

Title	医薬品開発における研究上のインパクトと社会的インパクトの関連
Author(s)	伊藤, 裕子
Citation	年次学術大会講演要旨集, 23: 247-250
Issue Date	2008-10-12
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/7546
Rights	本著作物は研究・技術計画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 Science Policy and Research Management.
Description	一般講演要旨

1 E 1 0

医薬品開発における研究上のインパクトと社会的インパクトの関連

○伊藤裕子（文科省政策研）

1. 研究の目的

一般的に、基礎研究や応用研究の成果が後にどれ程の社会的インパクトや経済効果を生むかを予測することは、困難であると考えられている。これは、基礎研究から出発して、最終的な技術や製品になるまでの道筋が必ずしも直線的ではないと考えられるからである。特許1件あたりの引用論文等の数を示すサイエンスリンケージ指標は、ナノテクノロジー分野、IT分野、環境技術分野では低いことが報告¹され、これらの分野では科学が技術に与える影響は直接的ではないことが示唆される。一方、バイオテクノロジー分野のサイエンスリンケージは極めて高く¹、バイオに関連する技術は、科学と密接な関連性があると考えられる。

また、その中でも特に、医薬品開発は、図1のように、創薬シーズの発見に関連する基礎研究から、医薬品候補物質の物理化学および生化学的な性状に関する研究、動物を用いた毒性や薬理学的効果についての研究、人を対象にした薬効などに関する臨床試験など、プロセスが明確であり、かつ研究の成果が直接的に各プロセスに関連するという特徴がある。

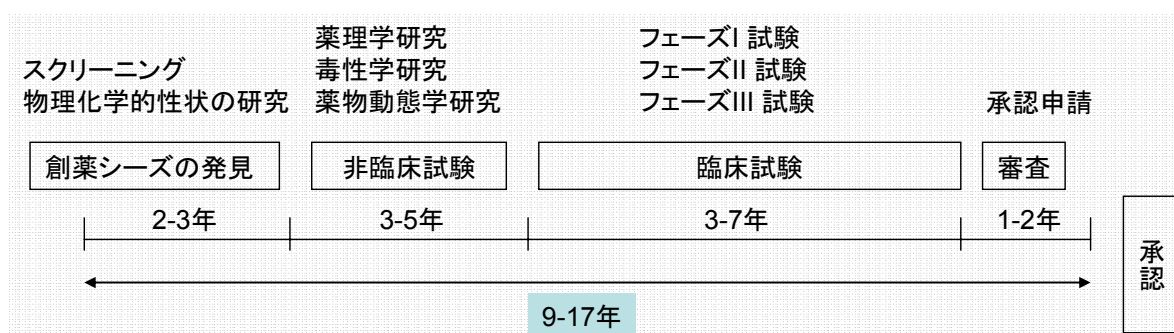


図1 医薬品開発のプロセス

さらに、医薬品は承認されて市場に出た後、暫くして売上のピークを迎え、以降は、競争薬の出現や特許切れによる後発医薬品の参入などにより、徐々にまたは急速に売上の減少を示す、というライフサイクルを経ることが知られている（図2）。そのため、ライフサイクルをできるだけ長く維持させるためのマネジメント戦略の一つとして、市場に出した医薬品に新しい適応症の追加申請（用途特許の取得）をして、医薬品の適応拡大を図ることにより売上の維持を図ることが行われている。

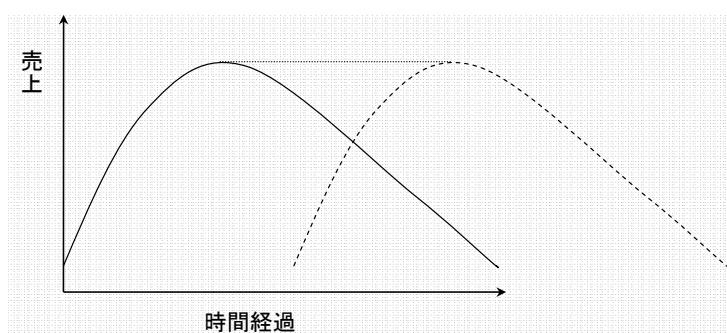


図2 医薬品のライフサイクル曲線

- ・ 図中の点線が新しい適応症に関する売上の曲線。
- ・ その結果、前の適応症に関する売上が減少しても、総合的な売上は維持される。
- ・ 1つの適応症しか持たない医薬品よりも、複数の適応症を持つ医薬品は経済効果が高いといえる。

