。これによって難病・希少疾患の創薬に資するデータベースを構築することを目的としている。

これまでに、厚生労働省の指定難病306疾患¹⁾を対象とする臨床試験の調査を基に、臨床試験に用いられている上市薬の調査、指定難病とOrphanet²⁾及びKEGG^{3,4)}との情報連結を行い、政策研ニュース⁵⁻¹⁰⁾や学会などで報告してきた。これらの内容を踏まえ、指定難病の医薬品開発に資するためのデータベース“DDrare”（ディーディーレア；Database of “Drug Development for Rare Diseases”）¹¹⁾を開発し、ドラフト版を公開した。2019年5月17日からは、最新の指定難病331疾患をカバーしたドラフト更新版を公開している (<https://ddrare.nibiohn.go.jp>)。

本報告では DDrare の情報を用いて、複数薬物が併用されている臨床試験を抽出し、併用薬物間での標的遺伝子／パスウェイの相違を分析することにより、これらの臨床試験における薬物併用の実態を探った。今回の報告は DDrare の創薬研究への活用例であり、今後の難病・希少疾患に対するさまざまな創薬研究（臨床試験を含む）のプランニングの参照情報として寄与するものと考えられる。

1. DDrareの活用で、指定難病331疾患における各種臨床試験情報が抽出可能

我が国における指定難病の大半は、①発症の機構が明らかでない（開発候補品の創製が難しい）、②治療法が確立していない（治療効果の評価指標が不明／治療効果の評価法が施設間で不統一）、③希少な疾病であり、患者数が極めて少ない（症例が集まらず、臨床試験の実施が困難／試験が長期化）、④長期の療養を必要とする（病気の進行、治

1) 「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づく国の指定難病は、平成29年4月1日から24疾患が、平成30年4月1日から1疾患がそれぞれ新たに追加され、現在では合計331疾患となっている。

2) 国際的な希少疾患のデータベース。 (<https://www.orpha.net>)

3) KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomesの略。パスウェイ情報など疾患発症の分子解明に有用なデータベース。 (<https://www.kegg.jp>)

4) Kanehisa M, et al. Nucleic Acids Res. 2017 45 (D1) : D353-D361.

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

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

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

8) 医薬産業政策研究所「指定難病の臨床試験に用いられる上市医薬品」政策研ニュース No.50 (2017年3月)

9) 医薬産業政策研究所「指定難病の臨床試験に用いられる医薬品のモダリティ分析」政策研ニュース No.52 (2017年11月)

10) 医薬産業政策研究所「医薬品モダリティから探る指定難病の臨床試験の傾向」政策研ニュース No.53 (2018年3月)

11) 医薬産業政策研究所「指定難病のデータベース“DDrare”の紹介」政策研ニュース No.54 (2018年7月)

療の発現が緩徐で、治療効果の確認（対照群との差を出す）に時間がかかり過ぎる）とされており、製薬企業に開発をためらわせる原因となってきた。一方で、武田薬品工業によるシャイアー社の買収に象徴されるように、近年、アンメットメディカルニーズの大きい疾患領域として注目が高まってきている。

医薬健栄研では、指定難病の医薬品開発における上記課題を解決する目的で DDrare を構築している。DDrare では、指定難病の疾患名に当該疾患の英語名を対応させ国内外データベースとの情報連結を実現し、また臨床試験実施状況の調査、開発薬物の抽出、標的遺伝子／パスウェイ情報との関連付けを行うことで、疾患発症機序と薬物作用機序を疾患間で比較可能なデータベース構築を目指している。2019年5月の更新により、対象とする指定難病を306疾患から最新の331疾患へ拡大し、薬物情報及び標的遺伝子／パスウェイ情報を最新版（2019年4月に取得）へ更新した。

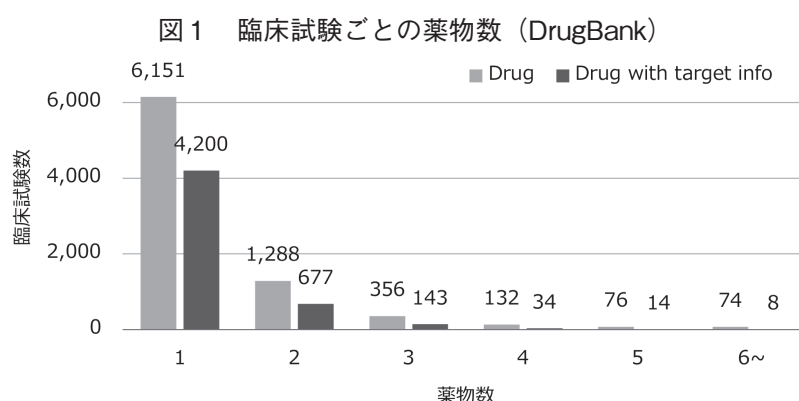
指定難病331疾患のうち207疾患について、薬物を用いた11,765件の臨床試験情報（次の4つのレジストリから1999年以降の情報を取得：Japan Primary Registries Network¹²⁾、ClinicalTrials.gov¹³⁾、EU Clinical Trials Register¹⁴⁾、Chinese Clinical Trial Register¹⁵⁾）が得られた。これらの臨床試験情報から抽出した9,892薬物関連名称

（DDrareに収載、表記や用法などの違いも別名称としてカウント）のうち、1,303薬物がDrugBank¹⁶⁾の薬物情報とマッチした。そのうち標的遺伝子／パスウェイ情報が得られた592薬物について、KEGGの423遺伝子／154パスウェイと情報連結を行うことができた。

2. DDrareを活用した、複数薬物を用いた臨床試験の抽出

本報告では指定難病で治療ターゲットとなっている遺伝子／パスウェイ情報を、併用薬物間で網羅的に調べる目的で、2種以上の薬物が用いられている臨床試験の情報を DDrare から抽出した。DDrare では、臨床試験データの Intervention 項目からテキストマイニングにより薬物関連名称を抽出し、それらを対象として DrugBank の薬物名（Name, Synonyms）を検索している。本報告では、薬物関連名称にマッチした DrugBank の薬物数を、臨床試験ごとにカウントしている。なお、プラセボ（偽薬）はカウントから除いている。

指定難病の臨床試験情報から1,303薬物（DrugBank）が抽出されたが、これらを用いた臨床試験は8,077件あり、197疾患を対象としていた。そのうち6,151件（76%）では1薬物、それ以外の1,926件（24%）で2薬物以上が用いられていた（図1）。この1,926件の臨床試験のうち、標的遺伝子／パス



12) JPRN : Japan Primary Registries Network の略。日本における3つの治験・臨床研究登録機関。(https://www.mhlw.go.jp/topics/2008/10/tp1017-1.html)

13) 米国国立医学図書館が提供する、世界各国で実施されている臨床試験の情報データベース。(https://clinicaltrials.gov)

14) ヨーロッパの臨床試験レジストリ。(https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/)

15) 中国の臨床試験レジストリ。(http://www.chictr.org.cn)

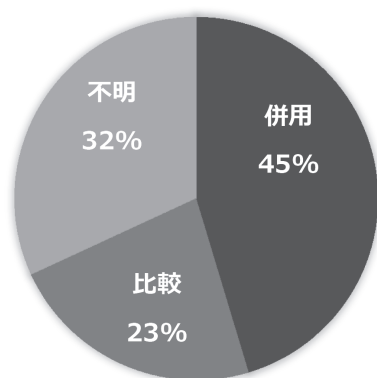
16) 薬物に関する情報を掲載したデータベース。既収載品や開発中の薬物が含まれる。(https://www.drugbank.ca)

ウェイ情報の得られた薬物（592薬物）が用いられていたのは876件であった。本報告では、これら876件の臨床試験のうち、2薬物を用いた677件の臨床試験を解析対象とした。

3. DDrareの活用による、薬物併用の臨床試験と対象疾患等関連情報の抽出

DDrare に紐づいた指定難病の臨床試験情報から、2薬物を用いた臨床試験が677件抽出できた。これらの臨床試験について、まず、2薬物の用いられ方が「併用（Drug combination）」か「比較（Drug comparison）」かを分類した。具体的には臨床試験データの Public title、Scientific title、Intervention項目の記載を調査し、2薬物（A、B）

図2 臨床試験（全677件）における2薬物の用いられ方



に関連する特定のキーワードや表記（「併用」判定：“A in combination with B”, “A plus/+ B”, “A treated/taken with B”, “Administration of A with B”, etc.「比較」判定：“A in comparison with B”, “between A and B”, “Comparing A versus/to B”, “Comparative trial of A and B”, etc.）を選択して、これらを基に分類を行い、目視確認を行った。1件の臨床試験で複数の投薬パターン（投与群）がある場合、複数薬物が同時に投与される投薬群が少なくとも1つあれば「併用」と判断した。該当するキーワードが存在しないなど、上記の基準で判断がつかない場合は「不明」とした。

その結果、677件のうち、「併用」の臨床試験が307件（45%）、「比較」の臨床試験が154件（23%）、「不明」の臨床試験が216件（32%）となった（図2）。このように2薬物を用いた臨床試験では「併用」が「比較」の約2倍多いという結果であった。

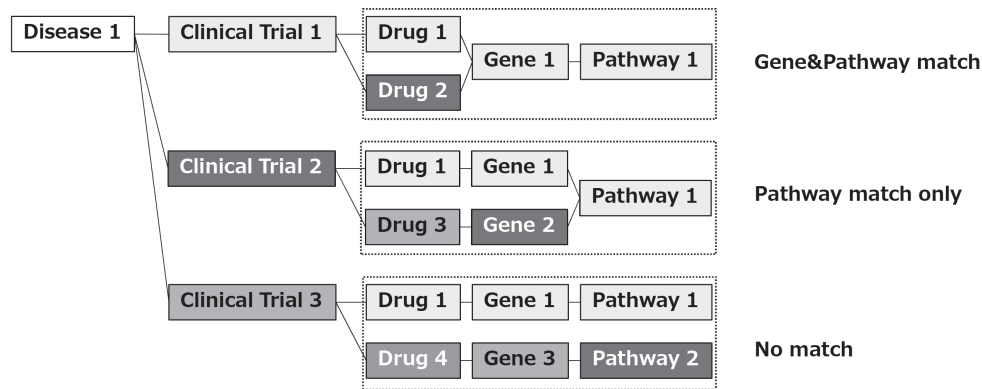
治療（臨床試験）に用いられている薬物の標的遺伝子と、それらの遺伝子が属するパスウェイの組み合わせに関する情報は、薬物の有効性や安全性に関わる情報として重要である。そこで“DDrare”で紐付けた薬物と標的遺伝子／パスウェイ情報を利用して、抽出された「併用」の臨床試験の対象疾患（47疾患）について、まずは標的パスウェイ数の多い順で比較した（表1）。

表1 2薬物併用の臨床試験の対象疾患トップ10（標的パスウェイ数の多い順）

告示番号	疾患名	試験数*	Phase** (1:2:3:4)	薬物数	標的遺伝子数	標的パスウェイ数
1	46 悪性関節リウマチ	102	7:10:31:25	42	51	48
2	13 多発性硬化症／視神経脊髄炎	12	1:5:0:5	15	28	26
3	96 クロウン病	5	0:0:1:2	8	17	21
	6 パーキンソン病	71	10:24:16:8	32	58	21
5	271 強直性脊椎炎	5	1:0:2:2	9	7	19
6	97 潰瘍性大腸炎	9	0:3:2:2	11	12	18
7	49 全身性エリテマトーデス	9	1:1:4:1	10	12	14
8	86 肺動脈性肺高血圧症	17	1:0:6:6	14	13	12
	2 筋萎縮性側索硬化症	5	1:2:2:1	7	24	12
10	34 神経線維腫症	4	0:3:0:1	7	37	10
	11 重症筋無力症	2	0:0:0:0	4	8	10

* 複数疾患を対象とする臨床試験は重複してカウント ** 情報なし、または複数 Phase の臨床試験あり

図3 2薬物間での標的遺伝子／パスウェイの比較



標的パスウェイ数は悪性関節リウマチが最も多く、多発性硬化症／視神経脊髄炎、パーキンソン病、潰瘍性大腸炎、クローン病といった患者数の多い疾患が上位であった。また、開発段階でみるとPhase 2以降で臨床試験の数が増える疾患が多く認められたが、これは通常、早期臨床段階では複数薬物ではなく1薬物を用いることが一因と考えられる。

全般には標的パスウェイ数が多い疾患では、臨床試験数、薬物数が多い傾向が見られるが、「1標的パスウェイ当たりの薬物数」は疾患ごとのばらつきが大きいようである。患者数が多く市場が大きい疾患で標的パスウェイ当たり多くの類似薬物が開発されている場合や、逆に免疫抑制剤など標的パスウェイ数の多い薬物が多く用いられている場合などが考えられる。後者の例として重症筋無力症では、計4薬物（Methotrexate、Prednisone、Prednisolone、Tacrolimus）の標的パスウェイ数が計10（順に2、1、1、7）あり、PrednisoneとPrednisoloneが同じパスウェイ（Neuroactive ligand-receptor interaction）を標的とする以外は、別々のパスウェイを標的としていた。

1パスウェイ当たりの標的遺伝子数、1薬物当たりの標的遺伝子数なども合わせてさらに解析を行うことで、疾患ごとのプロファイル（開発動向、薬物の特徴）を明らかにしていくことができると考えられる。

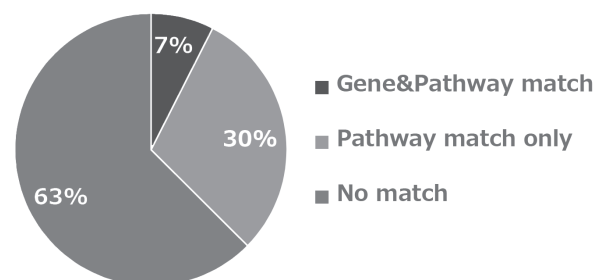
4. 併用薬物間での標的遺伝子／パスウェイの比較

これら薬物併用と分類された307件の臨床試験について、臨床試験ごとに用いられた2薬物間で標的遺伝子／パスウェイを比較し、同じか異なるかの分類を試みた。これによって、薬物の組み合わせを特徴付けることができると考えられる。

図3に分類方法の模式図を示す。臨床試験1（Clinical Trial 1）は2薬物について、標的遺伝子及び標的パスウェイが同じケース（Gene & Pathway match）である。臨床試験2（Clinical Trial 2）は2薬物の標的遺伝子が異なるが、それらの遺伝子の属するパスウェイが一致するケース（Pathway match only）である。臨床試験3（Clinical Trial 3）は2薬物の標的遺伝子とそれらの遺伝子のパスウェイが共に異なるケースである（No match）。

このようなケース分類によって、2薬物間での標的遺伝子／パスウェイの一致・不一致を調べた（図4）。その結果、2薬物が「遺伝子とパスウェイ

図4 併用薬物間での標的遺伝子／パスウェイの一致・不一致（臨床試験307件）



イとが共に一致」(Gene & Pathway match) するケースは全体の1割弱、「標的遺伝子は異なるがパスウェイが一致」(Pathway match only) するケースは3割程度で、計約4割の臨床試験で同一のパスウェイを標的とした2つの薬物が用いられていた。一方で、「遺伝子、パスウェイ共に不一致」(No match)のケースが約6割を占めた。このケース(No match)では、対象疾患に対して複数の標的パスウェイの組み合わせが存在することから、それらのパターンをさらに調査していくことで、新たな併用パターンの予測といった創薬開発研究の新規知見に繋がる可能性があると考えられる。

最後に、事例として筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)を対象とする臨床試験(ClinicalTrials.gov: NCT03127267)を示す(表2)。この臨床試験のタイトル(Scientific title)は、“A Prospective, Multicenter, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Groups, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Masitinib in Combination With Riluzole Versus Placebo in Combination With Riluzole in the Treatment of Patients Suffering From Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)”(下

線追加は著者)とあり、MasitinibとRiluzoleの併用のケースに分類した。

Riluzoleは神経細胞を保護するALS治療薬であり、本臨床試験のMasitinibは経口チロシンキナーゼ阻害剤でALSの新たな治療薬として開発されている。MasitinibはRiluzoleと異なる遺伝子／パスウェイを標的としており、作用機序が異なると考えられる。図4の「遺伝子、パスウェイ共に不一致」(No match)のケースの薬物組み合わせ例である。

Masitinibの標的遺伝子／パスウェイ数が少ないのは、元々Masitinibが特定のターゲットを狙った抗腫瘍薬(分子標的薬)として開発され、ALSにリポジショニングされた経緯が関係していると考えられるが、このように疾患の科学的理解の促進や創薬技術の向上などにより、ピンポイントで疾患に関連した遺伝子／パスウェイを標的にすることが可能になったことは注目に値する。

5. まとめ

難病の定義の一つに「発症の機構が明らかでない」とあるように、難病は全般に情報の少なさに加えて、発症機序の複雑性が見られる疾患と考え

表2 薬物併用の臨床試験の例：NCT03127267(標的遺伝子／パスウェイが異なるケース)

