

Title	医薬品の開発過程の実証的考察：疾患領域・技術に着目して
Author(s)	齋藤，裕美；隅藏，康一
Citation	年次学術大会講演要旨集，30：406-411
Issue Date	2015-10-10
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/13305
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

医薬品の開発過程の実証的考察：疾患領域・技術に着目して

○齋藤裕美（千葉大学/NISTEP）、隅蔵康一（政策研究大学院大学/NISTEP）

1. はじめに

科学はイノベーションの源泉である。科学的発見が、画期的な技術につながり、社会厚生 of 改善に寄与するものと考えられる。科学的発見は基礎研究から生み出されるとの考えに立ち、我々は基礎研究が社会・経済にあたえるインパクトを定量的・定性的に研究してきた（隅蔵・齋藤，2014）。特に我々は企業が基礎研究にアクセスする手段として、大学・公的研究機関との何らかの連携、すなわち産学官連携に焦点をあてた分析を展開してきた。サイエンス型産業の最たるものである製薬産業を対象に、Saito and Sumikura（2010）では、日本の製薬企業のデータを用いて、大学・公的研究機関との特許の共同出願を、企業が大学・公的研究機関から基礎研究のナレッジを吸収したことを示す指標として用いて、それがどの程度、製薬企業のパフォーマンスに影響をもたらすか分析した。この結果、大学・公的研究機関からの基礎研究の吸収は、特許出願効率性など、技術的パフォーマンスには正の影響を与えても、新薬創出といった本来の出口にはつながっていないことが示唆された。

しかしながら、我々が大学・公的研究機関と企業をつなぐ指標として用いた特許の共同出願は、いわば産学官連携の成功の結果である。産学官連携をしたからといって、必ずしもそれが論文や特許などの成果に結びつかないこともある。しかしながら、失敗は成功の母、というように、必ずしも直接の成果にはならずとも、大学・公的研究機関と連携することを通じて知識やノウハウを得られることも考えられる。

そこで我々は、大学・公的研究機関と企業が連携すること自体に着目して、“産学共同研究”を取り上げ、この経験の蓄積が企業のパフォーマンスにどのような影響をもたらすか検証した（齋藤・隅蔵，2013a, 2013b）。結果は、ほぼ同じであり、やはり特許出願効率性といった技術的パフォーマンスには正の影響をあたえたものの、新薬創出数には影響はなかった。

これらのことから産学官連携は、研究開発の出口である新薬の創出にはあまりつながっていないのではないかと推察された。そうだとすれば、産学官連携の効果は技術的パフォーマンスにつながったあと、どの段階まで波及するのだろうか？

そこで我々は、この問題にアプローチするための予備的考察として、製薬企業の開発過程について改めて考察する。特にどの段階でパイプラインが途絶えるかをみるため、開発中止（Abandon）の状況に着目する。齋藤・隅蔵（2015）でも、日本の製薬企業が抱える現在進行中であるパイプラインの状況に加えて、過去に中止されたパイプラインの状況についても概観はしているが、ここではより詳細に、低分子医薬品・バイオ医薬品、疾患領域別、技術別の状況について考察する。

2. 先行研究

製薬企業の研究開発過程についてデータを用いて考察したものとしては、長部・治部の一連の研究がある（長部・治部，2013a, b, 2014）。長部・治部は、研究支援機関が支援する研究分野・テーマを取捨選択したり、政策を決定したりする場合のエビデンスを提供すべく、新しい指標に基づき医薬品産業の現状俯瞰・将来予測に取り組んだ¹。その一環として、製薬企業が有する研究開発パイプラインの分析を行っ

¹ 2015 年、日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development ; AMED）が設立された。これは予算面も含め、これまで各省庁が管轄していた研究支援体制を一元化し、医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進・成果の円滑な実用化及び環境の整備を支援する機関である。AMED の重要な役割の一つが、支援する研究分野・テーマの取捨選択である。このさいには意思決定に必要な何らかのエビデンスが求められるものと考えられる。こうした状況に鑑み、長部・治部らの研究は、過去の研究開発能力や産業競争力のみならず、今後の動向を把握するため