適応症の拡大のためには、医薬品の作用メカニズムの解明のような基礎的な研究や、追加する適応症に対する医薬品の有効性などの動物を用いた非臨床研究や、ヒトを対象とする臨床研究（臨床治験）などを実施する必要がある。

したがって、医薬品は一度市場に出ても、比較的長い期間、継続的に研究が実施されるものであり、その研究成果は直接的に経済効果や社会的なインパクトに繋がる可能性が高いものが多いと考えられた。

以上のことから、本研究では、研究の成果と社会的なインパクトの関連について、医薬品開発を事例にして分析することを試みた。

2. 手法

(1) 分析する医薬品の選択

2006 年の「世界の大型医薬品売上ランキング（ユート・ブレーンの調査による）」の上位（47 位まで）に収載された医薬品から、表 1 で示した 4 品の医薬品（降圧剤）を選択した。一般名カンデサルタンは、武田薬品が開発したもので、アストラゼネカは武田からライセンスを受けて欧米で販売をしている。一般名イルベサルタンは、2006 年には、まだ日本では未承認薬であった。

製品名	一般名	メーカー	2006 年の 売上高 (百万ドル)	日本での承認	欧米での承認
コザール/ニューロタン Cozaar / Nulotan	ロサルタンカリウム Losartan potassium	メルク	3,163 (31.6 億\$) (24 位)	1998 年	1994 年 (スウェーデン)
ディオバン/ニシス Diovan	バルサルタン Valsartan	ノバルティス イプセン シュワルツ	4,350 (43.5 億\$) (11 位)	2000 年	1996 年 (ドイツ)
ブロプレス/アタカンド Blopess / Atacand	カンデサルタン Candesartan	武田薬品 アストラゼネカ	2,842 (28.4 億\$) (26 位)	1999 年	1998 年 (米国)
アバプロ/アバライド Avapro / Avalide	イルベサルタン Irbesartan	サノフィ A ブリストル MS	2,437 (24.4 億\$) (35 位)	2008 年	1997 年 (米国)

表 1 世界の大型医薬品売上ランキング(2006)の上位の降圧剤

(製品名、一般名、メーカー、売上高、ランキングについては、ユート・ブレーンの調査による)

(2) 降圧剤について

降圧剤は高血圧症において血圧を低下させる薬物である。降圧剤には、作用の異なる様々な薬物が含まれる。Na および水利尿により循環血液量を減少させる「利尿薬」、血管平滑筋の Ca 取り込みを抑制して血管を拡張する「カルシウム拮抗薬」、過剰な心臓の働きの抑制（ β 遮断薬）や血管の拡張（ α 遮断薬）により血圧を下げる「交感神経抑制薬」、昇圧物質であるアンギオテンシンⅡの産生を抑制する「アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬」や「アンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤」などがある。

アンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤は、近年開発された薬物であり、アンギオテンシンⅡ受容体のサブタイプの AT1 受容体（血管収縮、動脈硬化作用、心筋収縮作用など）へのアンギオテンシンⅡの結合を妨げることにより、AT1 受容体の作用の発現を阻止することが知られている。

2006 年の世界の大型医薬品売上ランキング上位には、降圧剤は 5 品含まれており、その内の 4 品はアンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤である（表 1 で示したもの）。

(3) 論文分析

4 つのアンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤の研究開発に関する論文動向を明らかにするために、論文データベースとして ISI web of Knowledge (Thomson Reuters 社) を用いて、論文の検索を行った。検索のキーワードは、医薬品の一般名の英語名 (Losartan, Valsartan, Candesartan, Irbesartan) を用いた。