Drug (DrugBank)	Target gene (KEGG)	Target pathway (KEGG)
Masitinib (DB11526)	- KIT proto-oncogene, receptor tyrosine kinase (KIT)	MAPK signaling pathway Pathways in cancer
Riluzole (DB00740)	- Glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 1 (GRIA1) / 2 (GRIA2) - Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 1 (GRIN1) / 2A (GRIN2A) / 2B (GRIN2B) / 2C (GRIN2C) / 2D (GRIN2D)	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)
	- Glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 1 (GRIA1) / 2 (GRIA2) / 3 (GRIA3) / 4 (GRIA4) - Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A (GRIN2A) / 2B (GRIN2B)	Dopaminergic synapse
	- Glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 1 (GRIA1) / 2 (GRIA2) / 3 (GRIA3) / 4 (GRIA4) - Glutamate ionotropic receptor kainate type subunit 1 (GRIK1) / 2 (GRIK2) / 3 (GRIK3) / 4 (GRIK4) / 5 (GRIK5) - Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 1 (GRIN1) / 2A (GRIN2A) / 2B (GRIN2B) / 2C (GRIN2C) / 2D (GRIN2D)	Glutamatergic synapse
		Neuroactive ligand-receptor interaction

られる。一方で、近年の科学技術の進展から、ゲノム情報を活用した原因遺伝子の特定など、疾患の科学的な理解も進むことが期待される。そのような点を踏まえると、難病の創薬開発に挑戦していくオプションとしての薬物併用（Drug combination）には、大きなポテンシャルがあると考えられる。薬物併用は、2種以上の薬物を治療に用いることで、低用量・低毒性、効果の追加・相乗効果を図るものである¹⁷⁾。最近では、個々の薬物では効果がない場合でも、併用することで想定外の効果をもたらすケースとして、小児がん（神経芽細胞腫）のマウスモデル¹⁸⁾が報告されている。このように薬物併用によって、異なる遺伝子／パスウェイを同時に標的とし作用させることで、それぞれ単独では得られない効果が得られることも期待される。一方で、デメリットとして、薬物の組み合わせパターン（用法も多様である）の増加により、開発の難易度が上がる可能性に加え、併用による想定外の副作用や患者負担費用の増加など、重要かつ困難な検討事項が伴う。現状、ドラッグリポジショニングよりもハードルは高いと考えられる。

本報告では、指定難病の臨床試験における複数薬物の用いられ方について調査し、併用された2薬物の標的遺伝子／パスウェイが異なるケースが多いことを示した。難病・希少疾患での薬物併用として典型的に用いられる症状緩和を目的とした薬物の組み合わせが見られる一方で、Riluzoleで見られたように、既存の治療薬（抗炎症剤などの対処療法）に加えて、疾患発症機序の研究（筋萎縮性側索硬化症とMAPK signaling pathwayにおける受容体チロシンキナーゼ（RTK）の関連¹⁹⁾）を基に、より効果的な治療に結びつく薬物を追加投与していく試みも見られた。

薬物併用はがん分野で研究が進んでいるようであるが、難病・希少疾患分野においても、創薬デザインの地平を拓けるうえで、欠くことのできな

いオプションとして長期的に検討されるべきものと考えられる。臨床試験などの情報把握を進め、数は少ないが特徴的な薬物の組み合わせや、標的遺伝子／パスウェイ情報を網羅的に探っていくことは、特に薬物のリポジショニングや新たな併用の可能性を見出すという点で、難病の創薬開発にとって重要となるだろう。

このような解析を進めるためには、既知の薬物作用機序についての情報体系の構築が不可欠であると考えられる。薬物相互作用（Drug-Drug interaction）、副作用、遺伝情報なども含め、情報の量・複雑度の増大に対応できる疾患横断的な情報統合により、効果と副作用のバランスを評価できるような創薬システムの構築が望まれる。

本報告で解析した情報は、共同研究メンバー（木村友則、水口賢司、秋山裕司、鈴木治、平田誠（以上 医薬健栄研）、森田正実（政策研））と共に開発しているデータベース“DDrare”に基づくものである。DDrareは、指定難病に関する患者数、医薬品開発状況、ターゲット遺伝子、関連パスウェイなどの網羅的な情報が掲載されている。これらの情報を基に、アカデミアや製薬企業の研究者が指定難病の治療薬を研究・開発する際の、初期的なターゲット疾患の絞り込みや優先順位付けに活用されることを想定している。DDrareから公開している情報は、テキストマイニング手法の改良などにより、今後も精度・網羅性を高めていく予定である。医薬健栄研の難治性疾患研究開発・支援センターでは、難病・希少疾患の克服に関わる様々なステークホルダーを繋げると共に、医薬健栄研を介することで、新たな付加価値をつけ、ステークホルダーすべてがwin-winの関係を築くことを目標としている。本データベースがアカデミアや製薬企業による創薬研究開発の一助となることを期待したい。

以上

17) Karjalainen E, Repasky GA. Prog Mol Biol Transl Sci. 2016 ; 144 : 383-436.

18) <https://www.ecco-org.eu/Global/News/ENA/ENA2018-PR/Drug-combination-makes-cancer-disappear-in-mice-with-neuroblastoma>

19) Kim EK, Choi EJ. Biochim Biophys Acta. 2010 ; 1802 : 396-405

一般生活者と医師における治療薬に関するニーズの優先度の相違について（予備的調査）

医薬産業政策研究所 主任研究員 田村浩司

はじめに

疾患の内科的治療における中心的ツールである治療薬に対する期待やニーズは、ステークホルダー毎の役割や立場に基づき、また疾患の性質の違いによっても、必ずしも一様ではないと考えられる。特に、医薬品に関する真の受益者である患者や、将来の受益者である健常者／一般国民は、一人ひとりの医療や健康に関する意識・考え方や現在の健康状態、年齢、性別、収入、就労状況・社会的立場等、ライフステージ、あるいは時々の社会状況なども含めて多様な背景を持つことから、(医療や) 医薬品に対する期待やニーズも多様であろうと推測される。特に、これから患者中心の医療が実現されていくなかで、真の受益者の立場からこれらを考える際には、対象者の考え方を踏まえた検討や議論が必要であろう。

そこで今回、治療薬にまつわるさまざまな特徴・要素についての、一般生活者（患者・国民）と医師との間での以下に挙げる各要素の優先順位の違いについて、まずはこのような調査が可能であるかを調べる予備的調査の位置づけで、後述の5疾患を仮想ケースとして調査を試みた。

調査実施要領

調査の目的：

一般生活者および医師が、特定の疾患に対する治療薬について、〈1〉有効性に関して「つらいと感じている症状の改善」と「疾患の根本的な原因の治療」のどちらをより優先したいと考えるか、〈2〉有効性、安全性、経済性、治療継続（アドヒアランス）に資する利便性（以下、治療継続利便

性）、いち早い治療の開始に資する利便性（以下、アクセス利便性）の5要素について、相対的に考える重要度の優先順位の考え方と立場による相違について調査し、医薬品の価値に関するステークホルダーによる考え方の違いの有無を調べる。

調査設計：

1) 調査対象：一般生活者450人(医療従事者を除く、現在何らかの疾患を治療中の方226名、および、健常者224名、男性243名／女性207名)、医師432人(専門医288名および一般家庭医144名、男性359名／女性73名)。人数は回収ベースで、属性は自己申告に基づく。年齢は20歳から69歳までを対象とした。年齢構成は50歳代がもっとも多く、以下40歳代、60歳代であった。

一般生活者については、当該疾患に自分が現在罹っていると仮定したときに、治療を受けるに際して各要素について自分がどの程度重要と考えるかを、回答いただいた。医師については、当該疾患に罹っている相談者（一般生活者）が、医師であるあなたに医薬品を用いた治療についてアドバイスを求めていると仮定したときに、医師として治療に際して各要素について自分がどの程度重要と考えるかを、回答いただいた。

2) 調査方法：インターネット調査（2019年3月下旬、アンテリオ社）

3) 調査項目：「一般的な風邪」「花粉症」「関節リウマチ」「がん」「高血圧症」の5疾患（症状）を対象として、以下大きく2つの質問に回答いただいた。

〈1〉有効性について：

「つらいと感じている症状の改善への有効性」と

「疾患の根本的な原因の治療への有効性」のどちらをより優先に考えるかを、上記5疾患毎に二者択一していただいた。¹⁾

〈2〉有効性、安全性、経済性、治療継続利便性、アクセス利便性の5要素に関する相対的重要度について：

最重要要素を100点として第2位以下の要素に99点～0点で評価点を付けていただいた。なお、アクセス利便性については一般用医薬品で治療が可能な「風邪」と「花粉症」のみを対象とした。

なお、上記5疾患を仮想ケースとして選んだ理由は、下記AからEの病状や、その生活への影響等について、わかりやすく想起いただくための例示という意図である（質問文でも説明している）。

- A. 「一般的な風邪」：一時的な軽度の体調不良で、医療用医薬品を用いずとも一般用医薬品を使用したり、または数日間安静にすることで自然治癒が見込まれる場合。医療用医薬品と一般用医薬品の両方で、自分の症状を改善することができる。
- B. 「花粉症」：仕事や学業、家事その他、日常生活に軽度ではない支障を来す健康上の不具合が、短期間ながら継続的に発生している場合。医療用医薬品と一般用医薬品の両方で、自分の症状を改善することができる。²⁾
- C. 「関節リウマチ」：命に別状はないものの、痛みを伴う身体機能的な不具合の発生により、食事、歩行移動、トイレ、入浴、更衣などの日常生活動作に著しい支障が生じ、場合によ

っては介助が必要なほど生活の質（QOL）が大きくかつ持続的に低下している場合。一般用医薬品では治療できず、医療用医薬品のみで治療できる。

- D. 「がん」：余命を短くする可能性が高い疾患で、痛みや倦怠感など各種身体機能の低下を伴っている場合。なお、現在の一般的な抗がん剤治療を想定し、治療中に（白血球減少により）感染しやすくなったり、貧血・出血・吐き気・口内炎・下痢・味覚の変化・脱毛・皮膚の障害・爪の変化などの症状が副作用として現れ、QOLが大きくかつ持続的に低下することを想定する。薬物治療を想定し、医療用医薬品のみで治療できる。³⁾
- E. 「高血圧症」：現時点では自覚症状としての身体的不具合が生じていないが、検査値により高血圧症という“生活習慣病”と診断された状況において、将来の合併症発症のリスク低減（予防）のための投薬治療を受ける場合。一般用医薬品では治療できず、医療用医薬品のみで治療できる。⁴⁾

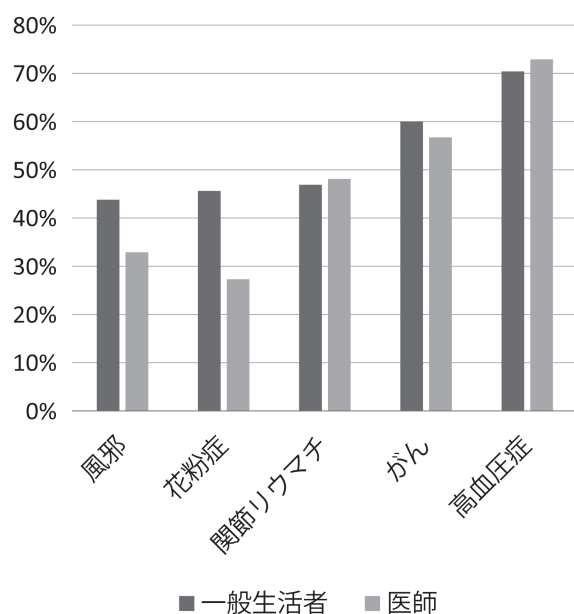
結果

〈1〉有効性に関して「つらいと感じている症状の改善」よりも「疾患の根本的な原因の治療」のほうをより優先したいと考える割合について、図1に示す。

風邪と花粉症において、一般生活者と医師とで比較的大きな差がみられた。風邪、花粉症とも現

- 1) 高血圧症については、血圧値以外に具体的な自覚症状が現れていない状況を想定しているため、本問は基本的に意味がないと考えられる。
- 2) 「花粉症の想定症状」について、以下のとおり事前説明を加えている。『主な症状は、くしゃみ、鼻水、鼻詰まり、目のかゆみとされる。皮膚炎が生じる場合もある。くしゃみ、鼻水、鼻詰まりについては、一般的な風邪よりも症状が重い。目のかゆみや、流涙も含めて、日常生活上不快感やイライラ感が強く、集中力が低下する。』
- 3) 「がんにおける QOL 低下」について、以下のとおり事前説明を加えている。『がんにはさまざまな種類があり、あらわれる症状も症状の進行スピードもさまざまである。以下では一例として「肺がん」の簡単な説明をするが、本調査においては必ずしもがんの種類は限定せず、上記のような体調不良状態である場合として、お考えいただく。（参考）肺がん：病状の進行に伴い、咳（せき）、痰（たん）、血痰、発熱、呼吸困難、胸痛などの呼吸器症状があらわれる。また、食欲不振、知覚障害・痛み・しびれなどの神経症状、意識障害などがあらわれる場合もある。』
- 4) 「高血圧症における将来の合併症発症のリスク」について、以下のとおり事前説明を加えている。『高血圧によって起こる慢性的疾患（臓器障害、合併症）には、脳血管障害（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）、心臓疾患（狭心症、心筋梗塞、心肥大、心不全）、腎臓疾患（蛋白尿、慢性腎臓病（CKD）、腎不全）、血管疾患（大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症など）の大きく4つに分類される。血圧値が高いほど、リスクが高くなるため、早期からの適切な血圧コントロールが必要とされる。』

図1 対症療法よりも根本療法をより優先とした回答率



時点で確立された根本治療薬はないこと⁵⁾、対症療法としては比較的確立されており一般用医薬品でも治療可能であること、また、現状の薬物治療の効果や選択肢などについて一般生活者と医師でいわゆる情報の非対称性があることなどが、上記2疾患において優先度に差がみられた一因と考えられる。

一方、関節リウマチ、がん、高血圧症については一般生活者と医師で差はみられなかった。なお、

高血圧症について今回の5疾患の中で最も根本治療をより優先するという回答率が高かったが、調査実施要領中の脚注で記したように、設問自体が適切でない可能性が考えられる。

〈2〉有効性、安全性、経済性、治療継続利便性、アクセス利便性の5要素に関する相対的重要度について：

5疾患について5要素（関節リウマチ、がん、高血圧症は4要素）のうちどれが最重要要素に選ばれたかを、一般生活者・医師別に表1に纏めた。

両者とも当然に有効性が最優先に選択されているが、相対的に一般生活者のほうが有効性以外の要素を最優先に考える比率が高くなっている。

アクセス利便性（一般用医薬品での治療）が選択可能な風邪と花粉症については、風邪で一般生活者が有効性の次に最も1位に選んだ比率が高く、風邪で医師が、また花粉症では両者で、有効性・安全性に次いで高くなっている。一般生活者と医師を比較すると一般生活者でともに高い選択率が得られており、いざというときにすぐに治療を開始できる利便性について、重要視されていることがうかがえる。

経済性については、医師は基本的に重要視していないことが明確に表れた一方、一般生活者では関節リウマチ、がん、高血圧症で10%以上の選択率となり、特にがんと高血圧症では安全性よりも

表1 各疾患において一般生活者および医師がそれぞれ1位とした要素の順序と割合

		1位	2位	3位	4位	5位
風邪	一般生活者	有効性 (63%)	アクセス (18%)	安全性 (11%)	経済性 (6%)	治療継続 (2%)
	医師	有効性 (78%)	安全性 (9%)	アクセス (8%)	治療継続 (4%)	経済性 (1%)
花粉症	一般生活者	有効性 (66%)	安全性 (11%)	アクセス (10%)	経済性 (8%)	治療継続 (5%)
	医師	有効性 (83%)	安全性 (9%)	アクセス (3%)	治療継続 (3%)	経済性 (2%)
関節リウマチ	一般生活者	有効性 (72%)	安全性 (13%)	経済性 (12%)	治療継続 (3%)	—
	医師	有効性 (84%)	安全性 (10%)	治療継続 (3%)	経済性 (3%)	—
がん	一般生活者	有効性 (74%)	経済性 (14%)	安全性 (9%)	治療継続 (3%)	—
	医師	有効性 (87%)	安全性 (9%)	経済性 (2%)	治療継続 (1%)	—
高血圧症	一般生活者	有効性 (68%)	経済性 (14%)	安全性 (13%)	治療継続 (5%)	—
	医師	有効性 (84%)	安全性 (7%)	治療継続 (6%)	経済性 (3%)	—

5) スギ花粉症を対象とした舌下減感作療法（アレルゲン免疫療法）薬が保険診療で使えるが、対象がスギ花粉症に限定されており、また治療には長期間（3～5年）かかることされている。

表2 有効性を1位に選んだ場合の2位の選択割合

		安全性	経済性	治療継続	アクセス
風邪 (625人)	一般生活者 (285人)	43%	18%	9%	30%
	医師 (340人)	67%	9%	9%	15%
花粉症 (653人)	一般生活者 (296人)	51%	14%	12%	23%
	医師 (357人)	78%	4%	8%	10%
関節リウマチ (691人)	一般生活者 (326人)	59%	30%	11%	—
	医師 (365人)	78%	11%	11%	—
がん (709人)	一般生活者 (334人)	55%	30%	15%	—
	医師 (375人)	76%	9%	15%	—
高血圧症 (668人)	一般生活者 (307人)	48%	31%	21%	—
	医師 (361人)	66%	14%	20%	—

