

Title	承認情報を用いた医薬品ライフサイクルマネジメントの調査研究
Author(s)	早乙女, 周子; 橋寺, 由紀子; 山本, 博一
Citation	年次学術大会講演要旨集, 29: 3-7
Issue Date	2014-10-18
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/12383
Rights	本著作物は研究・技術計画学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Science Policy and Research Management.
Description	一般講演要旨

1 A 0 2

承認情報を用いた医薬品ライフサイクルマネジメントの調査研究

○早乙女 周子, 橋寺 由紀子, 山本 博一 (京都大学)

I. 背景と目的

継続的な新薬の開発とその上市は、製薬企業の成長の源泉であり、企業は合併、提携、ベンチャー企業からのシード・技術の導入、抗体医薬品・ワクチン等の新規事業への参入等、様々な手法と機会を自己の経営資源に組み合わせてこれに取り組んでいる。しかし、新薬開発は長い期間と多大な研究開発投資を要する上に、不確実性が高く、その生産性は近年一層低下している¹⁾。そのため近年、医薬品業界においても製品の付加価値を高めるライフサイクルマネジメント (LCM) に注目が集まっている。医薬品の LCM アプローチとしては、①ブランド確立、②適応拡大及びリポジショニング、③配合剤、④剤形変更、⑤小児適用、⑥付加価値の提供、⑦スイッチ OTC (一般用医薬品) 等が知られている²⁾。これらのアプローチのうち、適応拡大とリポジショニング、配合剤、剤形変更、小児適用は臨床開発に基づく追加承認が必要であり、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の開示する医療用医薬品承認審査情報によりその内容の詳細を確認することができる。これまで、個別製品の LCM 戦略の成功事例研究³⁾は報告されているものの、有効成分の化学的特性や疾患領域、企業規模による違いや、市場における適用割合等の全体像は明らかとなっていない。そこで本研究では、2001 年 4 月から 10 年間の全ての承認情報を調査解析し、日本市場における追加承認の取得に係る LCM の特徴を明らかにする。更に、対象期間において積極的な追加承認が行われた薬効領域において、売上高を付加価値創造の指標にしてその効果を検証し、製品戦略及び開発戦略における LCM の果たす役割と今後の方向性を示すことを目的とする。

II. 方法

PMDA 承認情報の調査 : PMDA が開示する医療用医薬品承認審査情報 (承認情報) から、2001 年 4 月 1 日から 2011 年 3 月 31 日の期間を条件とし、対象期間における全ての製造販売承認及び一部変更承認を抽出した。必要に応じて、各品目のインタビューフォームを参照し、各承認の 1) 有効成分の新規性と化学的特性 (Chemical Entity: CE, Biological Entity: BE, その他) 及び承認分野、2) 追加承認の内容、3) 有効成分毎の追加承認回数、4) 新薬承認から追加承認を受けるまでの期間、5) 承認取得企業の属性を調査した。

事例調査 : PMDA 承認情報の調査結果から、調査対象期間中に追加承認が積極的行われた領域であったアンジオテンシン II 受容体拮抗を作用基序とする高血圧症治療薬 (ARB) と、関節リウマチ治療薬のうち炎症メディエーターである腫瘍壊死因子 α 及びインターロイキン-6 (IL-6) を分子標的とする生物学的製剤 (RABP) をそれぞれ CE 及び BE の代表的事例として取上げ、品目毎の追加承認の内容と国内売上高の推移を調査した。追加承認内容は承認情報、ARB の売上高は月刊ミクス増刊号⁴⁾、RABP の売上高はトムソン・ロイター社の医薬品データベース Integrity により調査した。

III. 結果

1. PMDA 承認情報の調査結果

(1) 追加承認の割合・内容・疾患分野の特徴及び企業属性の違い

2001 年から 2011 年の間に PMDA の承認数は 726 であり、そのうち新薬承認は 263 (36%)、追加承認は 463 (64%) であった。表 1 に疾患領域毎の新薬及び追加承認の数を示す。ワクチン以外の全ての疾患分野において、追加承認が 50~81% の範囲でなされていた。なかでも、抗菌薬・抗ウイルス薬 (第 4 分野)、泌尿・生殖器官用薬 (第 5 分野)、アレルギー・膠原病・呼吸器用薬 (第 6-1 分野)、血液製剤分野において、追加承認の割合が 70%以上と高い割合を占めていた。次に、追加承認の内容を新効能、新用量、新投与経路、新剤形、製法変更、配合剤等の承認内容に基づき分類し、更に医薬品の化学的特性及び承認取得企業の属性に分類した (表 1、表 2)。その結果、追加効能の内容のうち「新効能」が最