3. 結果

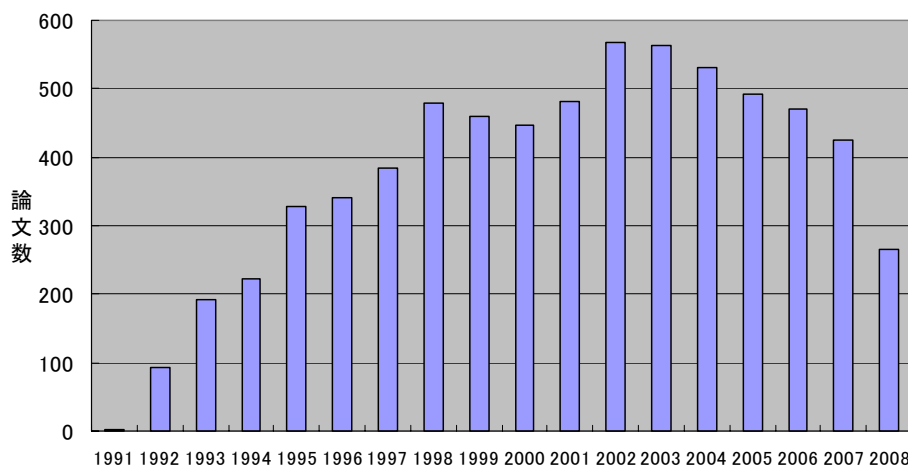
表 2 にそれぞれの医薬品に関する 1980 年から 2008 年までの総論文数を示した。その結果、ロサルタンの論文数が一番多いことが示された。これは、ロサルタンがアンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤として市場に出た第一号薬であり、代表的なアンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤として対照薬として医薬品開発研究の論文に利用される例が多いからではないかと推測される。

図 3～6 のように、論文数の推移を比較すると、ロサルタン（図表 3）では 2 つのピーク（1998 年と 2002 年）が見られたが、論文数は減少傾向であることが示された。それに対してバルサルタンやカンデサルタンのピークは 2006 年であり、まだ顕著な論文の減少は示されていない。また、イルベサルタンの論文数は他の医薬品と比較すると少なかった。

今回分析した論文の内、それぞれの医薬品において高い被引用度を示した論文は、ほとんどが大規模臨床試験の結果の論文であった。FDA における適応症の拡大の承認は、大規模臨床試験の論文が根拠になって行われており、心不全への適応拡大をしたバルサルタンが、ロサルタンよりも 2006 年の売上（表 1）が大きいことは、社会的インパクトが高い研究開発が売上の上昇につながったとも考えられる。

医薬品名（一般名）	論文数 (1980～2008 年)
ロサルタンカリウム	6,748
バルサルタン	1,784
カンデサルタン	1,923
イルベサルタン	1,260

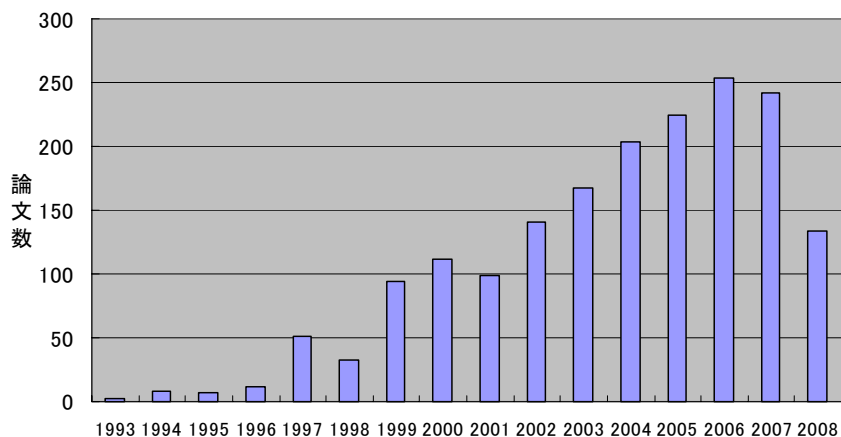
表 2 アンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤に関する論文数



高い被引用度を示した論文は、2001 年の New Eng J Med の論文。ロサルタンが 2 型糖尿病性腎症に効果があるという内容。

→2002 年に適応追加承認（米国 FDA）

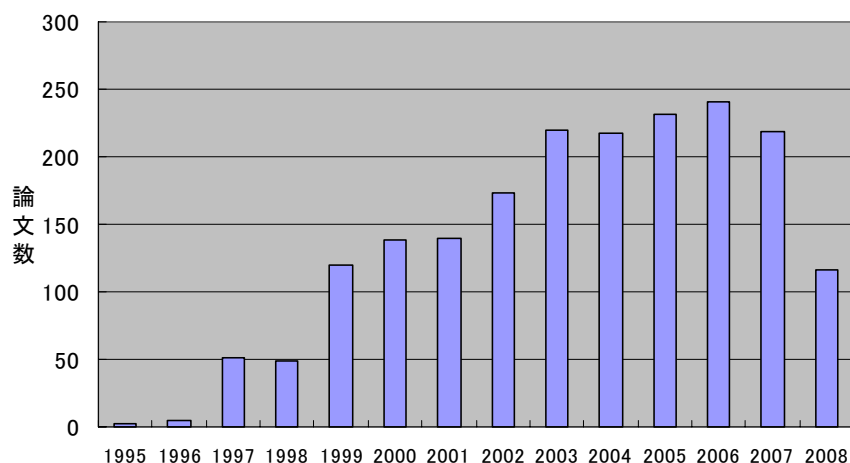
図 3 ロサルタンに関する論文の推移



高い被引用度を示した論文は、2001 年の New Eng J Med と 2003 年の Lancet の論文。バルサルタンが心筋梗塞後のハイリスク患者に効果があるという内容。

