



抗菌薬の研究開発を促進するインセンティブ・モデルの策定

エグゼクティブサマリー

- ・ 採算予見性の低さと複雑な規制により抗菌薬の研究開発（R&D：Research and Development）が停滞し、1980年以降、新規作用機序をもつ抗菌薬は発見されていない。
- ・ 日本では医療研究開発機構（AMED：Japan Agency for Medical Research and Development）や民間企業が抗菌薬の研究開発への投資拡大に努めているものの、抗菌薬の市場は縮小の一途をたどっている。
- ・ 抗菌薬の研究開発は世界的に停滞しており、大手の多国籍企業は市場から撤退し、中小企業の責任が大きくなっている。
- ・ 研究開発の資金調達には、新しい資金調達方法のみならず、プッシュ型とプル型のインセンティブの組み合わせが必要である。

緒言

1987年以降、新規作用機序の抗菌薬は発見されていない。なぜなら新規抗菌薬開発は市場性や採算予見性が低いため、製薬企業はより収益性の高い市場に研究開発の資源を割くからである¹。その結果、2016年以降、抗菌薬の研究開発のために世界で5億2000万ポンドの公的支出が行われているにもかかわらず、抗菌薬市場は縮小を続けている²。実際、2016年から2019年にかけてサノフィ、ノバルティス、アストラゼネカは抗菌薬開発部門を閉鎖し、2019年には複雑性尿路感染症治療薬ゼムドリ（プラゾマイン）を発売した米国のバイオテクノロジー企業アオジェン社が破産手続きを行った^{3,4}。

そのため、抗菌薬の研究開発を促進するには企業へのインセンティブが必要である。インセンティブの種類は大きく「プッシュ型インセンティブ」と「プル型インセンティブ」の2つに分けられる⁵。プッシュ型インセンティブは、助成金、税金控除、規制緩和など、研究開発支援を目的としたものである。プル型インセンティブは、特許や市場参入への報酬など、研究開発の収益性を高めることを目的としたものである⁶。また、抗菌薬の研究開発に取り組まない製薬企業にペナルティを与えるために、負のプッシュ型インセンティブや負のプル型インセンティブがどのようにあるべきかについても議論が続いている。

日本における問題点

日本は長年にわたり抗菌薬の研究開発におけるイノベーションを牽引し、これまでにセファゾリン、クラリスロマイシン、レボフロキサシン、メロペネム、ピペラシリン、タゾバクタムなどの抗菌薬を開発してきた⁷。しかし、このような功績を残してきたにもかかわらず、日本の抗菌薬市場は1990年代以降、縮小の一途をたどっている。全身用抗菌薬の市場は1989年から2018年までに9655億円から2000億円まで減少し⁸、将来的に感染症治療薬市場は2024年には2015年比30.2%減の5,522億円になると予想されている⁹。

日本における新規抗菌薬の研究開発の低迷は、世界的な抗菌薬市場の流れと一致する。抗菌薬は収益性が低いため、研究開発費を回収できず、企業が市場から撤退、場合によっては破産することもある。それゆえ、世界規模で市場が縮小しているのである。1950年代から1980年代にかけて、抗菌薬の開発品目数は着実に増加しており、1980年代中ごろには年間25品目を超える抗菌薬が開発・承認されていた（図1）。しかし、1990年代になってその数は次第に減少し、2010年代には5種類の抗菌薬しか開発・承認されていない。

科学的な観点からも新規作用機序をもつ抗菌薬を見つけることは困難であった。

日本の製薬企業は抗菌薬の化学合成や最適化に長けているが¹⁰、フルゲノム解析を行っても新規作用機序の抗菌薬を見つけることは困難な状況にある。そのため、インセンティブを活用して新規抗菌薬の研究開発を促す環境を整える必要がある。