上位にきていることが注目される。

以上、医師は基本的に有効性と安全性を中心に重要視している一方、一般生活者はこれら以外の要素もそれなりに考慮していることがうかがわれた。

次に、多数派である、有効性を1位に選択した回答者について、2位の要素をどのように選択したかを、表2に纏めた。

有効性を1位に選択した回答者は5疾患全てで次に安全性が重視され、経済性と治療継続利便性が続いたが、この両者については一般生活者では経済性が、医師では治療継続利便性がより多く選択されていた。また、一般用医薬品が利用できる場合（風邪、花粉症）には、いずれも安全性の次にアクセス利便性が高くなっている。

調査の限界と課題

以上、調査結果のおおまかな傾向を記してきたが、本調査には例えば下記のような様々な制約・限界がある。

- ・質問の設定の適切さ
- ・質問内容の理解度（回答者のリテラシーなど）

・対象者の背景情報の正確性

- ・（一般生活者の場合）自身の罹患する病気か否か
- ・回答の「精緻さ」

特に一般生活者と医師では情報の非対称性（例えば開発中の治療薬の情報、同種他剤の情報など）があり、回答に影響を及ぼす可能性がある。

まとめ

一般生活者と医師における治療薬に関するニーズの優先度の相違について、インターネットを用いて簡易的に調査した。5つの疾患を例に、有効性、安全性、経済性、治療継続利便性、アクセス利便性（風邪、花粉症のみ）の各要素について、それぞれが考える重要性の優先順位を調べたところ、疾患毎に優先順位に一部違いがみられた。また、有効性に関して「症状改善」と「根本治療」のどちらをより優先したいと考えるかについては、一般生活者と医師で明確な違いが認められた。

今回はさまざまな制約条件の下で、この種の調査が可能かどうかを予備的に調査したが、データの質の限界を踏まえつつも、一定の評価が可能ではないかと考えられた。

ポケットのなかの健康

～ビデオゲーム、モバイルアプリを用いた Digital Therapeutics の臨床試験状況～

医薬産業政策研究所 主任研究員 佐々木隆之

【はじめに】

ICT の急速な進展に伴い、デジタルデバイスを駆使して生活や健康管理に介入するデジタルヘルスが普及してきている。そのなかでも近年は、エビデンスに基づく治療的介入の手段として“Digital Therapeutics”が登場し、注目が高まりつつある。

“Digital therapeutics”という語が、査読誌において最初に言及されたのは2015年のことであり、定義した Cameron 博士によれば、“*Digital therapeutics are evidence-based behavioral treatments delivered online that can increase accessibility and effectiveness of health care.*”とされている。(和訳すれば「Digital Therapeutics とは、エビデンスに基づいた行動療法であり、ヘルスケアにおけるアクセシビリティと効果を高めようというオンラインで提供されるものである」となるのか)。米国で2017年に設立され、Digital Therapeutics の普及を推進する非営利団体 “Digital Therapeutics Alliance (DTA)” も、Digital Therapeutics

とは「医学的な障害または疾患を予防、管理、治療するための、高品質なソフトウェアプログラムによって推進される、エビデンスに基づく治療的介入」としており、明確なエビデンスに基づいていることが Digital Therapeutics の基本要件であること、医療におけるすべてのアプリやデジタルテクノロジーが対象となるわけではないことに留意が必要とされている。

実際に患者に提供される Digital Therapeutics の態様は様々であるが¹⁾、近年は特にスマートフォンで使用するアプリや、タブレット端末等の使用を伴うゲームが注目されている。本稿では「ビデオゲーム」「モバイルアプリ」に関して世界各国で実施されている臨床試験の状況を調査した結果を報告する。なお、本調査は Digital Therapeutics 全体が対象ではない点、また臨床試験の数を対象としており、ビデオゲームやモバイルアプリの数(パイプラインの数)を対象とした調査ではない点に留意いただきたい。

1) 政策研ニュース No.53 「Digital Therapeutics の動向と可能性－治療効果のエビデンスを有した『治療アプリ』－」

【調査結果】

臨床試験データはWHOの管理するICTRP (International Clinical Trials Registry Platform) を対象とし、検索は2019年5月19日に実施した²⁾。

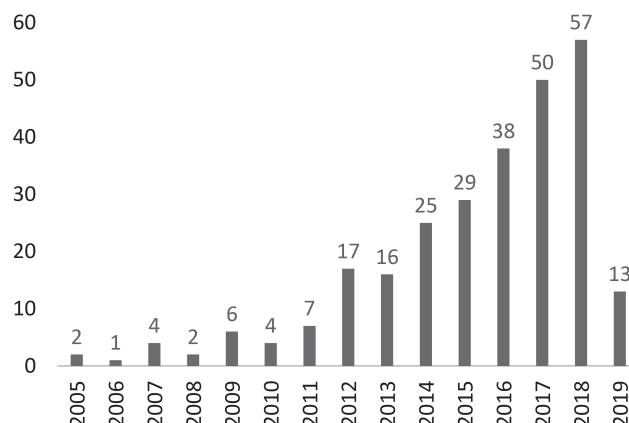
(1) ビデオゲーム

計271件の臨床試験が抽出された。

年別に見た場合、2012年以降、ビデオゲームを用いた臨床試験の数は、年平均約22%の伸びを示しており、2018年には50件超が登録されていた (Fig. 1)。また国・地域別に見た場合、実施延べ件数は281件であり、最多は米国 (51件)、以下オーストラリア (45件)、ブラジル・オランダ (24件)、カナダ (17件)、英国 (15件) と続いた (Fig. 2)。

日本は4件ヒットし、14位であった。地域別にみた場合には、欧州と北米で数が多く、ついでオセアニア、アジア、中南米、中東と続く結果であった。Fig. 3には、上位国の年別の臨床試験登録数を示す。米国、カナダの北米諸国は、2000年代中盤から臨床試験の実施が始まっているのに対し、欧州諸国 (英国、オランダ、スペイン)、BRICs 諸国 (ブラジル、中国、インド)、オーストラリアは2010年代に入ってから試験が登録されていた。また、特にブラジル、インドに加えイランは、ここ5年ほどで臨床試験登録数が増加している傾向にあった³⁾。

Figure 1. Number of clinical trials using video games (registered until 18th May 2019)



- 2) ICTRP で収集されている臨床試験データは、次のとおり。Australian New Zealand Clinical Trials Registry, Chinese Clinical Trial Registry, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), ISRCTN, The Netherlands National Trial Register, Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec), Clinical Trials Registry - India, Clinical Research Information Service - Republic of Korea, Cuban Public Registry of Clinical Trials, German Clinical Trials Register, Iranian Registry of Clinical Trials, Japan Primary Registries Network, Pan African Clinical Trial Registry, Sri Lanka Clinical Trials Registry, Thai Clinical Trials Registry (TCTR), Peruvian Clinical Trials Registry (REPEC)。検索は、ビデオゲームは “video game”、video AND game、videogame、gamification、モバイルアプリはsoftware AND smartphone、software AND mobile、application AND smartphone、application AND mobileを検索語句とし、当該語句およびsynonym が Intervention に含まれるものを抽出、重複を削除した。地域分類は外務省の分類に従った (2019年5月19日時点)。ただし外務省による分類に該当しない国は、地理的要素を考慮し、オランダ領アンティルとプエルトリコは中南米に、マン島は欧州にそれぞれ分類した。キーワード分析は condition 内のキーワードを対象に実施した。
- 3) 日本の臨床試験の登録年は、2012年、2013年、2015年、2018年であり、開始時期としては中位の国に属する。

Figure 2. Country and regional classification of clinical trials using video games.

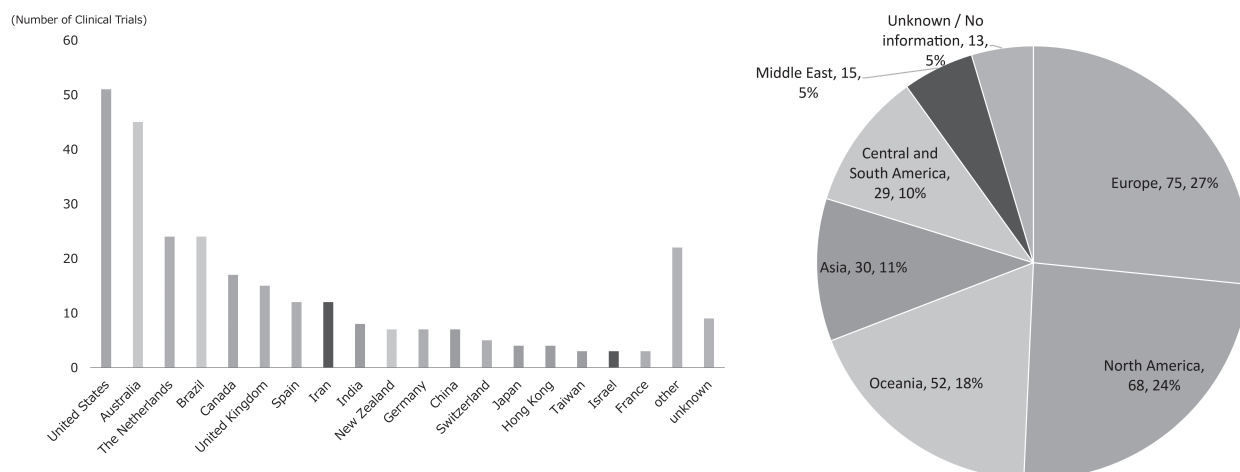
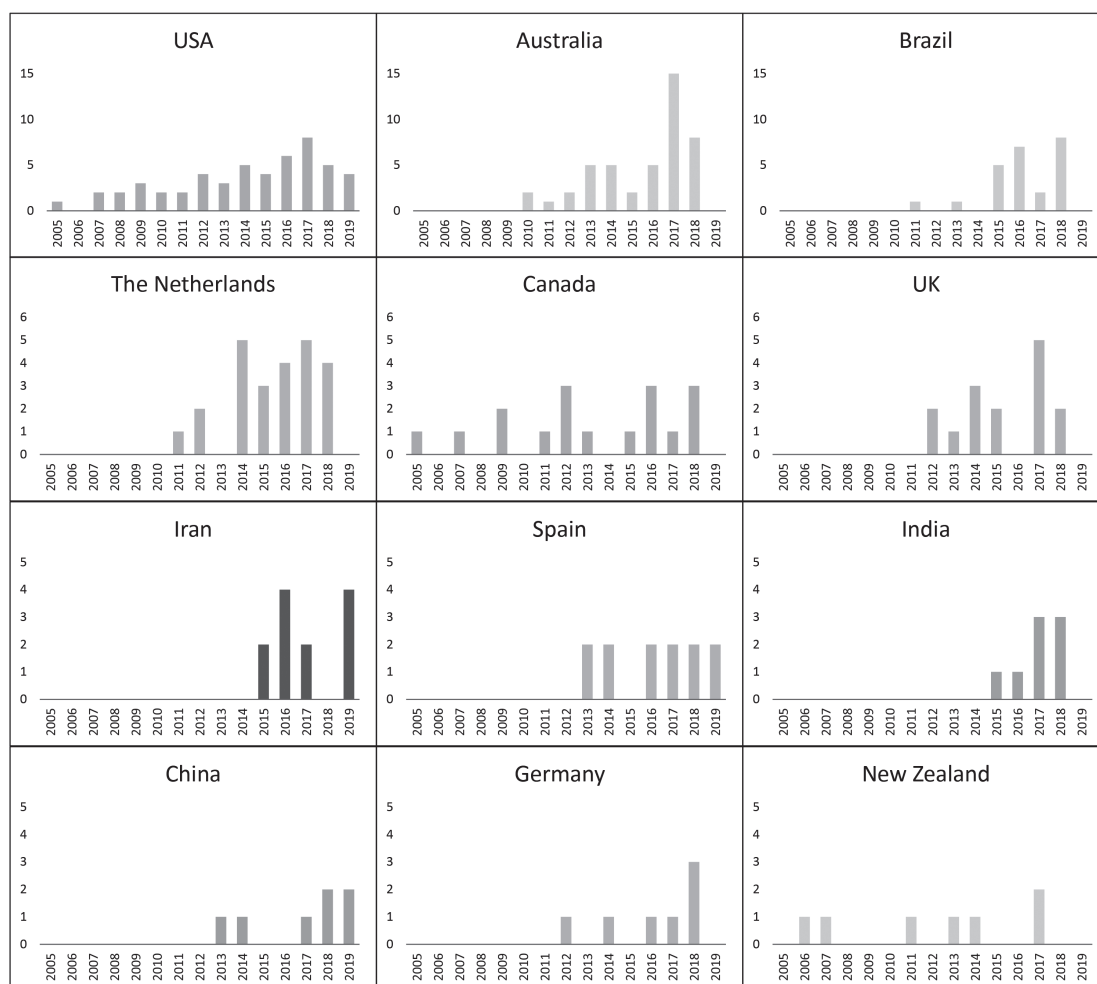


Figure 3. Yearly transition of clinical trials registration in Top 12 countries.



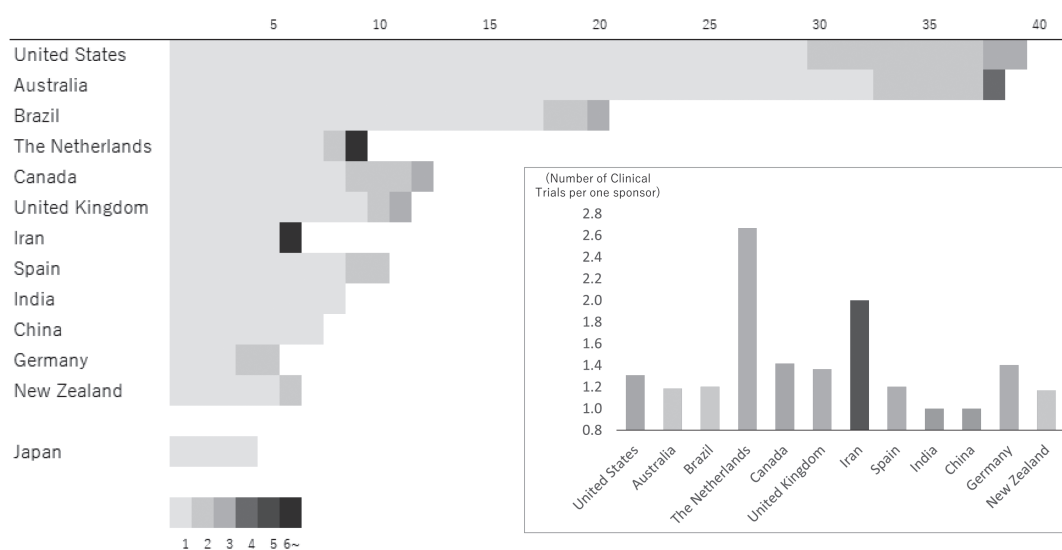
次に、1つの機関がどれだけの数の臨床試験の主要依頼者（プライマリースポンサー）となっているか、調査した。Fig. 4は各国における臨床試験のプライマリースポンサーの数を示しており、色が濃いほど多くの臨床試験のプライマリースポンサーになっていることを示す。例えば米国については、39機関が抽出され、うち29機関が1件の臨床試験の、8機関が2試験の、2機関が3試験のプライマリースポンサーとなっている。オランダとイランを除き、特定の機関に臨床試験が集中していることはなく、上位10カ国の1機関あたりの臨床試験実施件数の平均は1.34件/機関であった。

Table 1には臨床試験が10件以上確認された8カ国において複数の臨床試験実施が確認された機関を示す。大学がプライマリースポンサーとなっ

ている例が非常に多いことがわかる。また、オランダで登録された臨床試験24件のうち13件をRadboud大学が、イランは全12件のうち6件をShiraz医科大学が占めていた。ここでは、実際の試験の例示も兼ね、オランダRadboud大学が登録したビデオゲームに関する臨床試験の概要を Table 2に示す⁴⁾。試験は多くがRadboud大学社会科学部行動科学研究所によるものであり、うつ病や不安症状、ADHD（注意欠陥多動性障害）に始まり、近年は喫煙や食欲脱抑制のコントロールなども視野に入れていることがわかる。

なお、上位8カ国で実施された臨床試験200件のうち、プライマリースポンサーが企業だったものは4件であった（2％）。

Figure 4. Number of the primary sponsors for clinical trials using video games.



