

# 海外の製薬企業から見た日本の医薬品開発

芹生 卓

臨床血液 第50巻第7号 別刷

(2009年7月)

---

## 海外の製薬企業から見た日本の医薬品開発

芹生 卓

Key words : Drug development, Translational research, Global clinical study, Pharmaceutical medicine

### はじめに

国外で承認された新薬がその国で承認されるまでの時間は「ドラッグ・ラグ」と呼ばれる。日本では、欧米で承認され一般に使用されている医薬品が未承認のまま使用できない状況が数年以上続くことがあり、ドラッグ・ラグは特に深刻である。これによって、最新の医療を提供できないばかりでなく、わが国の医学・医療水準が相対的に低下することも懸念される。

世界同時に医薬品開発を行う国際共同治験の推進は、この問題を解決する重要な鍵である。これによって新薬開発期間が短縮されるだけでなく、最先端の医薬品を早期に経験できるなど、その利点は大きい。現在、日本の国際共同治験への参加は増加しつつあるものの、諸外国と比較するとまだ少数にとどまっている。その原因として、海外との医療環境の相違や高い試験コストなど、さまざまな問題が指摘されている。

本稿では、海外の製薬会社で日本及びグローバルの新薬開発にたずさわってきた経験をふまえて、これらの問題点を整理するとともに、その解決に向けた取り組み、医療機関及び学会に対する期待について述べる。また、研究機関で見出される重要な新薬シーズの早期実用化をめざしたトランスレーショナルリサーチにおける産学連携についても考察する。

### 1. 世界の医薬品市場における日本

世界の医薬品市場における日本の地位は、売上高では米国につぐ第2位を占めている。1997年から2007年の10年間に、世界の医薬品市場は2,550億ドルから6,674億ドルへと2.6倍の成長を遂げた。しかしこの間日本の医薬品市場は418億ドルから587億ドルと、他国の成長

に比べてほぼ横ばいであり、日本の占める割合は16.4%から8.8%へと大きく低下した(図1)。日本の市場規模が相対的に縮小したのは、医療費の抑制が政策的に推し進められたこともあるが、新薬開発の遅れもその理由と考えられる。規模と成長の点では、日本の医薬品市場は以前ほど重要視されるものではなくなってきている。

一方で台頭著しいのがアジア諸国である。市場規模の拡大に伴い、研究開発の場としても急速に存在感を増している。2006年頃から、多くのグローバル製薬企業が、中国、インド、シンガポールなどに研究開発拠点を置き、積極的な投資を開始している。これに対し日本では、その研究所の閉鎖が相次いで聞かれる。これらアジア諸国と日本を比較し、わが国の医薬品開発のあり方を展望してみる。

### 2. ドラッグ・ラグの現状

日本では新薬の承認が海外より大きく遅れることが問題視されてきた<sup>1)</sup>。世界でもっとも頻用される医薬品88品目のほとんどが欧米諸国で発売され、アジア諸国でも約9割が使用可能であるのに対して、日本では28品目(32%)が未承認であると報告されている(図2)。さらに、2000年から2006年までに日本で承認された新規医薬品のドラッグ・ラグは、米国との差が45.5ヵ月、欧州との差が51.6ヵ月と大きいものであった(図3)。今後はこの時間差が縮小していくことが望まれるが、日本の開発が未着手であったり進んでいない薬剤もあり、現実のドラッグ・ラグはこれ以上に長い可能性もある。日本で患者さんに使われている薬剤は、最新とも世界標準とも言えないのが現状である。

ドラッグ・ラグが生じる要因を分析してみると、海外との臨床開発への着手時期の差の影響がもっとも大きい。日本の臨床開発は米国及び欧州に比べそれぞれ平均22ヵ月及び32ヵ月遅れて開始される。グローバル製薬

ブリストル・マイヤーズ(株) 研究開発部門

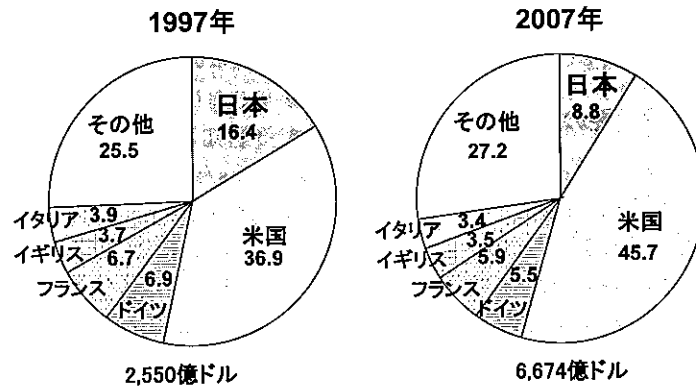


図1 世界の医薬品市場 (製薬協. http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/guide/guide08/)