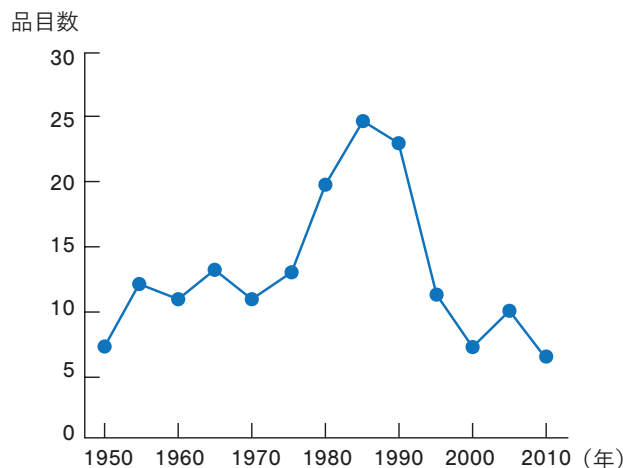


図1. 本邦での抗菌薬開発（品目数）の年次推移：日本内科学会雑誌 102:2908-2914, 2013

ステークホルダーと対策の一例（日本）

ステークホルダー	対策
国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED：Japan Agency for Medical Research and Development）	<ul style="list-style-type: none"> 医療研究開発革新基盤創成事業（CiCLE：Cyclic Innovation for Clinical Empowerment）：医療分野の研究開発また医療分野の研究開発のための環境整備に対する資金提供¹¹を行う。イノベーション創出環境整備タイプと研究開発タイプの案件には1件あたり1億～100億円、実用化開発タイプの案件には1億円～50億円の資金提供を設定している。 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業：耐性菌を含む17分野の感染症研究に資金提供を行う¹²。薬剤耐性菌のための年間資金は1案件あたり1,000万～2,000万円までで、最長3年間助成される。
厚生労働省	先駆け審査指定制度：早期の治験段階で明らか有効性が見込まれるとして指定した医薬品等について、実用化までの承認審査期間を12か月から6か月に短縮させる ¹³ 。
民間企業	<ul style="list-style-type: none"> パートナーシップ契約：武田薬品工業株式会社、エーザイ株式会社、グローバル抗菌薬研究開発パートナーシップ（GARDP：The Global Antibiotic Research and Development Partnership）との間で化学物質ライブラリーのスクリーニング実施に関する契約を締結¹⁴。 AMR Industry Alliance：大日本住友製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、日本製薬工業協会（JPMA：Japan Pharmaceutical Manufacturers Association）、Meiji Seika ファルマ株式会社、大塚製薬株式会社は抗菌薬開発を強化するための国際的なアライアンスに参加している¹⁵。
教育機関・研究機関	千葉大学ではAMEDの支援を受けて、多剤耐性腸球菌に対する新規抗菌薬の開発に取り組んでいる ¹⁶ 。

世界における問題点

アレクサンダー・フレミングは1928年にペニシリンを発見し、抗菌薬の時代を開いた。1950年代は、プレウロムチリン、マクロライド、グリコペプチド、ニトロイミダゾール、ストレプトグラミン、シクロセリン、ノバリオシン、リフラマイシンなどが発見され、抗菌薬に大きなイノベーションが起きた時代である¹。このような新規抗菌薬開発の流れは1980年代まで続き、国際的にも感染症治療に大きく貢献した。

しかし、ジェネリック医薬品の普及によって抗菌薬の利潤が減少する一方で、新規作用機序の抗菌薬の研究開発にかかるコストは世界で15.8億米ドル（2011年の価格水準）と試算されており¹⁷、抗菌薬の収益性は著しく低下した。実際、2000年から2015年の間に発売された16種類の抗菌薬のうち、わずか5種類しか米国で年間1億ドル以上の売上を達成しなかった¹⁸。このような状況で企業が新規抗菌薬の開発費を確保するには、より収益性の高い他の医薬品による収入を利用するしかない。このため、企業は抗菌薬市場から撤退し、他の医薬品の研究開発に力を入れるようになっていく。2018年7月現在、合計44種類の抗菌薬が臨床開発中であるが¹⁹、これは2018年5月時点で1,100種類以上が開発中である抗がん剤と比較しても非常に少ないことがわかる²⁰。

