

## 講演 3

革新的新薬を創出し、  
届け続ける日本製薬工業協会  
会長

上野 裕明

令和5年11月9日（木）  
15：10～16：10

講演3では、日本製薬工業協会の上野会長に「革新的新薬を創出し、届け続ける」と題してお話しいただいた。

上野会長は、創薬を支える技術は低分子から新規モダリティにシフトし、多種かつ複雑な技術開発が必要であるとトレンドを説明。また、DXによる製薬ビジネスの変革に言及した。一方、薬価抑制策による日本市場の停滞で直面しているドラッグラグ・ロスの問題、日本の製薬企業の開発費頭打ちによる日本発の新薬減少などの現状を分析し、日本の創薬力強化とイノベーションの適切な評価が急務であるとした。さらに、今後ますます製薬企業と医薬品卸の連携が必要であると強調した。

## 製薬協の紹介

## ●研究開発型の団体

日本製薬工業協会（製薬協）の会長を務めている上野です。医薬品卸の皆さんには大変お世話になっています。近年、医薬品の出荷停止や限定出荷が多発し、卸の皆さんにはご迷惑をおかけしています。また、過酷な状況下、MSの皆さんの現場

への丁寧な説明や医薬品の供給を守ろうと努力されている姿に、改めて深く感謝申し上げます。

私ども製薬業界も増産体制、十分な在庫、品質の確保、迅速かつ正確な情報提供に一層取り組めますので、どうぞよろしく申し上げます。

さて、製薬協は医薬品の研究開発志向型企業の業界団体ですが、製薬関係でどういう団体があるかについて少しご紹介します。

国際的にはIFPMA（国際製薬団体連合会）があり、米欧の主な製薬企業や日本の製薬企業が参画しています。日本では、医薬産業を代表する団体として日本製薬団体連合会（日薬連）があり、我々もそこに所属しています。業態別に見ると、製薬協のほかにジェネリックを扱う日本ジェネリック製薬協会（GE薬協）、日本OTC医薬品協会があり、国内の地域別では関西医薬品協会（関薬協）、東京医薬品工業協会（東薬工）があります。海外では、先ほどのIFPMAの下に、米国の米国研究製薬工業協会（PhRMA）や欧州製薬団体連合会（EFPIA）があり、近年では国際的な課題に対する連携が非常に進んでいます。

### ●製薬協の役割と体制

製薬協は、国内で事業を行う研究開発志向型の製薬企業71社（現在）から成る団体です。1968年に設立されて以来、患者参加型の医療の実現をモットーとして、それにまつわる様々な政策提言活動の強化や国際化への対応、広報体制の強化に取り組んでいます。

現在、私が会長を務めています。7つの製薬企業のトップが副会長として名を連ね、私とともに活動を牽引しています。また、各種運営委員会に分かれて、それぞれの専門性を生かした委員会活動を行って、広く業界内外に発信しています。

### ●製薬産業の目指す姿

このような体制下、我々が目指しているのは、イノベーションをスピーディに起こして創薬に結びつけ、国民と国、社会に貢献することです。大きく2つに分けると、1つは「患者さんや国民への健康への貢献」、特にアンメット・メディカル・ニーズを目指す革新的新薬を創出し、人々の健康寿命の延伸に貢献することです。

もう1つは「産業としての経済への貢献」です。製薬産業は知識集約型産業で、資源のあまり多くない日本に適した産業であると自認しています。我々が生み出したイノベーションを海外に持っていけば外貨を獲得し、国に税金を納めることができます。高い担税力を持つのも製薬産業の特性で

あり、そういうことを通じて科学技術の伸展にもつなげたいと考えています。すなわち、基幹産業としての役割を果たすため、企業競争力の強化と国家戦略としての産業政策を掛け合わせることで、さらに我々のアクティビティを強化できると考えて、日々活動しています。

## 変わりゆく医薬品産業

### ●革新的新薬の医療への貢献

続いて、医薬品産業を取り巻く環境が、過去から現在、そして将来どのように変わっていくかについて概観したいと思います。これまで数々の医薬品、特に革新的な新薬が生み出され、医療、あるいは患者さん、国民の健康に大きく貢献してきたと自認しています。

