JAIST Repository
https://dspace.jaist.ac.jp/

Title	ビッグデータを活用した医薬品ライフサイクルにおける学術活動の分析手法の検討 ： 免疫抑制剤Tacrolimusを事例として
Author(s)	高橋，亜紀子；加納，信吾
Citation	年次学術大会講演要旨集，32：609-612
Issue Date	2017-10-28
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/15019
Rights	本著作物は研究・イノベーション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 Research Policy and Innovation Management.
Description	一般講演要旨

JAIST
JAPAN
ADVANCED INSTITUTE OF
SCIENCE AND TECHNOLOGY

Japan Advanced Institute of Science and Technology

２Ｆ０４

ビッグデータを活用した 医薬品ライフサイクルにおける学術活動の分析手法の検討 ～免疫抑制剤 Tacrolimus を事例として～

○高橋 亜紀子、加納 信吾
（東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻）

【摘要】
製薬企業においては、化合物の発見および製品開発段階から市販後に至るまでの長期にわたり、特許・薬事戦略およびその裏付けとなる研究・学術活動によって、製品の市場価値および科学的価値を最大化しようとする動きが大きくなっている。本研究では、医薬品一製品を巡って、化合物の発見以降、製薬企業によってどのようにその活動が行われたかをパテントメトリックおよびビブリオメトリックに観測するための手法について、免疫抑制剤 Tacrolimus を事例として検討した。

1. はじめに

1.1. 医薬品ライフサイクルマネジメント（LCM）研究の課題

従来、製薬企業において活発に行われている知的財産のライフサイクルマネジメント（LCM）については、企業が製品の売上拡大ならびに製品寿命の延長を図るものとして議論されてきた[1]。LCM に関する研究は、主に、導入期から成長期・成熟期・衰退期（すなわち上市後）における特許・薬事戦略を含む企業活動が評価・考察されている[2-4]。

一方、製薬企業は、化合物の発見以降、当該医薬品の承認申請を目的とした有効性・安全性評価のみならず、製品価値を最大化するために、適応拡大を目的とした探索的研究や市販後のエビデンス充足を目的とした実臨床におけるデータ蓄積等、アカデミアとの協働のもと様々な研究・学術活動を行っている。しかし、これらの研究・学術活動の全体像を LCM の一部として実証的に分析した研究はこれまでに行われていない。

近年、医療分野においては、EBM（根拠に基づく医療：Evidence Based Medicine）を推奨し、活用する動きが大きくなっているなか、上述のような研究・学術活動の蓄積において、製薬企業が関与すべき範囲、あるいはオープンイノベーションを活用する範囲を検討する必要があると考える。

1.2. 医療分野におけるビッグデータとその活用

昨今、医療分野においても、情報処理技術の発展に伴い、ビッグデータの活用が進められている（表 1）。例えば、保険診療（レセプト）情報データベースや電子カルテデータベースは、リアルワールドの医療情報として処方薬の医療経済学的評価や安全性評価などに積極的に利用されるようになっている。

LCM 研究においては、従来、特許情報データベースが利用されており、医薬品に関連する特許出願状況および特許期間延長登録状況を観測することによって、当該医薬品の薬事申請情報と合わせて、製薬企業における LCM 戦略を分析することができる[2-5]。また、書誌情報データベースは医療分野でも広く用いられる学術情報データベースのひとつであり、大量の書誌情報の中から目的とする文献を容易に検索できるツールとして研究者を中心に汎用されている。これらの書誌情報を用いて学術活動の側面を定量的に評価する分野は、計量書誌学（ビブリオメトリクス）と呼ばれ、我々の LCM 研究においては当該医薬品のライフサイクルにおける研究・学術活動とその規模、および構造を把握するうえでその有用性が示されている[6]。しかしながら、その活用は未だ十分ではなく、さらなる検討が必要である。

