

講演

# 医薬品アクセス向上における製薬産業の役割

エーザイ株式会社代表執行役

土屋 裕



講演では、エーザイ㈱代表執行役の土屋氏に、医薬品アクセス向上における製薬産業の役割と題してお話しいただいた。

研究開発部門出身で、海外でのR&D提携や医薬品事業などの経歴を持つ土屋氏は、製薬業界の立場から、日本をはじめ先進国、途上国・新興国における医薬品アクセスの様々な課題や、アクセス向上へ向けた取組みについて、グローバルな視点を交えながら解説された。特に今後の成長が期待される途上国・新興国市場における医薬品アクセスの向上・拡大については、日本の製薬業界の活動や自社の取組みなど、具体事例を示しながら紹介された。

■日時:平成27年7月7日(火)16:00~17:10 ■場所:東京ガーデンパレス「高千穂の間」

## 医薬品アクセスの現状

### ●日本のイノベーション力

製薬産業の使命は、アンメットメディカルニーズ（未充足の医療ニーズ）を満たして、世界の健康と医療に貢献することです。そのためには、新

薬をつくるイノベーションと、それを患者さんに届ける医薬品アクセスの2点を成し得てこそ、このミッションが達せられると考えています。

まずイノベーションについて、日本の製薬産業がグローバルに新薬を創出できる力はどのくらいあるのか、いくつかのデータでみていきます。

世界に進出した日本をオリジンとする新薬で、

5億ドル以上の売上がある薬の数は、1997年には61品目中5品目だったのですが、2012年には236品目中27品目。約10%強が日本から出てきていることが分かります。わずかな期間で、日本の製薬産業の創薬力がずいぶん高まってきていると思います。

また、世界の売上トップ100品目のオリジンの国、特許を有する企業の国籍をみると、突出して多い米国に次いで、スイス、日本、イギリス、ドイツが2位集団を分け合っている状況です。やはり日本のメーカーの創薬力は、結構頑張っていると思います。

これを、医薬品関連特許の出願数でみると、2012年のデータでは、やはりトップは米国で、全体の39%を米国企業が出しています。次が日本で8%、そしてドイツが6%です。これは先ほどの世界の創薬品目数や売上トップ100品目の比較とほぼ同じ状況となっています。

ただ、この特許出願数においては、注目しておきたい動きとして、すぐ後ろに韓国、中国が追い付きつつあるということがあります。医薬品になるまでのタイムラグを考慮すると、将来5年、10年先には、これらの国々が創薬カントリーとして名を連ねてもおかしくない状況にあります。

### ●アジア各国は世界上市から数年の遅れ

このように、イノベーションにおいては、日本の製薬企業も頑張ってきています。では、創出した医薬品を患者さんに届ける医薬品アクセスの状況をみてみます。

世界初上市から各国上市までの平均期間、つまり最初の国で上市されてから各国で上市されるまでにどれくらいタイムラグがあるかをみると、2010年のデータでは、米国、イギリスでも1年程度かかっていますが、欧州が約1年半～2年弱、日本は約4.7年のタイムラグがありました。他のアジアの国々も大体3年～4年、長いところで5年～6年と、欧米諸国に比べて上市まで時間がかかっており、アジア各国において、アクセスが遅れがちであることが分かります。

## 医薬品開発を世界で同時化

### ●申請時期でタイムラグを調整

では、我々は製薬産業として、日本、米国、欧州、アジア、その他の新興国・途上国において、医薬品アクセスを向上させるために何をすべきなのでしょう。今日は取組みの中から主に3つの点について話します。

1つは世界同時開発、もう1つは途上国・新興国における販売ネットワークの拡大、3つめは途上国・新興国における新たなビジネスモデルの状況についてです。

日本では、PMDAの審査が非常に迅速になり、審査ラグはほとんどないのですが、申請ラグ、開発ラグがあるといわれます。それに対して、企業側としては、同時開発・上市の努力をしなければならないと考えます。この世界同時開発について、エーザイの主要医薬品における取組みの経過を例に、承認時期の改善状況を比較してみます。

まず、「アリセプト」開発時は、1996年に米国で承認され、日本では、欧州やアジアより遅れ、初上市から2年後の1999年に承認されて上市しました。「パリエット」は逆に、日本で1997年の承認からスタートして、翌年にイギリスやドイツ、2年後に米国、その後アジアという順番でした。

