

国際医薬品情報

2013年1月28日 〈通巻第978号〉

薬業時事 [960] 「製薬協コード・オブ・プラクティス」の導入とその背景2

新春号 新時代の創薬イノベーション—日本の創薬力強化に向けた産・官・学の役割と課題3
——求められる創薬のシステムイノベーション——
＜内閣官房医療イノベーション推進室 室長＞ 松本洋一郎
＜財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団会長＞ 竹中 登一
＜独立行政法人 科学技術振興機構 理事長＞ 中村 道治

新春提言—イノベーションの創出と産学官の役割16
＜京都大学 教授(大学院医学研究科・薬剤疫学)、理事補(研究担当)＞ 川上 浩司

特別インタビュー—総選挙後の医療・社会保障政策を読む21
——参院選までは「安全運転」——
＜日本福祉大学教授・副学長＞ 二木 立

業界動向—国内6候補品がPhⅢにひしめくSGLT2阻害剤28
卸 生き残りへの課題—医療用医薬品卸にとって薬価差益とは何か(8)31
——消費税がやってくる その1——
＜日本医薬品流通ビジネスサイバー研究会 主幹＞ 川口 秀祐

新連載 診療報酬改定と市場環境変化—2012年改定は2025年に向けての出発点36
＜中小企業診断士＞ 平田 雄一郎

12年度第2四半期調剤薬局決算総論—調剤薬局各社の収益動向38
——上期の業績悪化は一時的なものなのか、構造的なものか——

第2四半期調剤薬局決算分析—インファーマシズ 医療モール開発費用が高み経常減益41
日 本 調 剤 急速な拡大戦略の歪が現れた42
ク オ ー ル 出店遅れ、人件費増で大幅減益43
メディカルシステムネットワーク 調剤、ネットワーク事業が伸長44

新刊書を読む—Key Performance Indicators (KPI)—The 75 measures every manager needs to know—45
企業情報

武田薬品工業 URL社の後発品事業を譲渡/第一三共 自己免疫疾患バイオ医薬で米社と契約/
エーザイ ①抗悪性腫瘍剤の販売権を米社に譲渡②コンパニオン診断薬で共同開発契約/
大日本住友製薬 Rasシグナル標的の新規抗がん剤で契約46
協和発酵キリン ①宇部工場の新製剤工場が竣工②連結子会社米ヘマテックの事業を譲渡/
塩野義製薬 米でドリバックス結晶特許侵害訴訟提起/キッセイ薬品工業 グルファストと他剤の併用療法申請47
塩野義製薬 低リン血症治療剤ホスリボンの承認取得/鳥居薬品 ①スギ花粉症の舌下免疫療法剤を申請
②米社から導入の高リン血症治療薬を申請/味の素製薬 輸液・透析事業を新設の合弁会社へ移管/
中外製薬 抗悪性腫瘍剤FF284をデビオ社に導出48
ファイザー 過活動膀胱治療剤トビエースの承認取得/
ブリストル・マイヤーズ 新規経口抗凝固剤エリキュースの承認取得/
バイエル薬品 レゴラフェニブでGISTの適応申請/サノフィ アレルギー性疾患治療薬ディレグラの承認取得49
グローバルイノベーション—国際人になるためのInsight Track50
——第九話 近いうちに一定量のか定性的か——
＜東京大学 薬友会会長＞ 小林 利彦

World Wide View

行政関連情報51
＜北米＞米国 ①新たな迅速承認手続き創設のための公聴会②昆虫ウイルスを使ったインフル・ワクチンを承認
③著名医師ら「サンシャイン法」の早期実施を要望/＜欧州＞EU クロス・ボーダー医療法、一般名処方促進法/
ドイツ オーファン・ドラッグの医療技術評価も厳格化か/＜その他＞中国 解熱鎮痛剤等400品目、15~20%薬価
引き下げ/インド 高価な抗がん剤への強制実施権の発動の動き強まる
企業関連ニュース56
ヴァーテックス FDAから最初の「画期的治療薬」指定を取得/アムジェン シンガポールに2億ドル投入し新工場
建設/ロシュ 中国で武田子会社に骨転移治療薬の販売権利付与
マーケティング関連情報58
①アフィマックスと武田薬品が貧血治療薬の販売を促進②EU 5カ国 Zelborafが悪性黒色腫の第1選択として浸透：
米調査会社③GPhA JAMAの後発品使用調査にコメントを発表
米国および欧州連合における新薬承認審査状況 (2012年12月1日~12月31日)60