大企業はより収益性の高い事業を確保できるため、抗菌薬の研究開発の大半を中小企業に依存している。2019年時点で少なくとも1つの抗菌薬の前臨床試験に取り組んでいる314の研究開発機関のうち、255（81%）の施設が従業員1,000人未満の中小企業であった²¹。このような中小企業は、専門領域の範囲が狭く、単一あるいは少数の開発プロジェクトの成功に依存している。そのため、収益性の高い複数の事業を確保できないので、資金の流れが非常に脆弱である。

商業的および規制上の問題を解決することは非常に重要であるが、科学的な障壁も残っている。Lynn Silver氏は新規作用機序抗菌薬の開発の大きな課題として1) 急速な耐性が発生しにくい適切なターゲットを選択すること、2) 多様性の限界を克服するために化学ライブラリーの改善をすることの2点をあげている。実際、2019年の世界保健機関の報告によると、開発中の60種類の製品に革新的なものはなく、重要な耐性菌を標的としたものはほとんどないとしている²²。また、前臨床試験中の候補薬は革新的であるが、患者に届くまでには何年もかかることを問題としている^{23,24}。したがって、抗菌薬の研究開発に有利なように市場を変革させることにくわえて、科学的技術を進歩させるための投資も必要である²⁵。

ステークホルダーと対策の一例（世界）

ステークホルダー	対策
世界保健機関、顧みられない病気の医薬開発イニシアティブ (DNDi: Drugs for Neglected Diseases Initiative)	<ul style="list-style-type: none"> グローバル抗菌薬研究開発パートナーシップ (GARDP: The Global Antibiotic Research and Development Partnership): 薬剤耐性菌による感染症を対象とした新規抗菌薬の開発とそれらの責任ある使用や持続可能なアクセスの担保に取り組む非営利の研究開発組織²⁶。 小児・新生児の敗血症、性感染症 (STI: Sexually Transmitted Infections) に焦点をあてている。 ドイツ、オランダ、南アフリカ、スイス、英国、国境なき医師団 (MSF: Médecins Sans Frontières) からの資金援助を受けている²⁷。
米国政府、非営利組織	<ul style="list-style-type: none"> Combating Antibiotic-Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator (CARB-X): 抗菌薬の研究開発を含む薬剤耐性関連事業に最大5億ドルを投資した²⁸。 The Pioneering Antimicrobial Subscriptions to End Upsurging Resistance (PASTEUR) Act: 製薬企業の新規抗菌薬の開発を促進するため、サブスクリプションモデル型のインセンティブを新設した。契約額は7億5,000万ドルから30億ドルの範囲で、最長10年間または特許の独占期間中に支払われる²⁹。
New Drugs for Bad Bugs (ND4BB)	<ul style="list-style-type: none"> EUが資金提供する革新的医薬品イニシアティブ (IMI) の一部であり、抗菌薬の研究開発に7億8,000万米ドルを投資している^{30,31}。 Combating Bacterial Resistance in Europe – Molecules against Gram-Negative Infections (COMBACTE-MAGNET): 多剤耐性グラム陰性菌に対するβ-ラクタム系抗菌薬や緑膿菌に対するモノクローナル抗体などの新規化合物を開発するためのEUと産業界のプロジェクト³²。 European Gram-Negative Antibacterial Engine(ENABLE): 大学や中小企業を対象にアブラマイシン、ダボシリン系、チオフェン系抗生剤などに関する医薬品開発の初期段階での支援を行っている^{33,34}。
Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance	新規抗菌薬の開発 (約1,400万ユーロ)、既存の抗菌薬の新規適応開発 (約400万ユーロ) を目的とした学術・産業界の取り組みを支援している ³⁵ 。
Replenishing and Enabling the Pipeline for Anti-Infective Resistance (REPAIR)	<ul style="list-style-type: none"> REPAIR Impact Fund: 薬剤耐性菌に対する治療法の早期開発を促進するための営利目的のベンチャーキャピタル³⁶。 1億6500万ドルの予算を有し、3～5年の間にヨーロッパとアメリカの約20のプロジェクトへの追加投資として2000万～4000万ドルを計画している。また、ノボ・ノルディック財団が資金提供と委託を行っている。
英国政府	<ul style="list-style-type: none"> AMRアクションプラン: 公衆衛生上の価値が高い新規抗菌薬を開発する企業に対してプル型インセンティブを策定した³⁷。 NHSは2種類の新しい抗菌薬に対して、サブスクリプションモデルのインセンティブ契約の枠組みを作成することでできた³⁸。
民間企業	<ul style="list-style-type: none"> AMR Industry Alliance: AMRを抑制するための業界アライアンス。2016年、投資額は20億ドルを超え、同年の国際公共部門の投資総額の4倍に達した³⁹。 AMR Action Fund: 20社以上の大手バイオ製薬企業により設立され、総額10億米ドル以上を支援先企業に投資することで、2030年までに2～4剤の新規抗菌薬開発を目指している⁴⁰。