次に、「ハラヴェン」という抗がん剤は、2010年に世界同時申請したところ、2010年に米国、2011年に欧州、日本の順で、それほど大きなタイムラグはなく承認されました。その後、ロシア、ブラジル、アジアの国々も含めて、承認国を拡大していきました。

最近のものでは、「レンビマ」という難治性甲状腺がんの治療薬を、2014年に、まず日本で優先して申請し、少し遅れて欧州と米国でも申請した結果、2015年に米国・日本・欧州でほぼ同時タイミングに許可が出て、現在販売しています。ただ、アジアや他の新興国については、まだ承認に至っていません。

つまり、世界同時開発を考えたとき、日米欧はある程度うまく調整することができるようになって



医薬品アクセス向上における取組みを紹介

たのですが、アジアや新興国などについては、仕組みの問題などもあり、まだそこまでできていないのが現状です。

### ●アジアで承認迅速化への取組み

アジア各国に関しては、先ほど紹介したように、数年ものドラッグラグがあります。その原因は、各国ごとに違う審査の仕組みや、ローカルのステディが要求されることなど、複数あります。日本の製薬協では、それをもう少し効率化、迅速化するため、アジア各国の製薬団体との連携に取り組み、2012年からアジア11か国12製薬団体を集めて、日本で「アジア製薬団体連携会議」(APAC)を開催しています。

この会議は、「革新的な医薬品を、アジアの人々に速やかに届ける」というミッションを掲げて、各国の代表者とともに、まずは規制・許認可をアジアでハーモナイズして迅速な承認にもっていくこと、そして創薬についても、各国の優れた研究者が連携してアジア発の創薬を実現させることの2点について検討し、進めています。会議には、日本の厚生労働省、PMDAはもちろん、アジア各国の審査当局も参加し、承認迅速化に向けて議論をしています。今年、厚生労働省が「国際薬事規制調和戦略」を発表し、さらにはPMDAがアジアの審査当局スタッフのトレーニングを行うような構想も出していますので、我々にとっては大変心強いところです。

## 販売ネットワークの拡大

### ●90年代からの海外進出・海外企業買収

次に、販売ネットワークの拡大として、海外進出の状況を見てみます。

まず、日本の製薬企業の売上高の海外比率は、2013年で製薬協の会員会社26社平均が約43%、トップ5社平均では約53%と、半分以上を海外で売り上げています。これは1990年代から、日本の製薬企業が少しずつ海外に進出してきた結果です。実際の海外市場への進出状況として、各国の製薬産業の拠点数をみても、米国への進出は1990年から多く、2000年以降は中国への進出が盛んです。イギリスへも、1990年代にEMEA(欧州医薬品審査庁、現EMA欧州医薬品庁)ができてから進出が一気に伸びました。

もうひとつ、日本の製薬企業は、開発拠点またはパイプラインの獲得とともに販売ネットワーク獲得などを目的に、海外メーカーの買収も進めてきています。一番分かりやすいのが、武田薬品によるナイcomed獲得の例です。武田薬品はこの買収により70か国の販売ネットワークを得ました。このような海外メーカーの買収は、いまも年2、3件くらい行われています。

### ●グローバル展開・新興国進出の状況

我々製薬産業のグローバル展開を地域別にみるとどのような状況なのかについて、米国系企業、欧州系企業と比較してみます。

日本企業の地域別売上高構成比は、ホームカンントリーである日本と、マスマーケットで割とシステムが単純な市場である米国の2国をメインにしており、国内が4割弱、米国が4割強です。販売が比較的難しいといわれる欧州、そしてアジア・中南米等の新興国のシェアは非常に低くなっています。新興国市場への進出状況は、米国やヨーロッパの企業に、まだ大きく差をつけられている状況です。

また、全体の売上高でも、世界市場約100兆円のうち、日本以外のマーケットで90兆円とみると、

日本の製薬会社が世界における医薬品の約10%を生み出しているわけですから、売上高でもその約10%、約9兆円を得てもおかしくない状況ですが、実際の日本企業の海外での売上高は約3.5兆円ですので、まだ販売ネットワークを、米国はもちろんですが、新興国をはじめとするより多くの国々に拡大していく必要があると思います。

