

レギュラトリーサイエンスに関する企業の取組み

佐藤 弘之^{1, 2)}

要約：日本の製薬企業は355社あるが、年間約7兆円の医薬品生産額の8割近くを上位30社で占める典型的な上位集中型の産業構造となっている。日本の医薬品市場の近年の成長率は世界平均に比べて低く、この15年間で世界の医薬品市場における日本のシェアは半減している。そのため、日本の製薬企業は海外への進出を積極的に押し進めている。新薬の研究開発には9~17年という長い期間を要し、その成功確率は約3万分の1と非常に低い。新薬開発の成功確率を上げ、効率的な開発を進めることが製薬企業の大きな課題となっている。2000年以降、医薬品開発の主流はバイオテクノロジーを駆使した抗体医薬、核酸医薬、分子標的薬などになってきており、今後も個別化医療、遺伝子治療、再生医療などの新たな科学技術の発展とともに医薬品開発の方向性は変化していかざるを得ない。このような新たな科学技術を用いた医薬品の研究開発を進めることは従来のような各製薬企業単独での閉鎖的イノベーションでは難しく、産学または産と産による多くのオープンイノベーションが展開されている。このような産学連携を進めるにあたっての留意点を挙げ、さらに製薬企業から規制当局およびアカデミアへ望むことなどについて述べる。

1. 日本の製薬産業の現状

日本の製薬企業数は355社で、そのうち内資系企業が311社、外資系企業が44社であり、全製薬企業の従業員数を合計すると約16万8千人である(1)。年間の医薬品生産額の総計は約6兆9千億円で、うち医療用医薬品は6兆2千億円と医薬品生産額全体のほぼ9割を占めている(2)。医薬品輸出額は3500億円、輸入額は2兆2千億円であり(3)、大幅な輸入超過を示して

いるため日本の製薬産業の国際競争力が弱いように見えるが、この医薬品の輸入超過という現象は国内製薬企業が海外での製造を拡大させているために引き起こされたものである。医薬品輸出入額は単に税関の出入りで見た数字であるため、これだけで日本の製薬産業の国際競争力について語ることはできない。日本製薬工業協会(以下、「製薬協」)会員会社の海外での医薬品売上高は3兆5千億円(2013年度)であり、日本の製薬企業が海外で販売している医薬品の売上高は、輸入している医薬品の金額をはるかに上回っている。

日本の製薬産業の規模を国内の他の産業と比較してみる。SONYの連結従業員数は14万900人(2014年3月末現在)、連結売上高は7兆8千億円(2013年度)であり、従業員数では医薬品企業の合計の方がやや多いが、年間の売上高はややSONYの方が多い。また、トヨタ自動車と比較してみると、従業員数(連結)で医薬品企業の合計のほぼ倍の33万9千人(2014年3月末現在)、連結売上高は3倍以上の25兆7千億円(2013年度)である。このように、長年日本の経済を牽引してきた電機業界や自動車業界に比べると規模の上では製薬産業はかなり小さい。しかし後でも述べるように売り上げ高に占める研究開発費の比率は他産業に比べてかなり高く、典型的な知識集約型の産業であると言える。

図1に医薬品売上高の上位5社、10社、30社、50社および100社の製薬企業全体の売上高に占める割合を示す。上位5社で全体の36.1%を占め、10社で5割を超え、30社で76.7%、50社で86.5%を占めており、典型的な上位集中型の産業構造を示している。また、図2は国内における外資系企業の売上高の比率であり、年によって多少のばらつきはあるものの、おおよそ

キーワード：レギュラトリーサイエンス、医薬品研究開発、医薬品産業、オープンイノベーション、産学連携

¹⁾ 日本製薬工業協会 薬事委員会 (〒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ディング7階)

²⁾ 塩野義製薬株式会社 薬事部 (〒150-0002 東京都渋谷区渋谷2丁目17番5号)