も多く、CE（238 承認、63%）、BE（49 承認、69%）と医薬品の化学的特性に関わらず 60%以上を占めていた。疾患分野別にみても、5 つの疾患分野（ワクチン、泌尿・生殖器官用薬、血液製剤、麻酔用薬・感覚器官用薬、抗 HIV）を除く全ての疾患分野で、「新効能」が追加承認の半数以上を占めていた。

表 1. 疾患分野別 PMDA 承認内容

疾患領域	1	2	3-1	3-2	4	5	6-1	6-2	抗悪性 腫瘍	抗-HIV	体内診 断薬	放射性 医薬品	ワクチ ン	血液製 剤	細胞治 療	バイオ 品質	計
計	75	84	47	39	96	49	78	74	103	20	17	8	14	21	0	1	726
新薬承認	25	33	21	14	26	14	22	33	37	10	7	3	14	4	0	0	263
New Chemical Entities	14	31	19	12	25	12	16	17	27	10	0	0	0	0	0	0	183
New Biological Entities	11	2	2	2	1	2	6	16	9	0	0	0	14	4	0	0	69
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	7	3	0	0	0	0	11
追加承認	50	51	26	25	70	35	56	41	66	10	10	5	0	17	0	1	463
新効能	40	34	18	1	48	12	27	31	55	4	7	5	0	5	0	0	287
新用量	6	5	2	5	15	2	18	7	7	4	3	0	0	11	0	0	85
新投与経路	2	3	5	9	5	2	5	0	3	0	0	0	0	0	0	0	34
新剤形	1	0	0	7	0	2	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	14
製法変更	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
配合剤	1	9	1	3	2	2	3	3	0	2	0	0	0	0	0	0	26
類似処方配合剤	0	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15

1: 消化器用薬、外皮用剤、免疫抑制剤、2: 循環器官用薬、抗パーキンソン病薬、3-1: 中枢・抹消神経系薬（麻酔用薬を除く）、3-2: 麻酔用薬、感覚器官用薬、麻薬、4: 抗菌薬、抗ウイルス薬（抗HIV薬を除く）、5: 泌尿・生殖器官用薬、配合剤、6-1: アレルギー、膠原病、呼吸器官用薬、6-2: ホルモン剤、代謝性疾患用薬

表 2. 企業属性及び医薬品の化学特性と PMDA 承認内容

	日系企業	米国企業	欧州企業	計
合計	357 (%)	169 (%)	200 (%)	726
新薬承認	106 (30)	81 (48)	76 (38)	263
New Chemical entities	76 (72)	56 (69)	51 (67)	183
New Biological entities	22 (21)	24 (30)	23 (30)	69
その他	8 (8)	1 (1)	2 (3)	11
追加承認	251 (70)	88 (52)	124 (62)	463
Chemical entities	207 (82)	68 (77)	102 (82)	377
新効能	136 (54)	38 (43)	64 (52)	238
新用量	29 (12)	13 (15)	23 (19)	65
新投与経路	22 (9)	8 (9)	4 (3)	34
新剤形	9 (4)	4 (5)	1 (1)	14
製法変更	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
配合剤	11 (4)	5 (6)	10 (8)	26
Biological Entities	31 (12)	18 (20)	22 (18)	71
新効能	22 (9)	13 (15)	14 (11)	49
新用量	8 (3)	5 (6)	7 (6)	20
新投与経路	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
新剤形	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
製法変更	1 (0)	0 (0)	1 (1)	2
配合剤	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
類似処方配合剤	13 (5)	2 (2)	0 (0)	15