レセプトデータでみる潜在市場 vol.9—高尿酸血症・痛風治療薬62

マーケティングシェア—シリーズ第99弾(2011年)第8回65
中枢神経系用薬(その2) 催眠薬誘引、抗パーキンソン剤

兜町便り—日米とも企業業績が回復、投機資金流入で株高続く68
——医薬品株は予想PERが20倍を越す水準に上昇——

現金卸情報<第951回>—医薬品現金卸市況<1月-2>流通量の多い製品②69
行政トピックス/セミナー便り/余論—新規5件について医療上の必要性を判断：未承認薬・適応外薬検討会議 12月26日
/2012年度補正予算案を閣議決定：政府 1月15日/医学関連COI問題協議会を設置：
日本医師会 1月9日/エバデールのスイッチOTC薬化、セルフチェックシ
ート修正で了承：日本医師会 1月9日/創薬先進国日本の発展に貢献——東京医薬
品工業協会：野木森雅都会長——/インフルエンザ感染症治療薬3剤の効果は同等
——川崎医科大学：中野貴司教授——70

イノベーションの創出と産学官の役割

京都大学 教授 (大学院医学研究科・薬剤疫学)、理事補 (研究担当) 川上 浩司

2年前、2011年の新春に本誌(11年1月10日<通巻第929号>)にて書かせていただいた拙文を読み返してみると、研究開発費の動向、当時の主力医薬品の特許切れのいわゆる2010年問題、FDAの動向としてレギュラトリーサイエンスの重点領域、ワクチン行政、国内中堅製薬企業の海外進出のすすめ、産学連携、疾病構造の変化と先制医療のコンセプトの提案などといったトピックに触れている。その頃と現在の状況と比較してみるとどうだろう。この2年で、多くの日本の製薬企業は、今まで通りやっていたはずという焦りのようなものを感じ始めているように思う。政府はというと、今までの民主党政権では、過去と比べて結果的には医薬品産業に対する政府の動向にはあまり大枠の変化がなかったように感じる。しかし、大学側は、産学連携や医薬品開発に関連する取組みが増加し、意識の高まりは明らかに向上しているようである。本稿では、このような各極の動向や役割を、イノベーションへの期待という観点から記す。

1. 製薬企業の役割

周知のように、疾病構造の変化、慢性疾患に対する大型医薬品の特許切れなどにより、製薬企業はこれまで通りの経営戦略では到底大きな飛躍は望めない。いま必要なことを、創薬研究、開発、事業の3つの点から考えてみたい。

まず、創薬研究に関しては、明らかに研究機能のアウトソーシング化は重要である。製剤技術の

ような部分は、いかんせん大学薬学部や医学部においても専門家は少ないので、企業内に専門家を有しておくことは必要である。しかし創薬研究における基礎的な探索部分や医学的な薬理メカニズムにかかる部分の研究においては、企業において研究者を抱えて推進するよりも、マネジメント機能のみを残して、あとは大学と組んで実施する方が効率がよいと考える。大学には当然のことながら数多くの学生がおり、特に大学院においては博士号を取得するために馬車馬のように働く多くの優秀な若者たちがいる。しかも学生は会社とは違い常に人が入れ替わり、年齢や役職を重ねることなくマンパワーを確保できる。給与もない、というか逆に学費を払っていただいている。企業としては、研究機能を丸抱えして、研究者が年齢とともに給与も上がっていきアイデアや体力も枯渇していくことは否めないリスクよりも、理解がある大学と大きな創薬産学連携を行い、様々な探索的な取組みにも投資をするほうが成功確率は高いのではないだろうか。

しかし、当然、今まで企業に対して貢献してきた基礎研究者の雇用をどうするのか、という大きな問題も生じる。ここでもその知識や経験を創薬研究に役立てるため、前述のような大学との産学連携のなかで、研究者(特任教員)ポストのうちの数分の1は企業側から出すなどの工夫もあるだろう。また、それ以上に気をつけなければならないのは、企業の研究機能のアウトソーシング化により、研究者の採用が減り、大学院生の就職先

が減少するということである。基礎医学系、薬学系の大学院生の就職先として製薬企業は重要な役割を担っているが、ただでさえ就職難の現状に対して、これは由々しき事態となる。そこで、製薬企業も、雇用の方針を転換することも考えねばならなくなるであろう。すなわち、基礎研究のみならず、後述するデータベース研究、アウトカム研究、費用対効果、患者中心型研究、先制医療などの部署の強化が製薬企業にもたらす価値をより重視するということである。今までと同じことをやっていくだけでは絶対に製薬産業の大きなパラダイムシフトを生き残ることはできない。