例えば、各種のがんや関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、慢性C型肝炎、慢性B型肝炎、骨粗鬆症、HIV等です。従前は、こういった疾患の治療薬はない、あるいは患者さんの余命も限られているという中、そういった疾患を治療する医薬品が生まれ、患者さんの健康寿命の延伸が実現し、さらには根治に至るものも出てきました。

しかしながら、世の中にはまだ治療薬のない多くの疾患があります。更に重篤なものもあります。また、最近では患者数が少ない希少疾患が数多く存在することも再認識されています。そのため、製薬企業が目指しているものは、まだ治療薬が十分でないアンメット・ニーズの高いものの開発に次第にシフトしています。

### ●低分子から新規モダリティに

アンメット・ニーズの高い医薬品開発を可能にしていく大きな武器が、新しいイノベーションによって生み出されている新規モダリティです。

ご存じのように、従前は低分子医薬品、あるいは固形製剤が主流でした。化学合成技術が主で、評価方法も、人の疾患を模した動物モデルを使って効果を判定していました。

しかしながら、疾患のターゲットがどんどん多様化する中、従前は酵素や受容体といった単純な

タンパク質でしたが、その可能性が遺伝子にまで広がり、あるいは細胞そのものを治療できるようになるというように可能性が高まってきました。

その中で生まれてきたのが、抗体や改変抗体であったり、核酸医薬であったり、遺伝子治療、あるいは細胞医療で、いわゆる組織そのものを治療に使う方法です。

もう1つの大きな進展がデジタル技術です。物質的なものだけではなく、デジタルによる映像や画像の解析が治療にもつながることが最近わかってきて、そういったところまでモダリティが広がってきました。

### ●創薬スタイルの変化

そのような変化に伴い、創薬スタイルも大きく変わってきています。

以前の低分子創薬では、基礎研究から前臨床研究、臨床試験、あるいは製造という一連のバリューチェーンが、1つの製薬企業の中で完結できました。特に製造技術においては、化学合成技術を基に各製薬企業が自社の製造技術を使って工場生産する、一貫したビジネスが可能でした。

そういう流れの中でも、アカデミアとの共同研究や一部臨床試験を開発業務受託機関（CRO）、あるいは一部製造を医薬品製造受託機関（CMO）と協業することはありました。しかし、先ほどお話ししたように様々な新規モダリティに変わるこ

で、製薬企業が持っている技術だけでは創薬が困難になっています。すなわち、シーズの大部分をアカデミアから持ってくるようになり、シーズが本当に薬になるかどうかを試すベンチャーも多数存在しています。そういうところとの共同研究やものづくりにおいてCMOも多様化し、製薬企業にない製造技術を持っているCDMOやCROとの協業が必須になっています。つまり、多くのプレイヤーが一緒になって医薬品をつくり上げるエコシステムが必要になっているのです。そのため、国際競争が激しくなる中、国がその基盤整備を行って力強くサポートする重要性が高まっています。

### ●新型コロナワクチンの教訓

こうした流れの中で、ここ数年において大きな話題になったのが、COVID-19の新型コロナワクチンの事例です。新型コロナウイルスの感染が拡大したとき、多くの人から「日本発のワクチンや治療薬はなぜできないのか」という声が寄せられました。日本でもいくつかの製薬企業がチャレンジしましたが、結果的にはファイザーとモデルナの2社が成功し、特にワクチンでは現在でもこの2社の恩恵に我々は与っています。

もっとも、ようやく日本発のワクチンや日本発の治療薬も承認申請を終え、あるいは治療薬は臨床現場で使えるようになってきました。

こうして見ると、それぞれの技術、特にワクチンの場合、ファイザーはビオンテック、モデルナはもともとベンチャーであり、そういったところのイノベーションが、極めて強力な国の支援の下に、スピード感を持って開発され、実用化に至ったということです。

日本でもそういう連携はありましたが、スピードという点では後塵を拝したことは否めません。つまり、イノベーションの連携だけでなく、スピードを競うためには国の強力な支援が必須だということを再認識できた大きな事例だったと思います。我々も現在、国に対して、次なる感染症に備えた新



資料を示しながらわかりやすく解説

しい備えをいくつか提言しています。

### ●治療のパラダイムシフト

ここで少し話題を変えて、モダリティが変わることによってどのような治療のパラダイムシフトが起こったかについて、一例をお話します。

重篤な希少疾患の脊髄性筋萎縮症（SMA）は、乳児期から発生する進行性の難病です。治療できないとその子は十分に運動することができず、障害が残る可能性が極めて高い疾患です。