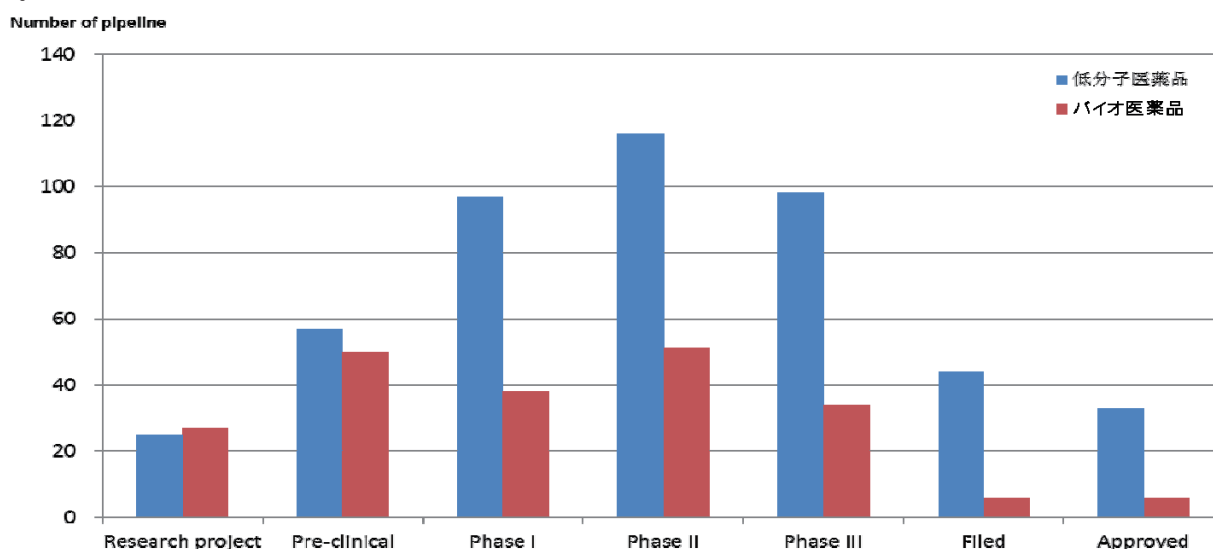
ている。パイプラインとは研究開発の段階にある医療用医薬品候補化合物であり、新薬の候補となる物質のことである。長部・治部（2013a）では、伝統的な技術に基づく低分子医薬品や、最近増えているバイオ医薬品ごとに、各国のパイプラインの開発状況を比較することを通じて、各国の研究開発能力の把握を試みている。長部・治部（2013b）では、バイオ医薬品に着目し、技術別の市販数やパイプラインの開発状況を国際比較している。長部・治部（2014）は疾病領域別に医薬品の開発状況を分析している。

ただし、長部・治部（2013a, 2013b, 2014）は、主に現在進行中の、すなわち「生きている」パイプラインに着目した分析である。それに対して、我々の本来的な目的は、どの段階でパイプラインが「死ぬ」か、である。そこで我々は日本の医薬品産業におけるパイプラインの Abandon（中止、廃棄）に着目し、特に医薬品の特性によって中止の段階が異なるのかをデータを用いて考察する。

3. データと考察

本稿では長部・治部（2013a, b）と同様に、Evaluate 社のデータベース Evaluate Pharma を用いる。これは企業が公表しているデータを集めて構築されており、全世界の製薬企業やバイオテクノロジー企業を対象に、財務情報やパイプライン情報が掲載されている。ここではパイプライン単位の情報を用いて分析する。以下では 2014 年 3 月 7 日の時点のデータに基づいて分析を行っている。

齋藤・隅蔵（2015）では、現状でどの段階にパイプラインが存在しているか、および開発中止がどの段階で起こっているのかについて、同じデータを用いて考察した。ここでは低分子医薬品およびバイオ医薬品に分けて改めて概観しよう。まずは現在、日本で開発中のパイプラインの分布を示す。ここでは開発の途中にある段階として Research Project の段階から承認段階（Approved）になるまでをとらえる。