表1）医療分野におけるビッグデータの種類と活用例

	医療情報データベース	ゲノム情報データベース	学術情報データベース
データベースの種類	• 保険診療データベース • 電子カルテデータベース • 疾患データベース	• 核酸配列・アミノ酸配列情報データベース • 遺伝子情報・SNPs情報データベース • 遺伝疾患データベース	• 特許情報データベース • 書誌情報データベース • 臨床試験データベース
医療分野での活用例	• 医療経済学的評価 • 医薬品の有効性・安全性評価 • 疫学研究	• 遺伝学的検査 • 遺伝子疾患の診断・予測 • 薬効の予測	• 学術知識の蓄積・共有・評価 • 知的財産の活用・保護 • 医療ビジネス・研究戦略の策定

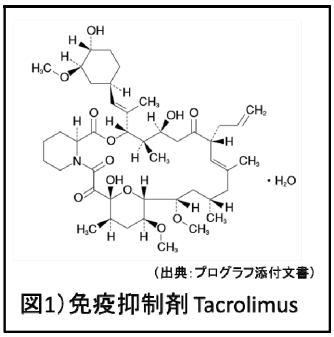
（出典：高橋亜紀子 作成）

2. 目的と方法

2.1. 本研究の目的

本研究では、まず対象事例である Tacrolimus について、どのような特許・薬事戦略がとられたかを、インタビューフォームおよび特許データベースを用いて整理し、次に、書誌情報データベースを用いて、開発企業がどのような研究・学術活動を行ったかを観測することを目的とした。さらに、これらの解析結果から医薬品一製品に関して行われた研究・開発活動が医薬品 LCM とどのように結びついているかを照合し、医薬品 LCM とオープンイノベーションの関係をモデル化することを目的とした。

2.2. 対象事例



（出典：プログラフ添付文書）

図1）免疫抑制剤 Tacrolimus

モデル化のための対象事例として免疫抑制剤 Tacrolimus(FK506)を選定した。

Tacrolimusは1984年に藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）の研究により土壌細菌から分離された免疫抑制剤であり、1993 年に「肝移植における拒絶反応抑制」を効能効果とする注射剤・カプセル剤として承認を取得、その後「腎移植における拒絶反応抑制」「アトピー性皮膚炎」「全身性重症筋無力症」「ループス腎炎」「関節リウマチ」「難治性活動期潰瘍性大腸炎」など次々と適応症を拡大した薬剤である[7]。

一方、現在では Tacrolimus に関連する特許存続期間はほぼ終了し、製品としての一連のライフサイクルを終えた薬剤であると考えられる。このことから、LCM と研究・学術活動の関連性を分析する対象として適切であると判断した。

2.3. 方法

① 特許・薬事関連データの取得

解析対象とする特許出願情報および特許期間延長登録情報はNRIサイバーパテントデスク2[8]より取得した。薬事申請、および再審査期間に関する情報は、当該医薬品のインタビューフォーム[9, 10]より取得した。

② 書誌情報の取得

Web of Science Core Collection[11]を用いて、Tacrolimus に関連する書誌情報を取得した。なお、本研究においては、当該医薬品に関する発表論文を研究・学術活動のアプトプットと定義した。

③ 学術俯瞰システムのよる書誌情報の分析

取得した書誌情報をテキストマイニングとネットワーク解析に基づいて分析し、学術分野を可視的に俯瞰することを目的として、東京大学工学系研究科総合研究機構イノベーション政策研究センター[12]が提供する学術俯瞰システム[13]を利用した。

3. 結果、および考察

3.1. Tacrolimus の特許・薬事戦略

Tacrolimus について、藤沢薬品工業およびアステラス製薬による特許出願状況および特許期間延長登録状況と、薬事承認から再審査期間終了までの期間に関する情報を取得し、さらにそれらの情報から特許保護期間を調査した(表 2)（表 2 は主な特許および適応症についてのみ表示)。