実際に、今後の市場成長（2013年～2017年、IMS）をみても、先進国の米国やヨーロッパの伸びが1桁台であるのに対し、医薬品新興国市場（Pharmerging）の中国やブラジルなどは10%を超えるとされています。これからの市場成長の中心となる場所ですから、力を入れなければならないと思います。

### ●新薬へのアクセスレベルの比較

もうひとつ、市場を医薬品のアクセスレベルから比較します。2006年から2010年に開発された製品の2011年時点のアベイラビリティ、つまり、その国で使えるかどうかをみたデータ（IMS）では、世界140品目中、先進国の米国では91品目、日本61品目、ドイツ91品目、イギリス84品目が使える状況です。これが新興国のブラジルやロシア、インドでは40品目台、中国は14品目と、使えるのは全体の10%～30%程度。まだ新興国では、全体的に医薬品アクセスが制限されているといえます。

もちろん、製品ごとのアクセス状況にはばらつきがあり、例えば抗がん剤は、世界で22品目中、米国で使えるのが17品目、日本は10品目、ロシアは意外に多くて10品目、ブラジルは9品目、インド・中国は4品目です。我々は、このアクセスレベルを改善すべく、新興国市場に参入していくことが求められています。

## 新興国向けの新ビジネスモデル

### ●長期的な市場形成のスタンスで

この新興国市場へのアプローチで重要なのは、価格戦略と、新興国特有の疾患に対する治療薬の開発です。その一例として、エーザイの取組みを紹介します。

まず、新興国の医薬品アクセス向上のためには、先進国と異なるビジネスモデルが必要です。その中身として、新興国市場への進出は、ヘルスケアという社会的課題に対する比較的長期な投資と捉えるスタンスでいかないと難しいだろうと考えます。我々が新興国の健康・医療に貢献することによって、その国の労働人口が増え、中間所得者数が増え、国が豊かになって市場が形成されるまで、非常に長いスパンでみる必要があります。

この新興国の医薬品市場にアクセスするための課題を、米国・ハーバード大学のマイケル・ライシュ教授は4つの「A」で分類しています。Availability（入手の機会）、Affordability（購入しやすさ）、Adoption（服用の意向）、Architecture（医療サービスの供給体制）です。

メーカーの立場で考えると、Availabilityはその国で開発・製造・販売すること、Affordabilityは価格戦略、Adoptionは疾患啓発、Architectureはサプライ・チェーンとみることができます。我々は、こういう観点で新興国市場に取り組んでいくことになります。

### ●新価格戦略について

医薬品アクセスの課題に対する実際の取組みを、エーザイの例で、具体的にみていきます。まず、Affordability、価格戦略はまだ様々な意見のある課題ですが、我々はグローバルの価格ポリシーとして、基本的に各国の収入レベルに合った価格を設定し、それぞれの国でのAffordability、購入しやすさを達成しようとして取り組んでいます。

かつては、グローバルにおける価格戦略というと、並行輸入などいろいろな問題があるので、グローバルに一定のレンジを設定して、その範囲でどこまで許されるかという視点で価格を設定していたわけですが、いまは逆に、その国の収入レベルに合わせて製品を供給しようという考え方が出てきています。

さらにその国の中においても、各人の収入レベルに応じて差をつけるTiered Pricing、段階的価格設定を使っています。インドにおける「ハラヴェン」という抗がん剤の例では、「ハラヴェン」は4サイ

クル投与する注射剤ですが、収入レベルに応じて、全部自己負担の人もいれば、1サイクルは無料、2サイクルまで無料、3サイクルまで無料というような形で実質の価格を変える、自己負担のレベルを変えて提供するということを実施しています。

次に、Adoption。その国の患者さんに、我々の医薬品に対するアクセスを上げてもらうために取り組んでいるのが疾患啓発です。インドにおけるアルツハイマー型認知症治療に対する疾患啓発の取組みでは、医療従事者やNGO、退職者団体などと連携してスクリーニングキャンプを行い、認知症に対する教育を進めています。認知症早期発見のためのパンフレットを10の言語でつくって配る、心理学者による認知症診断テストの実施をサポートするなどの活動も行っています。