次に、医薬品開発、また事業開発で今後ますます重要になっていくのは、データベースの構築、各種データをつなげて解析する手法やいわゆるビッグデータの取扱いなどに習熟して、企業の経営や開発投資、薬価交渉、適正使用、潜在需要の掘り起しに役立てることである。自社における販路にかかる各種の数値化できる情報、マーケットの情報、医療機関における診療録の情報、調剤薬局における処方せんあるいは調剤の状況のデータ、医科や薬科にかかる情報を統合した保険支払にかかるレセプト情報（これは言うまでもなく医療そのものが日本独自の制度に基づいているので、輸入に頼らない整備が必要である）などを解析し読み解くことは、リアルワールドで起きていることを正確に理解し、今後役に立てていくための最大の武器の1つとなる。後述するが、医療そのものの方向性においても、90年代から発展したエビデンスに基づいた医療（EBM）の限界が指摘されるようになり、00年代からは費用対効果の問題（業界用語ではヘルステクノロジーアセスメント）、さらに昨今は診断や治療において患者個人個人をどのように峻別するかという問題が出現している。この個人個人の峻別にかかる部分、いわゆるPatient-Centered（患者中心）の医療やオーダーメイド医療を実現するためには、オミックスを中心

とした基礎医学と、薬剤疫学や臨床疫学とをつなげることが何よりも重要であり、今後の人類の健康向上に資するような潜在ニーズの掘り起し、新たなビジネスチャンスとなろう。

また、開発環境においては、フェーズIを中心とした早期探索的段階の臨床試験を日本国内のインフラとして強化、維持することも重要と考える。薬事承認を複数の国において少しでも早く取得するための国際共同治験の取組みは必要不可欠のことと思うが、各極総和でのサンプルサイズの割り振りから、各国あたりの症例数は少なくともよいことになる。これは無論グローバル企業にとっては有利なことであるが、日本から臨床試験に参加する被験者数を下げることになり、臨床試験実施施設から見ると、今後臨床試験の実施経験が低下していくことは避けられず、日本全体としての臨床試験にかかるインフラ基盤が弱体化することも懸念される。インフラ基盤が弱体化すると、ルーチンで行うような後期相の検証的臨床試験には対応できても、早期探索的段階の臨床試験では、予期せぬ有害事象への対応、試験プロトコル策定における専門的なインプット、臨床薬理などの経験の蓄積はできず、高度な臨床試験に対応できなくなってしまう。特に難病を対象とした医薬品や、先端的なバイオリジクスの開発においては専門病院や大学病院での臨床試験は不可避であるので、事業性の観点から海外のやりやすいところで開発を進めるという観点のみならず、日本の臨床試験インフラ基盤の観点も頭にとどめておいていただければと思う。

また、よく言われていることと思うが、企業のライセンスの意思決定は、きわめて遅い。目利きも少ない。このままでは、ALK阻害薬としてファイザーが上市したCrizotinibのように、良いものが海外に流出という目を覆うような例は今後も続くであろう。筆者自身も、08年末に満を持して発明出願したキナーゼ阻害薬ではない新しいコンセ

プトの分子標的抗がん剤であるハイブリッドペプチドが、各製薬企業のライセンス担当者から特許の成立は困難という意見や、医薬品にするのは困難という意見をいただき難渋していたが、11本の英文原著論文を発出するうちに、つい最近になって米国特許庁から特許成立の内定をいただき、また、大学内の臨床科との連携も開始することとなった。それらがきっかけとなっているのかは定かではないが、過去に断わられたと記憶している製薬企業から共同研究をしたい由の連絡をいただくという経験をしている。新薬における医薬品産業は特許ビジネスであるにもかかわらず、me too drugに固執してイノベーションへの挑戦にかかる迅速な投資、意思決定を行わないのは、特許期間の減少にも直結することになり、科学技術や知の集積を大きく損なうことになる。

今後10年で、低価格が訴求点である後発品の業界にも大きな変革が来るものと思う。医薬品のラインアップを広く持つ製薬企業がエスタブリッシュト事業を開始、拡充するようになると、市場における後発品シェアも大きく変わるであろう。新薬企業にとっては、このような流れの中、新規性の高い創薬へのチャレンジ、先制医療のコンセプトによる疾患領域の掘り起しなど様々なことが不可欠となる。昨今、日本企業においても経営陣の代替わり、若返りが進んでいるようである。澁刺とした心意気、取組みを期待したい。

2. 政府の動向

2012年12月の衆議院総選挙で与党であった民主党は大敗し、自民党政権が誕生した。民主党時代には、医療イノベーション推進室が設置され、各種の取組みが発表された。しかしながら、自民党政権時に独立行政法人科学技術振興機構・研究開発戦略センターで議論され、我々が提案した「シーズからニーズではなくニーズからシーズという方針への転換」とそれに基づく健康研究推進会議の