Tacrolimus に関して複数の物質特許・製造特許・製剤特許が存在し、それぞれが複数の薬事承認基づく延長登録によって保護されていた。

3.2. Tacrolimus の書誌情報による学術俯瞰分析

3.2.1. Web of Science Core Collection により書誌情報検索

①検索条件

検索項目：トピック：(FK506) OR トピック：(tacrolimus)

タイムスパン：1985-2016

検索日：1985 年から 2009 年までのデータは 2017 年 1 月 15 日､2010 年から 2016 年のデータは 2017 年 2 月 7 日に上記条件にて検索し、この時点で抽出された書誌情報を集積して本解析に用いるデータセットとした。

②検索結果

解析対象文献数：24,952 件

3.2.2. 学術俯瞰分析

上記より、得られた書誌情報データセットを学術俯瞰システムを用い下記の条件にて分析した。

クラスタリング手法：モジュラリティ最大化
重み関数：重みなし／共起頻度
関係：直接引用関係

学術俯瞰分析結果をサブクラスタに分解し、それらの特性を分析することで、当該医薬品のライフサイクルにおける研究・学術活動とその規模、および構造を把握することができることは既に報告しているが[6]、今回の解析においては、藤沢薬品工業およびアステラス製薬によって取得された主な適応症に関連すると考えられる最上位のクラスタを 3 次クラスタまで分解した。その結果、得られた 3 次クラスタまでのキーワードから推測される研究領域が、おおむね薬事承認を得

た Tacrolimus の適応症と関連していること、また疾患とは直接関連しないが開発企業が関与している研究・学術活動のサブクラスタが存在し、直接的な医薬品 LCM に関連する活動(適用疾患に直接関連する活動)と作用メカニズムの解明等の周辺活動（適用疾患に直接関連しない活動）に分離されることが示された（図２)。

4.　考察

今回の分析により、Tacrolimus に関連する特許・薬事戦略を観測し、その特許戦略と薬事戦略による医薬品 LCM の全体像を明らかにした。更に Tacrolimus に関連する学術論文データを取得し、それらの引用関係を用いた学術俯瞰分析を行うことにより、開発企業が行った特許・薬事戦略と連動してどのよう研究・学術活動が行われたかを観測し、分類することにより、製品ライフサイクルと研究・学術活動の関連性を俯瞰的に議論するための分析の方法論として有用性が示した。

今後は、これら特許・薬事戦略の背景行われ研究・学術活動が開発企業主導で行われたものなのか、あるいはアカデミア主導で行われたものなのかを書誌情報から特定し、時系列での分析を行うこと、また開発企業が関与していないが Tacrolimus に関連して実施された第三者による研究開発活動を分析対象として加えることによって、企業が自社医薬品の一連の LCM の一部として主体的に関与すべき活動範囲と、オープンイノベーションを活用すべき研究領域の境界について分析を加えると同時に、Tacrolimus 一例による分析だけでなく医薬品 LCM として分析すべき他の医薬品に分析対象を拡大し、Tacrolimus との比較の中で、医薬品 LCM とオープンイノベーションの範囲に関する知見を得たいと考えている。

