

分担研究報告書

医薬品開発環境に関する研究

研究分担者 成川 衛 （北里大学薬学部 教授）
小林 江梨子 （千葉大学大学院薬学研究院 准教授）

研究要旨

平成 30 年度薬価制度抜本改革を含む近年の薬価制度の見直しが我が国における医薬品の開発環境等に与えてきた影響を多面的に評価するため、臨床試験の実施状況、新薬の国際的な開発タイミング、新薬の効能追加開発の状況、国際共同臨床試験への日本の参加状況、製薬企業の業績などを経時的に分析し、整理した。その結果、過去 10 年程度の間、日本を含む国際共同臨床試験は増加し、日米及び日 EU 間の申請ラグ、承認ラグともに経時的に短くなるなど、日本の新薬研究開発の環境が好転してきたことが示された。また、ひとたび承認された新薬に係る活発な効能追加開発、内資系企業による積極的な海外展開の状況も確認できた。一方で、平成 30 年度薬価制度抜本改革により、このような好循環が止まることを危惧する声も聞かれており、仮にそのような事態が生じるのであれば、早期にその兆候をつかみ、対応策を講じていくことが必要である。新薬の研究開発には 10 年以上の長い歳月と多大なリソースを要することから、薬価制度改革について、その短期的な影響と併せて、今後もより長い目で見た影響を多面的、客観的かつタイムリーに測定し、評価していくことが重要である。

A. 研究目的

平成 30 年（2018 年）4 月の診療報酬改定では、薬価制度について新薬創出・適応外薬解消等促進加算（新薬創出等加算）制度の見直しをはじめとする抜本改革が行われた。これを受け、産業界からは、日本の医薬品市場の魅力が低下し、今後、企業が国民のニーズに応じて我が国での新薬の研究開発を積極的に行い、安定に供給し続けることに悪影響が生じるおそれがあるとの懸念が示された。

薬価制度は、(1)薬剤費のコントロール、(2)医薬品へのアクセス確保を通じた国民の健康の向上、(3)イノベーションの評価等による産業の育成といった多様な役割を有している。本分担研究は、薬価制度改革が我が国におけ

る医薬品の開発環境に与える影響を多角的に評価し、薬価制度の多様な役割のバランスに配慮しながら、中長期的な視点も交えてそのあり方に係る基礎資料を整備し、今後の医薬品関連産業のあり方の視座から課題の整理を行うことを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、以下の調査研究から構成される。

1. 臨床試験の実施状況に関する調査
2. 新薬の開発タイミングに関する調査
3. 新薬の効能追加（承認・開発）の状況に関する調査
4. 国際共同臨床試験への日本の参加状況に関する調査

5. 製薬企業の業績に関する調査
6. 薬価制度に対する外資系製薬企業関係者の認識に関する調査

以下に、各々の研究方法の概要を示す。

1. 臨床試験の実施状況に関する調査

一般社団法人日本医薬情報センターの「医薬品等に関する臨床試験情報」に、2008年から2018年に初回登録された臨床試験のうち、製薬企業が試験実施者であり、医薬品を対象とした試験の情報に基づき、日本の製薬企業による臨床試験の実施状況（Phase、試験デザイン、実施地域、対象医薬品の薬効分類等）を調査し、経時的な変化を分析した。

2. 新薬の開発タイミングに関する調査

グローバルな開発品目の日米欧での開発・承認のタイミングを調査し、いわゆるドラッグラグの状況を含めた新薬の開発タイミングの経時的推移の分析を目的として、日本で2008年度から2018年度に承認された新有効成分含有医薬品について、以下の情報を収集した。

- 日本、米国及びEUでの承認申請日及び承認日
- 開発公募品・要請品、希少疾病用医薬品、優先審査、薬価算定時の有用性加算等の適用、新規作用機序医薬品、新規薬理作用の1番手品等への該当の有無