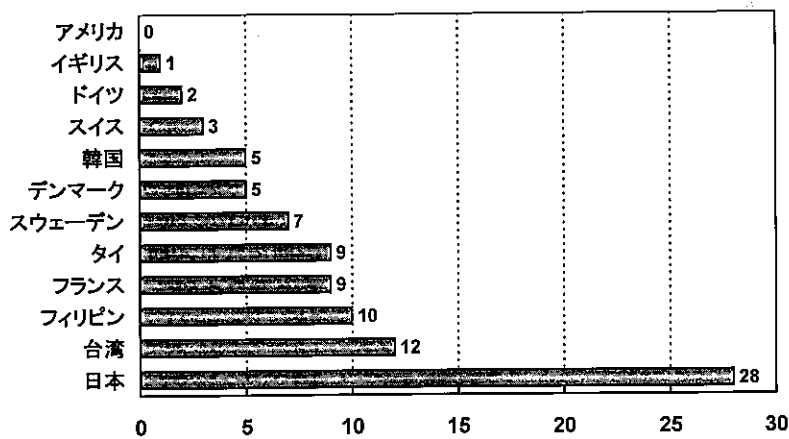


図2 日本で未発売の医薬品数<sup>14)</sup>  
2004年の世界売上高上位100品目中、データのある88品目についての集計

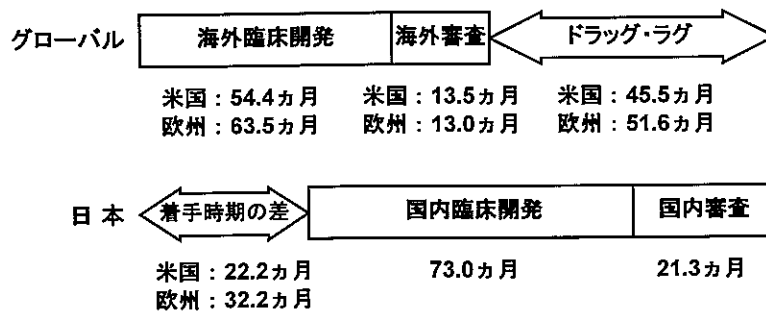


図3 ドラッグ・ラグの現状<sup>15)</sup>  
すべての項目のデータが得られた54品目の中央値

企業が海外での開発を先行させているだけでなく、1990年代半ばからは、日本企業でも海外での開発を先行させる事例が増加しており、2004年以降は全品目の3分の2を海外先行開発が占めるに至っている<sup>2)</sup>。これは海外では試験のコストが安く、また規制上、ヒトへの投与

開始前に要求される非臨床試験データが違うなど、試験開始条件が有利であるためと考えられる。さらに、日本での承認申請への海外データ利用が増加し、国内臨床試験のみで承認された薬剤は近年ほとんどみられなくなった<sup>3)</sup>。こうした海外に依存した開発への傾倒が、日本に

における医薬品開発の空洞化の一因と考えられているが、次項に述べるガイドラインがその転機となった。

### 3. グローバル医薬品開発の進展

日米欧医薬品規制調和国際会議 International Conference on Harmonization of Technical Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) で、1998年にトピック E5「外国データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(ICH. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA481.pdf>) がガイドラインとして合意された。これによって国内の医薬品開発環境が大きく変化し、いわゆるブリッジング試験を行うことで、大規模な第3相試験など海外の試験データが日本での承認申請に利用可能となった。必要な治験すべてを国内で実施していた時代に比べて、承認申請が早くできるようになり、ドラッグ・ラグが改善されるものと期待された<sup>4)</sup>。しかし実際には、希少疾病用医薬品や緊急性が高く優先審査に指定された品目では、臨床試験開始から承認までの期間の短縮が見られたが、通常の医薬品ではこの10年間で大きな変化には至っていない<sup>5)</sup>。海外が先行する状況でのブリッジング開発計画の策定やその実施には相応の時間が必要であり、品目ごとのばらつきも拡大傾向にある。