「新効能」のうち、79 承認（28%）は、学会等から厚生労働省への要望に基づき承認されたものであった⁵⁾。「新効能」の次に多かったのは「新用量」であり、追加承認のうち 85 承認（18%）を占めていた。疾患別にはアレルギー・膠原病・呼吸器官用薬、抗菌薬・抗ウイルス薬、血液製剤の分野に多かった。また CE における割合は 17%であるのに対し、BE では 30%とやや高かった。3 番目に多かったのが「新投与経路」であり 34 承認（7%）を占め、全て CE であり、麻酔用薬（第 3-2 分野）で安全性向上のため多く承認されていた。

企業の属性による違いを検討したところ、新薬承認と追加承認の割合は米国企業で高く（48%）、日経企業で低い（30%）という違いがあった（表 2）。しかし、追加承認の内容は企業の属性に関わらず「新効能」が約 60%、「新用量」が約 20%であり、違いはみられなかった。

(2) 追加承認の回数及び時期

どのような医薬品が最も LCM 活動が行われているのかを明らかにする目的で、医薬品の有効成分ごとに追加承認取得数を調査した。その結果、463 追加承認の医薬品有効成分数は 252 成分であり、内訳

は CE が 217 成分、BE が 35 成分であった。調査期間中、1 回の追加承認しかなされていなかったものは 147 成分 (58%)、2 回追加承認されたものは 68 成分 (27%) であったが、5 回以上の追加承認がなされているものも 11 成分 (4%) あった。

次に LCM 活動の時期を調査するため、新薬承認から最初の追加承認までの期間を調査した。BE は 2 年以内に最初の追加承認がされたものが 10 成分 (29%)、5 年以内に最初の追加承認がなされたものが 24 成分 (69%) であった。CE については、2 年以内に最初の追加承認がされたものが 26 成分 (12%)、5 年以内に最初の追加承認がなされたものが 78 成分 (36%) である一方、10 年以上経過した後に最初の追加承認がなされた医薬品も多く、75 成分 (35%) あった。

2. 事例調査結果

本調査期間に追加承認が積極的に行われた領域として把握できた ARB と RABP を CE 及び BE の代表的事例として、追加承認状況と国内売上高の推移を調査した。

CE の代表である ARB は、高血圧症の第一選択薬である。図 1 に ARB6 種 (Losartan, Candesartan, Valsartan, Telmisartan, Olmesartan, Irbesartan) の承認時期と売上高を示す。