この疾患は遺伝性で、早期から治療すれば疾患の程度を軽減できる、あるいは進行を遅延できることがわかってきました。そこで、2017年に登場したのが核酸医薬のスピンラザです。これを投与することで症状は劇的に改善しますが、核酸医薬のため脊髄腔への注射を4か月に1度行わなければならない、小さな子どもにとって負担は大きなものでした。また、1日薬価は6万680円、年間で2215万円、10年では2億2150万円になりました。

その後、大きなパラダイムシフトとなったのが2020年に登場した遺伝子治療ゾルゲンスマです。これは直接遺伝子に働く医薬品なので、基本的には1回投与です。現在上市されてまだ10年経っていませんが、1日薬価は1億6707万円と非常に高額であるものの、1回投与なので患者さんが存命する限り20年後も30年後も総額は変わりません。

### ●DXによる製薬ビジネスの変革

次に、デジタルによる医薬品ビジネスの変革についてお話します。

我々の創薬の中でもAIの活用は日進月歩で進んでいます。例えば、創薬研究の中でのAIがもたらす効果としては、従前の低分子医薬品では2万5000個つくって1個当たるぐらいの確率で、しかも非常に長い年月を要していましたが、過去のデータからAIで予想させることで確率を10倍以上に上げることができ、さらに期間を短縮することができつつあるということが挙げられます。

一方、アプリによる指導で、その治療効果に結びつくような、いわゆるデジタル医薬品も最近では実用化に至っており、デジタルによる研究開発

の変革はますます進んでいます。

マーケティングにおいても、DXによる革新的な進歩があります。基本的には、今患者さんがそれぞれ病院に通って得られるようなデータや、医療機関で蓄積されているデータが活用できる状態になっています。そういったデータを基に、患者さんが投与される医薬品の実際の効果を確認できるようになり、患者さんが病院で直接診察を受けなくても、手元のスマートフォンで血圧をモニターし、また様々なパラメータを見たりすることで、その推移を管理することが可能になっています。

マイナンバーと連動させれば、患者さん1人1人の健康データを把握することができ、それを医療機関とともに共有化する、いわゆる患者さん1人1人のプレジジョン・メディスンが実現できるようになります。つまり、その患者さんに合った治療を提供する体制が生まれつつあるわけで、それがデジタル技術によってもたらされた大きな効果だといえましょう。

## 医薬品産業の直面する課題

### ●医薬品政策：医療費と薬剤費の関係

技術的な革新で、医薬品の可能性は日に日に広がり、非常に明るい未来が描ける一方、足元の現実を見れば多くの課題があります。

まず、薬価です。例えば、1970年代、今から50年前の医療費は右肩上がり、薬剤費もそれに伴って上がっていました。当時は高齢者の医療保険費を無料にするといったこともあったと聞いています。しかしながら、1990年代から人口増加が止まり、高齢化が進む中で、医療費負担の問題が非常に重くなりました。特に2000年代以降、薬剤費をいかに抑えるかが1つの大きな国策になり、2000年代、2010年代からは、財源の問題で薬剤費は頭打ちになっています。

一方、高齢化の進展で、高齢者の医療費は増えています。医療費の伸びは致し方ないところですが、医薬品にも各種イノベーションがあり、また原材料費の高騰や物価高を考えれば、薬剤費もしかるべき成長があってもいいのではないでしょう

か。しかし、現実にはそうなっていません。こういった問題がドラッグラグ・ロスの問題につながっているのではないかと思います。

### ●近年の日本の薬剤費抑制策

2016年までは、2年に1度、薬価改定が行われていました。これは、企業の立場からしても予見性のある薬価制度だったと思います。

しかしながら、2016年以降に大きな変更がありました。例えば、特例拡大再算定の導入、その後の新薬創出等加算の品目要件の厳格化や企業指標の導入、あるいは四半期ごとの再算定の実施、そして何よりも2019年から中間年の改定、いわゆる毎年改定が実施されるようになりました。中間年改定は、当初乖離率の大きなものに限ってのことでしたが、実際にはかなりの割合の医薬品が改定されています。