→2005 年に米国 FDA は心血管死減少の適応拡大を承認。心不全にも適応拡大（2002 年）。

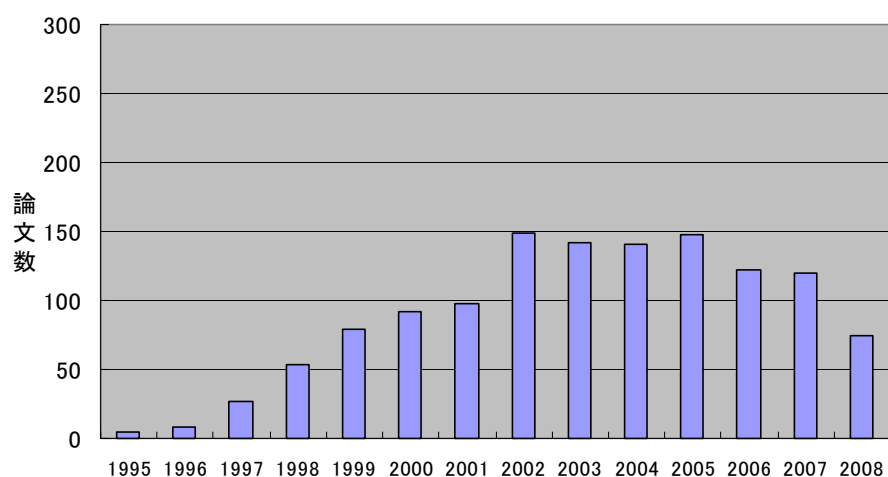
図 4 バルサルタンに関する論文の推移



高い被引用度を示した論文は、2003 年の Lancet の論文。カンデサルタンが慢性心不全の患者に効果があるという内容。

→2005 年に米国 FDA は心不全への適応拡大を承認。

図 5 カンデサルタンに関する論文の推移



高い被引用を示した論文は、2001 年の New Eng J Med の論文。イルベサルタンが 2 型糖尿病性腎症に効果があるという内容。

→ 2002 年に米国 FDA は適応拡大を承認。

図 6 イルベサルタンに関する論文の推移

4. 考察

医薬品の一般名での検索による論文数の経年変化は、医薬品の売上のライフサイクル（図 2）と同様なサイクルをとることが示された。ロサルタンの論文のライフサイクルは、終盤に差し掛かっているように見える。ロサルタンは 2010 年に米国での特許が切れるが、このことが医薬品としての社会的なインパクトを低下させ、研究上のインパクトの減少につながっていると推測される。

また、適応症拡大によって、医薬品売上のライフサイクルが延長されるように、医薬品の新しい効果に関する論文の出現は、論文のライフサイクルを延長する効果を持つことが示された。

医薬品開発には、社会ニーズ（患者数が多いとか新しい治療法が望まれるなど）を踏まえた研究成果の蓄積が研究上のインパクトを生じ、それが経済効果や社会的インパクトを上昇させ、さらに論文のライフサイクルを延長させ、次の研究上のインパクトを生み出す環境を整えるという、研究面や社会面のインパクトが密接に関連した長いサイクルが存在することが示唆された。一方、ハイレベルの基礎研究論文 25,910 報の内、将来的に医療適用を目的とする論文は 562 報、その内、画期的な新発見に関する論文は 101 論文で、20 年後に医薬品論文になったのは 1 報であるという、論文分析の結果が報告²されている。本論では、成功した医薬品を例にして論文の逆引きからインパクトを分析したが、早い段階の基礎研究論文からは将来の臨床適用や社会的なインパクトを推測することは困難であると考えられる。

参考文献

1. 玉田俊平太, 特許引用文献調査による技術革新の源泉となった知識の研究, ビジネス&アカウンティングレビュー, 1(1), 79-87 (2006)
2. D.G.Contopoulos-Ioannidis, et al. Translation of Highly Promising Basic Science Research into Clinical Applications. The American Journal of Medicine 114, 477-484 (2003)