4) いくつかのゲームは、動画共有サイトに Trailer が公開されている。興味のある方は参照されたい。また、必ずしも専用のビデオゲームを開発した事例だけでなく、一般のビデオゲームを治療に活用した事例も含まれることに留意されたい。

Table 1. 臨床試験実施機関（上位8カ国、2件以上実施機関）

米国	オーストラリア	ブラジル	オランダ
University of Texas	University of Sydney	Universidade Nove de Julho	Radboud University
VA Office of Research and Development	Curtin University	Universidade de São Paulo	VU University Amsterdam
Centers for Disease Control and Prevention	The University of Auckland	Universidade Federal de São Carlos	
Mayo Clinic	Flinders University		
Memorial Sloan Kettering Cancer Center	University of Queensland		
Ohio State University	University of Wollongong		
University of California			
University of Pennsylvania			
University of Washington			
Yale University			

カナダ	英国	イラン	スペイン
Ryerson University	University College London	Shiraz University	Universidad de Burgos
The Hospital for Sick Children	King's College London		Universidad Nacional de Educación a Distancia
McMaster University			
Children's Hospital of Eastern Ontario			

Table 2. オランダ Radboud 大学が登録したビデオゲームに関する臨床試験の概要

試験概要	使用されたゲーム	登録年	対象人数
思春期女性のうつ病防止に関するコンピュータプログラムとスクール指導の比較	“SPARX”	2012年	200人
ビデオゲームを用いた小児の不安症状の低減	“Mindlight”	2014年	140人
没入型3Dビデオゲームによる不安症状の予防	“Dojo”	2014年	120人
青年の不安からくる攻撃性に対するビデオゲーム介入の効果の評価	“Dojo”	2014年	40人
市販ビデオゲームによるうつ症状の予防	“Journey”	2014年	290人
ビデオゲームによる ADHD 症状の低減	“Adventurous Dreaming Highflying Dragon”	2015年	90人
ビデオゲームによる青年の食欲脱抑制のコントロール	(Go/No Go タイプのビデオゲーム)	2016年	100人
VR フィードバックビデオゲームによる不安調節	“DEEP”	2017年	200人
ビデオゲームによる喫煙者の抑制的管理	(Go/No Go タイプのビデオゲーム)	2017年	144人
うつ病リテラシーとスティグマに関するゲームベースのスクールプログラム	“Moving Stories program”	2018年	180人

(2) モバイルアプリ

計487件の臨床試験が抽出された。

年別に見た場合、2012年以降、モバイルアプリを用いた臨床試験の数は、年平均約51%の伸びを示しており、2018年には130件超が登録されていた (Fig. 5)。また国・地域別に見た場合、実施延べ件数は498件であり、最多はオーストラリア(128件)、次いで米国 (69件)、以下オランダ (34件)、イラ

ン (30件)、英国 (23件)、インド (19件)、韓国 (18件)と続き、日本は8位の17件であった (Fig. 6)。

Fig. 7には、上位10カ国の年別の臨床試験登録数を示す。米国、オーストラリア、欧州は2011年以降のスマートフォンの普及にあわせて件数が伸長していた。アジア諸国やブラジル、イランでは、本格的な臨床試験の増加は2016年ないし2017年からであった。

Figure 5. Number of clinical trials using mobile apps (registered until 18th May 2019)

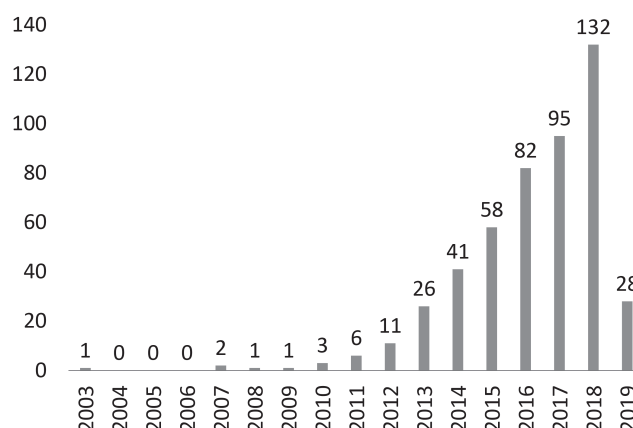


Figure 6. Country and regional classification of clinical trials using mobile apps

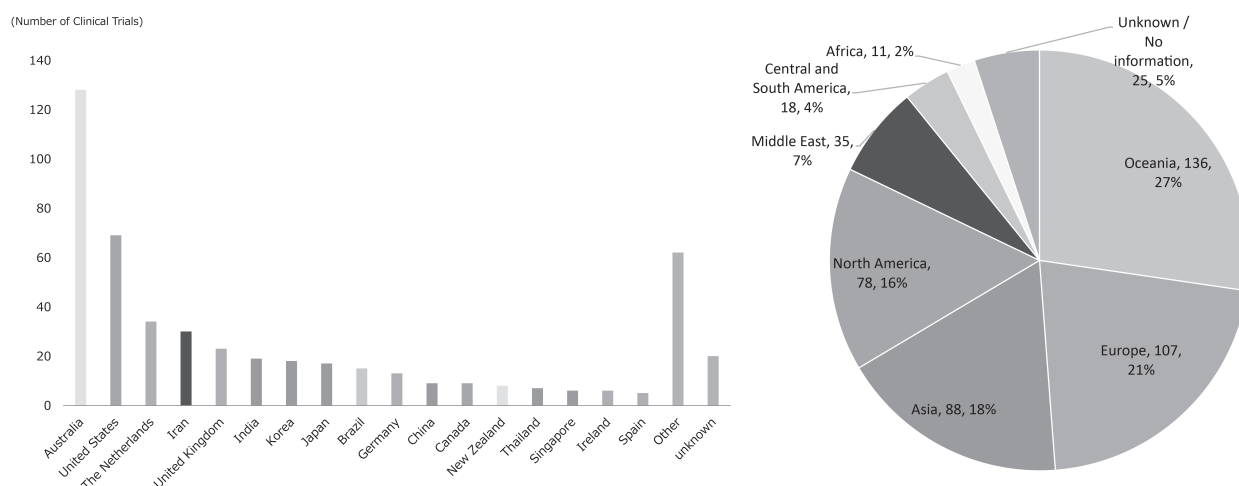
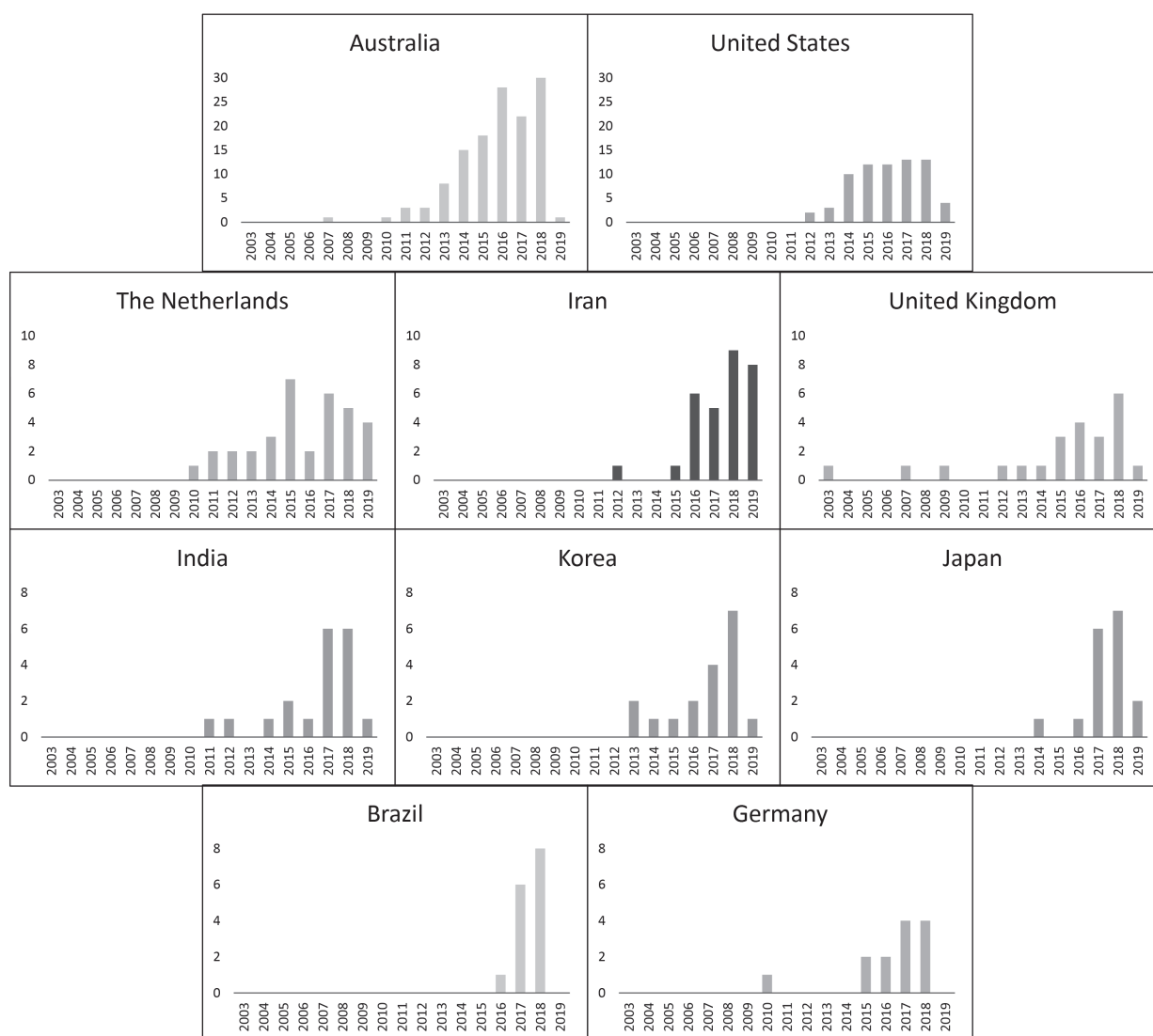


Figure 7. Yearly transition of clinical trials registration in Top 10 countries



プライマリースポンサーについては、ビデオゲームで集中度の高かったオランダとイランに加え、韓国も集中度が高かった(Fig. 8)。ビデオゲームと同様、プライマリースポンサーは大学である例が多くを占めた。ただしオランダはアムステルダム大学病院やライデン大学、イランはテヘラン医科大学やマシュハド医科大学が複数の臨床試験を実施している機関であり、ビデオゲームとは機関が異なっていた。なお、上位4カ国で実施された臨床試験263件のうち、プライマリースポンサー

が企業だったものは14件であり（5%）、ビデオゲームよりも割合が高かった。

さらに、モバイルアプリの臨床試験がどのような疾患を対象に試みられているか、調査した。ICTRPには疾患を示すタグが付加されていないため、キーワード分析を行った⁵⁾。疾病関連語句の上位語を Table 4に示す。大きく分けて、糖尿病に代表される生活習慣病関連語句、がん、循環器系語句、不安などの精神系疾患語句が上位に挙がっていた。

5) “Conditions” 内の語句を対象とした。

Figure 8. Number of the primary sponsors for clinical trials using mobile apps.

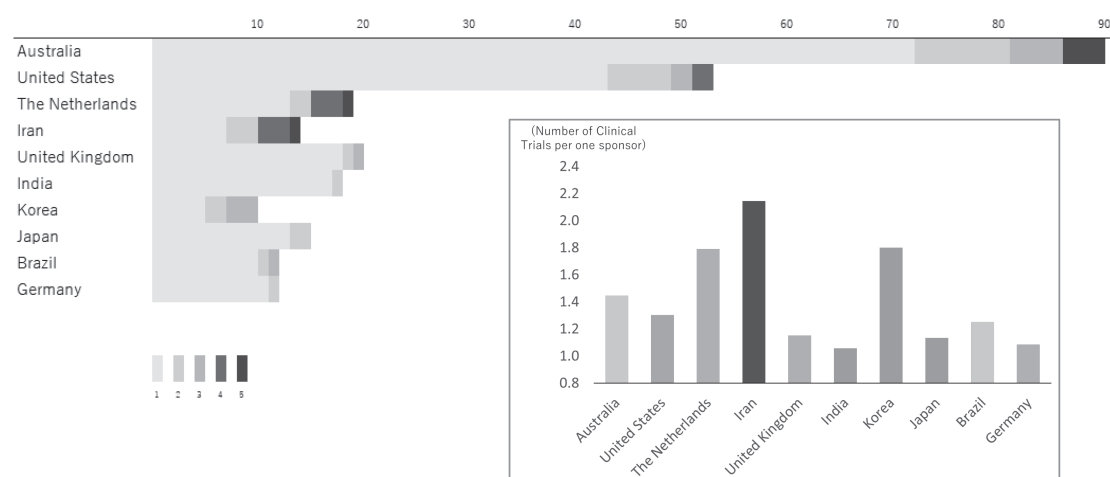


Table 3. 臨床試験実施機関（上位4カ国、3件以上実施機関）

オーストラリア	米国	オランダ	イラン
Monash University	Montefiore Medical Center	Academic Medical Center	Mashhad University of Medical Sciences
University of Sydney	University of California	Leiden University	Tehran University of Medical Sciences
Queensland University of Technology	Northwestern University	Roessingh Research and Development	Shiraz University of Medical Sciences
University of New South Wales	Massachusetts General Hospital	VU University Amsterdam	Iran University of Medical Sciences
Australian Catholic University			
Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization			
Deakin University			
George Institute for Global Health			
University Orygen			

Table 4. Frequent medical words found in clinical trials using mobile applications.

2014		2015		2016		2017		2018	
Diabetes	13	Diabetes	11	Heart	10	Depression	19	Diabetes	24
Cancer	12	Asthma	9	Cardiac	9	Diabetes	19	Mental	15
Depression	8	Bipolar	9	Nutrition	8	Cancer	15	Mellitus	13
Mental	6	Heart	8	Stress	8	Heart	14	Depressed	11
Mellitus	6	Eating	8	Anxiety	7	Obesity	11	Cancer	9
Anxiety	5	Depression	7	Diabetes	7	Anxiety	11	Infection	9
		Mental	6	Metabolic	6	Mellitus	11	Respiratory	9
		Mellitus	6	Rehabilitation	6	Pain	8	Nutrition	8
		Anxiety	5	Transplant	6	Stress	8	Knee	7
		Suicide	5			Neoplasm	8	Pregnancy	8
						Psychosis	8		

【まとめ】

近年、医薬品のモダリティは抗体や抗体薬物複合体、中分子、核酸、遺伝子治療など多様化してきている。一方、モバイルアプリやゲームを例としたDigital Therapeuticsの動向を考えた場合、治療効果を有するデジタルデバイスやアプリをモダリティのひとつとしてとらえることも可能な状況になってきた、といえるかもしれない。

Digital Therapeutics、特にモバイルアプリやインタラクティブゲーム(双方向性を有するゲーム)には、患者、医療機関、それらのソリューションを提供する企業にとって、それぞれに大きなメリットがある。患者にとっては、自身の身体を侵襲することなく、吸入や注射といった作業や、痛み等の副作用から解放され、逆に楽しみながら治療に参画できるメリットがある。一方、医療機関やDigital Therapeuticsを提供する企業等にとっては、アプリやゲームを通じて患者と常につながること、患者の状態をタイムリーに把握し、詳細なデータを確認できるという利点がある(Table 5)。2018年の1日あたりモバイル利用時間は、平均3時間にも及び⁶⁾、モバイル機器への親和性は高まっている。データを媒体に患者、医療機関、ソリューション提供企業がつながることで、アプリ・ゲームのコンテンツやユーザーインターフェースを改良するサイクルを素早く回し、ひいては治療

成績をあげていく。これは「売り切り型」の医薬品や一方通行の医療では実現困難な“Learning Healthcare”の考え方にも通じるところがあり、医療のパラダイムシフトにおける患者中心の医療の実現を考えた場合、医薬品企業にとっても重要な選択肢になりうる可能性を秘めているだろう。

また、Digital Therapeuticsの開発が進む理由のひとつに、金銭的・時間的負担の軽さの観点が挙げられるだろう。通常の医薬品の場合、創薬ターゲットの探索から化合物の最適化、非臨床試験を経て臨床試験に到達するまでに、10年弱の年月をかけて試行錯誤を繰り返しているが、アプリやゲームの開発においては、これらの過程が全くないか、あってもわずかである。一般に、アプリの開発期間は半年～長くても数年であり、医薬品と比べてかなり短い。こうした特徴は、その開発コストにも影響を及ぼす。日本で初めて治療目的のアプリケーションやソフトウェアを開発し、事業化に取り組んでいる株式会社キュア・アップによれば、アプリの開発コストは薬と比較して10分の1、場合によっては100分の1に抑えられるとされている⁷⁾。この特徴は、例えば医薬品へのアクセスがまだ十分でない途上国におけるUniversal Healthcare Coverageの実現や、新薬を創出できる技術・ノウハウのない国における最新医療の普及という観点でも、魅力として映るのではないかな。

Table 5. Digital Therapeutics に想定されるメリット

患者のメリット	医療機関のメリット	ソリューション提供者のメリット
楽しみながら治療できる	患者の状態をタイムリーに把握しやすい	患者のデータが豊富に得られる
痛み等の副作用が少ない	アドヒアランスの確保が容易	開発負担が少ない(費用・時間)
吸入や注射など、負担の多い作業が発生しない	患者に応じたきめ細かな対応、コンテンツ改良が可能	物流コストの負担が少ない(専用機器を用いないアプリ等の場合)