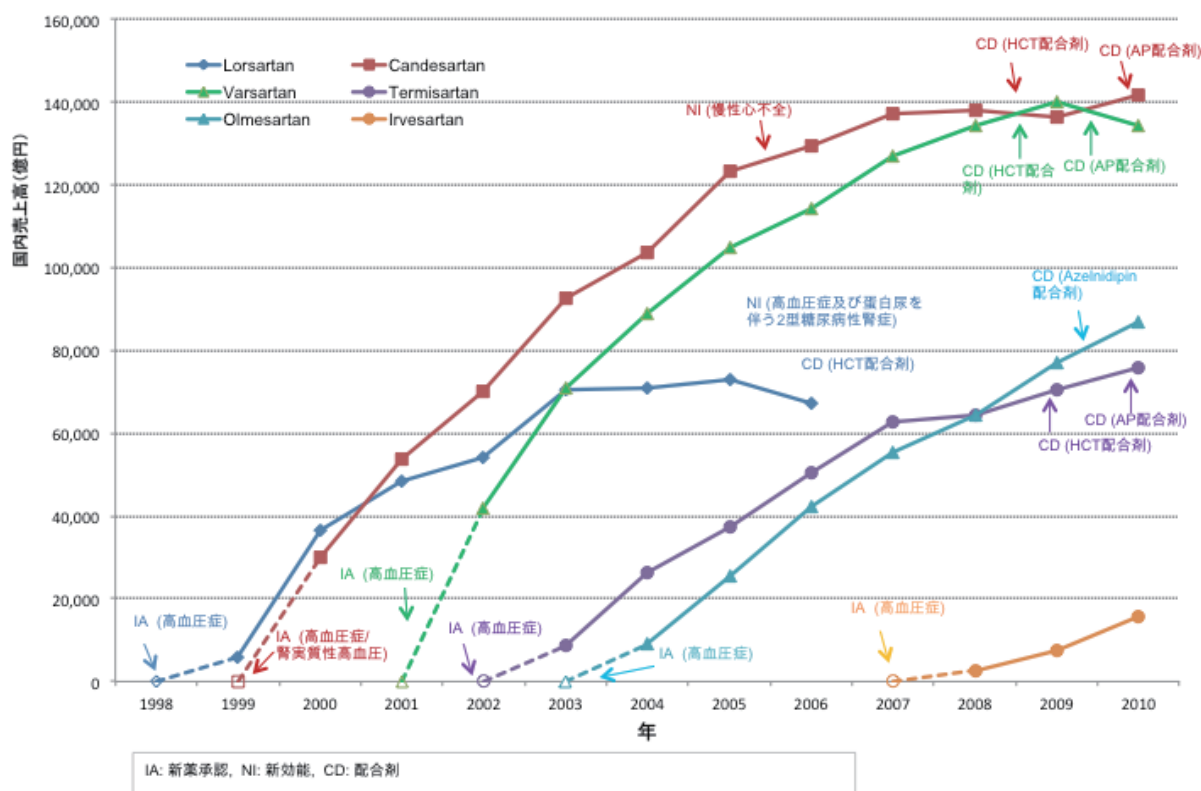


図 1 ARB における承認時期と売上高

この領域の First in class である Losartan が 1998 年 7 月に新薬承認された後、Candesartan, Valsartan, Telmisartan, Olmesartan, Irbesartan の 5 品目が上市された。ARB の追加承認は蛋白尿を伴う 2 型糖尿病腎症、慢性心不全といった高血圧症の合併症や共存疾患の新効能に係るものと、hydrochlorothiazide (HCT)、amlodipine (AP) 等の作用基序の異なる成分との配合剤に大別された。配合剤の追加承認は、Irbesartan 以外の 5 品目でなされており、売上高がプラトーの時期になされていた。

次に BE の事例について述べる (図 2)。RABP は、2002 年 4 月に Inflixmab が新薬承認された後、Etanercept、Tocilizumab、Adalimumab が承認され、本研究対象期間後の 2011 年 7 月には Golimumab が承認された。Inflixmab は希少疾病であるクローン病を効能として新薬承認を得た後、1 年 3 ヶ月という短時間で患者数の多い関節リウマチの追加承認を取得していた。その後も、クローン病の維持療法、潰瘍性大腸炎、関節破壊の抑止、乾癬、硬直性脊椎炎といった多数の追加効能を取得していた。追加効能取得と共に、発売初年度 9 億円であった売上高も順調に伸びており、且つこの分野で最も高い売上高を維持していた。すなわち、Inflixmab はこの領域における First in class であると同時に、Best in class とし