5.　おわりに

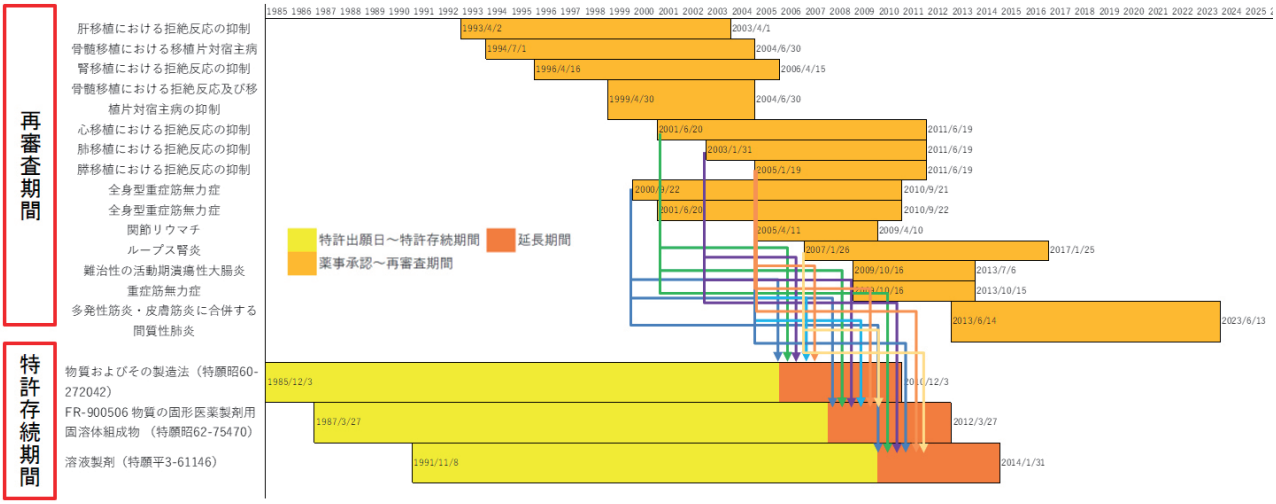
特許情報データベース、および書誌情報データベースを用いた特許・薬事戦略の観測と学術俯瞰分析によって、医薬品一製品をめぐる特許・薬事戦略と研究・学術活動を関連させて観測することができた。すなわち、解析結果から見出された研究・学術活動の分類が、医薬品 LCM とどのように関係しているかを、今後より詳細な検討を行うことによってモデル化しうることが示唆された。

医薬品一製品に対する特許・薬事戦略の観測と学術俯瞰分析は、自社製品に関して戦略的に研究・学術活動の蓄積を行おうとする製薬企業においては、過去の事例を学ぶことによって医薬品ライフサイクルにおけるイベントを予見する足掛かりとなり、その途上にある医薬品に対して企業がその価値最大化のために関与すべき研究分野を特定する指標となると考えられる。

【参考文献】

1. 中村洋, *医薬品のライフサイクルマネジメントの適正「活用」*. ファルマシア, 2011. **47**(1): p. 52-56.
2. Yamanaka, T. and S. Kano, *Mapping lifecycle management activities for blockbuster drugs in Japan based on drug approvals and patent term extensions.* Drug Discovery Today, 2016. **21**(2): p. 306-314.
3. Yamanaka, T. and S. Kano, *Patent term extension systems differentiate Japanese and US drug lifecycle management.* Drug Discovery Today, 2016. **21**(1): p. 111-117.
4. Yamanaka, T. and S. Kano, *Strategic balance of drug lifecycle management options differs between domestic and foreign companies in Japan.* Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2016. **26**(4): p. 497-503.
5. 山中隆幸, *ジェネリック vs ブロックバスター*. 2017: 講談社.
6. 高橋亜紀子, 坂田一郎, 山野泰子, 加納信吾, *医療ビッグデータ解析のための探索的研究 ～免疫抑制剤 Tacrolimus のビブリオメトリクス解析～*. 日本MOT学会研究発表要旨, 2017.
7. 山下道雄, *生物工学基礎講座　タクロリムス（FK506）開発物語*. 生物工学, 2013. **第91巻**(第３号).
8. NRI サイバーパテント株式会社, *NRI サイバーパテントデスク 2*.
9. アステラス製薬株式会社, *医薬品インタビューフォーム　免疫抑制剤プログラフ注射液 2mg／プログラフ注射液 5mg* 2017 年 8 月改訂.
10. アステラス製薬株式会社, *医薬品インタビューフォーム　免疫抑制剤 プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg／プログラフ顆粒 0.2mg・1mg*. 2017 年 8 月改訂.
11. *Web of Science Core Collection*. Available from: http://wokinfo.com/products_tools/multidisciplinary/webofscience/.
12. *Innovation Research Center, the University of Tokyo*. Available from: http://ipr-ctr.t.u-tokyo.ac.jp/jp/index.html
13. Innovation Research Center, t.U.o.T. *Academic landscape system*. Available from: http://academic-landscape.com/