情報収集は、平成30年度薬価改定において新薬創出等加算の対象品目を有した企業には郵送又は電子メールにて調査事項への回答を依頼し、これ以外の企業の品目及び上記調査への回答が得られなかった品目については、医薬品医療機器総合機構ウェブサイトの審査報告書・申請資料概要、厚生労働省ウェブサイトの中医協総会資料に基づいた。

収集した情報に基づき、日米又は日EU間の承認申請及び承認の時期の差(ラグ:月数)を算出し、経時推移を分析した。

3. 新薬の効能追加(承認・開発)の状況に関する調査

(1) 効能追加の承認状況

日本で2008年度から2018年度に承認された431の新有効成分含有医薬品を対象とし、その後、承認事項一部変更承認(一変)が行われたものについて、公表資料に基づき、一変の時期及び回数、薬効分類、申請区分、希少疾病用医薬品指定の有無などを調査し、これらの関係を分析した。

(2) 効能追加の開発状況

日本で2015年から2019年に承認された新有効成分含有医薬品について、Pharmaprojectsのデータを用いて、2019年12月末時点での効能追加に係る開発(承認に至っているものを含む)に関する情報を検索し、初回承認年、薬効領域により整理し集計した。効能のカウントの仕方はデータベースでの疾患の分類・集計に従い、調査時点で開発がPhase 2以降に進んでいる対象疾患を効能追加の開発「あり」として取り扱った。

4. 国際共同臨床試験への日本の参加状況に関する調査

臨床試験登録サイトClinicalTrials.govにおいて、“Interventional Studies (Clinical Trials)”、“Phase 2”又は“Phase 3”、Funderが“Industry”、Study Startが“01/01/2008以降”の条件にて、日本での売上高が多い外資系製薬企業11社*がSponsorである臨床試験を各々抽出した。

* Pfizer, Gilead Sciences, MSD, Boehringer Ingelheim, Novartis, Bayer, Eli Lilly, GSK, Sanofi, BMS, Novo Nordisk

次いで、Locations”Country”（国名）の情報に基づいて国際共同臨床試験**を特定した上で当該試験への日本の参加有無を調査し、試験開始年ごとの経時推移を確認した。

** 本調査における国際共同臨床試験の定義：

- 国際共同臨床試験（その1）
米国に加え欧州5カ国（仏、独、英、伊、西）のうち少なくとも3カ国が参加した試験
- 国際共同臨床試験（その2）
米国に加え欧州5カ国のうち少なくとも1カ国が参加した試験

5. 製薬企業の業績に関する調査

日刊薬業データベース（内資系製薬企業の通期決算一覧）及びIQVIAによる製薬企業上位20社の売上金額のデータを用いて、各々、27社（内資系企業のみ）、16社（内資系9社、外資系7社）の業績等の経時推移を分析した。

6. 薬価制度に対する外資系製薬企業関係者の認識に関する調査

2019年7月に開催された中央社会保険医療協議会薬価専門部会での米国研究製薬工業協会（PhRMA）及び欧州製薬団体連合会（EFPIA）の代表による薬価制度改革に対する意見陳述の内容を整理した。

C. 研究結果

1. 臨床試験の実施状況に関する調査

分析対象とした臨床試験は3,565試験あり、各年300～350試験前後で推移した。

試験のPhaseは、Phase3が半数弱を占め、次いでPhase2が多かった。試験実施地域については、日本のみで実施する試験の割合は経年的に減少し、日本以外の地域でも実施する試験の割合がいずれの地域についても年々

増加した。試験実施企業としては、内資系／外資系企業の割合はほぼ半々であった。

対象医薬品の薬効分類は、腫瘍用薬、その他の代謝性医薬品、中枢神経用薬、循環器官用薬で多く、このうち腫瘍用薬は経時的に増加がみられた。これら4分野の臨床試験のPhaseに関して、腫瘍用薬はPhase1の割合が高く、これ以外の分野では後期相（Phase2、3）の割合が高い傾向にあった。