E-mail: hiroyuki.satou@shionogi.co.jp 原稿受領日：2015年7月27日、依頼原稿

Title: Corporate efforts related to regulatory science Author: Hiroyuki Sato

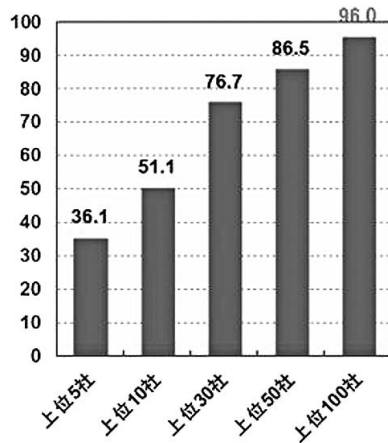


図1 製薬企業の上位集中度
医薬品・医療機器産業実態調査（厚労省）。

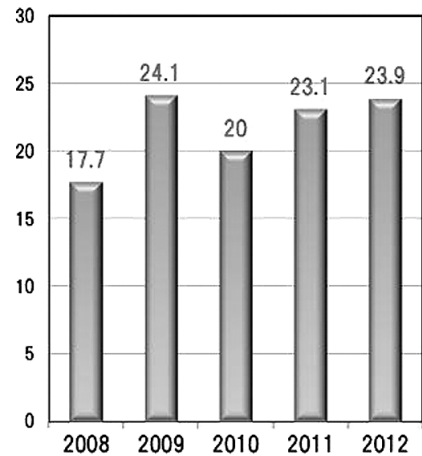


図2 外資系企業の売上比率
医薬品・医療機器産業実態調査（厚労省）。

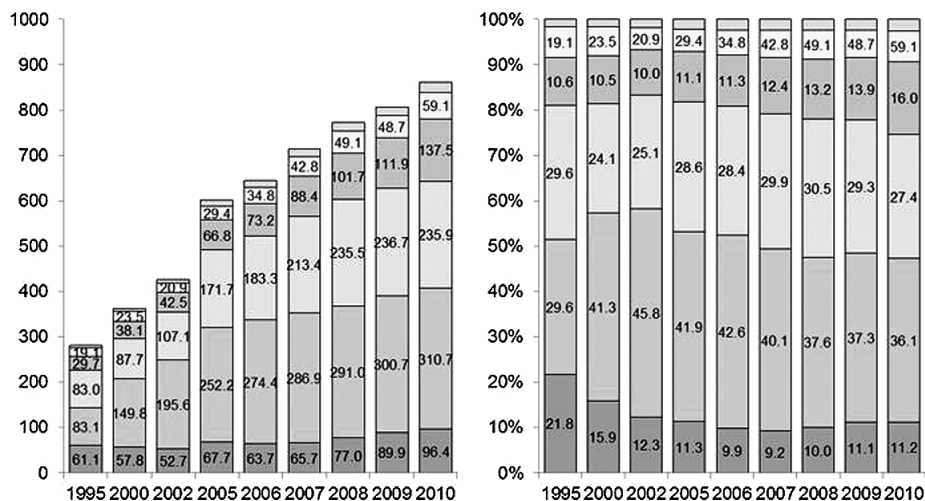


図3 世界の医薬品市場の推移

出所：© 2011 IMS Health. IMS World Review（無断複製・転載禁止）。出典：政策研リサーチペーパー（2011年10月）。

1/4 近くを占めている。

図3は1995年から2010年までの15年間の世界の医薬品市場の推移をみたものである。この間に世界の医薬品市場は3.1倍に成長したが、日本市場の成長は1.6倍に留まり、その結果として世界の医薬品市場における日本のシェアは21.8%から11.2%へと半減している。世界の他の地域を見ると、米国は2000年から2007年は40%を超えていたがその後は減少傾向にあり、2010年は36.1%である。また欧州はほぼ横ばいの状態で2010年は27.4%である。大きくシェアを伸ばしているのはアジア・アフリカ・オセアニアであり、1995年の10.6%から2010年には16.0%となっている。特に中国市場の成長の影響が大と思われる。日本の製薬企業は、医療費抑制策や人口減少等の影響で今後の国内市場の拡大があまり期待できないため、海外に展