一方、海外の製薬企業では、地域による時間差なく新薬を提供し、薬剤治療水準の向上に貢献できることから、国際共同治験が開発戦略の基本になっている(図4)。アジア諸国の急速な発展や、開発の場が中南米、東欧やロシアへ広がったことにより、日本を除いた国際共同治験やアジアでの治験(アジアスタディ)が数多く進行中である。

最近では、ドラッグ・ラグを解決し、わが国の医薬品開発を世界と並行して、しかも同等のレベルで行うために

は、国際共同治験へ参加するのが望ましいと考えられ、これが日本の開発戦略に組み入れられるようになった。2007年9月には、厚生労働省からの国際共同臨床試験に関する通知(厚生労働省. <http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010.pdf>)が発出され、日本を含めた世界同時開発を積極的に進めるための基本的な考え方が示された。しかし国際共同臨床試験に日本が含まれる割合は依然として低く、2006年には413試験中6試験(1.5%：世界60位)でアジア諸国中最低レベルであり、2007年においても10試験に過ぎない(表1)。それでも2008年11月には58試験に急増しており<sup>6)</sup>、今後もさらに増加すると考えられる。

国際共同治験には、単に承認申請を早めること以外にも多くの利点がある。例えば、共通プロトコールで高水準の試験を実施できる、多様な背景因子をもつ症例を迅速に登録できる、一国あたりの手間や症例数が少ない、患者や医師にとって新たな治療の選択肢が得られる、最先端の研究成果の臨床応用が経験できることなどが挙げられる。製薬企業は日本を含めた国際共同治験の実施に意欲的であるが、しかし日本の参加試験数が少ないのは、上記の期待される利点に反し諸外国に比べて、1) 施設あたりの登録症例数が少なく、登録スピードも遅い。2) 施設ごとの目標症例数達成率が低い。3) 事務書類が多く、施設での事務手続きに時間がかかる。4) 施設でのIRB開催頻度が低い。5) 国際共同試験の経験が少ない。6) 電子ケースカードに対応できない。7) 完全英語環境での試験実施が困難。8) 症例あたりのコストが高い。などの問題があるためと考えられる<sup>7,8)</sup>。

これらは、欧米のいわゆる治験先進国だけでなく、アジア諸国でもほとんど問題とならない。韓国、台湾などでは中核治験センターが設立され、人材育成が政府支援

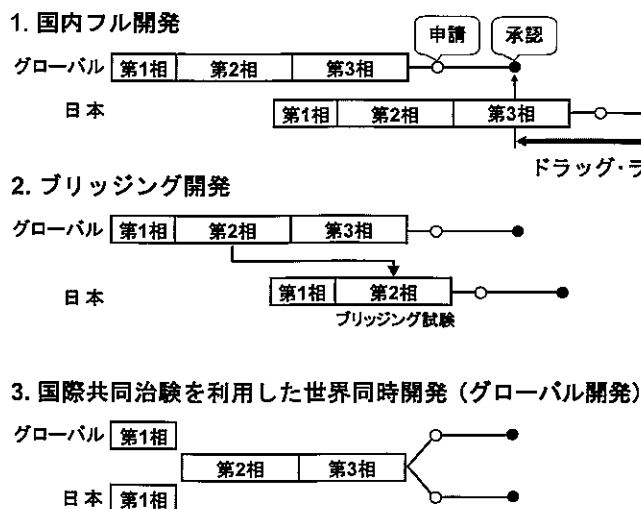


図4 医薬品の開発戦略

1. 国内フル開発は、文字通り承認に必要な試験をすべて日本国内で実施する。  
2. ブリッジング開発では、海外第2相試験と比較可能な第2相試験を日本において実施し、これらの比較検討により海外データの国内への外挿可能性を検討する。海外データを利用できなかった場合には、国内フル開発となる。  
3. グローバル開発では、予備的検討(第1相)の後、第2相以後の(または第3相)試験を国際共同治験とし、世界同時開発と承認取得をめざすものである。