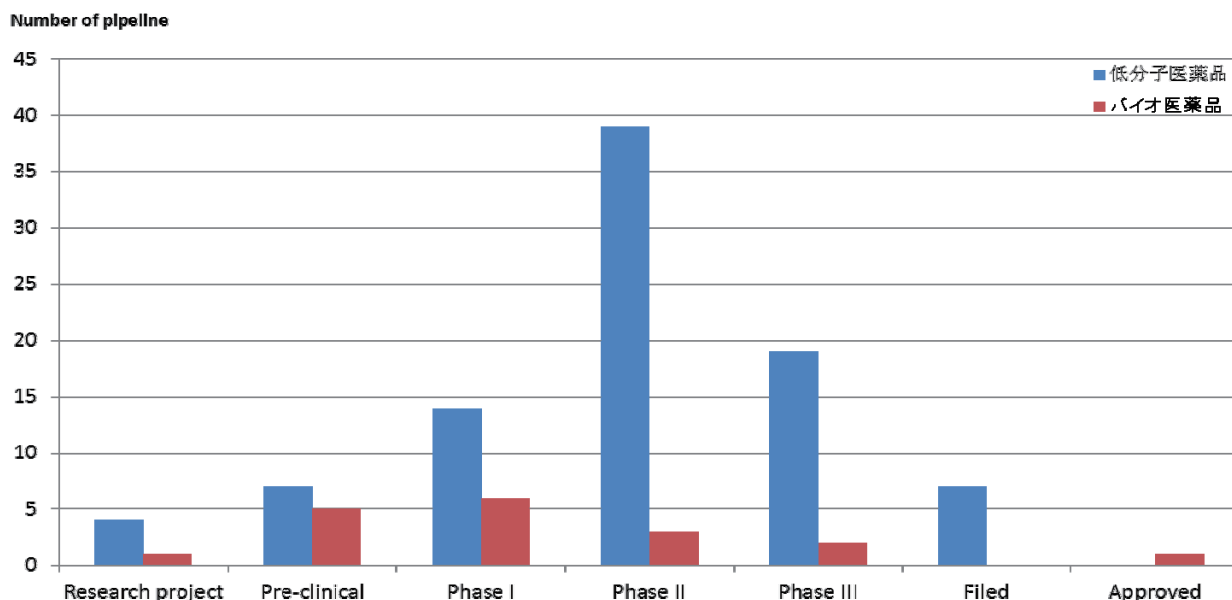


出典； Evaluate Pharma より作成

図1 日本における医薬品開発の現状（低分子医薬品・バイオ医薬品）

図1は1時点における各研究開発段階を示しているのであって、各パイプラインが研究開発段階を移行する様子を示しているわけではない点に注意されたい。低分子医薬品のパイプラインはPhase IIが最も多く、それを頂点にほぼ単峰型に分布している。Phase IIまでは徐々に数が増えていて、Phase IIを超えると減少している。この背景には研究開発の段階が進むにつれ、パイプラインが減少することが考えられるが（長部・治部, 2013a）、バイオ医薬品については必ずしも当てはまらない。バイオ医薬品はPhase IIに加えてpre-clinical(非臨床)も同様にパイプラインが多く、その前後は少ない。低分子医薬品のよう、どの段階からパイプラインが減少しているのか、明示的な分布の特徴が見えない。そこで、Abandonの状況を概観してみよう。