表2）Tacrolimusの主な特許保護戦略



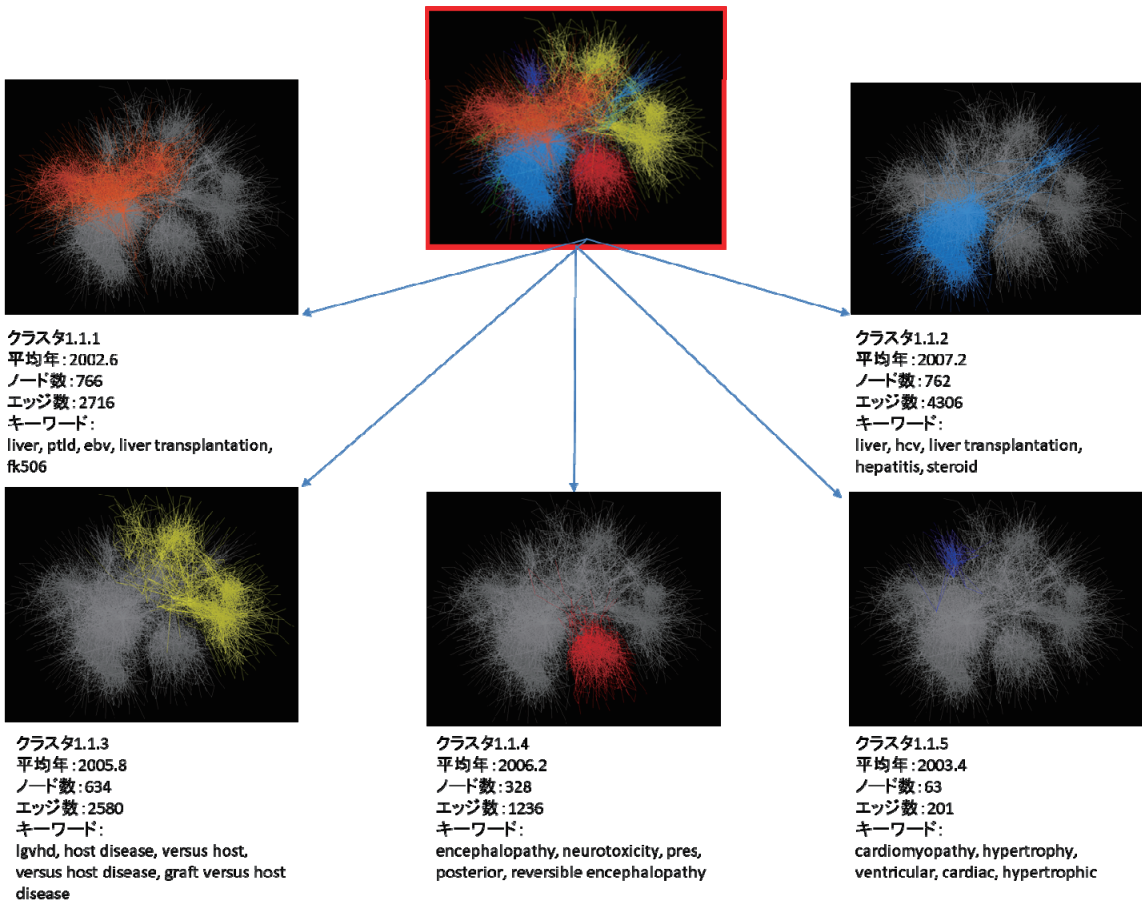


図2）Tacrolimusの学術俯瞰分析結果（3次クラスタ）