認知症はインドにおいてはあまり診断されていなかったのですが、早期診断をしやすくなるように、メモリークリニックの設立を支援しています。2013年には約60のクリニックがありましたが、現在は数百から1000以上のメモリークリニックができています。

### ●特有の疾患に対する治療薬の開発

もうひとつ、Availability。入手の機会については、途上国・新興国特有の疾患に対する治療薬を開発することも必要であると考えます。既に先進国では解決されてしまったような、顧みられない感染症（NTD）に対する治療薬は、まだ世界の多くの国々で求められています。

その一端として、エーザイはWHOと組んで、リンパ系フィラリア症（LF）の治療薬として、「ジェエチルカルバマジン」(DEC)錠を提供しています。これは、既にジェネリックになっている製品ですが、新たに製造工程の開発を行い、安定性試験も実施し、インドで製造許可を申請して、2013年8月に許可が下りました。いま中南米、東南アジア、東地中海、アフリカ、西太平洋などの地域の19か国へ、2億7700万錠（2015年3月現在）を供給しています。

DEC錠は無償で提供しているわけですが、それぞれの国において、短期的にはエーザイのブラン

ドイメージが上がることもありますが、長期的にはそれぞれの国の健康・医療に貢献することによって、将来、市場ができたときに返ってくると考えています。

途上国特有の疾患に対する治療薬の開発には、日本の医薬品業界としても取り組み、官民パートナーシップによるグローバルヘルス技術振興基金（GHIT）を設立しています。同基金では2013年から、感染症の治療薬を開発する研究資金への助成を行っています。このファンドができて以来、日系企業による熱帯感染症治療薬の開発プロジェクト数をみると、2012年に対して2013年は倍増している状況です。このような業界としての取組みも大変意義があると考えています。

## 医薬品アクセスの新たな課題

### ●費用対効果評価（HTA）の導入

医薬品アクセス向上に対する取組みにおいては、新たな課題もあります。1つは費用対効果評価、HTA（Health Technology Assessment、医療技術評価）の導入です。新薬の販売承認後の保険償還の可否、価格決定にどう使えるかというのがメインの議論になっています。

HTAは、社会が高齢化して社会保障費が上昇する中、薬剤費を抑える、または効率的に使うためには費用対効果の要素も入れるべきだという声が大きくなり、導入されるようになってきました。現在のところ欧州、特にイギリスで盛んに利用される以外に、韓国、台湾、オーストラリア、カナダ、ブラジル、メキシコでも使われていますし、日本でも来年春の試行的導入に向けて、現在中医協で議論されているところです。

我々業界が懸念するのは、HTAのプロセスが1つ追加されることによって、医薬品アクセスに遅れが出ることです。メーカーとしては、有効性、安全性以外に、新たに臨床試験で測るものが増えるため、遅れを最小にするためには、例えば第3相試験のデザインの段階から、審査当局とHTA当局と連携して共同アドバイスをもらうことによって効率化できないかとか、審査当局で一度に見る

ような仕組み、いわゆる「ワン・ストップ・ショップ」化ができないかなど、方法がいろいろ議論されていますが、現時点では、HTA導入による医薬品アクセスの遅れの回避は、特に新薬に関しては難しいだろうといわれています。

### ●海外では保険償還に影響も

実際にHTA、費用対効果評価が利用されるプロセスについて、既に導入されているイギリス、ドイツ、フランスの例を紹介します。

イギリスでは、NICE（英国国立医療技術評価機構）の費用対効果評価が、NHS（英国国民保健サービス）の新薬の償還の決定の材料、償還価格交渉の材料にもなっています。さらに、既存薬の再評価や医師の処方ガイダンスにも反映されるなどで利用されています。ドイツでは、まだ新薬の償還価格等には反映されておらず、価格について折り合いがつかないときに、調停のために使われるくらいです。フランスでも価格等については、メーカー側が革新的だと主張する製品についてのみ、このデータを活用するという形です。