AMR アライアンスジャパンの提言

- 抗菌薬を研究開発する企業へプル型インセンティブを付与すべきである。具体的には、Market Entry Reward (薬剤の承認に至った段階で政府から製薬企業に補助金や税制における優遇を受ける制度)、他製品に適用できる市場独占期間の延長制度、買収保証制度、薬剤情報に基づく薬価事前審査制度等の導入を検討すべきである。
- 新たな抗菌薬の研究開発を推進する国内の資金調達方法を検討し、世界のAMR対策をリードできる先進事例を創出すべきである。

引用文献

- Silver, Lynn L. "Challenges of antibacterial discovery." *Clinical microbiology reviews* 24, no. 1 (2011): 71-109.
- Singer, Andrew C., Claas Kirchhelle, and Adam P. Roberts. "(Inter)nationalising the antibiotic research and development pipeline." *The Lancet Infectious Diseases* (2019).
- Hu, Charlotte. "Pharmaceutical companies are backing away from a growing threat that could kill 10 million people a year by 2050." *Business Insider* (New York, United States, 2018).
- Mullard, Asher. "Achaogen bankruptcy highlights antibacterial development woes." *Nature drug discovery* (2019): 411-411.

5. International Federation of Pharmaceutical Manufactures & Associations. "The need for AMR pull incentives" (Geneva, Switzerland, 2018).
6. Morel, Chantal M., et al. "Industry incentives and antibiotic resistance: an introduction to the antibiotic susceptibility bonus." *The Journal of Antibiotics* (2020): 1-8.
7. Tateda, Kazuhiro. "AMR Research, Current State of the World" Antimicrobial Resistance (AMR) Symposium – AMED The Forefront of R&D from basics to drug discovery: 6-7.
8. Maeda, Yuki. "Although the market is expanding 1.9 times, it is the beginning of the negative growth era – reflecting on the pharmaceutical market data during the Heisei era". *AnswersNews*. (Tokyo, Japan, 2019).
9. Yakuji Nippo, Ltd. "[Fuji Economic Survey] Infectious Diseases Market, 30% decrease to 555.2 billion yen in 2024" (Tokyo, Japan, 2017).
10. Tateda, Kazuhiro. "Strategy and direction to overcome stagnation of antimicrobial development." *Japan Society of Internal Medicine Magazine* 11 (2013): 2908-2914." *Japan Society of Internal Medicine Magazine* 11 (2013): 2908-2914.
11. Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) "CiCLE: Cyclic Innovation for Clinical Empowerment" (Tokyo, Japan, 2018).
12. Japan Agency for Medical Research and Development (AMED). "Research Project to Promote the Development of Innovative Drugs for Emerging and Re-Emerging Infectious Diseases" (Tokyo, Japan, 2019).
13. Ministry of Health, Labour, and Welfare. "Scheme to expedite unapproved drugs for antimicrobial resistant diseases to incentivize development" (Tokyo, Japan, 2017)
14. Takeda Pharmaceuticals Company, Limited. "GARDP, Eisai and Takeda announce partnership in the search for new antibiotics" (Tokyo, Japan, 2018).
15. AMR Industry Alliance. "Japan Archives – AMR Industry Alliance" (Geneva, Switzerland, 2019).
16. Japan Agency for Medical Research and Development. "FY2019 (Reiwa 1) Institutions / Topic List- Research Project for Practical Research of Infectious Diseases." (Tokyo, Japan, 2019)
17. Towse, Adrian, Christopher K. Hoyle, Jonathan Goodall, Mark Hirsch, Jorge Mestre-Ferrandiz, and John H. Rex. "Time for a change in how new antibiotics are reimbursed: Development of an insurance framework for funding new antibiotics based on a policy of risk mitigation." *Health Policy* 121, no. 10 (2017): 1025-1030.
18. Langreth, Robert. "Antibiotics Aren't Profitable Enough for Big Pharma to Make More" *Bloomberg Businessweek* (New York, United States, 2019).