表 1 国際共同治験への参加<sup>16)</sup>

順位	実施国	実施 試験数	国が含まれる 割合 (%)
1	米国	264	63.9
2	カナダ	175	42.4
3	ドイツ	171	41.4
4	スペイン	133	32.2
5	フランス	132	32.0
6	英国	124	30.0
7	ポーランド	110	26.6
8	イタリア	108	26.2
9	ベルギー	106	25.7
10	オーストラリア	105	25.4
11	メキシコ	86	20.8
12	チェコ	83	20.1
13	オランダ, ロシア	79	19.1
15	ハンガリー, スウェーデン	75	18.2
17	アルゼンチン	73	17.7
18	南アフリカ	71	17.2
19	ブラジル, デンマーク	63	15.3
21	インド	59	14.3
23	韓国, 台湾	51	12.3
38	マレーシア	28	6.8
41	香港	27	6.5
44	タイ	25	6.1
47	シンガポール	23	5.6
49	フィリピン	20	4.8
50	中国	18	4.4
54	パキスタン	10	2.4
57	インドネシア	7	1.7
60	日本	6	1.5
68	ベトナム	2	0.5

被験者を募集中の臨床第2及び3相国際共同治験 413 件 (外国企業 369 件, 国内企業 44 件) の集計, 2006 年 8 月 24 日時点

でなされるなど, 国際共同治験への積極的な取り組みが実ったものとされている<sup>9)</sup>。国際共同治験で特に重要なものは, 多数の症例登録が可能な医療機関の選定である。そこでは, 同意説明文書等の例外を除いて, プロトコルや契約書ほかすべての文書が英語のまま取り扱え, 電子ケースカードへも英語で記入できることが期待される。日本の医療機関では, これらの受け入れはまだ限定的といえる。また, ドラッグ・ラグにより併用薬や対照薬が日本で未発売で入手できない事例や, 標準治療がそもそも違っているという問題もある。規制要件の相違により手順や書類が多いこと, 製薬企業の臨床試験モニターが担当できる施設数が少ないこと, 臨床試験支援企

業 site management organization (SMO) への経費などもスポンサーである製薬企業が負担するコストに影響している。さらに, 昨今のいわゆる「医療崩壊」により, 日本の臨床医が研究や臨床試験に割ける時間と労力は減る一方であり, 企業内医師も少なく, 臨床試験に精通した医師からのインプットが得られにくい状況である。つまり, 現在の日本はあまり臨床試験を実施しやすい国とは言えないが, ひとたび実施すると日本の治験施設は総じて管理がよく, データの信頼性が高いことも確かである。今後, 国際共同治験への積極的な参加による経験の蓄積で, このような問題点が解消されれば, 日本は非常に良い治験実施国となると考えられる。

#### 4. 臨床試験の集約化・効率化

日本で高い Quality を維持しつつ, 効率的な医薬品開発を可能にするひとつのアイデアは, 治験施設のさらなるセンター化である。現在の日本では, 治験は全国の基幹病院から小規模なクリニックまで, さまざまな医療機関で実施される。裏を返せば, 集約的に治験を実施できる施設が海外に比べて少なく, 多数の症例を登録するためには施設数を増やさざるをえないのが現状である。医療機関で治験を進める際の手続きや, プロトコルを十分に理解して実施するための手間や時間は, 契約症例数の多少に関わらず必要である。このように分散してはいろいろな点で非効率であり高コストの原因にもなっている。治験センター化された医療機関で治験を実施することによって, 効率化が図れるだけでなく, その施設では, 経験の蓄積による資質向上, 設備・手順書等の充実, 熟練した治験サポートスタッフの育成も進められるであろう。さらに, 医療機関が治験実施だけではなく医薬品開発の計画段階から参加することによって, 基礎研究からのスムーズな移行や, 医師主導臨床試験の活性化にもつながるであろう。

アジア諸国では, もともと臨床試験を実施する医療機関が限定的であるため, 集約化された効率的な運用がなされている。日本においても大学病院臨床試験アライアンス (大学病院臨床試験アライアンス, <http://plaza.umin.ac.jp/~UHCTA/>) や国立病院機構などでネットワークを活用した迅速で質の高い治験への取り組みが開始されている<sup>9)</sup>。

#### 5. バイオ医薬品とトランスレーショナルリサーチ

わが国の基礎研究の水準は極めて高く, 最近 5 年間の基礎研究論文発表数では世界第 3 位を占めている。しかしながら臨床研究では 18 位に後退する (表 2)。これは, 日本の治験が海外より時期的に遅れていることに加え, 国内で実施される治験では規模で劣ることが原因と考え