設置に至るコンセプトは忘れ去られ、旧態依然としたシーズからニーズ型、トランスレーショナル研究偏重型の各種方策や掛け声ばかりであったと言わざるを得ない。この3年間、よい施策はほとんどなかった。

臨床試験における各種振興策は、この3年間も引き続き行われた。希少疾病や難病に対する医薬品開発については臨床試験の実施が遅れており、様々な課題が残されている。さらに、昨今、国際共同治験が推進され、世界同時の医薬品開発と薬事申請がなされるようになってきている。ところが、前述のように、世界全体での実施症例数を考えればよいために、日本における実施症例数は小規模でも可能となることで、臨床試験の全体での症例数が過去に比べて低下傾向にあるといわれている。このような環境下では、日本発のイノベティブな新薬の臨床試験を実施する体制もなかなか整えることができない。「シーズからニーズではなくニーズからシーズという方針への転換」というコンセプト、疫学や先制医療への理解とともに、このような臨床試験の環境整備も政府主導で行っていかねばならない。

また、昨年、厚生労働省には医療経済評価室が設置され、疫学や医療経済に基づいて薬価を勘案する、医薬品業界の方々の定義では狭義のヘルステクノロジーアセスメント (HTA) が始まるようとしている。この流れは、医療費の高騰にあえぐ欧州で10年ほど前に活発となったものであるが、米国においてもオバマ政権のもとで費用対効果の考え方は推進、振興している。もう避けては通れないと考えた方がよい。日本の医療保険制度をどのように改革して医療制度を維持するかという大きな課題は、また別の機会に論説しようと思うが、HTAが1つの方策であることは疑うべくもない。この点をよく理解して対応を考えるべきであろう。

さて、失われた3年間の後に誕生した自民党政権であるが、安倍首相は第1次内閣の折に医薬品

産業、ライフサイエンスを1丁目1番地と位置付けていたほど、医薬品好きとして知られている。医療を成長産業と捉えるには様々な定義の見直しや方向転換が必要ではあるが、全体像をよく勉強し、21世紀の産業としての支援をいただきたいところである。

3. 大学の動向

—昨年には早期探索的臨床研究拠点、昨年には、臨床研究中核病院拠点（北海道大学、千葉大学、名古屋大学、京都大学、九州大学）が厚生労働省により選定され、アカデミアにおける臨床研究、医薬品開発にかかるインフラの整備もようやく進みつつある。

京都大学では、創薬研究においてはメディカルイノベーションセンターが設置され、アステラス製薬との取組みに続き、武田薬品工業、大日本住友製薬、田辺三菱製薬が大学にプロジェクト講座をおき、特任教員として研究者を産学から出し合っ
て新たな新薬の探索、スクリーニング評価等を腰を据えて実施している。医療機器においては、経済産業省の支援によって先端医療機器開発・臨床研究センターが竣工し、各医療機器企業との共同取組みや地方自治体（京都市の産学官連携部門）が入居、とくにキャノン社とはキャノン—京都大学（CK）プロジェクトを数年来実施して医工連携、医療機器開発を実施しているところで、本センターの2フロア分に数十人の社員を配置してアカデミア内での開発を実施している。その他、設置13年となる、アカデミア臨床研究支援組織（ARO）である探索医療センターは昨今複数の医師主導治験から企業によるPMDAへの薬事申請に使用するデータを提供した実績、経験を積み、また、EBM研究センターは企業の市販後臨床試験を複数推進している。13年には、京大病院において、臨床試験に関する部署である探索医療センター、EBM研究センター、治験薬管理室の機能

を統合強化し、臨床研究総合センター（仮称）が設置される予定である。臨床研究にかかる各種の人材養成については、京都大学医学研究科には、00年に文部科学省から日本で最初の公衆衛生系の専門職大学院（School of Public Health : SPH）として設置を認可された社会健康医学系専攻が存在し、社会医学の様々な領域の教育や研究が力強く推進されている。欧米における医学部と公衆衛生学部との連携においても臨床研究の人材養成にかかる連携が進行しているところであるが、京都大学SPHでも、医師、薬剤師などの医療職を対象として、臨床疫学、薬剤疫学などの教育と研究を軸とした臨床研究の人材養成が体系的に行われている。社会医学を担う京都大学SPHの取組みと、臨床研究中核病院事業への貢献とシナジーも今後期待されるところである。