19. World Health Organization. "Global Health Observatory on Health R&D: Antibacterial products in clinical development for priority pathogens" (Geneva, Switzerland, 2018).
20. Pharmaceutical Research and Manufactures of America. "Medicines in Development for Cancer 2018 Report" (Washington D.C., United States, 2018).
21. Theuretzbacher, Ursula, Kevin Outterson, Aleks Engel, and Anders Karlén. "The global preclinical antibacterial pipeline." *Nature Reviews Microbiology* (2019): 1-11.
22. World Health Organization. "2019 ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL DEVELOPMENT" (Geneva, Switzerland, 2019).
23. PEW, "Assessment of Nontraditional Products in Development to Combat Bacterial Infections, March 2019" (2019)
24. World Health Organization. "ANTIBACTERIAL AGENTS IN PRECLINICAL DEVELOPMENT" (Geneva, Switzerland, 2019).
25. World Health Organization. "Lack of new antibiotics threatens global efforts to contain drug-resistant infections" (Geneva, Switzerland, 2020).
26. Global Antibiotic Research and Development Partnership. "Research and Development" (Geneva, Switzerland).
27. Drugs for Neglected Diseases initiative. "GARDP: a not-for-profit research and development organization to address antimicrobial resistance" (Geneva, Switzerland, 2018).
28. Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator. "Overview" (Massachusetts, United States, 2020).
29. U.S. Senators Michael F. Bennet (D-Colo.) and Todd Young (R-Ind.) "The Pioneering Antimicrobial Subscriptions to End Upsurging Resistance (PASTEUR) Act" (US, 2020)
30. Sciarretta, Kimberly, John-Arne Røttingen, Aleksandra Opalska, Arjon J. Van Hengel, and Joseph Larsen. "Economic incentives for antibacterial drug development: literature review and considerations from the Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance." *Clinical Infectious Diseases* 63, no. 11 (2016): 1470-1474.
31. Innovative Medicines Initiative. "ND4BB: New Drugs for Bad Bugs." (Brussels, Belgium, 2020).
32. Innovative Medicines Initiative. "Boosting the fight against drug resistant bacteria in hospitals." (Brussels, Belgium, 2018).
33. Innovative Medicines Initiative. "ENABLE: European Gram-Negative Antibacterial Engine." (Brussels, Belgium, 2020).
34. Chan, Pan F., Thomas Germe, Benjamin D. Bax, Jianzhong Huang, Reema K. Thalji, Eric Bacqué, Anna Checchia et al. "Thiophene antibacterials that allosterically stabilize DNA-cleavage complexes with DNA gyrase." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114, no. 22 (2017): E4492-E4500.
35. Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance. "Supported projects." (Stockholm, Sweden, 2019).
36. Novo Nordisk Foundation. "REPAIR Impact Fund - About" (Hellerup, Denmark, 2020)
37. United Kingdom Government "Tackling antimicrobial resistance 2019–2024: The UK's five-year national action plan" (London, United Kingdom, 2019).
38. National Health Service. "World-first scheme underway to tackle AMR and protect UK patients" Press release (UK, 2020)
39. AMR Industry Alliance "Report shows life sciences industry alliance is taking action to curb antimicrobial resistance, with more to come" (Geneva, Switzerland, 2018).
40. AMR Action Fund. <https://amractionfund.com> (2020), Accessed 10/19/2020