開せざるを得ない状況となっている。

2014年の世界の製薬企業の売上高第1位のノバルティス社の全世界での売上高は約580億ドルで(4)、1ドル=120円で換算すると6兆9千6百億円となり、日本の製薬企業の年間医薬品総生産額とほぼ同じ金額をノバルティス1社で販売していることになる。残念ながら世界の売上高トップ10の中には日本企業はなく、日本のトップの武田薬品の売上金額は1兆7千8百億円であり、ノバルティス社の約1/4である。外資系のいわゆるメガファーマは1990年頃から次々と合併や買収を繰り返して巨大化してきた。日本の企業も第一三共、アステラス製薬のように近年になって合併が進んできてはいるが、規模ではまだ外資系企業の比ではない。

2. 日本の製薬企業の研究開発の状況

図4は2008年度の国内の各種製造業の業種別にみた売上高に占める研究開発費の比率である。製造業平均では3.6%で、製薬産業よりはるかに売上高の大きい自動車産業も3.6%であった。精密機器、電気機器は5%を超すが、医薬品産業は17.2%と群を抜いて高い研究開発費の比率を示している。このことは、製薬企業にとって研究開発およびその成果としての新薬の創製がいかに重要であるかということを示している。

新薬開発に要する時間とその成功確率について見てみる。製薬協の調査では新薬開発にかかる期間は、リード化合物の発見および最適化に2~3年、非臨床試験に3~5年、臨床試験に3~7年、承認申請から承認取得まですなわち審査期間に1年かかり、合計で9~16年の期間を要する。

その成功確率は、2006年から2010年にかけての調査では、リード化合物として発見された約67万3000の化合物のうち非臨床試験を終えて臨床試験に入るものは83化合物であり、この時点で約8000分の1の確率となっている。さらに臨床試験を終えて承認申請し承認を取得した化合物は22であり、当初の67万3000の化合物のうち承認を取得して晴れて新医薬品となった化合物の確率は30,591分の1と極めて低い結果となった。この期間の10年前、すなわち1996年から2000年にかけての調査では最終的な成功確率は12,076分の1であり、この10年の間に新薬開発の成功確率低下がさらに進んできていることが判明した。

このように新薬開発には非常に長い期間と多大なコストがかかり、その成功確率は極めて低い。新薬研究開発期間を短縮し、その成功確率を上げていくことが日本の製薬企業にとっての大きな課題となっている。

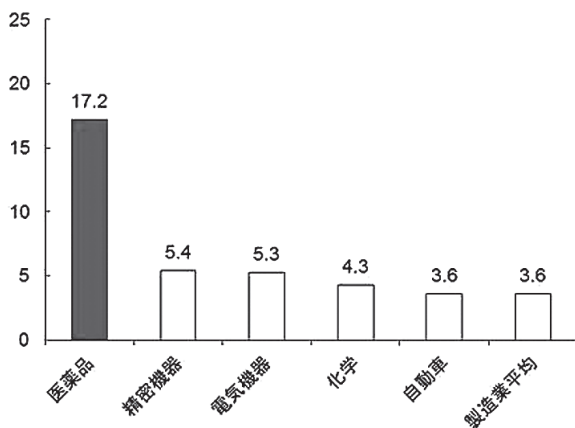


図4 製造業の業種別に見た売上高に対する研究開発費の比率
注：研究開発費を計上している上場製造業1,292社を対象。
出所：日経 NEEDS をもとに作成。出典：医薬品産業政策研究所。

3. 創薬技術と医薬品の進歩

20世紀初頭および半ば過ぎくらいまでは、天然物由来成分、あるいはその誘導体による医薬品やランダムスクリーニングを中心とした確率論的な医薬品開発が中心であったが、1960年代以降はβ受容体遮断薬やH₂受容体拮抗薬などの生体内の受容体の働きに着目した医薬品が開発されるようになった。さらに1980年代には生体内の酵素の働きに着目したACE阻害薬やHMG-CoA還元酵素阻害薬などが開発され、それらの中には年商が10億ドルを超える、いわゆるブロックバスターと呼ばれる医薬品も現れ莫大な利益を製薬企業にもたらし、その発展に大きく貢献した。