### ●日本市場の魅力の低下

そういうことから起こっているのが、日本の医薬品市場の魅力度の低下です。2019年から2027年までの医薬品市場の将来予測によると、いろいろな国の合算値ですが、年3～6%の成長が続くとされている中、日本は現状のままでは0%かマイナス成長と予測されています。

こういった日本市場の状況を外資製薬企業はどのように見ているのでしょうか。EFPIAの協力を得て10社にアンケート調査を行った結果、「変わらない」が2社の一方、8社は「低くなった」「やや低くなった」とし、約8割が日本市場の魅力が低下したと見ています。そうした背景から、今問題となっているドラッグラグ・ロスが進んでいるのではないかと懸念しています。

### ●ドラッグラグ・ロスの発生

皆さんご存じだと思いますが、ドラッグラグとは、すでに海外、特に欧米で開発されている、あるいは上市されている医薬品が、日本ではまだ開発されていない、あるいは開発に着手されていない、開発が遅れているということです。ドラッグロスとは、そもそも日本での開発着手が予定され



革新的新薬の創出について語る上野会長

ていないもので、日本にはこの医薬品は来ないこととなります。

世界で承認された医薬品の新薬の数は毎年右肩上がり、日本で承認されていない新薬の数も右肩上がりになっています。つまり、日本ではドラッグラグ・ロスの医薬品がどんどん増えているのです。例えば、2016年は117品目でしたが2020年は176品目、割合にすると56%から72%で、世界の新薬の4分の3が日本ではまだ承認がされていないという状況です。

2020年の未承認176品目のうち、ドラッグロス製品は86品目です。この内訳はベンチャー発が56、オーファンが47で、こういった新薬があれば助かる日本の患者さんが、それを享受することができないのが現状なのです。こうしたことが顕在化する中、国もこの現実を認知し、大きな問題として捉えるようになりました。

### ●ドラッグラグ・ロスの要因

我々は、このドラッグラグ・ロスの要因をできる範囲で分析しました。先ほどお話したように、ドラッグロスにつながっている製品の多くが欧米のベンチャー発なので、そこへヒアリングを行いました。その結果、ベンチャーの中では、そもそも日本での開発を考えていないという企業がそれなりにありました。また、臨床試験がうまくいかなかったので中止、あるいは臨床試験はうまくいったが日本での事業性がネガティブなので行わないという判断もありました。また、ここから先

はラグですが、国際共同治験の中で、日本の治験制度が十分でないために、海外が先に進み日本は後からになるという場合、今の日本の新薬の値づけ制度の影響を考えると、日本で最初に価格が付くと、全体として薬価が下がってしまうため海外を先行させるといった、ある程度意図的なラグもあることがわかりました。

したがって、ドラッグラグ・ロスの大きな要因は、薬事的な側面と薬価的な側面が相まって生まれていると考えられます。

### ●日本の研究開発費は頭打ち

薬価がイノベーションにどう影響しているかといえば、日本発のイノベーションが徐々に少なくなっているということに現れています。

例えば、世界売上TOP30における日本企業の製品を比較すると、2005年では30品目のうち6品目が日本発でしたが、2015年には2品目になり、2020年にはオブジーボだけでした。

これは日本の薬価問題、薬価制度もありますが、我々製薬企業が新しいモダリティへの参入に遅れたことも否めない事実です。そういう中で、研究開発費の推移を見ると、世界では市場の伸びと同様に右肩上がりですが、日本の研究開発費は頭打ちになっており、ここ数年は徐々に落ちていきます。この状況が続けば、日本発の医薬品や日本に入ってくる医薬品の数が減っていくのではないかと、いった危機感を持ってしまいます。

以上をまとめると、現在、日本発の新薬は鈍化しており、そういう中で良い医薬品が生まれたとしてもイノベーションの評価は不十分で、その結果、次の研究開発に再投資できないといった悪循環が生まれているのではないかと。また、海外からの新薬も入ってきません。我々製薬協としても、この悪循環を断ち切るために、「日本の創薬力の強化」と「イノベーションの適正な評価」の2つが両立できることを目指して活動し、必要に応じて国にも提言をしていきたいと思っています。