表2 基礎・臨床主要論文数 (2003~2007年)<sup>17)</sup>

基礎研究論文			臨床研究論文		
順位	国	論文数	順位	国	論文数
1	米国	2,674	1	米国	2,677
2	ドイツ	442	2	イギリス	873
3	日本	369	3	カナダ	462
4	イギリス	314	4	ドイツ	343
5	フランス	269	5	フランス	300
6	カナダ	204	6	オランダ	294
7	スイス	166	7	イタリア	279
8	イタリア	155	8	オーストラリア	260
9	オランダ	127	9	スイス	252
10	オーストラリア	120	10	ベルギー	177
11	スウェーデン	85	11	スウェーデン	166
12	オーストリア	67	12	スコットランド	145
13	中国	53	13	スペイン	141
14	スペイン	53	14	デンマーク	135
15	ベルギー	49	15	中国	102
16	イスラエル	47	16	ノルウェー	86
17	スコットランド	47	17	フィンランド	79
18	韓国	39	18	日本	74
19	デンマーク	28	19	ブラジル	67
20	フィンランド	20	20	ニュージーランド	67

基礎研究雑誌 (Nature Medicine, Cell, J Exp Med) 及び臨床研究雑誌 (New Engl J Med, Lancet, JAMA) について2003~2007年 (5年間) の論文数 (Articleのみ)。すべての著者の国籍をカウントしているため、著者が複数国にまたがっている論文については重複がある。

られる。国際学会や有名誌に大規模な国際共同治験結果が発表された後は、類似のデザインで小規模な国内治験成績が国際的な注目を得られないのはやむを得ない。また、わが国では歴史的にも臨床研究に比べて、基礎研究が高く評価される傾向にあることも一因と考えられる。

最近、モノクローナル抗体、ワクチン、遺伝子組み換えタンパク、遺伝子治療や細胞治療といったバイオ医薬品の開発品目が増加しており、世界で承認された新有効成分に占めるバイオ医薬品の割合も年々増加している。大学・研究機関での基礎研究が実用化に至った成果であるケースも多く、欧米諸国では10年間で開発品目数が2~3倍に増加しているが、日本では逆に減少している(図5)。2007年までに上市された100品目を見てみると、米国発が60品目、欧州発が27品目に対して日本発はわずか3品目である。特に米国では、バイオベンチャーと呼ばれる小企業群がこの60品目の4分の3を生み出しており、欧州でも4分の1はバイオベンチャーがオリジンである<sup>10)</sup>。欧米のバイオベンチャーは、医薬

品の候補物質(創薬シーズ)を見出した大学の研究者が設立することも多く、バイオ医薬品開発の担い手として活発に活動している。株式公開等より早い段階での資金調達が効率的な公的助成によりサポートされていることが重要と考えられている。このようなバイオベンチャーでは、その創薬シーズの開発が進み臨床試験実施段階になると、製薬企業にライセンスアウトして製品化を委ねる場合が多い。

日本の大学や研究機関は、世界的にも高い水準の基礎研究を行っているにもかかわらず、その実用化という点ではあまり目立った成果が見られていない。これは、大学・研究機関が見出した創薬シーズの知的財産管理が十分でなかったり、薬事法に基づかない研究機関内での臨床研究が進められることが原因と考えられる。この場合、創薬シーズが製薬企業に開発委託される際には、薬事法に基づく非臨床試験から再スタートすることから、時間的ロスが生じる<sup>11,12)</sup>。トランスレーショナルリサーチにおいて、産・学がそれぞれの強みを活かしながら連携す