日本のみで実施している試験はPhase1も2割程度みられたが、他国を含む試験はPhase1の割合が小さく、Phase3の割合が大きかった。

2. 新薬の開発タイミングに関する調査

420品目を分析対象とした。各品目の国内外での承認状況の背景から、日米及び日EU間の申請・承認ラグは開発公募品・開発要請品で大きい値となっており、これらを除外して主な解析を行った。

日米間の比較においては、申請ラグ、承認ラグともに経時的に短くなっていることが示されたが、2018年度は前年度に比較して若干長い値となった。優先審査品目、通常審査品目別にみると、承認ラグについては優先審査品目の方が一貫して小さい傾向にあった。日EU間の比較においても、同様の結果が示された。

申請ラグ、承認ラグの分布を経時的にみると、2008年度以降、日米及び日EU間の申請ラグ、承認ラグともに、6か月以内である品目の割合が増加している傾向にあった。

3. 新薬の効能追加（承認・開発）の状況に関する調査

(1) 効能追加の承認状況

2020年1月までに、431医薬品のうち138医薬品に、延べ224回の一変が行われていた。薬効分類別にみると、その他の代謝性医薬品及び腫瘍用薬において多数回の一変が特に多

く行われていた。最初の一変までの期間を、(a) 初回承認の承認年度、希少疾病用医薬品指定の有無、薬効分類などの別、(b) 当該一変承認に係る希少疾病用医薬品指定の有無、申請区分などの別に集計分析したが、明確な違いは見出されなかった。

(2) 効能追加の開発状況

調査対象期間に承認された189の新有効成分含有医薬品のうち、データベースに適切な情報が登録されていないものなど12を除いた171医薬品を集計対象とした。このうち87医薬品(50.9%)に、1疾患以上の効能追加の開発が行われていた。効能追加の開発疾患数は平均2.3、中央値1(最小0~最大31)であった。WHO ATC分類L(抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬)において、多くの疾患に対する効能追加開発が行われていた。効能追加の開発疾患数は、医薬品の初回承認年によって大きな違いはなかった。