### ●創薬エコシステムの構築

その取り組みとしては、まず、自らの創薬力を

高める施策として、新しいモダリティで必須の仕組みである創薬エコシステムの再構築を目指しています。

新薬のシーズ、これはアカデミアから出てくるのが主流となっており、アカデミアの基礎研究力を上げるための施策について、国へ提言、あるいは企業の創薬研究者とアカデミアの先生との共同創薬体制を進めています。

また、その成果をビジネスにつなげるベンチャー、あるいはスタートアップの数を増やし、そのパワーを上げるために、国との連携をさらに増やしていきます。新しいモダリティを製造するCRO、CDMOの強化、そこから得られる新薬のデータを1つにまとめて利活用できるデータ基盤を整備し、こういった強化策を立案して、国あるいは関係ステークホルダーに働きかけています。

### ●日本企業の創薬力は健在

最近の明るい話題としては、日本製薬企業にも世界的に期待できる大きなイノベーションが生まれていることが上げられます。

1つは、抗がん剤のエンハーツです。これは抗がん活性のある化学物質をリンカーで結んだ新しいモダリティです。種々の制がん効果が確認されて、世界中のがん患者さんに使われています。また、アルツハイマー病治療薬のレカネマブが世界で承認され始め、日本でも承認されています。長年のアルツハイマー病に対する研究開発の蓄積がレカネマブを生みました。日本発の世界で初めてのアルツハイマー病治療薬です。改めて、日本の創薬力は落ちていないと勇気づけられました。

### ●薬価制度改革への要望

現在の社会保障のあり方等を見たとき、従前は医療費の伸びは高齢化よりも医療の高度化が原因でしたが、現在は高齢化による自然増が原因で、代償として、薬価改定で手当てすることが通例になっています。

一方、薬価改定から出てくる財源は限界に達しており、新しいイノベーションを生み出す大きな弊害になっていると思います。

そのような状況の中で、我々は業界として、医薬品の役割分担をもっと明確にしてメリハリをつけながら進めていくことを主張し始めています。

例えば、医薬品のカテゴリー別の売上推移を見ると、2011年から約10年間、国の施策もあり長期収載品（長収品）から後発医薬品（ジェネリック）への移行が順調に進んでいます。約8割の先発品がジェネリックに置き換わり、国の目標値にも達しています。

ただし、この割合は、これ以上増えることはないでしょう。毎年新薬が生まれ、特許が切れて長収品になり、そしてジェネリックに置き換わりますが、長収品からジェネリックに置き換わるには、ある一定期間が必要だからです。

一方、金額ベースで見ると、大部分が新薬で占められており、長収品が減ってジェネリックが増えています。こういったトレンドはさらに進むと思いますが、医薬品の大きな特徴は、新薬から長収品、さらにはジェネリックに置き換わろうとも、必要な医薬品は世の中からなくならないということです。

ですから、医薬品の品目数は年々増え、卸の皆さんが扱う品目は年々増えており、しかも、その中で新しいモダリティが増えて多様になってきています。

### ●イノベーションの適切な評価

現在、中央社会保険医療協議会等の場では、あるべき薬価制度を要望しています。その目的はイノベーションの推進と国民皆保険の持続性を両立して、患者さんの革新的新薬へのアクセス向上を実現することです。特に、昨今のドラッグラグ・ロスを解消するために、日本の医薬品市場を魅力的にする仕組みを訴えています。

その1つは、新薬が薬価収載される時の価格です。例えば、新規モダリティの特性に応じた価値評価や患者さん家族の社会生活の価値の評価、あるいは日本発だけでなく海外から日本にいち早く持ってこられる仕組みです。また、画期的な新薬の評価を類似薬効比較方式で行う場合、新薬が画期的であればあるほど比較対象となる医薬品がな

いので、その対象を柔軟にする施策などを提案しています。

もう1つは、いったん承認されて薬価収載された後の薬価維持です。現在の薬価制度では特許期間中であるにも関わらず、薬価が下がっていきます。これは海外と比べても、日本だけの特殊な制度です。そのことが、新薬を日本に持ち込むことの躊躇につながっています。

さらに、市場実勢価格改定によらずシンプルに薬価が維持できるよう、突然やってくる再算定などのルールの見直しを訴えています。

これまでの創薬は、研究開発期間が長かったために長収品に頼るビジネスモデルでしたが、そこを見直して、研究開発への投資を短期間で回収して、それを次の研究開発に回す。このサイクルを早く回すことでイノベーションの数を増やし、その成果を早く患者さんに届けるようにしたいと考えています。これを実現すれば、日本の創薬力は高まって日本発の新薬が次々生まれ、日本の患者さんとともに海外の患者さんにも届けられ、その結果、日本経済にも貢献できるはずです。