での地位を確立していることがわかった。

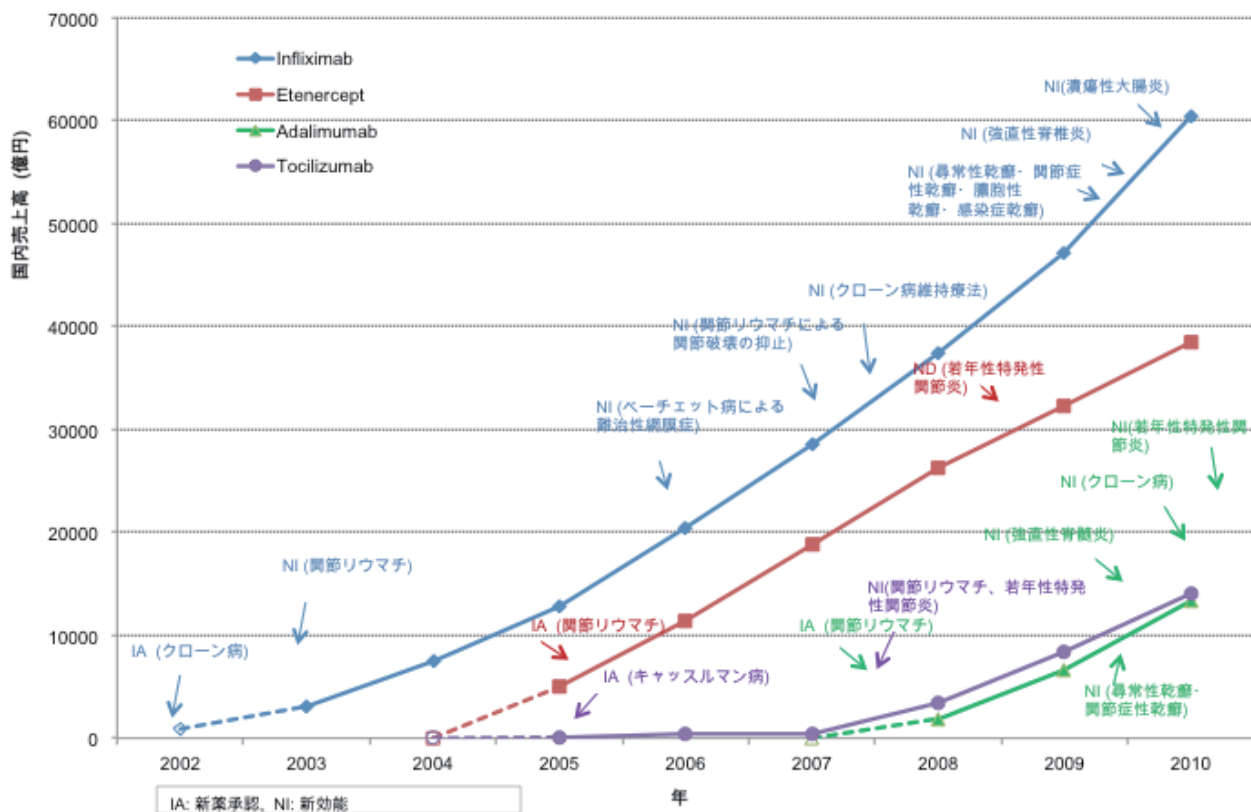


図2 RABPにおける承認時期と売上高

Etanercept は関節リウマチを効能として新薬承認を取得し、発売初年度の売上高は 50 億円と市場導入時から売上高の確保に成功していた。Tocilizumab は IL-6 の過剰産生が原因である希少疾病のキャスルマン病を新薬承認時の効能とし、3 年後に関節リウマチ及び若年性特発性関節炎の追加効能を取得した。発売 3 年目の 2007 年度に 5 億円であった売上高は、追加承認取得後の 2008 年度に 34 億円、2010 年度には 141 億円と急激に伸長していた。Adalimumab は関節リウマチでの新薬承認取得後、海外臨床データを活用して、先行する 3 品目の効能をほとんどカバーする追加承認の取得を上市後 3 年以内に実現し、売上高も順調に伸びていた。

IV. 考察

2001 年から 2010 年までの PMDA の承認情報を用いた本研究の追加承認の特徴を基に、医薬品における LCM の役割について考察する。

1. 承認情報から明らかとなった LCM の特徴

本調査結果から、PMDA の承認のうち、追加承認は 64% を占めていることが分かった。これは米国食品医薬品局 (FDA) における update 承認の割合とほぼ同じ水準⁶⁾である。また、追加承認の割合は疾患分野によらず約 50~80% の割合を占めていた。また追加承認の時期は、BE では新薬承認取得後 5 年以内でも多くなされている一方で、CE においては 10 年以上経過した後でも追加承認がなされていた。これらの結果から、第一の特徴として、追加承認の取得に基づく LCM は市場、疾患分野、時期に関係なく汎用性が高く、製薬企業にとって一般的な戦略であると考えられる。

第二の特徴として、追加承認に占める新効能追加の割合の高さが挙げられる。本調査結果において、有効成分の化学的特性、承認分野、承認取得企業の属性や規模に関わらず、追加承認の 6 割以上が新効能に係る内容であった。また、対象期間の新効能の追加承認の内 25% が適応外通知に基づくものであり⁷⁾、更には、適応外使用に係る承認要望数が高い水準にある⁷⁾ことから、新効能の追加承認は臨床現場のニーズが高いと考えられる。市場調査会社 Datamonitor による製薬企業を対象とした知覚調査⁸⁾では、医薬品の LCM 戦略のうち新効能追加が最も有効性が高いとされており、本研究で示されたその汎用性