の指標の開発を意図している。

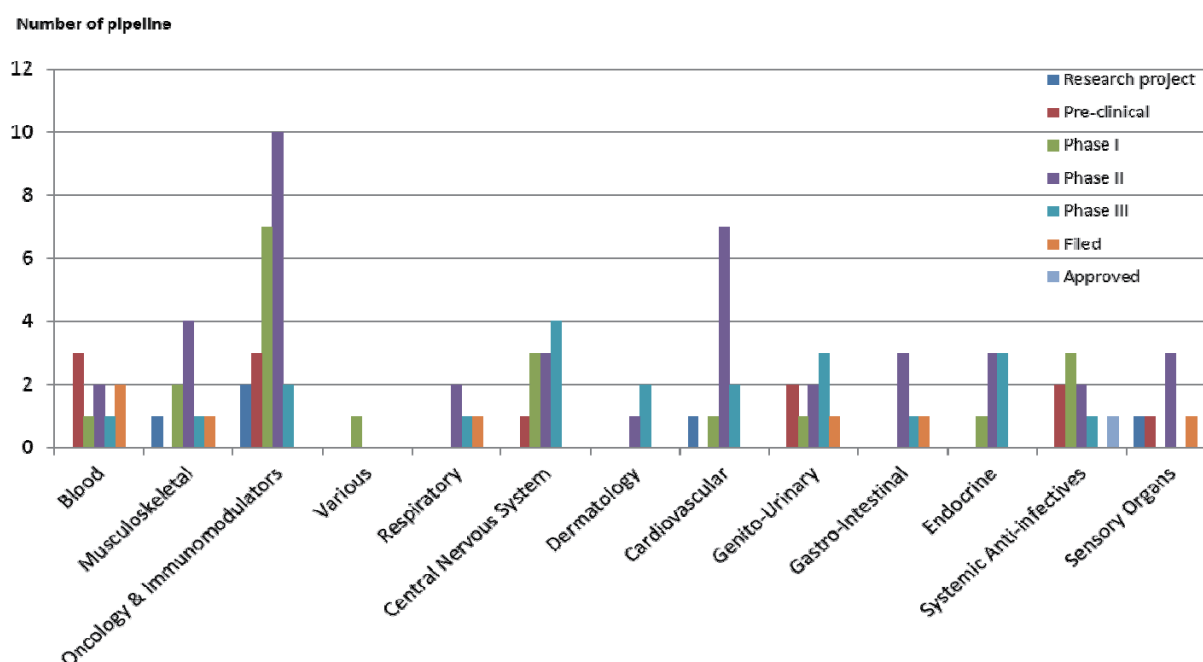


出典； Evaluate Pharma より作成

図2 医薬品開発が中止される段階（低分子医薬品・バイオ医薬品）

図2はどの段階で医薬品開発が中止されたかを示している。低分子医薬品はPhase IIでAbandonされることが圧倒的に多い。続いてPhase III、Iと続く。先ほどと同様Phase IIを頂点とした単峰型の分布である。それに対してバイオ医薬品については、Phase Iが最も多く、pre-clinical, Phase IIと続く。バイオ医薬品については数自体が少ないため、単純に比較できないが、低分子医薬品より早い段階で中止するかどうかの判断を行っていることがわかる。国際製薬団体連合会 (IFPMA)・日本製薬工業協会 (製薬協) (2012)によると、バイオ医薬品と低分子医薬品の違いについて、「バイオ医薬品は、低分子医薬品の製造に用いられる単純な化学合成工程に比べて、変化に敏感な生物を用いた製造工程で作られています。したがって、最終産物は、製造工程における様々な因子の影響を受けます。バイオ医薬品は大きくて特性解析が難しい複雑な分子から成っているので、製造工程でのわずかな変化によって最終産物が変わってしまうことも起こり得ます。また、非常に複雑な製造工程であることから、製品の安全性及び有効性を常に維持するため、高い精度を持って、製造品質管理基準 (GMP)、そして定められた規格へ適合することが求められています。化学合成の低分子医薬品では約 50 種類の工程内管理試験が行われているのに対して、バイオ医薬品では約 250 種類の工程内管理試験が行われています。」と述べられている。経済産業省製造産業局資料 (2014)によると、「医薬品の分野では、世界的に低分子化合物から、遺伝子組換え技術等を用いたバイオ医薬へ大きくシフトしつつある状況である」が、「我が国の製薬企業は、バイオ医薬品開発に要する膨大なコスト負担への対応に苦慮」している。バイオ医薬品は、製造工程の複雑さや管理試験の必要性から、一般に低分子医薬品よりも生産コストが高く、臨床試験用いる医薬品候補物質を製造するのにもコストがかかるため、開発中止の判断が低分子医薬品よりも早い段階でなされやすいものと考えられる。