6) ニールセン カンパニー合同会社プレスリリース (2019.3.26) <https://www.nielsen.com/jp/ja/insights/newswire-jpress-release-chart/nielsen-pressrelease-20190326-nielsen-mobile-netview-smartphone-usage.html>

7) <https://www.mugendai-web.jp/archives/8197> (2019.5.19閲覧)

これに加えて、「デジタルバイオマーカー」と呼ばれるバイオマーカーの確立が進んでいることも、Digital Therapeuticsの普及を後押ししているといえるだろう。例えば統合失調症においては、精神症状を有する患者の探索眼球運動（Exploratory Eye Movement；EMM）のパラメータが健常者よりも低いこと、陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale；PANSS）と注意分散反応速度の低下に関連があることが示唆されており⁸⁾、EMM 検査による統合失調症の判別技術の改良も進んでいる^{9,10)}。また、日本医療研究開発機構（AMED）の委託研究である PROMPT (Project for Objective Measures Using Computational Psychiatry Technology) では、客観性に乏しい精神症状の定量化・可視化が試みられている¹¹⁾。このような「デジタルバイオマーカー」は、アプリやゲームを媒体とした症状把握や生活介入における技術的なハードルを下げると考えられ、今後さらなる開発が期待される。これまでの Digital Therapeutics は、患者の意図的な情報出力を必要とする治療法であったが、デジタルバイオマーカーの開発が進めば、それをあまり必要としない、自然な形で半自動的に患者の状態データが収集される新しいタイプの Digital Therapeutics を開発できる可能性が高まるだろう。この流れは、ゲーミフィケーションを活用した「VRリハビリ」とも通じるところがある。

一方、我が国で Digital Therapeutics を普及させるうえでは課題もある。Fig. 9は、前項で示したビデオゲーム・モバイルアプリの臨床試験の件数と、医薬品創出国¹²⁾を対比させたものである。この地図からわかるとおり、我が国においてモバイ

ルアプリやゲームの臨床試験の数はまだまだ少ない。アプリやゲームと医療・治療を結びつけるところまで概念が浸透していないことや、「本当にゲームやアプリで病気を治せるの？」という先入観もあるかもしれない。しかし、治療とは基本的に心身の不調を取り除いて調和された状態に戻すことでありそれがゲームやアプリによるものであっても、行為自体は合理的な考え方であると言える。

またこれに加え、継続性の課題も存在する。アプリやゲームは継続して使ってもらうことが重要であり、ユーザーのリテンションを高めるための努力とノウハウが必要である。Digital Therapeutics は治療であり、治療継続性の観点からリテンションが極めて重要であることは言うまでもない。例えばオンラインゲーム会社では、ユーザーに継続的に楽しんでもらうため、毎日数十億にもおよぶユーザーログをデータサイエンティストが解析してコンテンツに反映させている。「たかがゲーム」「たかがアプリ」と思われる向きもあるかもしれないが、これらは立派なモノづくりであり、リテンションを高めるためのノウハウが蓄積されている。こうした企業と協業し、コミュニケーションテクノロジーについて理解することも必要であろう。

これらに加え、製品開発・臨床評価における標準的手法やガイドライン、品質基準、倫理綱領といったものの確立が Digital Therapeutics の適切な開発・普及には求められるであろうし、副作用検知の観点からのデジタルバイオマーカーの開発や、ゲーム・アプリを使用することによる弊害についても目を配る必要がある。

8) 紅林祐介「統合失調症患者における精神症状と認知機能に関する研究」杏林医会誌46巻1号11～26、2015年3月

9) Suzuki M et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* (2009)

10) Miura K et al. *Schizophr Res.* (2014)

11) <http://psy.keiomed.jp/i2lab.html> (2019.5.19閲覧)

12) 製薬協ニューズレターNo.163「国・企業国籍からみた医薬品の創出と権利帰属」(2014)

Figure 9. Comparison of Clinical Trials of Digital Therapeutics and New Drug Launch

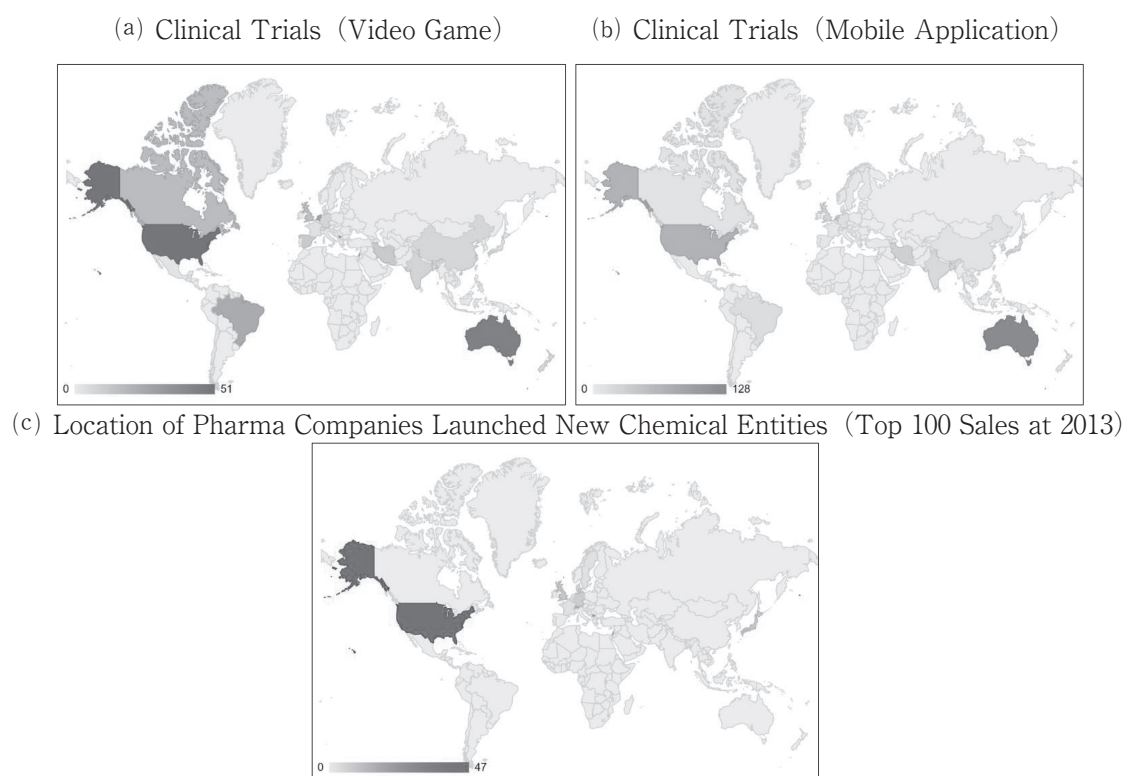


Table 6. Digital Therapeutics を普及させるうえでの課題の例

理解の浸透	適正な製品の提供と普及	リテンションを高める取り組み
Digital Therapeutics の定義の普及	デジタルバイオマーカーの更なる開発	ユーザーの文化的背景の把握・理解
ケーススタディの充実	開発ガイドラインや品質基準の策定	コミュニケーション技術の習熟
適切な方法による啓発活動	副作用等に関する研究の実施	ユーザーニーズの解析と反映

こうした課題を考慮したうえで Digital Therapeutics の浸透を図るには、医薬品産業・医療機器産業とモバイルアプリ産業・ゲーム産業等といった関連産業が、様々なレイヤーで連携し、垣根を越えて概念の普及に努めることも重要である。Table 6には、本稿で挙げた課題に加え、米国DTA

により取り上げられている課題の一部を例示する。例えば「日本版 DTA」の結成等により、業界の枠を超えた普及活動に取り組むことも、医薬品産業が自らの価値を示し続けるために必要といえるかもしれない。

あとがき～Digital Therapeutics データベースへの期待～

Digital Therapeuticsは、2010年、Welldoc社の製品がモバイルアプリの医療機器としての承認をFDAから受けて以降に使われだした、新しい言葉である。定着してきたのはここ数年のことであり、Clinical Trials.gov、ICTRP、UMIN CTRといった既存データベースにおける登録情報にも、その試験がDigital Therapeuticsによるものであることを明示するようなキーワードは、ごく一部の臨床試験においてしか用いられていない。また、Digital Therapeutics関連語句がタグ付けされ、製品ごとの開発状況を効率的に検索可能な公共/市

販のデータベースは、本稿執筆時点では確認できなかった¹³⁾。こうした背景から、Digital Therapeuticsのすべてを抜け漏れなく検索できるデータベースを構築することは現時点では困難であり、本調査ではビデオゲームとモバイルアプリという特定のキーワードに絞った検索を、製品ではなく臨床試験を対象に実施することとした。

Digital Therapeuticsは効率的な医療の実現に向けて大きな期待を集めており、今後は、公的/市販データベースにおけるDigital Therapeuticsの検索性を高めることも、市場普及に一役買うのではないかと考えられる。

13) プライベートなデータベースとして構築され、調査報告書として市販されているケースは存在する。
<https://www.gii.co.jp/report/root659681-digital-health-market-focus-on-digital-therapeutic.html>

ライフコースヘルスデータの「質」を考える ～データ駆動型ヘルスケアの実現に向けた視点から～

医薬産業政策研究所 主任研究員 佐々木隆之

【背景】

近年、IoTの普及やAIの進化により、人間のあらゆる生活の場から、人間には処理できない量・次元を有するデータを収集し、解析できるようになりつつある。このことは医薬品産業に対してもパラダイムシフトをもたらしており、AI創薬の進展、医薬品研究開発の効率化、アウトカム評価や費用対効果の検証等、幅広いデータの活用が展望されている。特に、今後製薬業界が“around the pill”の領域で医薬品の価値を高めたり、あるいは医薬品の領域を超えて“beyond the pill”の領域で患者や生活者の便益に貢献したりすることを考えた場合、取り扱うデータは、ゲノム情報やオミックスデータなどの生体データにはじまり、センシングにより得られるマルチモーダルな生活・行動データ、あるいは患者/生活者自身の発信する情報までもを含めた「個人のライフロングかつ多次元なデータ：ライフコースヘルスデータ」にまで対象が及ぶと想定される¹⁾。

このライフコースヘルスデータのソースはまぎれもなく患者・生活者であるが、データの収集者・管理者は、医療機関をはじめ、保険者、ヘルスケア企業（DTCゲノム企業、フィットネス企業、デバイス企業、アプリ提供企業等）など極めて広範となる。この「業界をまたがるデータ」は、異なる

基準、異なる環境、異なる考え方で収集されるため、データ利用者が統合利用する場合には「質が異なること」が課題となる可能性がある。また、今後活用が期待されるAI、特に深層学習では、判定に至る過程がブラックボックスであるという性質もあり、人間には判別できないレベルのノイズデータが入っただけで判定を誤ること²⁾、またその誤りを判断するのが困難な例があることも知られている。総務省から2018年に発表された「AI利活用の10原則（案）」においても、AIに学習させるデータの質に留意する「適正学習の原則」が盛り込まれており、データの「質」の確保はデータ駆動型社会における重要課題と認識されているといえる³⁾。

本稿では、データ駆動型社会においてライフコースヘルスデータがスムーズに利用されるために、特に「データの質」の面からどのような点に留意しなければならないかを考える。なお、医薬品開発分野におけるリアルワールドデータ（RWD）の質については詳細な考察があり⁴⁾、別途参照されたい。また、医療等IDによる個人を軸としたデータ連結は、すでに弊所「医療健康分野のビッグデータ研究会」にて検討しており、本稿では対象としない^{1)、5)}。

1) 医療健康分野のビッグデータ研究会報告書 vol.4 (2019.5)

2) Christian S. et al. “Intriguing properties of neural networks.” (2014) <https://arxiv.org/abs/1312.6199>

3) 「AI ネットワーク社会推進会議 報告書2018」情報通信政策研究所

4) 「RWD：『データの質』に関する考察」医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2015年度 TF3

5) 医療健康分野のビッグデータ活用研究会報告書 vol.2、vol.3

【データの質とは】

データの質に関する評価軸と「程度」

データの質に関する考え方には様々なものがあり、実世界の実体を正しく反映しているデータが高品質なデータだという考えもあれば（データ収集者側の視点）、データの利用目的・用途に適しているものが高品質なデータだという考えもある（データ利用者側の視点）。ここでは、データ利用者の視点も含めたデータの質について整理しているものとして、国際データマネジメント協会英国支部の定める6つの主要評価軸を紹介する⁶⁾。これらの項目自体はいずれも、管理されるデータが実世界の実体をどのように反映しているか、ならびにそれが正確に表現されているかという「データ収集者側」の視点に立って設定されているが、各項目をどの程度許容するかはデータを利用する側の要求に依存するとされている。例えば適時性に関して言えば、“The degree to which data rep-

resent reality from the required point in time.”すなわちデータの現実性に関する「程度」をどのようにデータ利用者が求めるかが重要となる。データがタイムリーに収集されることは、データ収集者側にとって、データの質を担保するうえで重要な点ではあるが、それがどの程度重要か（今この時点でのデータが重要なのか、昨日のデータで良いのか、3か月前のデータで良いのか、あるいはバラツキがあっても良いのか）は、データ利用者側が自身のデータ利用目的に応じて考える性質のもの、となる。ここからわかるとおり、データ駆動型社会で幅広くデータを活用していく際には、目的に応じた「適正な品質」がどのようなものかをデータ利用者側が提示していくこと、またデータ収集者・管理者もある程度データ利用者のニーズを把握してそれに応えられるようにすることが、より重要となってくると考えられる。

表1 データの品質に関する6つの評価軸

評価軸	定義
Completeness(完全性)	保管されたデータが、潜在的な全データに対して100%網羅されていること
Uniqueness（一意性）	特定の対象が一度以上記録されないこと
Timeliness（適時性）	データが要求された時点で、そのデータが現実を代表していること
Validity（妥当性）	データが定義された構文規則（フォーマット、タイプ、範囲）に準拠していること
Accuracy（正確性）	データが記述されている実世界の対象またはイベントを正しく記述していること
Consistency（一貫性）	一つの定義に対して複数の表現の差異がないこと

6) “THE SIX PRIMARY DIMENSIONS FOR DATA QUALITY ASSESSMENT” (DAMA UK, 2013)

ISO8000にみる、データの質の新たな側面

データを最大限に活用し、産業全体の振興を目指すデータ駆動型社会にあっては、二次利用者も含めた多様なステークホルダーがデータ利用者となる。この場合、データ収集者にとっては、「自分ごと」としてのデータマネジメントの観点からの質の確保だけでなく、「他人ごと」すなわちデータが二次利用者にとって利用されることを念頭にデータの質等を確保していく必要が発生する。近年はこのような考え方に基づいた情報の構造化に関する国際標準も整備されつつある。例えば、データの質に関する国際標準として、これまでもビジネスプロセスに関する品質・マネジメントを対象とした ISO 9000 が広く国内外で普及してきたが、新たに整備されている ISO 8000 では、組織間、

システム間で情報交換する際のデータ品質要件、評価の方法やプロセスといった標準が定められ、相互運用性の向上が試みられている。ISO 8000 シリーズの各規格（図 1）は、Part 1（概要）が 2011 年に発行されたのを皮切りに、2018 年現在 18 のパートが発行済または開発中とされている⁷⁾。欧州を中心に推進されている Industry 4.0 も、掛け声や概念だけではなく、国際標準群を整備することによりこれを実現しようとしており、標準群にあわせてデータの品質が考えられている。すでにドイツ・鉄道ネットワーク、韓国・政府機関、サウジアラビアにおけるサプライチェーンなど、海外では ISO 8000 に準拠したデータ運用は広がりを見せている。

図 1 ISO 8000 シリーズの構成と主な規格（開発中含む）



出典：ISO 8000 データ・クオリティの国際標準化－Society5.0の実現に向けて－蒲生 秀典

7) 「ISO 8000 データ・クオリティの国際標準化－Society5.0の実現に向けて（蒲生秀典）」STI Holizon (2018) Vol. 4 No. 4

ライフコースヘルスデータの相互運用性

それでは、ライフコースヘルスデータを相互運用可能にする取り組みには、どのようなものがあるのだろうか。現在、医療情報標準規格としてもっとも注目されているのが保険医療情報の相互運用性に関する標準規格である“Fast Healthcare Interoperability Records (FHIR)”である。FHIRの特徴として、データの共有性向上を目的としている点、APIの利用によってシンプルで効率的にシステム間の情報共有が可能である点、短期間で開発・導入が可能である点、既存システムの接続システムとして運用することで、既存システムを存続させたままデータ交換が可能である点などがある。

米国では医師会自らが“Integrated Health Model Initiative (IHMI)”を推進しており、データ交換のための標準の開発等を目的とし、クラウドベンダーやDigital Therapeutics企業、liquid biopsy提