最も費用対効果評価が使われているイギリスの医薬品アクセス状況について、イギリス国立がん研究所長のMike Richards教授が2010年に出した報告をみると、イギリスでの新薬の利用状況は、欧州に米国を入れた14か国中、抗がん剤は12位、多発性硬化症13位、リウマチ10位など、非常に浸透率が悪く、この原因はNICEの費用対効果評価による非推奨であると結論付けられています。実際に、2008年から2014年のNICEの評価結果をみても、特に抗がん剤では推奨が約40%、非推奨が約43%、条件付きで使用可能が数%で、使える抗がん剤が非常に制限されている状況です。医薬品全体でみた場合も、推奨は約50%、一部推奨を入れて約68%ですので、やはり費用対効果評価によりアクセスは結果的に阻害されているといえると思います。

実は、英国ではこの状況への対応として、抗がん剤治療についてはキャンサードラッグズファンド（COF）という基金を作っているのですが、ここに年間約300億円を投入していることを考える



土屋氏の説明に耳を傾ける城経済課長

と、政策としてちぐはぐな印象があります。

### ●保険償還までの期間への影響

HTA費用対効果評価導入について、もうひとつ影響が心配されるのが、販売承認から患者さんが使えるようになる保険償還までの期間への影響です。

日本では、ご存じのように、いまは承認から約60日で、何もなければ保険償還ができています。ところが、例えばHTAを導入した英国は、HTAの評価に238日かかりますから、保険償還まで含めると1年以上かかってしまうわけです。

もし日本でも、販売承認から薬価収載までの間に、新薬の薬価や償還の可否等にHTAを導入すると、やはり患者さんが使えるようになるまでの期間に遅れが出てくるのではないかとということで、業界としては、もっと議論が必要ではないかと考えているところです。

### ●HTAの評価指標の問題

HTA導入において、もうひとつ問題となっているのが、HTAの指標として、いま一番使われている質調整生存年、QALY（Quality-adjusted Life Year）という指標です。QALYは、QOL（Quality Of Life）を測り、それを改善するのにいくらかかるかという増分費用効果をみる指標ですが、基本的に痛みとか生活の不便の度合いで測るわけですから、疾患横断的に一律の指標で測りにくいという問題があります。

国内においては、そうした分析に使う基本的な疫学データが不足していることも指摘されています。何よりも、日本では非常にしっかりした薬価制度がありますので、それとどのようにうまく組み合わせていくかも考えなければなりません。

### ●新興国・途上国の強制実施権

医薬品アクセス向上への取組みにおける課題として、HTAが先進国における課題だとすれば、新興国・途上国の課題は特許の強制実施権です。強制実施権とは、第三者に特許技術の実施を認めることで、WHOの特許の保護に関する協定であるTRIPS協定で認められているものです。

最近の強制実施権の発動事例として、2012年、バイエル薬品の腎臓がん治療薬「ネクサバル」に対して、インドの特許庁が強制実施権を発動したのがあります。インドの特許法では、①公衆の適切な需要を満たしていない、②公衆が適正かつ手頃な価格で利用できない、③発明・特許がインド領域内で実施されていない、の3つの条件のうち1つでも該当することがあると、特許を強制的に、例えば自国の会社に使わせることを決められるのです。③については、インドで生産されていないことと考える人もいますし、解釈はいろいろありますが、少なくとも①と②で、価格や、どのくらい多くの患者さんがその薬を使っているかということが問題にされるわけです。

この、インドで初めて発動された強制実施権では、バイエルの「ネクサバル」を、ナトコ・ファーマというローカルのジェネリックカンパニーに、売上の6%のロイヤリティでつくる許可が与えられました。薬の価格は月に175ドル。それでもインドの人にとっては高い値段かもしれませんが、それまでは月に5600ドルだったので約30分の1です。ロイヤリティ、使用料が6%というのは、元の価格からみれば0.2%です。それで強制的にローカルのジェネリックメーカーにつくられ、売られてしまうということになるわけです。

強制実施権の発動というのは、我々のような知識集約型産業である製薬会社にとっては、我々が生み出すイノベーションを大きく阻害するもので

す。そして、新薬のイノベーションに対する適正な評価・対価は、一定期間独占的な特許の活用（販売）を可能とする特許制度による発明の保護が不可欠であると考えます。

しかし一方で、強制実施権の発動の根拠として、発明がその国の国民にベネフィットをもたらせているかどうか、先ほどの例でいえば、インドで「ネクサバル」を必要とする多くの患者さんがこの薬を使っているのか、というところが問われているわけです。我々メーカーは、新興国市場、特に所得レベルが低いところに入っていくときに、どういう価格ポリシーで展開するかというのは、大変重要な課題となっています。