2000年以降の医薬品開発の主流はバイオテクノロジーを駆使した抗体医薬、核酸医薬、分子標的薬などとなってきている。抗体産生技術の革新により開発されたモノクローナル抗体などの抗体医薬は、抗悪性腫瘍薬、抗リウマチ薬などが開発されて多くの患者さんの治療に用いられている。核酸医薬は疾患遺伝子そのものを抑制するものから、疾患因子となるタンパク質を不活性化するものまで作用機序の幅が広く、多様なアプローチが可能で加齢黄斑変性症などの疾患領域で検討が行われている。ポストゲノム技術の発展により生み出された分子標的薬は特異性が高く、治療効果の向上と副作用の低減が期待され、その多くはがん領域で開発されている。2013年6月14日の内閣官房長官および関係8大臣の申合せによる「健康・医療戦略」にも、がん領域における研究開発の推進に係る戦略として、「抗体医薬・核酸医薬・遺伝子治療薬等の分子標的薬を始めとしたがん治療薬の研究開発」を進める旨の記述がなされている。

このように、昨今の生命科学や創薬技術の発展により、従来にない新たなコンセプトの医薬品や医療技術が誕生してきている。新薬が求められる疾患領域も高血圧、糖尿病、高脂血症などの非常に多くの患者が対象となる疾患から、個別化医療を代表とするアンメットメディカルニーズへとシフトしてきている。かつてのようなブロックバスターの出現はあまり期待できないため、製薬企業は新規臨床評価法やバイオマーカー等の開発を進めてより効率的な医薬品開発が可能となるよう努めるなど、従来の医薬品研究開発とは異なる方向性や戦略を模索している。

4. 製薬企業におけるレギュラトリーサイエンス

国内で初めてレギュラトリーサイエンスを提唱したのは、1981年、当時国立衛生研究所副所長をされていた

た内山充先生で、「科学技術の進歩を、真に人と社会に役立つ、最も望ましい姿に調整（レギュレート）するための、予測・評価・判断の科学」と定義された。その後、日本薬学会にレギュラトリーサイエンス部会の設立（2002年）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」）にレギュラトリーサイエンス推進部設置（2009年）、レギュラトリーサイエンス学会の発足（2011年）、財団法人日本公定書協会の一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団への改称（2011年）など、レギュラトリーサイエンスを巡る動きはますます活発になってきている。

新たな薬の着想から標的分子の同定、リード化合物の探索・最適化、非臨床試験、臨床試験、承認審査、そして市販後の調査等の医薬品のライフサイクルの全ての段階で、非常に多様なサイエンスや技術・知識を用いて予測・評価を行い、その結果をもとに人と社会にとって最も望ましい形となるような判断がされて次のステップへ進むというレギュラトリーサイエンスのプロセスが繰り返されている。

例えば複数のリード化合物のうち、どの化合物に的を絞って開発を進めるかを判断するために様々な科学の結果を根拠とするが、科学で得られた結果はあくまでも一つの事象であり、そのみで次のステップへ進めるための判断はできない。すべての面で他より優れた化合物があれば話は簡単だが、そのような化合物はほとんどなく、一長一短がある試験結果等から人と社会に真に役立つためには何を優先すべきかを判断する必要がある。科学を根拠としつつも、その他の様々な要素も含めて検討し、決定しなければならない。

承認審査においても PMDA や厚生労働省は臨床、非臨床、品質の各試験結果等からベネフィットとリスクとを勘案し、その品目の有効性・安全性を評価し、どのような効能・効果、用法・用量、あるいは使用上の注意とともに世の中に出すことが最も患者さんと医師

にとって有益であるのかを判断し、新医薬品として承認している。

5. レギュラトリーサイエンスを推進するための産学の連携

図5は、シーズの着想から市販後までの医薬品のライフサイクルを通して必要となる様々なサイエンスや技術を示している。革新的な医薬品の創出のためには新たなサイエンス・技術が常に必要となり、それらのサイエンスや技術のすべてを製薬企業が自身で担うことは困難であり、また効率的ではない。そこでそのような技術を持つアカデミアと製薬企業との連携がますます求められてきている。

このような産学連携の一環として、オープンイノベーションが活発に展開されている。従来は製薬企業が社内のみでアイデアを練り研究開発を進めて承認を取得し、その販売利益でさらに次の新製品、新技術の開発を行うというサイクルを繰り返す「閉鎖的イノベーション」が中心であったが、このような方法では市場の要求を満たすような革新的な新薬の創製が困難となってきた。そのため、製薬企業は新製品や新技術の開発に際して、知識や競争力のある技術を会社の枠組みを超えて広く活用する「オープンイノベーション」へと戦略の転換を図っている。