次に、疾病領域別に開発中止される段階を考察しよう。図3は疾病領域別に、どの段階で研究開発が中止されているかを示している。Oncology & Immunomodulators (腫瘍および免疫刺激)、Musculoskeletal (筋骨格)、Respiratory (呼吸器官)、Cardiovascular (心臓血管)、Gastro-Intestinal (胃腸器)、Sensory Organs (感覚器) などではPhase IIにおける中止が多いことがわかる。しかしながら、それ以外の部分はそれぞれ異なり、疾病領域によって中止される段階がかなり異なることがわかる。



出典； Evaluate Pharma より作成

図3 疾病領域別 医薬品開発が中止される段階

しかしながら、中止されるパイプライン数が全体として多いわけではなく、それを中止された段階別にみるとさらに少なくなるため、傾向をつかみづらい。そこで開発段階を問わず、中止されたパイプライン数の疾病分野別集計と、それが開発中のパイプラインあるいは市販されたパイプラインに占める割合を概観しよう。

表1 疾患領域別 開発中のパイプラインに対する開発中止されたパイプラインの割合

疾患領域	開発中のパイプライン数(市販除く)(a)	市販された数(b)	開発中のパイプライン数(市販含む)(a)+(b)	廃棄されたパイプライン数(c)	(c)/(a)(%)	(c)/(b)(%)	(c)/[(a)+(b)](%)
Blood	22	154	176	9	41%	5.8%	5.1%
Musculoskeletal	35	290	325	9	26%	3.1%	2.8%
Oncology & Immunomodulators	237	219	456	24	10%	11.0%	5.3%
Various	24	82	106	1	4%	1.2%	0.9%
Respiratory	33	309	342	4	12%	1.3%	1.2%
Central Nervous System	79	355	434	11	14%	3.1%	2.5%
Dermatology	25	183	208	3	12%	1.6%	1.4%
Cardiovascular	45	407	452	11	24%	2.7%	2.4%
Genito-Urinary	24	159	183	9	38%	5.7%	4.9%
Gastro-Intestinal	41	462	503	5	12%	1.1%	1.0%
Endocrine	24	134	158	7	29%	5.2%	4.4%
Systemic Anti-infectives	68	352	420	9	13%	2.6%	2.1%
Sensory Organs	25	204	229	6	24%	2.9%	2.6%

出典； Evaluate Pharma より作成

中止されたパイプライン数が最も多いのはOncology & Immunomodulatorsであるが、これは開発中のパイプライン数（市販を除く）で最も多い。開発に着手しているパイプラインが多いほど、中止される確率も増えると考えられるため、ここでは開発中のパイプライン数（市販を除く）(a)、すでに市販された数(b)、およびそれらの合計(a)+(b)、それぞれに対する中止されたパイプライン数(c)の割合を検討しよう。無論、ここでは1時点における各研究開発段階におけるパイプライン数を示しているのであって、各パイプラインが市販に至った、あるいは中止に至った様子を示しているわけではない。よってこれらの割合は、各パイプラインが中止される確率とは異なる点には注意されたいが、パイプラインは一定の確率で各段階を通過する（長部・治部, 2013a）という点を踏まえれば、疾病領域別の平均的な

中止の割合ととらえることはできよう。そのうえで結果を概観していこう。

まず、すでに市販されたものを除く、開発中のパイプラインに対する中止されたパイプラインの割合 $(c)/(a)$ をみると Blood（血液）がもっとも中止される割合が高く（41%）、続いて Genito-Urinary（尿生殖器）が続く（38%）。これに対して Oncology & Immunomodulators は10%であった。Various（その他）を除けば、Oncology & Immunomodulators のこの割合はむしろ一番低い。すなわち Oncology & Immunomodulators は積極的に開発されていることから、中止される数も多いのであって、中止の割合は低いといえる。