の高さから今後も新効能の追加承認が LCM の主体となると考える。

2. LCM 活動が売上高に与えるインパクト

ARB と RABP の事例調査の結果から、LCM 活動が売上高にどのように影響するかについて考察する。ARB の事例では上市された全ての製品において配合剤の追加承認取得がなされていたが、その売上高の推移から、配合剤の市場投入は必ずしも売上高の伸長に結び付かないことが示された。日本の薬価制度では、配合剤の薬価が単剤の薬価と同一水準とされていることが一因と考えられる。配合剤は、併用薬が多く、服薬が長期に渡るアレルギー疾患、代謝性疾患等の分野で承認取得がみられた。このことから、配合剤の上市は経済的かつ服薬アドヒアランスの点で患者負担を軽減することで、製品寿命を延長する製品戦略と位置付けられる。

新効能の追加については、RABP の事例調査において新効能の追加承認後に売上高の上昇がみられた。本研究で利用した売上高の情報は効能別の数字ではないため、新効能の追加承認が、付加価値創造に直接的な効果をもたらすと判断することはできない。しかし最も回数多く効能追加がなされ、比較対象とした競合品の中で最も広い効能範囲を確保した **Infliximab** において、競合品との効能の差別化による **Best in class** の地位確立への寄与が示唆されており、新効能の追加は対象患者の拡大につながることから、付加価値創造の可能性が期待できる製品戦略と考えられる。

また **Infliximab** は希少疾病のクローン病を適応症として新薬承認を取得し、その後の 8 年間で 7 回 (内 4 回が希少疾病の適応) のきめ細かな新効能の承認追加を繰り返していた。臨床開発の省力化が図れるオーファン制度を利用した新薬承認と、効能拡大を組み合わせた **Infliximab** の開発戦略は、開発の不確実性のマネジメントがとりわけ困難な **First in class** の開発手法として合理的な戦略といえる。一方、最後発で上市された **Adalimumab** は、上市後 3 年間で 4 回の新効能の承認追加を繰り返して、先行品がカバーする効能とほぼ同範囲の効能を確保していた。**Adalimumab** は、先行品の LCM を踏まえた開発ロードマップを策定し、競合品により開拓される将来市場を見据えた上で、海外臨床データの活用により国内治験の症例数を限定した開発を短期間で実行してきたことが窺える。

製薬産業は他の産業分野に比べて研究開発の成功確率が低い。よって、資源配分のバランスを考慮して成功確率の違う開発を上手く組み合わせ、開発の不確実性をコントロールすることも開発戦略における LCM の役割であり効果といえる。

謝辞

本研究に有用なご助言をいただきました、京都大学大学院医学研究科知的財産経営学の皆様に感謝申し上げます。なお本研究結果は、*Drug Discovery Today* 誌において既に公表されています⁹⁾。

参考文献

- 1) J. W. Scannell, et al., “Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency”, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, (2012) 11: 191-200.
- 2) 中上博秋, 医薬品ライフサイクルマネジメントと製剤開発, 薬剤学, (2010) 70: 102-108
- 3) P. Sandner, et al., “Product-related research: How research can contribute to successful life-cycle management”, *Drug Discov. Today*, (2008) 13: 457-463
- 4) 月刊ミクス増刊号「医薬品ランキング」エルゼビア・ジャパン, (1999 年~2011 年)
- 5) 厚生労働省「適用外使用通知に基づく承認品目リスト」
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0208-9s.pdf>
- 6) C. Sternizke, “Knowledge sources, patent protection, and commercialization of pharmaceutical innovations” *Res. Pol.*, (2010) 39: 810-821
- 7) 厚生労働省「未承認薬・適応外薬への開発の要望の一覧表」
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0208-9e.pdf>
- 8) Datamonitor, Cutting Edge Information, June, (2005)
- 9) Y. Hashitera, et al., “Analysis of 10 years drug lifecycle management (LCM) activities in the Japanese market”, *Drug Discov. Today*, (2013) 18(21/22): 1109-1116