オープンイノベーションには「企業による公募型」「産官学の提携型」「企業間の連携」や「行政主導型」などの形態があり、各企業や大学、アカデミア、行政が様々なオープンイノベーションを展開している。

塩野義製薬(株)の事例を紹介すると、公募型のオープンイノベーションとして2007年度から毎年、感染症、疼痛、メタボリックシンドローム、アレルギー、中枢神経系の疾患に関する創薬シーズを国内の研究者から募集する「シオノギ創薬イノベーションコンペ（FINDS：Pharma-Innovation Discovery competition

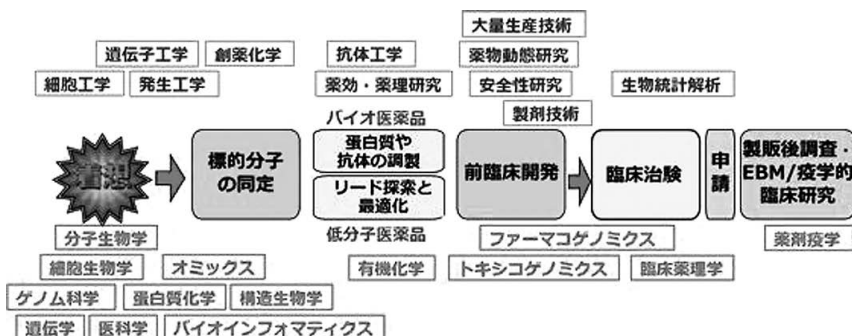


図5 医薬品の研究開発に関わるサイエンス・技術

出所：医薬産業政策研究所 産業レポート 製薬産業の将来像 2007年5月を一部改変。

Shionogi)」を実施している。最終目的は医薬品の創製だが、これを実施することで産学連携コーディネーターや社内での研究の目利きの育成も目指している。また、FINDSの海外版として「グローバル産学連携プログラム（SSP：SHIONOGI Science Program）」を英国で展開している。

提携型のオープンイノベーションとしては、京都大学と共同でシナプス・神経機能再生に基づく新規創薬ターゲットを見出し、画期的な新薬の創製を目指すSKプロジェクトを実施している。

他の製薬企業もそれぞれ公募型、提携型オープンイノベーションを積極的に展開しているが、このオープンイノベーションを成功に導くためには役割分担の明確化が必要である。アカデミアは疾患のメカニズム解明、原因となる分子の同定、生理学などの基礎研究を担い、企業は創薬シーズが発見された後のスクリーニングや合成展開を担当する。このようにお互いの得意分野を生かして連携をしていくことが重要である。

また産学連携を進めるに際して、アカデミアと企業側とがお互いに利益相反（COI）に対する配慮と透明性の確保について留意する必要がある。医療機関、学会、製薬企業のそれぞれがCOI指針を整備し、その指針に沿ったマネジメントを的確に実施しなければならない。せっかく得られた新たなサイエンスや技術による成果が、利益相反や透明性確保への配慮を怠ったために世の中に出ることができず、人と社会の役に立つことができなければ、これは大きな社会的損失と言わざるを得ない。

産学連携だけではなく、産と産の間での連携も進められている。アステラス製薬と第一三共とが2014年3月19日に両社で化合物ライブラリーを相互利用する提携契約を締結したと発表した。両社それぞれの対象疾患戦略に基づき構築された質的に異なる化合物ライブラリーへの相互アクセスを可能とし、より幅広いハイスループットスクリーニングを実施することにより、両社における革新的な新薬の創出を図るという試みだ。このような試みが他の製薬企業間やアカデミアと製薬企業との間でも行われるようになってきており、革新的な新薬を生み出すために多様な研究開発手法へのチャレンジが展開されている。

6. 製薬企業から規制当局へ望むこと

製薬企業から規制当局へ望むことの第一は、国際的なガイドラインのハーモナイズをさらに進めていただきたいということである。ICHで既に多くのガイドラインが制定されているが、欧米にあるガイドライン、