供企業、医療保険サービス提供企業などあらゆる業界から参加する28の協力組織とともに、医療健康領域のデータ統合を目指して活動している⁸⁾。これらの活動には政府も関与しており、例えば2018年8月には、ホワイトハウスにおいて、FHIRをベースとしたAPIに関するカンファレンスが開催され、大手テック企業6社(Amazon、Microsoft、Google、IBM、Oracle、Salesforce.com)が、クラウドと人工知能技術に重点を置いて医療データの相互運用性を実現する共同声明に署名した⁹⁾。この他にも、HIMSS (Healthcare Information Management Systems Society) においては“Nordic Interoperability Project”が2018年に発足し、国境を越えたデータ統合が推進されているなど、国をまたいだ健康医療データに関連産業全体で活かすべく、相互運用性向上の取り組みが各所で進められている¹⁰⁾。

図2 米国 Integrated Health Model Initiative (IHMI) の参画団体



8) <https://www.ama-assn.org/amaone/integrated-health-model-initiative-ihmi> (2019.6.5 閲覧)

9) <https://www.mobihealthnews.com/content/amazon-google-ibm-microsoft-oracle-and-salesforce-pledge-remove-interoperability-barriers> (2019.5.30 閲覧)

10) <https://www.himss.eu/communities/himss-nordic-community> (2019.6.5 閲覧)

FHIR は医療以外の分野における医療データの利活用においても、標準規格としての運用が推進されている。例えばゲノムデータの臨床情報との統合利用に関しては、Genomic Alliance for Global Health (GA4GH) により、PHR 分野におけるヘルスケアデバイス等の相互接続を推進するためのガイドライン展開については NPO 法人 Personal Connected Health Alliance (PCHA) により、それぞれ FHIR の活用が推進されている^{1),11)}。GA4GH は、「ゲノムデータと臨床情報の統合・活用によるヒトの健康増進」をミッションとする国際的な非営利アライアンスであり、2013 年の活動開始以降、71 カ国から 500 以上の団体が参加して活動してい

る。表 2 のとおり、データ利用者の利便性を高めるために標準化をはじめ様々な取り組みがロードマップとして策定されており、臨床データの交換には FHIR が採用されている。PCHA は、医療機器やヘルスケアデバイスのデータ通信方法に関するガイドライン「Continua Design Guidelines」を作成し、ガイドラインに準拠したデバイス認証を行うなど、相互運用性の推進活動を行っている。糖尿病、心不全、高血圧、COPD、ヘルス&フィットネスなど、分野ごとにデバイスの種類や相互接続に関するガイドラインが設定されているのが特徴であり、FHIR を作成している HL7 とも連携しながら活動を推進している。

表 2 GA4GH の掲げる主なタスク (戦略的ロードマップより抜粋)

タスク	概要
データリポジトリサービス (DRS) API	クラウドやプラットフォームに関係なくデータを参照してアクセスするための共通の方法を作成
データ利用オントロジー	データセットにオントロジータグをつけることで、目的の使用方法に基づいてデータセットの自動的な検出を可能とする
臨床データ交換 (FHIR / Phenopackets)	オントロジーおよび用語が臨床情報を取り込むための標準的なデータ概念定義を提供 高度な臨床表現型情報および深い臨床表現型情報を交換できるように情報モデルを提供
変異の表現	変異の表現のための標準化された拡張可能なデータモデルとメッセージスキーマ仕様

11) <https://www.ga4gh.org/> (2019.5.30閲覧)

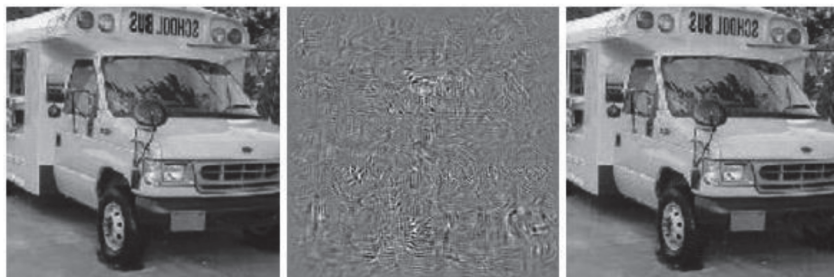
AI からみたデータの質

もう一点、AIの利用からみたデータの質の観点も重要である。機械学習の第一人者であるイアン・グッドフェローらのグループは、2014年、深層学習(Deep Neural Network)に知覚できない特定の摂動を適用することにより、ネットワークに画像を誤分類させることが可能であることを示した²⁾。例えば、図3の左右の写真は人間にはバスと認識されるが、中央の画像を学習データとして加えられた右の画像については、ネットワークはダチョウと認識する。この事例のように、AIにはAIの性質を考慮した「データの質」が必要であり、また、誤ったデータをもとに為された判定を人間が「誤り」と正しく判断できるような仕組みも必要となっている。総務省の「AIネットワーク社会推進会議 報告書2018」においても、AIの学習等に用いるデータの質の観点として、AIの特性や用途を踏まえて学習データの質に留意する必要があるこ

と、AIが不正確または不適切なデータを学習することにより、AI（のセキュリティ）に脆弱性が生じるリスクがあることが指摘されている³⁾。

またこれに加え、AIのトレーニングに用いる教師データのラベル付けの質も、AIの質に影響を及ぼす。これには、間違ったラベルを付与してしまうかどうかという点にとどまらず、例えば医療画像であればどの範囲をがん組織とするか、正常組織の範囲も含まれてしまっているか、というような観点もあれば、訓練データに適応しすぎ、評価データに対する正答率が低くなり汎用性が失われる、いわゆる「過学習 (over fitting)」の観点もある。細かな説明は本稿では省くが、AIを使用する場合にはAIに適したデータを確保する必要があること、またそのデータを用いて得られた結果が妥当であるか、また解析手法が妥当であったかを、現時点では人間が確認する必要があるといえるだろう。

図3 深層学習 (Deep Neural Network) による誤認識の例



(左) 元のイメージ (中) 誤認識するように加えられた歪みイメージ (右) ダチョウと認識されたイメージ

【おわりに】

以上のように、AIの利活用を見据えたデータ駆動型社会においてデータの質を考えた場合、データ利用者のニーズに合致した「適正な品質」、異なる分野や業界でデータを広く活用していくための「相互運用性」の向上、AIの特性を踏まえたデータの質の確保（Fit for AI）という視点が、今後はより重要になってくると考えられる。しかしながら現時点では、我が国においては医療等 ID に関

する議論や医療自体の効率化に関する議論が先行しており、これらの観点からの議論はまだ十分とは言えない状況にある。データ駆動型ヘルスケアの実現に向けて、ライフコースヘルスデータが蓄積されようとしている今、この3つの観点を踏まえ、どのようなデータをどのような質で蓄積していくべきか、またデータ利用者がどのようにかわっていくべきかを、ステークホルダーが一丸となって考える必要があるのではないだろうか。

データ駆動型社会において「データの質」に求められる新たな視点

- I. データ利用者のニーズに合致した「適正品質」
- II. 「相互運用性」の向上
- III. AIの特性を踏まえた「Fit for AI」

Patient Reported Outcome (PRO) の最新動向

ー臨床試験登録データベースを用いた調査・分析ー

医薬産業政策研究所 主任研究員 中野陽介

1. はじめに

昨今、Patient Reported Outcome (以降、PRO) という言葉を医薬品に関連したニュースやセミナー等で見聞きする機会が増えた。実際に、文献検索サイト (Web of Science® クラリベイト・アナリティクス) を用いて、PROに関するキーワードでヒットする文献数¹⁾の推移を見たところ、この10年で文献ヒット数は約3倍に増加していた (図1)。また、掲載数の多いジャーナルは、QUALITY OF LIFE RESEARCH、VALUE IN HEALTH、JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGYであった。

PRO という概念や臨床試験での利用自体は新しいものではないものの、臨床試験における医薬品の評価において PRO 関連情報がどの程度用いられるようになってきているのかという点に着目し、臨床試験登録データベース (Clinical Trials.

gov) を用いた調査・解析を行った。

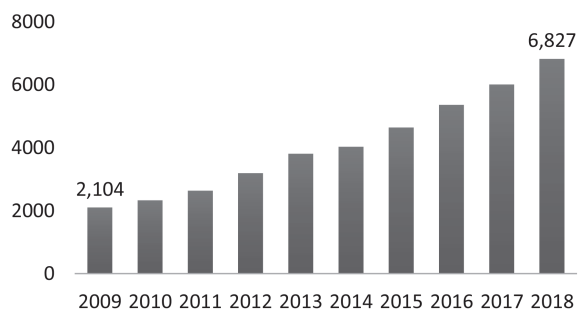
2. PRO とは²⁾

PRO とは、「患者報告アウトカム」と日本語では訳され、患者から直接得られる患者の健康状態に関する報告のことであり、臨床アウトカムの一つである (図2)。具体的には、PRO は被験者の症状や QOL (Quality of Life) に関して、自分自身で判定し、その結果に治験医をはじめ他の者が一切介在しないという評価方法である。

図2 臨床アウトカムの分類

臨床アウトカム：入手元別に大きく4つに分類
① 医療者が評価したアウトカム
② 患者報告アウトカム (Patient Reported Outcome)
③ 介護者が評価したアウトカム
④ 生理学的アウトカム (HbA1c、腫瘍サイズなど)

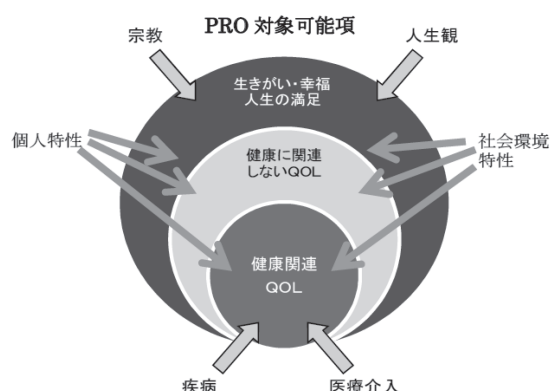
図1 PROに関する文献ヒット数の推移



PROの対象となる疾患は、患者自身の症状や印象の変化が重要な疾患であり、すべての疾患が該当するものではない。PROの代表的な対象としてQOLがあり、QOLのうち、医薬品の有効性あるいは有用性評価に関連する部分は「健康関連QOL」と呼ばれる (図3)。健康関連QOL尺度の代表的なものとしては、VAS、EQ-5D、SF-36などがある。

- 1) 検索は、2019年5月20日時点における Web of Science® クラリベイト・アナリティクスに登録されているデータをもとに実施した。検索キーワードは (“Patient Reported” OR “Patient Handling Questionnaire” OR “Patient Satisfaction” OR “Patient self-reported”) とした。
- 2) 医薬産業政策研究所、「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」、リサーチペーパー・シリーズ No.64 (2015年3月)
日本製薬工業協会 データサイエンス部会タスクフォース7、「治験における Patient Reported Outcomes～臨床開発担当者のための PRO 利用の手引き～」、Ver1.0 (2016年6月)

図3 PRO(広義)と健康関連 QOL の関係概念図



また、評価の収集方法は、紙かデジタルデバイス（スマートフォンやPC等）に大別され、デジタルデバイスを使った電子的な収集は「electronic PRO (ePRO)」と呼ばれる。デジタルデバイスの普及に伴い ePRO を導入する臨床試験は徐々に増えている。さらに、ePRO には通院時に医療機関からタブレット端末等にてデータ入力する方法と、自宅からスマートフォン等にてデータ入力する方法などがある。

3. PRO 関連情報に関する臨床試験登録データベースの調査・分析³⁾

臨床試験登録データベースの中でもグローバルで代表的な ClinicalTrials.gov を用いて、PRO に関連した臨床試験がどの程度実施・計画されているかを調査・分析した⁴⁾。

データベースにおける検索条件は以下のとおりとした。

a) 2009年1月1日から2018年12月31日までに新規に登録された試験計画書の中で、Interventional Study（介入試験）で、かつ介入の対象として Drug あるいは Biological と記載があるもの（Device、Behavior、Radiation 等は除外）

b) PROに関連し得る検索用語として、Patient Reported、Patient self-reported、Patient Handling Questionnaire、Patient Satisfaction とし、これら

のうちいずれかの用語が、評価項目（Outcome Measures）に記載されているもの

注）本検索条件は、あらゆる PRO 評価ツール（VAS や EQ-5D など）を具体的に規定して検索できていないため、網羅性には限界がある。また、評価手法の解説として直接評価、患者満足といった表現を用いただけの試験（本来の PRO には該当しない）も、PRO 関連臨床試験として抽出されていることに留意する必要がある。

3-(1). PRO 関連臨床試験数の推移

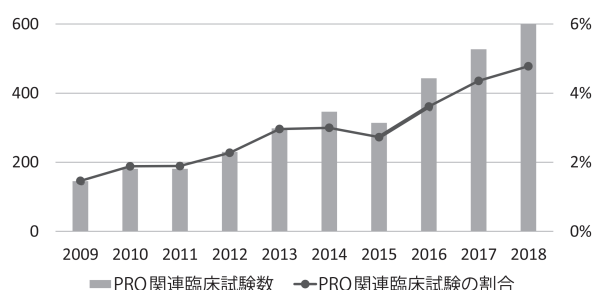
検索条件 a) にて抽出された臨床試験（対象期間、介入方法が一致する全ての臨床試験：以下、対象総臨床試験と略す）は、トータルで109,294試験あった。その中で、検索条件 b) でヒットした試験（以下、PRO 関連臨床試験）は、3,265試験であった（表1）。なお、期間を5年間で区切り、前後で比較すると、PRO 関連臨床試験数はおよそ2倍に増え、対象総臨床試験数における PRO 関連臨床試験の割合も増加していた。

表1 PRO 関連臨床試験、対象総臨床試験の数

	2009-2013	2014-2018	2009-2018
PRO 関連臨床試験数	1,035	2,230	3,265
対象総臨床試験	49,297	59,997	109,294
PRO 関連臨床試験の割合	2.1%	3.7%	3.0%

また年次推移を見ると、ほぼ右肩上がりに増加する傾向がみられた（図4）

図4 PRO 関連臨床試験数の年次推移



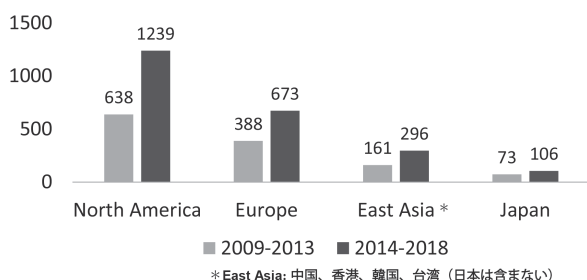
3) 医薬産業政策研究所、「Patient-Centered の促進に伴う Patient Reported Outcome の新薬開発への適用に関する研究」、リサーチペーパー・シリーズ No.64（2015年3月）を参照に調査を実施

4) 検索は、2019年5月21日時点における ClinicalTrials.gov のホームページに登録されているデータをもとに実施した。

3-(2). 地域別

次に地域別の変化を図5に示した。前後5年間で比較したところ、どの地域でもPRO関連臨床試験数は増加していたが、日本の増加比は他の地域よりもやや小さかった。

図5 地域別のPRO関連臨床試験数



3-(3). 疾患カテゴリー別

続いて、疾患カテゴリー別のPRO関連臨床試験の割合（各カテゴリーの対象総臨床試験数における割合）とその増減変化を表2に示した。直近5

表2 疾患カテゴリー別のPRO関連臨床試験数の割合

疾患カテゴリー分類 (23カテゴリーが該当)	各カテゴリー対象総臨床試験に対するPRO関連臨床試験の割合		
	2009-2013	2014-2018	増減
Bacterial and Fungal Diseases	1.1%	2.1%	1.0%
Behaviors and Mental Disorders	2.2%	4.2%	2.0%
Blood and Lymph Conditions	1.3%	2.6%	1.3%
Cancers and Other Neoplasms	1.7%	2.9%	1.2%
Digestive System Diseases	1.8%	3.0%	1.2%
Diseases and Abnormalities at or Before Birth	1.9%	3.9%	2.1%
Ear, Nose, and Throat Diseases	3.1%	3.8%	0.7%
Eye Diseases	1.5%	4.3%	2.8%
Gland and Hormone Related Diseases	1.5%	3.0%	1.5%
Heart and Blood Diseases	1.2%	2.6%	1.4%
Immune System Diseases	1.8%	2.8%	1.1%
Mouth and Tooth Diseases	2.2%	5.4%	3.1%
Muscle, Bone, and Cartilage Diseases	5.1%	8.4%	3.4%
Nervous System Diseases	2.5%	4.3%	1.7%
Nutritional and Metabolic Diseases	1.1%	1.9%	0.8%
Parasitic Diseases	0.5%	0.1%	-0.5%
Respiratory Tract (Lung and Bronchial) Diseases	2.0%	3.2%	1.2%
Skin and Connective Tissue Diseases	3.6%	6.4%	2.8%
Substance Related Disorders	2.8%	3.5%	0.7%
Symptoms and General Pathology	3.2%	5.4%	2.3%
Urinary Tract, Sexual Organs, and Pregnancy Conditions	2.1%	3.3%	1.2%
Viral Diseases	0.5%	1.2%	0.7%
Wounds and Injuries	4.1%	7.1%	2.9%
Total	2.0%	3.6%	1.6%