## アクセス向上へ業界の試み

### ●価格に対する取組み

最近の製薬産業の医薬品アクセス向上に向けた試みという点で、少し他社の例を紹介します。

途上国において医薬品アクセスに取り組む会社を、ATM Index (Access To Medicine Index) という指標で評価したランキングを、オランダにある機関が発表しています。このATM Indexは、コミットメント・透明性・パフォーマンス・イノベーションの4つの戦略指標に基づく評価点により、例えばマネジメントが組織化されているか、新興国・途上国向けの医薬品開発について何かしているか、知財の活用について何らかの工夫をしているか、関連法規を順守しているかなど、7つの技術的側面について評価されます。

この調査は2年に1回行われており、ちなみにエーザイは、先述のような活動が評価され、2010年は16位、2012年は15位から、2014年は11位まで上がっています。

このトップに評価されているグラクソ・スミスクライン (GSK)、そして最近、画期的なC型肝炎の薬「ソバルディ」を出すなど注目を浴びているギリアド・サイエンシズの2社について、価格に対するポリシーをウェブサイト調べてみました。

ギリアド・サイエンシズは、「価格と患者アクセス」に関して、価格は、決してバリアになっては

いけない。しかし研究開発投資、新薬のもたらす臨床的価値、及び医療の革新性を反映したものであるべきである。そして、途上国での医薬品の価格については、1人当たりの国民総所得を基にした支払い能力と疾患重大性を考慮した段階的仕組みとする、としています。

例えば、「ソバルディ」の価格に関しては、所得と発症率によって各国を3つのレベルに分けて、さらに治療の必要性、医療のインフラ、それから政府のC型肝炎ウイルス治療拡大への取組みなどから、国ごとに決定するとしています。実際に「ソバルディ」は、米国では1錠10万円で発売されて騒がれたわけですが、それをインドでは100分の1の10ドルで売ると言っています。もちろん10ドルでもインドでは高いとは思いますが、その価格で提供することで、アクセスの面で他社との差別化を図っているわけです。

GSKは「価格へのアプローチ」として、価格は、医療制度の資源の最適化、追加価値のある医薬品へのアクセス向上、および更なるイノベーションを促進する追加価値に報いる、という3点を満たすことが前提であるとしています。また、世界中で自社の医薬品アクセスを広げるため、異なる体制、異なる購買力を有する顧客と連携するとも書いてあります。

具体的には、イノベーションに報いるとともに、支払い能力に応じてアクセスを可能とする価格設定を追求するとしており、例えばワクチンに関しては、国の経済レベルに応じて、先ほどエーザイの例として紹介したようなTiered Pricingを行い、また医薬品の販売においては、途上国では先進国の25%以下の価格で提供するというウェブで公表しています。

このように、途上国・新興国は、これからどんどん成長する市場であるとはいえ、所得レベルが異なる国々に出て行くに当たっては、いろいろ工夫することが必要だということになります。

## ●開発と途上国のアクセス向上を両立

製薬産業の特徴として、私は次の5Hが挙げられると思います。まず最新の科学技術が必要



土屋氏に質問する聴講者

ですから「High technology」、長期投資・開発コストが必要な一方、いつ失敗するか分からないという点で「High risk」、あらゆる側面で倫理性を要求されるという「High ethics」、国内、海外のレギュレーションによる規制を受ける「Highly regulated」、そして知財がベースで、特許・データ保護期間が重要な産業であるという点で「Highly protected」です。

こうした特徴を持つ製薬産業にとって、革新的な新薬を継続的に開発しつつ、世界中の患者さんの医療ニーズを満たすような医薬品アクセスの向上に取り組む、これらの両立をどう実現させるかは大きな課題です。

例えば、先述のギリアド・サイエンシズのような価格アプローチは、先進国の患者さんの立場として、自分たちは途上国の人のために高い値段で買わなければならないのかと批判する声もあり、それをどう受け止めるかという課題もあります。我々製薬産業は、このような課題にも取り組みながら事業の拡大を図っています。

ここにおいて、卸の皆さんと連携すべきところが非常に多いと思います。引き続きご指導、ご協力をお願いいたします。本日はご清聴をありがとうございました。