繰り返しになりますが、新薬の価値がしっかり評価されて利益が得られれば、その利益を次の投資に早く回せます。また、正しい評価がなされれば海外からの新薬を呼び込むこともできます。そうなれば、日本の創薬力強化とイノベーションの適正な評価が実現して、国民の健康寿命の延伸と日本の経済への貢献ができると考えています。

## 医薬品卸へのメッセージ

### ●多様性と個別化がキーワード

最後に、医薬品卸の皆さんへのメッセージをお伝えします。

新しいモダリティの登場によって、医薬品そのものが非常に多様化しており、その性質も様々です。低温での輸送や保管が必要なものも出てきました。また、患者さんへの医薬品の個別化が進む中で、1人1人にどうやって届けるのか。しかも希少疾患の患者さんにどのように届けるかが、ポイントになります。さらに、デジタル技術の進化

に対応した新たなサービスを提供するには、流通における分業や専門性、合理化を考えていかなければなりません。

その一方で、そこで生まれる新たなサービスもあると思います。輸送・保管に関してはコールドチェーンをどのように構築するのか。あるいは、分業や専門性を持った新たなプレイヤーが出てくるかもしれません。また、様々なチャンネルを通して必要な患者さんにどうやって届けるかなど、新しいビジネスチャンスが生まれるだろうと思っています。

つまり、今後の卸の皆さんのビジネスモデルでは、多様性と個別化がキーワードになるのではないのでしょうか。

### ●製薬メーカーと卸の協業

そのような中で、我々製薬企業と卸の皆さんとの協働による医療貢献、地域医療への貢献がますます活発化すると考えています。患者さんへのラストワンマイルを考えると、卸の皆さんの強力な力が必要となります。また、MSの皆さんは、地域医療ネットワークに深く根ざした存在であり、さらなる活躍の場が開かれていると思います。私どものMRと連携して医療機関や行政機関に働きかけて、治療情報を入手し、また治療情報をメーカーにフィードバックして、より良い治療に反映するといった協業により、患者さん1人1人への治療がさらに進むでしょう。同時に、地域医療ネットワークがさらに進む中で、そこから得られる情報を次の医療へ活かしていくには、卸のMSの皆さんと我々のMRとの連携が不可欠だと考えています。

卸の皆さんと我々製薬企業は医薬品を安定的に製造して供給する重要なパートナーです。創薬のヒントや医薬品流通の新しいニーズを汲み取り、新しいビジネスを展開して、日本の医療や経済の発展、そして何よりも患者さんの幸せにつなげていくために、卸の皆さんとの連携がますます重要になっていくと考えています。今後とも、ぜひ力強い連携を実現して、卸の皆さんのビジョンである“WE MOVE”に我々製薬メーカーも参加させていただいて医療を動かしていきたいとお伝えし、

私の話を終えさせていただきます。

### 質疑応答

**質問** 製品の開発サイクルが早まっていくという話がありましたが、製品寿命は今後短くなっていくのでしょうか。また、創薬エコシステムの中で、卸として役に立てることがありましたら教えてください。

**上野** 我々の創薬サイクル、あるいはビジネスサイクルが早くなることにより製品の寿命がどうなるかですが、私の考えでは、創薬をして、それを市場に届けるまでのサイクルは早くなるかもしれませんが、いったん医薬品が世の中に出れば、長きにわたって医薬品として存在し続けると考えています。したがって、卸の皆さんにとっては、新薬の間もそうですが、例えば、ジェネリックに置き換わった後も同じ医薬品を届け続ける必要があり、医薬品の寿命そのものが短くなることはないと思っています。

また、創薬エコシステムに関して非常に貴重なご質問をありがとうございました。医療事業全体を考えると、営業も含めたエコシステムを構築すべきだと気づきました。ぜひ卸のMSの皆さんにも協力していただき、患者さんのニーズをいち早く創薬にフィードバックし、本当に必要な医薬品をつくるエコシステムにしたいと思っています。



上野会長に質問する聴講者