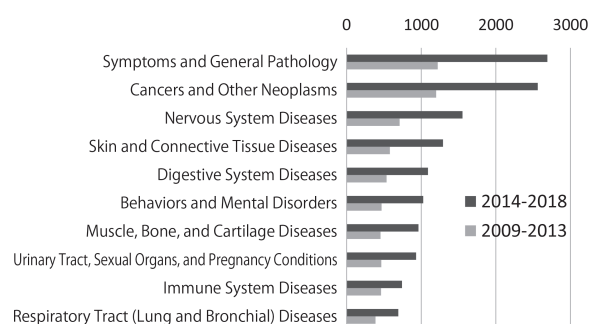
* 各項目の上位10カテゴリーに色付け

年間において割合が高いのは、骨・関節疾患等の“Muscle, Bone, and Cartilage Diseases”（8.4%）、次いで、疼痛や外傷等の“Wounds and Injuries”（7.1%）であった。また、前後5年間での増減をみると痛み、精神疾患、中枢神経疾患等が属するカテゴリーでの増加が大きい傾向であった。

さらに、直近5年間でPRO関連臨床試験数が多かった上位10カテゴリーに絞り、前後5年間の変化を示した（図6）。上述と同様に痛みや精神・中枢神経疾患が属するカテゴリーの試験数が多いが、一方でがんの試験数も多かった。がんについては母集団となる対象総臨床試験数が非常に多いため、割合で見ると小さくなる。

注）この疾患カテゴリーはClinicalTrials.govの独自カテゴリーによるもの（本調査結果は23カテゴリーに該当）。1つの試験が複数の疾患カテゴリーに属する場合などは、重複して試験数をカウントしている点に留意する必要がある。

図6 疾患カテゴリー別のPRO関連臨床試験数



3-(4). 試験 Phase 別

最後に、試験Phase別のPRO臨床試験について以下に示した。まず、各Phaseの対象総臨床試験に対するPRO関連臨床試験の割合はPhase3、4が高かった（表3）

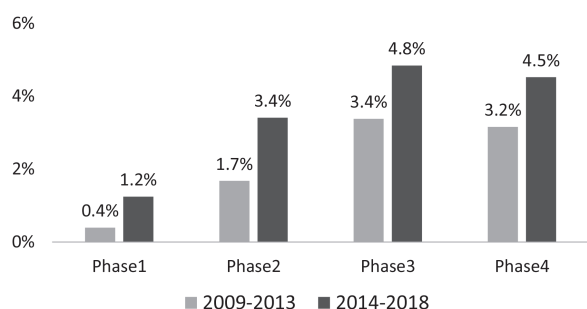
次に、PRO関連臨床試験の割合を5年間比較でみると、Phase1、2においても直近5年間で割

表3 Phase別のPRO関連臨床試験数と割合

	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
PRO 関連臨床試験数	229	858	757	610
対象総臨床試験数	27,012	32,918	18,363	15,656
PRO 関連臨床試験の割合	0.8%	2.6%	4.1%	3.9%

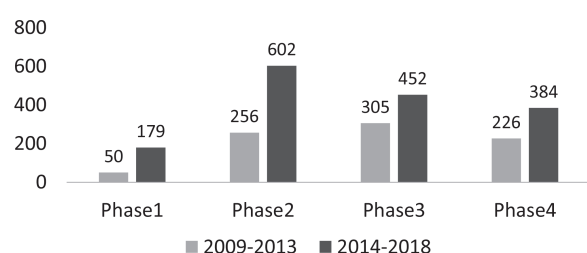
合が増加しており、早期段階から PRO が活用され始めていた（図 7）。

図 7 Phase 別の PRO 関連臨床試験の割合



続いて、Phase 別の臨床試験数を 5 年間比較してみると、どの Phase でも試験数は増加したが、Phase 2 の試験数が最も大きくなっていた（図 8）。

図 8 Phase 別の PRO 関連臨床試験数



4. 考察

文献検索サイト（Web of Science® クラリベイト・アナリティクス）での結果と同様に、臨床試験データベース（ClinicalTrials.gov）においても、PRO 関連の情報を含んだ臨床試験は経時的に右肩上がりに増加していた。特に、直近 5 年間（2014-2018 年）で PRO 関連臨床試験数が大きく増加していたことがわかった。加えて、この試験数は地域に関わらず増加し、Phase 1、2 といった早期の臨床試験段階でも増加したことが確認された。さらには、ほぼ全ての疾患カテゴリーでそ

の試験割合が増加していたことも分かった。

では、なぜ PRO に関連した文献や臨床試験が増加しているのかについて考察を行い、主に以下のような要因があると考えられた。

① 患者参加型および患者中心医療の推進

昨今、患者の医療への積極的な参加意識が徐々に醸成されつつあり、医療や薬剤の評価に対して患者の声や意思がこれまで以上に重要視され始めている。また、医薬品開発においても、患者の声を反映した患者目線での研究開発が推進され始めている（Patient-Focused Drug Development）。米国では数年前からこの取り組みが注目を集めるようになり、2018 年には FDA から Patient-Focused Drug Development に関するドラフトガイダンス⁵⁾が発出された。

さらに、規制・制度の観点から見ても、欧米では、2000 年代後半から PRO に関連する各種ガイダンス作成やコンソーシアム設立⁶⁾などが行われ、PRO という言葉の認知や使用が広がっただけでなく、PRO を臨床試験で利活用するための環境整備も進んできた。このような環境整備等が欧米で先行している現状は、先述の地域別の臨床試験数の違いにも反映されていると考えられる。

② 価値に基づく医療の流れ

効率的・効果的な医療を提供するために「量から質」、つまり価値に基づいた医療（治療や薬剤選択等）が世界的に注目され重視されるようになっている。そのような中で、医療においては有効性や安全性だけでなく、患者の QOL 改善や費用対効果（データ算出時に主に QOL データを利用）などの多面的な観点から価値を示そうとする取り組みが行われており、医薬品も例外ではない。従って、医薬品の価値を示すために、QOL データを利活用する機会が増しているとともに、製薬企業に

5) FDA, Patient-Focused Drug Development : Collecting Comprehensive and Representative Input, 2018

6) FDA, Guidance for industry : patient-reported outcome measures : use in medical product development to support labeling claims, 2009.

European Medicines Agency, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 2012
Critical Path institute, The Patient-Reported Outcome Consortium <https://c-path.org/>

としては臨床試験でQOLデータを取得（PRO）する必要性が高まっているとも言える。

③ デジタル技術の進展に伴う PRO 取得の広がり

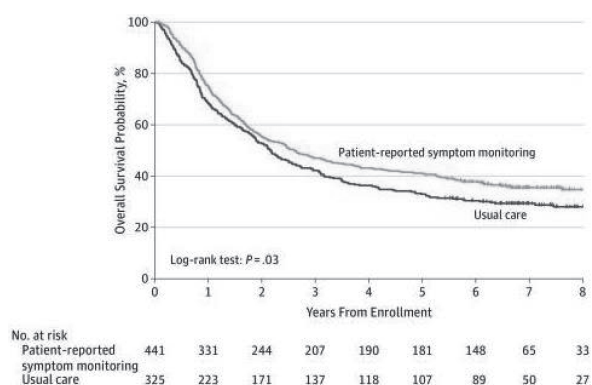
デジタルデバイスや ICT 技術等の進展により、これまでは取得が困難あるいは検討されていなかったアウトカムの利活用が可能になり始めている。例えば、紙ベースの PRO では患者のリアルタイムな情報収集が困難だが、スマートフォンアプリ（ePRO）を用いることで、タイムリーな情報収集と迅速な副作用対応等が可能になり、治療アウトカムの向上が期待できる。実際、ePRO の活用が治療成績に影響を及ぼすとした報告もある（参考⁷⁾：ePRO で患者の副作用状況をタイムリーにモニタリングすることで、がん患者の全生存期間が約 5 ヶ月延長したとする試験結果が 2017 年に報告された（図 9）。

5. まとめ

PRO への関心が高まる背景には、患者中心の医療、価値に基づく医療、デジタル技術活用の進展等があると考えられた。そして、これらはさらに進展していくため、今後ますます PRO をはじめとした「患者視点」の重要性は増していくと思われる。

最後に、我が国においても患者の声および視点を活かした革新的な医薬品の開発や治療アウトカムを向上させる取り組みがより発展していくことを期待したい。そのためには、欧米のように規制・制度の観点からの環境整備も進めていく必要がある。

図 9 PRO を活用した比較試験の結果



7) Ethan Basch, MD, MSc, et al, Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment, JAMA. 2017 Jul 11 ; 318 (2) : 197-198.

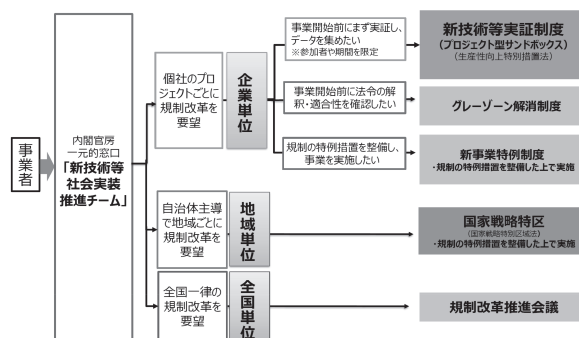
ヘルスケア分野の規制改革
——丁目一番地の曲がり角——

医薬産業政策研究所 主任研究員 耕田 竜育

はじめに

戦後最長の総理大臣を目前にする安倍総理大臣が第二次安倍内閣発足以後、掲げ続けていることの一つに、「規制改革」が挙げられる。「アベノミクスの一丁目一番地は規制改革である」として、先のダボス会議でも改めて総理自らを「ドリルの刃」と表現し、古くなった規制を変えると訴えている。第二次安倍内閣以降、規制改革の司令塔を担ってきた規制改革推進会議は、「規制改革推進に関する第5次答申」¹⁾をもって、2019年7月に設置期間を満了する。「規制改革に終わりはない」が少なくとも形式的には一区切りということになる。本稿では、とりわけヘルスケアの分野における規制改革の進展を俯瞰する。

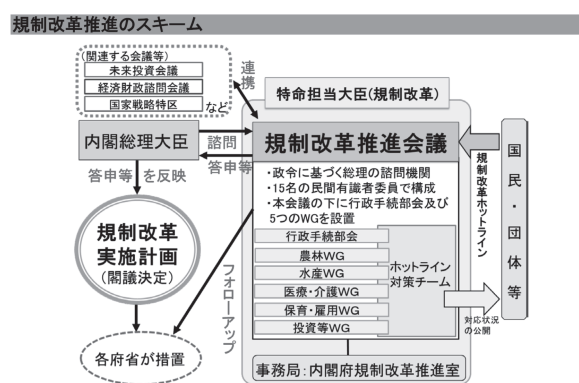
図1 規制改革の枠組みの全体像²⁾



る「グレーゾーン解消」「新事業特例制度」「プロジェクト型サンドボックス」³⁾をあわせて、規制改革の枠組みの全容となっている。

規制改革の推進体制（2019年6月現在）

現在、我が国の規制改革の枠組みは図1の通りである。安倍内閣は例年6月に「規制改革実施計画」を閣議決定する。各府省は、「規制改革実施計画」に則り、対象とする規制や制度、その運用等の改革に直ちに着手するとしている。対象となる規制や制度は「規制改革推進会議」の答申を踏まえて決定される(図2)。このいわば全国を単位とする枠組みのほか、地域を単位とする枠組みである「国家戦略特区」、企業を単位とする枠組みであ

図2 規制改革推進のスキーム⁴⁾

1) 「規制改革推進に関する第5次答申 ～平成から令和へ～多様化が切り拓く未来～」
<https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/suishin/meeting/committee/20190606/190606honkaigi01.pdf>

2) 出所：経済産業省
https://www.meti.go.jp/policy/jigyousaisei/kyousouryoku_kyouka/shinjigyo-kaitakuseidosuishin/download/sandbox_overview.pdf

3) サンドボックスとは、「砂場」を意味である。子供が砂場で遊ぶ時、試行錯誤を繰り返しながら、自由に砂を色々な形にするように、自治体や民間事業者が新たな商品・サービスを生み出すための近未来技術の実証実験を迅速に行えるよう、安全性に十分配慮した上で、事前規制や手続きを抜本的に見直す制度である。

4) 出所：内閣府 <https://www.cao.go.jp/about/doc/kiseikaikaku.pdf>

「国家戦略特区」は安倍内閣が設置した、官邸がより主導して規制を改革する地域単位の規制改革の枠組みである。過去の構造改革特区などを包含して、現在、10の区域が「国家戦略特区」の指定を受け、地域限定型のサンドボックス制度を運用している。

企業の単位で規制改革を進めていく枠組みは、グレーゾーン解消制度、新技術等実証制度（プロジェクト型サンドボックス制度）などが整備されている。

そして、これら規制改革の一元的窓口の位置づけで、内閣官房に「新技術等社会実装推進チーム」が設置されている。

スーパーシティ構想

2019年7月の規制改革推進会議の設置期間満了ということにとどまらず、規制改革のあり方は「曲がり角」に差し掛かっているかもしれない。国家戦略特区諮問会議（以下、「特区諮問会議」）に提示された文書でも、「国家戦略特区の岩盤規制改革力が事実上機能停止に陥っており、事務局の改革姿勢、業務運営などに多くの問題があり、関係自治体などとの信頼関係が失われている⁵⁾」との問題認識が示され、第四次安倍改造内閣発足時には、「スーパーシティ構想」⁶⁾が掲げられた。特区諮問会議は、国家戦略特区の再スタートを銘打ち、スーパーシティ構想を盛り込んだ法案が作成している。しかし、法案について、内閣法制局が憲法に抵触する恐れがある旨を指摘したことなどから、第198回通常国会への法案提出を見送った旨が報じられている⁷⁾。

1) 規制改革推進会議

規制改革の司令塔を担う規制改革推進会議の任

務は、政令で以下の通りに定められている。

- | | |
|---|--|
| ① | 経済に関する基本的かつ重要な政策に関する施策を推進する観点から、内閣総理大臣の諮問に応じ、経済社会の構造改革を進める上で必要な規制の在り方の改革（情報通信技術の活用その他による手続の簡素化による規制の在り方の改革を含む。）に関する基本的事項を総合的に調査審議すること。 |
| ② | 諮問に関連する事項に関し、内閣総理大臣に意見を述べること |

ヘルスケア分野は、主に規制改革推進会議の医療・介護ワーキング・グループにおいて議論が行われている。これまで次のような意見が提示されている。

規制改革推進会議等の意見等（ヘルスケア分野） 平成28年9月以降に決定した意見等⁸⁾

	意見が発せられた 会議の開催日
「診療報酬の審査の効率化と統一性の確保」に関する意見	平成28年11月15日
社会保険診療報酬支払基金の見直しに関する意見	平成29年4月25日
介護保険内・外サービスの柔軟な組合せに関する意見	平成29年4月25日
官民データ活用の推進に関する意見	平成29年4月25日
「一気通貫の在宅医療」の実現にかかる意見	平成30年4月20日
官民データ活用の推進に関する意見	平成30年4月24日
オンライン医療の推進に向けた意見	平成30年5月11日
医療分野におけるデータ活用促進に関する意見	令和元年5月10日

5) 「国家戦略特区の「再スタート」について」（第36回 国家戦略特別区域諮問会議 配布資料）

<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/tiiki/kokusentoc/dai36/shiryoku2.pdf>

6) スーパーシティ構想に向けては、先端的区域データ活用事業の実施に際し、住民その他の利害関係者の意向を踏まえた区域計画案を添えて、新たな規制の特例措置の整備を求めることを可能とする旨の法令の改正が検討されている。例えば、EHR、PHRを創薬をはじめとするヘルスケア分野のイノベーションに利活用することに対し、住民ひいては国民のコンセンサスを形成していくうえで、重要なステップになりうる。政府与党には、法案にうたう、2040年の社会を早期に具現化すべく、引き続き積極的な改革、推進を期待したい。

7) その後、2019年5月30日に自由民主党として、国家戦略特別区域法及び構造改革特別区域法の一部を改正する法律案を了承したことが報じられている。

8) 出所：内閣府「規制改革推進会議等の意見等」

https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/suishin/publication/p_index.html

本稿では、「オンライン医療の推進に向けた意見」について以下、概要を記す。

オンライン診療⁹⁾は、「2015年情報通信機器を用いた診療（いわゆる「遠隔診療」）について」（平成27年8月10日 厚生労働省医政局長事務連絡）の発出が事実上の解禁といえる。その後、厚生労働省は、「オンライン診療の適切な実施に関する指針（以下、本ガイドライン）」を策定・公表するとともに、平成30年度診療報酬改定において「オンライン診療料」等を創設し、オンライン診療の制度を整備した。ただし、これらの動きについて、医療・介護ワーキング・グループは、「本ガイドラインについては、オンライン診療普及に向けた第一歩としての限定的内容」と断じ、また「オンライン診療料」についてもその対象範囲は極めて限定的である、としている¹⁰⁾。