次に、すでに市販されている医薬品の数に対する中止されたパイプラインの割合 $(c)/(b)$ をみてみよう。市販にまで至ったと言うことは、開発の途中で死なずに「生き残った」ということでもある。その意味で疾病領域別に研究開発を生き残った数に対する Abandon のパイプライン数の割合を見ていることになる。最も割合が高かったのは、Oncology & Immunomodulators で11%であった。先ほどの開発中のパイプライン数に対する割合の結果と相反する結果であるようにも思えるが、単に Oncology & Immunomodulators の分野では過去に比べて近年になってきわめて多くの医薬品開発が行われるようになったことの顕れかも知れない。市販された医薬品は、これまでの蓄積であることから、現時点で開発中のパイプライン数に比べて多くなるため、以前から医薬品開発が盛んに行われてきた疾患領域ほど、市販された医薬品の数も大きくなる。また疾患領域によっては医薬品ではなく、主に外科手術などで対応してきた領域もあり、技術の変化で医薬品による対応へと変化してきたことが市販数に影響しているのかもしれない。これについては、本来、疾患領域ごとの研究開発費のデータなどと併せて解釈しなければならない問題であり、今後の課題とする。さらに開発中のパイプライン数と市販された数を合わせて、それに対する中止されたパイプライン数の割合もみたが $((c)/\{(a)+(b)\})$ 、Blood, Oncology & Immunomodulators, Genito-Urinary がほぼ5%程度で上位を占めていた。

続いて、技術に着目して、上と同様に、開発中のパイプラインに対する開発中止されたパイプラインの割合をみてみよう（表2）。圧倒的に Small molecule chemistry（低分子化学）に関する中止のケースが多く（87件）、他の技術とは比較する事が難しいが、冒頭で説明したように、伝統的な技術に基づくものとして長く低分子医薬品が主流を占めており、現行でもバイオ医薬品よりは開発中のパイプラインも多いことがこの結果の背景にあるのかもしれない。また Phase II での中止が圧倒的に多いことから、図2の低分子医薬品の結果の多くは、この Small molecule chemistry に依存しているものと考えられる。

Small molecule chemistry 以外の技術の開発中止のケースが少ないので、比較は難しいが、先と同様に開発中止されたパイプライン数の技術別集計と、それが開発中のパイプラインあるいは市販されたパイプラインに占める割合を示そう（表2）。図2に示された件数と比較すると、ここでの Small molecule chemistry はほぼすべて図2の低分子医薬品に該当し、表2のそれ以外のものはほぼすべて図2のバイオ医薬品に該当するものと考えられる。

表2 技術別 開発中のパイプラインに対する開発中止されたパイプラインの割合

	開発中のパイプライン数(市販除く)(a)	市販された数(b)	開発中のパイプライン数(市販含む)(a)+(b)	廃棄されたパイプライン数(c)	$(c)/(a)$ (%)	$(c)/(b)$ (%)	$(c)/\{(a)+(b)\}$ (%)
Small molecule chemistry	430	2,879	3309	87	20%	3.0%	2.6%
Other biotechnology product	6	18	24	1	17%	5.6%	4.2%
In vivo diagnostics	9	37	46	0	0%	0.0%	0.0%
Cell therapy	23	5	28	2	9%	40.0%	7.1%
Plant extract	5	107	112	0	0%	0.0%	0.0%
Miscellaneous	1	26	27	0	0%	0.0%	0.0%
Chiral chemistry	2	49	51	0	0%	0.0%	0.0%
Protein extract	9	61	70	2	22%	3.3%	2.9%
DNA & RNA therapeutics	11	0	11	0	0%	—	0.0%
Monoclonal antibody	69	14	83	7	10%	50.0%	8.4%
Recombinant product	35	57	92	8	23%	14.0%	8.7%
Gene therapy	11	0	11	0	0%	—	0.0%
Bioengineered vaccine	55	30	85	0	0%	0.0%	0.0%
Vaccine	14	25	39	1	7%	4.0%	2.6%