ガイダンスが日本ではまだ発出されていないという事例が多数ある。新たなICHのトピック検討も含め、国内でのガイドラインの整備をさらに促進していただきたい。同様に、疾患の診断や臨床評価に有用なサロゲートマーカーの開発・推奨も新薬開発の成功確率を上げ、より効率的な開発を進めていくために必要である。

また、PMDAの主催で2014年2月25日に「炎症性腸疾患の臨床評価に関するワークショップ」が開催されたが、産官学から多くの参加者があり活発な議論が行われた。既に第2回のワークショップも2015年2月4日に開催されている。今後他の疾患領域においてもこのような試みを推進していただくことにより、産官学のさらなる連携が進み、革新的な新薬の創製への弾みとなると考える。

医薬品の承認申請資料を作成するために実施する非臨床試験のうち、毒性試験と安全性薬理試験はGLPに基づいて実施しなければならない。薬効薬理試験と薬物動態試験は承認申請資料を作成する際に信頼性基準に基づく必要があるがGLP基準での実施は求められていない。しかし承認申請後にPMDAが実施する適合性書面調査において、薬効薬理試験、薬物動態試験についてもGLPに近い対応を求められることがあり、製薬企業にとってはその対応に大きなタスクをかけているのが現状である。この点についての見直しをお願いしたい。また審査において、治験に用いた併用薬（既存薬）についての薬理データを求められることがあるが、このデータの必要性も含めて是非再検討をお願いしたい。

7. 製薬企業からアカデミアへ望むこと

前述したように、オープンイノベーションなどの産学連携は進んできているが、より一層の連携を深めるために、製薬企業とアカデミアとの間で様々な意見交換をする機会を増やしていくことが必要だと考える。意見交換だけでなく、産学共同での教育・トレーニングや人材交流などもさらなる産学連携進展のために有効と思われる。企業がオープンイノベーションを実施するメリットのひとつとして、これに従事する企業の若手研究者の教育・トレーニングの場として非常に有用であることがあげられるが、このことはアカデミアにとっても同様ではないだろうか。

製薬企業から特に薬理学者に望むこととして、「ヒトへの外挿性の高い動物モデルの確立」があげられる。医薬品の研究開発費は開発の後期になるほど多額となっていくため、製薬企業にとっては臨床試験に入っ

てからの開発の失敗は費用の上でもリソースの面でもダメージが非常に大きい。また、せっかく被験者となっていた方々や試験に協力いただいた医療機関関係者の貢献も無に帰してしまうことになる。「ヒトへの外挿性の高い動物モデル」の確立によって臨床開発の成功確率を上げることは製薬企業だけでなく、日本の、いや世界の人と社会にとっても非常に有益である。

せっかく得られた成果を活用するために、試験の記録の保管や試験に使用した機器の管理等について、より一層の配慮をしていただくことも重要である。そのことにより、試験データの信頼性、再現性や透明性の確立が担保され、製薬企業がその試験データを新薬開発に利用しやすくなる。

8. 結論

医療の発展・進化により、求められる医薬品も変化を遂げてきている。その中で新薬研究開発の成功確率

を上げ、効率的に革新的な医薬品を創製するためには、製薬企業とアカデミアとの連携がますます欠かせなくなっている。試験の質や利益相反等に配慮しながら産学連携を深めていき、人と社会に役立つ新薬の開発をより早く進めていくことが重要である。

著者の利益相反：佐藤弘之（塩野義製薬株式会社）。

文 献

- 1) 厚生労働省 平成 24 年度医薬品・医療機器産業実態調査. <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001118100> (表番号 3：内資・外資別企業数, 表番号 13：医薬品関係従業者数)
- 2) 厚生労働省 平成 25 年(概要)薬事工業生産動態統計調査. http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001128414&requestSender=search (表番号 1：医薬品生産金額の推移)
- 3) 財務省貿易統計. <http://www.customs.go.jp/toukei/shinbun/happyou.htm> (2014 年分(1 月～12 月)：対世界商品別輸出, 対世界商品別輸入)
- 4) Novartis 社ホームページ. <http://www.novartis.com/downloads/investors/shareholders-information/japanese-investors/full-year-results/novartis-presentation-january-2015-jp.pdf>