他の基幹大学においても、このような臨床研究の整備は重点的にされるようになった。

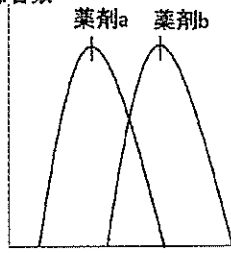
東京大学が中心となって昨今設立された国立大学病院臨床試験推進協議会では、横断的な情報の集約などがなされるとのことである。大学としても、様々な創薬研究、臨床試験、アウトカム研究や疫学研究の可能性についてをアピールし、外資系製薬企業との連携も誘致していかねばならないであろう。

4. EBM個別化の限界と、個人に適切な医療を届けるための臨床研究

医療の進展の過程において、ある治療法がどの患者のどのような状況で有用なのかを観察研究によって評価し、そこで得られた仮説をもとに当該治療法を介入とした新規の臨床研究計画を策定し、ランダム化比較試験（Randomized Control Trial : RCT）を実施する。それらの集積によりエビデンスレベルの高い結論が得られるわけである。このような流れの中では、診療情報を臨床研究に使用することができるような仕組みの整備、レセプト情報や薬剤調剤情報、DPCデータなどのデー

図

患者数



効果

の臨床疫学や薬剤疫学のみならず多くの周辺領域の振興も必要である。

なお、気を付けなければならないのは、昨今指摘されるEBMの限界である。そもそもエビデンスとは患者個人個人ではなく、個人を集積した集団を対象として、さまざまな解析を行うものである。しかしながら、たとえば、図のように既存薬剤aに比べて新規の薬剤bが比較臨床試験の結果統計学的に有意に有効であることを証明し、薬事承認され、診療ガイドラインにおいて推奨の記載がなされたとしても、その比較はあくまでも集団（この例では中央値同士）に対して行われるものであり、既存薬剤aに対しての反応が新規の薬剤bに対する反応に比べて良好な患者層も少なからず存在する可能性がある（有効性の逆転）。

ということは、臨床医にとっては、自分が診療すべき目の前にいる患者は診療ガイドラインでの推奨通りに投薬することが本当に正しいのか悩ましいことになる。今後は、診療の前に患者に対して適切な治療法をするために、オミックスなどの技術をもとにして患者を峻別するような臨床研究もますます必要となる。

関連する例はというと、New England Journal of Medicineの12年10月25日号で、964例の大腸がんあるいは直腸がん患者においてphosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) の触媒サブユニットをコードするPIK3CA遺伝子の変異がアジュバント使用でのアスピリンの効果に影響するという分子疫学研究が報告された (Liao, X et al.: New Engl J Med, 367: 1596-1606, 2012)。

データベースを活用して、観察研究を推進するための基盤整備、臨床試験の各種薬事規制への理解

PIK3CA遺伝子に変異のある大腸がん患者に診断後アスピリンが投与されている場合、大腸がん特異的死亡が82%も減少したのである。PIK3CA遺伝子に変異のない場合には、アスピリン投与は生存に影響を与えなかった。この研究において、PIK3CA遺伝子をバイオマーカーとして使用することで、アスピリン投与の大腸がんの治療上の便益を予測できることになる。この作用機序としては、大腸がんにおけるPIK3CA遺伝子の変異はPTGS2 (cyclooxygenase-2) を活性化することで大腸がん細胞のアポトーシス死を抑制しているために、アスピリン投与がその抑制解除に働くことによると考えられている。

ステージⅢの大腸がんの術後療法においては、分子標的薬を含むあらゆる抗がん剤においても、臨床試験でこの10年あまり予後延長を示すことができなかった。09年に大腸がんの診断後のアスピリンの投与で29%の大腸がん関連死を減少させ、サブ解析においてはPTGS2を高発現する腫瘍において特に顕著に減少効果があるという報告 (Chan, AT et al.: JAMA, 302: 649-658, 2009) があった後、英国における5つの臨床試験からのメタアナリシスにおいて、アスピリンが心血管イベントを抑制する効果があるという報告の中で、大腸がん患者においては74%の転移リスク減少があるという知見もあり (Rothwell, PM et al.: Lancet, 379: 1591-1601, 2012)、昨今アスピリンの効果に対する関心が高まっていたところである。

本論文はまだ症例数も少なく萌芽的な解析となっていることは否めないが、PIK3CA遺伝子の変異は初発大腸がんの6分の1以上にみられるため、分子疫学の進歩が疾患治療のためのバイオマーカーの同定に寄与していくことで、非常に古く安価である医薬品であるアスピリンが、21世紀の標的治療として脚光を浴びるという新しい可能性を示唆しているのである。