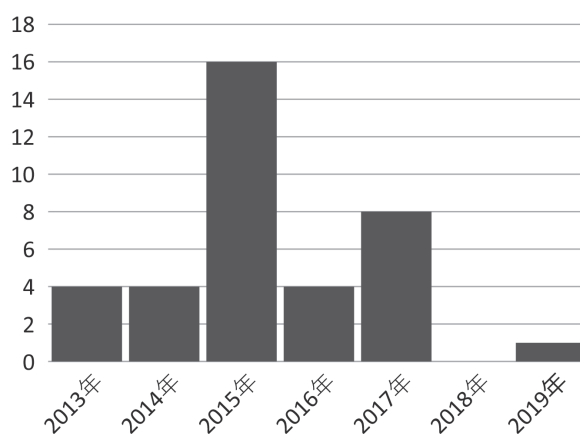
2) 国家戦略特区

いわゆる特区の制度的な分類は下表のとおりである。

	主な根拠法	時期・内閣	所管
構造改革特区	構造改革特別区域法	2002小泉内閣	構造改革特別区域推進本部
総合特区	総合特別区域法	2011菅内閣	国と地方の協議会
国家戦略特区	国家戦略特別区域法	2013安倍内閣	国家戦略特区諮問会議

小泉政権下で整備された「構造改革特区」¹¹⁾を包含し、第二次安倍政権以降の国家戦略特区は、現在10の特区が指定され、特区措置65、全国措置30の規制改革メニューが実行されている。医療・介護分野では14メニューであり、加えて「臨床修練」「遠隔診療」「在宅医療」「予防医療ビジネス」

図3 国家戦略特区新規メニュー数の年次推移



<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/tiiki/kokusentoc/index.html>
をもとに筆者作成

「医療機器品質保証責任者」が全国単位での実施となっている¹²⁾。一方、各メニューの実現時期は年度別に図3のとおりであり、近年の新規メニューは増えてはいない。冒頭に記した政府の問題意識を裏付けるものである。

3) 企業単位の規制改革

3-1) プロジェクト型の「規制のサンドボックス」

2018年に施行された生産性向上特別措置法により新設された新技術等の実証実験を推進する仕組みである¹³⁾。期間や参加者を限定すること等により、既存の規制の適用を受けることなく、新しい技術等の実証を行うことができる環境を整えることで、迅速な実証を可能とするとともに、実証で得られた情報・資料を活用できるようにして、規制改革を推進する位置づけである。その際、内閣官房内に設置された新技術社会実装推進チームが

9) 「オンライン医療」とは、「オンライン診療（遠隔診療）」「オンラインによる服薬指導」「電子処方箋」を含む概念である。「オンライン診療」は、2018年に厚生労働省が策定・公表した「オンライン診療の適切な実施に関する指針」において、「遠隔診療のうち、医師－患者間において、情報通信機器を通して、患者の診察及び診断を行い診断結果の伝達や処方等の診療行為を、リアルタイムにより行う行為。」と定義されている。

10) 「オンライン医療の推進にむけて ～技術革新を国民が最大限に享受するために～」平成30年5月11日規制改革推進会議

<https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/suishin/publication/opinion2/300511iryou.pdf>

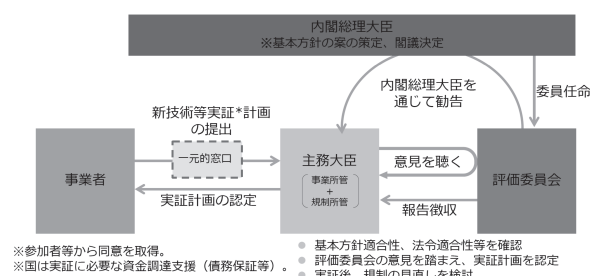
11) 「高度先端医療と特区」（政策研ニュース No. 8、田村、2002）

12) <https://www.kantei.go.jp/jp/singi/tiiki/kokusentoc/menu.html#iryou>

13) 主な目的として、「AI・IoT・ビッグデータ・ブロックチェーンをはじめとする革新的な技術やビジネスモデルを活用した新たな事業が世界中で次々と生み出されている。国際的な競争優位を確保しつつ持続的な経済成長を図っていく」ことが掲げられている。

一元窓口となって実証計画を受け付け、担当省庁に回答を要請することとなっている。

図4 規制のサンドボックス制度のスキーム¹⁴⁾



これまでに6プロジェクトが認証されており、うちヘルスケア分野は以下の二つである。

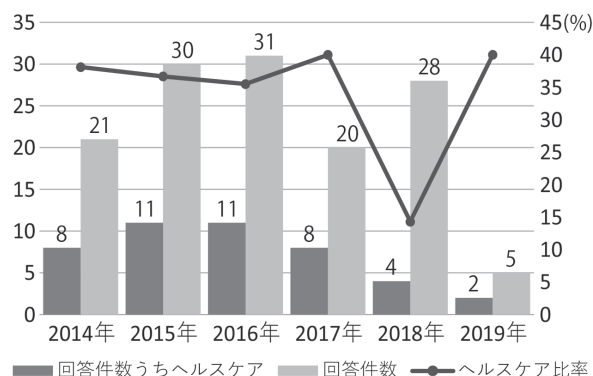
診断キットとビデオ通話を組み合わせたインフルエンザ罹患時のオンライン受診勧奨	株式会社 MICIN ¹⁵⁾
ブロックチェーン技術を用いた臨床データのモニタリングシステムに関する実証	サスメド株式会社 ¹⁶⁾

3-2) グレーゾーン解消制度

新たに事業を開始しようとする事業者が、現行の規制の適用範囲が不明確な場合、具体的な事業計画を提示することで関係府省よりあらかじめ規制の適用の有無を確認できる制度である。申請後1か月以内に回答が得られることとなっている。グレーゾーン解消制度に基づく各府省の回答件数の年次推移は図5の通りである。年間の回答数はヘルスケア関連のものも含めて、制度発足時から横ばいあるいはそれ以下との推移であり、活発な制度利用という状況には至っていない。

図5 グレーゾーン解消制度に基づく回答件数の年別推移

※年別の事案数の推移(全体×ヘルスケア)



経済産業省「グレーゾーン解消制度の活用実績」などから筆者集計

https://www.meti.go.jp/policy/jigyousai/kyousouryoku_kyouka/shinjigyo-kaitakuseidosuishin/result/gray_zone.html

まとめ

以上、ヘルスケア分野の「規制改革」の現状をまとめた。近年のヘルスケア分野における規制改革では、本稿中にも触れた「オンライン診療」は典型事例であろう。しかしながら規制改革推進会議は、オンライン診療について、重要な一歩を踏み出したとしながらも取り組みはまだ始まったばかりであるとし、「技術的に可能になった環境を国民が最大限に享受するためには、医療に関する制度・規制を、技術の進歩に応じて、国民・利用者の目線で柔軟に、かつ不断に見直す必要がある。」としている¹⁷⁾。秒針分歩とさえ表現される時代のすさまじい変化の中で、規制改革推進会議自身が

14) 出所：経済産業省

<https://www.meti.go.jp/press/2018/06/20180606001/20180606001-3.pdf>

15) 株式会社 MICIN (<https://micin.jp/>) は2015年に創立された企業で、「医療データを AI などで解析・活用するデータソリューション事業」や「オンライン診療サービス「クロン」などを手掛けるアプリケーション事業」を展開している。このケースでは、「オンライン受診勧奨」が医師法20条に抵触しないことを、本手続きを通じて体外診断用医薬品である迅速診断キットを薬局で受け取ることが薬機法に抵触しないことを当局が確認したうえで、患者の受診行動などについてのデータを取得するプロジェクトとなっている。

16) サスメド株式会社 (<https://www.susmed.co.jp/>) は、2015年に創立された企業で、医療機器承認を視野に不眠症治療用アプリや医療データ等の AI 自動分析システム、臨床開発支援システムを展開している。このケースでは、治験や特定臨床研究のモニタリングにデータ改ざんが困難であるブロックチェーンの技術を活用する実証実験を行うこととしている。GCP省令に定めるモニタリング実施時の医療機関の訪問には抵触しないことを当局が確認したうえで、ブロックチェーン技術の応用を実証する実験を行うこととしている。

17) 前出：「オンライン医療の推進にむけて ～技術革新を国民が最大限に享受するために～」平成30年5月11日規制改革推進会議

<https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/suishin/publication/opinion2/300511iryou.pdf>

答申しているように、常に規制の必要性を点検し、必要性を失った規制を撤廃する、場合によっては規制体系そのものを変革するなど、産業の活力低下やイノベーションの阻害などの不要な規制による弊害が生じないようにすることが期待されている。アベノミクスの一丁目一番地たる規制改革の必要性は、ヘルスケア分野においても変わりない。製薬企業では、ヘルスケア分野において医薬品にとどまらない付加価値の創出に向けた検討が

進みつつある。その中では、多くのスタートアップがそうであるように、自らのアイデアや技術の社会実装に向けて岩盤が存在するならそれを突破していく必要があるだろう。同時に、国民にとっての規制の必要性を十分検討したうえで、必要性を失った規制については、政府・行政がまさに「岩盤をドリルで」こじ開けていくことも必要となろう。

主な活動状況（2019年3月～2019年6月）

3月 1日 政策研ニュース No.56発行

18日 講演・パネルディスカッション
 医薬産業政策研究所設立20周年記念ワークショップ
 「医薬品の価値と創薬イノベーション－外部性とインセンティブ」
 講演：西村周三氏（医療経済研究機構所長）
 パネリスト：西村周三氏、菅原琢磨氏（法政大学経済学部教授 兼 比較経済研究所教授）、西村淳一氏（医薬産業政策研究所客員研究員、学習院大学経済学部教授）、長坂良治氏（製薬協産業政策委員会委員長）、上出厚志氏（同委員会幹事）
 モデレータ：医薬産業政策研究所 所長 長岡貞男

29日 講演・パネルディスカッション
 「医薬品の価値について」
 医薬産業政策研究所 主任研究員 田村浩司
 （国際医薬経済・アウトカム研究学会（ISPOR）日本部会 2018年度シンポジウム「制度化の一步先を行く費用対効果／価値評価」）

4月 19日 講演・パネルディスカッション
 「製薬産業から見た医療 Big Data 活用の課題と提言
 －データ駆動型サイエンスの基盤整備を進める方策－」
 医薬産業政策研究所 統括研究員 森田正実
 （日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会主催 第16回医薬品評価フォーラム「医療Big Dataの活用－現状と今後に向けた期待－」）

レポート・論文紹介 (2019年3月～)

Hospitalization period and direct medical cost in patients using warfarin or novel oral anti-coagulants after a cerebral embolism

(International Journal of Clinical Pharmacy, April 2019, Volume 41, Issue2, pp546-554)

Tomohide Akase, Takanori Tsuchiya, Masami Morita

日本経済大学 経営学部・大学院 教授

赤瀬朋秀

医薬産業政策研究所 元・主任研究員 ファイザー株式会社 土屋孝範

医薬産業政策研究所 統括研究員

森田正実

【Abstract】 Background Warfarin has been used in Japan for a long time in patients after cerebral embolism to prevent recurrence. Recently, several novel oral anti-coagulants (NOACs) have been approved for use and are gradually replacing warfarin. However, it remains unclear whether warfarin and other NOACs differ from each other with respect to drug costs and length of stay (LOS) during treatment in Japan. Objective To assess differences in LOS and direct medical cost between patients after cerebral embolism treated with warfarin and those treated with NOACs. Setting Thirteen acute care hospitals in Japan. Method For hospitalized patients with cerebral embolisms who were treated with NOACs and/or warfarin between April 2012 and March 2014, we assessed LOS for patients with warfarin and NOAC using log-rank test, and stratified proportional hazard regression. Also, we assess direct medical cost using paired-t test. Main Outcome measure LOS and medical cost after first treatment with warfarin and NOAC. Results The median LOS for NOACs-treated patients was 12.5 days and that for warfarin treated patients was 19.0 days while the corresponding mean medical costs were USD 7151 ± 6228 [JPY 736,546 ± 641,437] and USD 8950 ± 5891 [JPY 921,830 ± 606,765]. The drug cost for NOACs-treated patients was higher but costs for laboratory-test and hospitalization were lower than those for warfarin-treated patients. Conclusions For NOAC-treated patients, LOS was shorter, and medical cost during hospitalization tended to be lower than those for warfarin-treated patients, whereas NOACs prices were higher than warfarin price.

Keywords

DOAC Hospitalization period Japan Medical cost NOAC Novel oral anti-coagulants Warfarin

【要旨】政策研リサーチペーパーNo.20「医薬品の価値」が2004年7月に発刊されてから15年が経過し、その間に社会・経済環境をはじめ、医療や医薬品を取り巻くさまざまな環境が変化し、また関連の科学・技術等が急速に進歩した。

上記を踏まえ、医療や社会にもたらす多種多様な効用として提供される医薬品のさまざまな価値とその多面性について再整理するとともに、医薬品毎に異なる価値の多面性の評価に関する考え方や可能性等について論じる。

（本リサーチペーパーの内容は、製薬協の関連各委員会から参加いただいた専門家からなる「医薬品の価値研究会」での議論の内容を基礎としつつ、筆者の責任においてとりまとめを行ったものである。）

【要旨】2018年度は「PHRの活用」をメインテーマとし、「個人を軸としたデータ流通プラットフォーム」と「活用データの広がり」という2つの大きなトレンドを踏まえた基盤整備の動向と製薬産業における活用への期待と課題について調査研究を行った。

PHR（Personal Health Record）は、個人の多種多様なデータが個人の意思で管理され、生涯にわたる医療健康情報、いわゆるライフコースヘルスデータをカバーするようになっていくと考えられる。その背景として、世界的にデータポータビリティの議論が進んでおり、個人が軸となり様々なデータを統合して流通を行うプラットフォームが各分野で登場している。多様なデータを統合して収集しやすい、個人にアクセスしやすいといった特徴を有するこれらのプラットフォームは、製薬産業としても研究・開発から上市後まで様々な活用が期待できる。

製薬産業でも、活用し得るデータの対象が、医療機関だけでなく医療機関以外にあるデータへも広がっている。例えば、研究領域ではゲノム・臨床データに加えて健診データやバイタルデータを統合解析することで個別化医療や予防・先制医療に繋げようとする試み、臨床開発領域ではウェアラブルデバイス等のデータを評価指標として活用する取り組み、上市後では早期診断支援や有害事象の早期検知等のソリューションの提供などが挙げられる。データの活用では“Fit for Purpose”の視点を意識し、プラットフォームの種類やデータの対象などの特徴を踏まえ、目的に応じて使い分けことが重要である。その上で、個別化医療、予防・先制医療、患者中心の医療、「モノ」から「コト」への転換といった医療のパラダイムシフトの進展を見据えると、製薬産業においてもPHRの活用は欠かせない要素となる。このPHR活用を推進する上で重要な取り組みとして、5つの提案を行った。

医薬産業政策研究所 元・主任研究員 杉浦一輝 (2019年6月)

【抄録】

近年、IoT(Internet of Things)や AI といったデジタルテクノロジーの活用は、様々な業界のイノベーションにおいて重要な駆動力となっており、医薬品産業もそのうちの一つである。本稿では、医薬品産業の中でも特に治験・臨床研究の分野に焦点を当て、こうしたデジタルテクノロジーの活用についてまとめている。

前半は、ウェアラブルデバイスを活用した治験・臨床研究や Web ベースで行う Virtual Clinical Trial についてまとめている。後半は、世界的なデータポータビリティの潮流を踏まえた将来的な PHR (Personal Health Record) の二次利用の大規模な拡大への期待と課題についてまとめた。

OPIR メンバー 紹介

OPIR に新メンバーが加わりましたので、以下に紹介します。

①名前	②所属	③興味のあるテーマ、抱負
〈2019年4月1日より〉		
① 澁口 朋之（主任研究員）		準化業務に携わってきました。医薬品の領域にとらわれず、ヘルスケア領域全般における変革をキャッチアップし、医薬品産業のイノベーション創出に役立つ情報を発信していきたいと考えております。
② エーザイ株式会社		
③ 入社以来、探索研究部門における創薬化学研究に主に従事してまいりました。業務を通じ創薬の難易度が加速度的に高まっていることを実感していました。政策研では産業調査部門における調査活動を通じて、業界全体の創薬力向上やイノベーション創出環境の整備に結び付くアウトプットの創出に貢献したいと思います。		
〈2019年4月1日より〉		
① 中塚 靖彦（主任研究員）		MRとして約5年間従事したのち、営業・マーケティングに関する企画・推進業務、加えて国内外の事業環境調査・分析業務などに従事してきました。医薬品の価値やアウトカム評価に関する政策研究を通じて、製薬産業ならびに社会全体の課題解決に貢献していきたいと思っております。
② 第一三共株式会社		
③ MRとして従事したのち、臨床開発部門で臨床開発の立案・推進、社内臨床試験全般の標		

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

2019年7月発行

〒103-0023

東京都中央区日本橋本町2-3-11

日本橋ライフサイエンスビル7階

TEL 03-5200-2681

FAX 03-5200-2684

MAIL opir-sp@jpma.or.jp

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

無断転載を禁ずる