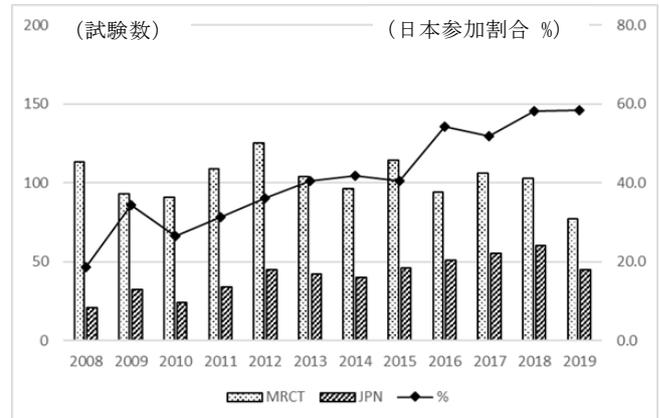
4. 国際共同臨床試験への日本の参加状況に関する調査

調査対象とした2008年から2019年の間に開始された国際共同試験数及びこのうち日本が参加した試験数は下表のとおりであった。

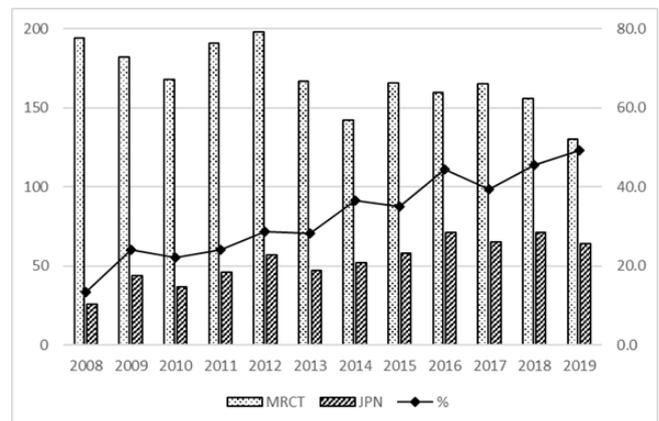
	国際共同試験数	うち日本が参加した試験数(割合%)
国際共同臨床試験(その1)[米国+欧州3カ国]		
Ph.3	764	354 (46.3%)
Ph.2	461	141 (30.6%)
Ph.3+2	1225	495 (40.4%)
国際共同臨床試験(その2)[米国+欧州1カ国]		
Ph.3	1115	433 (38.8%)
Ph.2	904	205 (22.7%)
Ph.3+2	2019	638 (31.6%)

国際共同試験の数(Phase 3及びPhase 2を合わせたもの)及びこのうち日本が参加し

た試験数とその割合の経時推移を次の図に示す。



国際共同臨床試験(その1) [米国+欧州3カ国]



国際共同臨床試験(その2) [米国+欧州1カ国]

5. 製薬企業の業績に関する調査

内資系企業(各社及び合計)の過去10年余の売上高は緩やかに増加した。営業利益及び営業利益率は、個別企業では年による大きな変動がみられた。27社又は11社(売上上位企業)の合計(平均)では、営業利益は一定の範囲にあり、営業利益率は2006年~2010年は20%近辺の数値を示したが、その後は低下し、近年は13~15%程度で推移した。海外売上高及び海外売上高比率は、ほとんどの企業並びに27社/11社の合計(平均)で着実に増加した。研究開発費及び研究開発費率は、各社ごとの額及び率にはばらつきがみ

られるが、27社/11社の合計でみると額は着実に増加した一方、研究開発費率は20%弱程度でほぼ横ばいで推移した。

日本での売上上位企業16社(内資系9社、外資系7社)の売上金額及びその相対的な伸びの推移を、各社が有する新薬創出等加算品目数の数及び割合の大小、内資系/外資系企業の別に分析した。その結果、いずれの数値にも大きなばらつきがあり、各社が有する新薬創出等加算品目の数及び割合、企業形態(内資系/外資系)によって、それらの推移に明確な特徴は見い出せなかった。

6. 薬価制度に対する外資系製薬企業関係者の認識に関する調査

薬価制度改革に対するPhRMA及びEFPIAの意見の概要は以下の通りであった。

- ・日本の医薬品市場の過去5年間の年平均成長率は世界の他の地域と比べて小さかったが、この間も、外資系企業は日本への研究開発投資を拡大し、ドラッグラグ問題の解消に取り組んできた。
- ・この背景の一つに新薬創出等加算制度が挙げられ、これにより特許期間中の薬価が維持され、次の新薬開発への再投資にも早期に着手できるという好循環が生まれた。
- ・平成30年度薬価制度抜本改革によって新薬創出等加算の見直し等が行われ、これまでの好循環が止まることを危惧している。多くの企業が開発戦略の見直しを迫られる結果となっている。

D. 考察

本研究では、平成30年度薬価制度抜本改革を含む近年の薬価制度の見直しが我が国における医薬品の開発環境等に与えてきた影響を多面的に評価するため、臨床試験の実施状況、新薬の国際的な開発タイミング、新薬の効能追加開発の状況、国際共同臨床試験への

日本の参加状況、製薬企業の業績を経時的に分析し、また、薬価制度に対する外資系製薬企業等の認識を調査・整理した。

臨床試験の実施状況については、近年は日本に加えて北米、欧州、アジア等を含む国際共同臨床試験の割合が大きく増加していることが確認できた。薬効分野別では、腫瘍用薬の試験数(割合)が着実に増加しており、また、腫瘍用薬についてはPhase1の試験の割合が高く、国際共同試験の割合も大きいという特徴が示された。