出典； Evaluate Pharma より作成

Small molecule chemistry では、開発中のパイプライン数(a)がすでに市販された数(b)の 15%程度であるのとは比べて、Other biotechnology product、In vivo diagnostics、recombinant product、Vaccine では(b)に対する(a)の割合が高くなっており、Cell Therapy、DNA & RNA Therapeutics、Monoclonal antibody、Gene Therapy、Bioengineered Vaccine については(b)よりも(a)の数のほうが大きくなっている。これらは近年に開発が開始されたあるいは加速されたものであることがわかる。中止されたパイプライン(c)の市販された数(b)に対する割合を見てみると、Cell Therapy で 40%、Monoclonal antibody で 50%、Recombinant product で 14%と、Small molecular chemistry の 3%と比べても高い値が示されている。前 3 者においては(b)が小さいため単純の比較はできないものの、バイオ医薬品について上で述べたのと同様、これらについては開発コストが膨大であるため、開発が途中で中止されやすいことが反映されている可能性がある。

4. 結語

本稿は日本で行われている医薬品の研究開発を対象に、どの段階でパイプラインが途絶えるのかを分析した。疾病領域別や技術別にみることで、開発中止のタイミングや数に違いがあることがわかった。さらに研究を深めるためには、疾病構造の変化に伴う疾病領域における医薬品のニーズの変化、それに伴う研究開発される技術の変化といったものを時系列的に追わなければならないということも課題として残された。

本稿は産学官連携が製薬企業のパフォーマンスにどのように影響するのかを明らかにするにあたっての予備的考察である。本稿では明示的に産学官連携とパイプラインが途絶える段階を結びつけて分析しなかったが、この点は今後の研究で明らかにしたい。また今回、日本の医薬品産業におけるパイプラインの開発中止の状況に着目したが、同様の分析を各国にも広げて分析したい。

謝辞

本研究に当たっては、治部眞理氏にデータについてのご助言をいただいた。また本研究は科研費・基盤研究 B (15H03377) より支援を受けている。さらに齋藤は科研費・若手研究 A (25705008) より支援を受けている。深甚なる感謝の意を表したい。

<参考文献>

- 長部 喜幸・治部 眞里(2013a)「日本版 NIH 創設に向けた新しい指標の開発 (1) 新しい指標に基づいた医薬品産業の現状俯瞰・将来予測」情報管理 56(7), 448-458.
- 長部 喜幸・治部 眞里(2013b)「日本版 NIH 創設に向けた新しい指標の開発 (2) テクノロジー別にみた医薬品開発の現状俯瞰・将来予測」情報管理 56(9), 611-621.
- 長部 喜幸・治部 眞里(2014)「AMED (日本版 NIH) 創設に向けた新しい指標の開発 (6) 疾病別にみた医薬品開発の現状俯瞰・将来予測」情報管理 57(5), 323-333.
- 経済産業省製造産業局資料 (2014)『我が国における創薬ベンチャーの発展に向けて』
<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryoku/fundtask/dai1/siryoku5.pdf> (2015/08/29 アクセス可能)
- 国際製薬団体連合会 (IFPMA)・日本製薬工業協会 (製薬協) (2012)『バイオ医薬品：医療の新しい時代を切り開く』
http://www.jpma.or.jp/medicine/bio/pdf/bio_01.pdf (2015/08/29 アクセス可能)
- 齋藤裕美・隅蔵康一(2015)「日本の製薬企業における開発過程；実証的考察」日本機械学会 2015 年度年次大会講演論文集，公刊予定
- 齋藤裕美・隅蔵康一(2013a)「産学共同研究における相手先の多様性と企業パフォーマンス～医薬品産業を対象に」第 10 回日本知財学会年次学術研究発表会予稿集
- 齋藤裕美・隅蔵康一(2013b)「産学共同研究と企業パフォーマンスの実証研究～医薬品産業を対象に」日本機械学会 2013 年度年次大会講演論文集，5 p.
- 隅蔵康一・齋藤裕美 (2014)「アカデミック・ナレッジはイノベーションに貢献しているか？～ライフサイエンスに基づく製薬・バイオのイノベーション創出に向けて」日本知財学会知財学ゼミナール編集委員会編『知的財産イノベーション研究の展望』，白桃書房，8 章，pp. 209-235，2014 年 11 月
- Saito, H. and K. Sumikura (2010) An Empirical Analysis on Absorptive Capacity Based on Linkage with Academia,”『International Journal of Innovation Management』，Vol.14, No.3, pp.491-509, 2010.