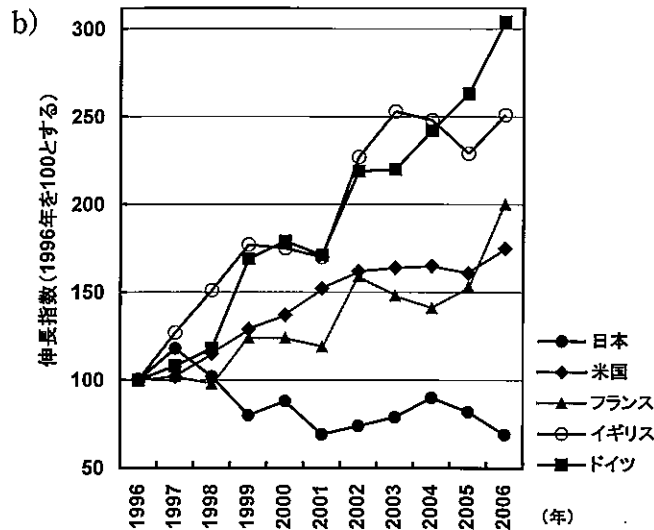
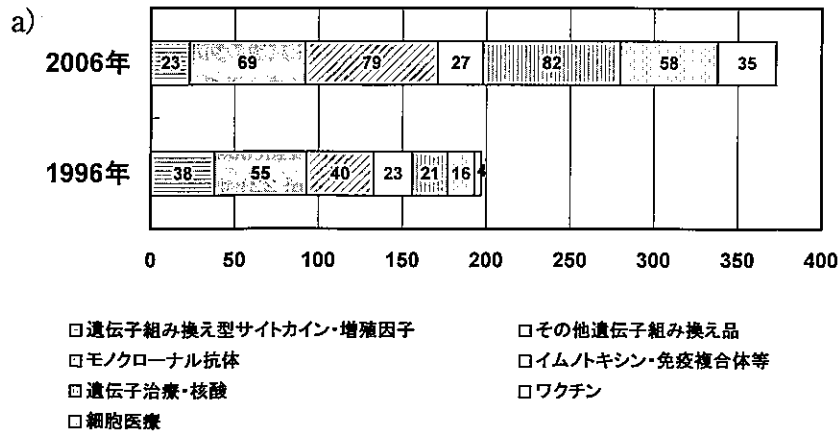


図5 バイオ医薬開発品目数の推移

- a) バイオ医薬品開発品目数の伸びと内訳<sup>18)</sup>
- b) 開発国別バイオ医薬開発品の伸び<sup>19)</sup>

ることによって、開発期間が短縮し、さらには医療機関、製薬企業ともに負担減につながる事が期待される。

### 6. 製薬医学の取り組み

一般財団法人日本製薬医学会 Japanese Association of Pharmaceutical Medicine (JAPhMed) (日本製薬医学会, <http://www.japhmed.jp/>) は、主に製薬企業に勤務する医師によって1967年にその原形が発足し、以来すでに40年の歴史をもつ。2009年4月に製薬医学の確立と、医薬品・医療機器の開発・普及を通して、医学・医療の進歩発展に寄与することを目的として法人化された。製薬医学は、薬剤の探索研究、開発、評価、申請、市販後モニター、医学的視点からのマーケティング等、医薬品に関連する医学知識を統合し、医薬品のより安全な使用とさらなる有効性を研究する学問領域であり、広義には、

医療倫理学、規制科学 (レギュラトリー・サイエンス)、医療経済学、および公衆衛生・疫学なども含まれる。2009年1月現在の会員数は222名で、その所属は海外製薬企業70%、国内製薬企業10%、その他関連企業、行政・教育機関等であり、年々少しずつ増加している。JAPhMedは製薬医学に携わる医師の知識、専門性およびスキルの向上を通して製薬医学を推進し、患者が必要な医薬品にアクセスできること、またその適正使用によって最大の恩恵が受けられることをめざして活動しており、ドラッグ・ラグの解消も重要な課題のひとつである。製薬医学の研修と生涯教育プログラムの開発にも注力しており、2008年には、製薬医学認定医制度による第1回の資格認定試験が行われた。医療現場と企業環境の両方を経験した上で、製薬医学を専攻する優れた医師を認定医とすることで、さらなる製薬医学の向上・発展と

それを通じた社会貢献が期待されている<sup>13)</sup>。

## 7. 結 語

新薬が切望されている疾患や病態は現在も数多くあり、新薬開発に不可欠である治験を可能な限り速やかにかつ効率的に進めることが求められている。本日本血液学会の活動を通して、その人材が育成されることが期待される。例えば、1) 臨床試験参加によって新しい研究成果の社会普及に貢献できることから、それが実績となるような評価制度を導入する。2) 審査機関と大学・医療機関との交流によって審査の実際を熟知した医師を養成し臨床研究を計画・立案し実施する。3) 製薬医学(新薬開発プロセス、臨床試験デザイン等)を教育カリキュラムに加える。などは実現可能なアイデアであろう。さらには、先端医療技術を科学的に評価するガイドライン作成も、実用化を迅速に進めるには必須である。