新薬の国際的な開発タイミングに関する調査では、2008年度から2018年度の間に、日米及び日EU間の申請ラグ、承認ラグともに経時的に短くなっていることが示された。今後も、申請ラグ、承認ラグの経時的傾向を引き続き分析する他、対象疾患(新薬の薬効分類)等を考慮した解析も検討する必要がある。

新薬の効能追加(承認・開発)については、近年承認された新薬(新有効成分)の約半数においてその後に効能追加の開発が行われており、承認に至っているものも多いことが確認された。医薬品のライフサイクルマネジメントが活発に行われている表れの一つと解釈できる。効能追加の開発疾患数は、多くの医薬品で1又は2疾患であったが、抗悪性腫瘍薬については数が多い傾向にあった。一つの医薬品(有効成分)について、他の疾患に対する効能追加の開発が行われるか否かは、当該医薬品の作用機序等の特質に大きく依存することから、今後、同様の作用機序を有する医薬品間での比較を含めて、効能追加開発の状況をさらに分析し、また、それに影響を与える要因の探索も行っていく必要がある。

製薬企業の業績に関する調査では、内資系企業(27社又は上位11社)における海外売上高及び海外売上高比率の着実な増加が示された。多くの企業が海外事業に力を入れてきた結果であり、国際競争力の高まりを示しているものと理解できるが、国内市場の厳しさ

を反映しているとも考えられる。研究開発費も着実に増加している一方、研究開発費率はほぼ横ばいで推移した。直近 10 年をみると、研究開発費率が営業利益率を常に上回っており、製薬産業の特徴を示しているものと考えられる。外資系企業 7 社を含めた国内売上上位 16 社各社の売上金額及びその相対的な伸びには大きなばらつきがあり、各社が有する新薬創出等加算品目の数及び割合、企業形態（内資系／外資系）によって、それらの推移に明確な特徴は見い出せなかった。本調査に利用できたデータは 2019 年 3 月期まで又は 2019 年末までのものであり、今後も調査・分析の対象や基本的な手法を揃えて評価を継続し、平成 30 年度薬価制度抜本改革（2018 年 4 月）を含めた近年の薬価制度の影響をより長期的に分析していく必要がある。

平成 30 年度薬価制度改革に対する製薬業界の反応は多岐にわたるものであったが、特に外資系製薬企業関係者の関心は新薬創出等加算の見直し（加算対象品目の減少）にあることが理解できた。この点については、令和 2 年度薬価制度改革（2020 年 4 月）において一部対応がなされていると考えられるが、今後も引き続き各種指標等の推移の分析とともに、関係者の反応をフォローしていくこととしたい。

E. 結論

過去 10 年程度の間、日本を含む国際共同臨床試験は増加し、日米及び日 EU 間の申請ラグ、承認ラグともに経時的に短くなるなど、日本の新薬研究開発の環境が好転してきたことが示された。また、ひとたび承認された新薬に係る活発な効能追加開発、内資系企業による積極的な海外展開の状況も確認できた。一方で、平成 30 年度薬価制度抜本改革により、このような好循環が止まることを危惧する声も聞かれており、仮にそのような事

態が生じるのであれば、早期にその兆候をつかみ、対応策を講じていくことが必要である。新薬の研究開発には 10 年以上の長い歳月と多大なリソースを要することから、薬価制度改革について、その短期的な影響と併せて、今後もより長い目で見た影響を多面的、客観的かつタイムリーに測定し、評価していくことが重要である。

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

- 別添 1. 臨床試験の実施状況に関する調査
- 別添 2. 新薬の開発タイミングに関する調査
- 別添 3. 新薬の効能追加（承認・開発）の状況に関する調査
- 別添 4. 国際共同臨床試験への日本の参加状況に関する調査
- 別添 5. 製薬企業の業績に関する調査