新薬開発の成功は、国民の健康増進に貢献し、医学の教科書の記載が変わるほどのインパクトを生み出す。高度な研究活動による科学技術の発展、さらには産業の育成、国際競争力の強化と経済成長にもつながる。そして、何よりも日本の患者さんのためであり、積極的な取り組みが切に期待される。

## 謝 辞

シンポジウムでの発表および本文作成にあたり、一般財団法人日本製薬医学会今村恭子先生をはじめ活動メンバーの先生方、慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター佐藤裕史先生、大塚製薬(株)吉武益広様、BioWa社小池正道様、第一三共(株)国忠聡様、テルモ(株)竹内寿一様、をはじめ多くの方から貴重な助言を賜り、ここに深甚たる謝意を表します。また本文の図表作成や執筆において種々のサポートをいただきましたブリistol・マイヤーズ(株)大西信太郎氏に感謝します。

## 文 献

- 1) 土井脩. 第1章 国際共同治験と最近の承認審査の動向について. アジア・欧米における国際共同治験. 東京, サイエンス & テクノロジー; 2008: 3-7.
- 2) 池田隆文. 一段と進む日本企業による新薬開発の海外シフト. 医薬産業政策研究所ニュース. 2007; 22: 14-15.

- 3) 安田邦章, 小野俊介, 木下裕絵. 国内医薬品開発における外国臨床試験の利用に関するアンケート分析. 医薬産業政策研究所リサーチペーパー. No.39. 2008.
- 4) Mori K. What is the future? Regulatory perspectives of simultaneous global development. Clin Eval. 2005; 32 (Suppl 22): 49-56.
- 5) 安田邦章, 小野俊介, 日本における新医薬品の開発期間—臨床開発期間と承認審査期間—. 医薬産業政策研究所リサーチペーパー. No.42. 2008.
- 6) 石橋慶太. 日本を含む国際共同治験の現状と課題. 医薬産業政策研究所ニュース. 2008; 26: 7-11.
- 7) \*Albani CA, Floody P, Taniguchi T, Oikawa S, Arakawa Y. Improvement in Japan's Clinical Trial Environment: A Sponsor Company Perspective[Session 329], 43rd DIA Annual Meeting, June 20, 2007. Atlanta, GA.
- 8) 安田倫栄, 芹生卓. 第2章 国際共同治験における臨床開発推進業務の留意点. 第1節 国際共同治験における欧米での臨床試験実施の留意点. アジア・欧米における国際共同治験. 東京, サイエンス & テクノロジー; 2008: 8-20.
- 9) 石橋慶太. 医薬品開発拠点としてのアジア—製薬企業のアジア諸国における取組み—. 医薬産業政策研究所ニュース. 2007; 22: 12-13.
- 10) 高鳥登志郎. バイオ医薬品のアクセスと創出・開発企業. 医薬産業政策研究所ニュース. 2008; 24: 24-27.
- 11) 福島雅典. トランスレーショナルリサーチの基盤—薬事法改正・被験者保護法立法の提言—. 臨評価. 2006; 33: 477-486.
- 12) 前川平. CPC 構造設備基準と探索臨床用 CGMP の普及に向けて. 臨評価. 2006; 33: 629-640.
- 13) 芹生卓. 製薬企業における医薬品のグローバル開発. 京府医大誌. 2008; 117: 859-863.
- 14) 中島和彦, 日本製薬工業協会医薬品評価委員会. これからの治験—製薬産業の立場から—. ファルマシア. 2008; 44: 783-788.
- 15) 石橋慶太. 日本におけるドラッグ・ラグに関する調査—製薬企業アンケートに基づく現状と課題—. 医薬産業政策研究所リサーチペーパー No. 40. 2008.
- 16) 石橋慶太. 日本を含む国際共同治験実施状況—米国国立医学図書館治験登録簿を用いた調査—. 医薬産業政策研究所ニュース. 2006; 21: 18-21.
- 17) 高鳥登志郎. わが国における臨床医学研究の現状と国際比較. 医薬産業政策研究所ニュース. 2008; 25: 18-23.
- 18) 高鳥登志郎. バイオ医薬品開発の国際比較. 医薬産業政策研究所ニュース. 2007; 23: 12-15.
- 19) 三ノ宮浩三. 日米欧における開発品目の疾患領域. 医薬産業政策研究所ニュース. 2007; 23: 27-31.