

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

近年の我が国における臨床試験の実施状況、新薬の国際的な開発・承認タイミング、新薬の効能追加承認の状況、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間での新薬承認申請ラグ、承認ラグともに経時的に短くなるなど、日本における新薬研究開発の好環境が整備され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。薬価を巡っては、平成30年度（2018年度）の薬価制度抜本改革後も、引き続き制度改革・薬価改定が続き、その状況は目まぐるしく変化している。今後さらに新たなデータを追加してモニタリングを継続するとともに、新薬の研究開発及び企業経営に与える制度改革の短期的及び中長期的な影響を評価していくための情報収集の枠組みの作成、並びに適切な指標及び評価手法を確立していくことが重要である。

A. 研究目的

2018年（平成30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。

引き続き2020年4月には、国民皆保険の持続性とイノベーションの推進を両立し、国民が恩恵を受ける国民負担の軽減と医療の質の向上を実現する観点から、令和2年度の薬価制度改革が行われた。この間にも、2019年10月には消費税引上げに伴う市場実勢価格を踏まえた薬価改定があり、また

2021年4月には、いわゆる毎年薬価調査の結果に基づいた薬価改定が行われる。

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

本年度の研究は、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. 新薬の国別承認順位に関する調査

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2019年に初回登録された臨床試験、又は「臨床研究実施計画・研究概要公開システム」に2019年4月から12月までに初回公表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2019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、令和2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の状況に関する調査

日本で2008年度から2019年度に承認され、保険給付の対象である433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。また、効能追加承認品目の薬価に関して、2020年4月までの市場拡大再算定（類似品を除く。）の実施の有無を中央社会保険医療協議会の公開資料から調査し、薬効分類などとの関係を分析した。

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](https://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。この際、対象データの毎年のばらつきを考慮し、前後1年の計3年の移動平均のデータを作成し、分析に用いた。

6. 新薬の国別承認順位に関する調査

Pharmaprojectsのデータを用いて、2015年1月～2020年12月に、世界7カ国（日本、米国、EU、カナダ、豪州、中国及び韓国）のいずれかで承認された新薬（新有効成分含有医薬品）を抽出し、当該新薬の7カ国での承認有無及び承認日を調査した（データカットオフ：2020年12月14日）。これらの情報に基づいて、新薬の国別承認順位を整理分析した。なお、本年度は、調査対象新薬の中から2015年、2019年又は2020年に米国で承認された新薬を選定して分析した。

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計3,998試験あり、年300試験程度で推移したが、2018年以降は400試験前後に増加した。

試験のPhaseは、Phase3が半数弱を占め、次いでPhase2が多かった。2019年はPhase1が増加した。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、2008年の86.3%から2019年は46.2%と経年的に減少した。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が、2019年は外資系企業が半数を超えた

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（酵素製剤、糖尿病用剤、痛風治療剤、肝臓疾患用剤等）、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、他の3分野ではPhase3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

456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、この傾向は2019年度まで継続して認められた。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。薬

効群別にみると、ラグ値が6か月以内の品目の割合は腫瘍用薬で高く、化学療法剤や代謝性医薬品が続いた。循環器用薬や中枢神経系用薬ではその割合が低かった。

3. 新薬の効能追加承認の状況に関する調査

2020年12月末までに、433医薬品のうち158医薬品に、延べ270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、腫瘍用薬などにおいて多数回の一変が特に多く行われていた。1回目の一変（新効能）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ところ、報告品目の方が審議品目より有意に短かった

4. 国際共同臨床試験への日本の参加状況に関する調査

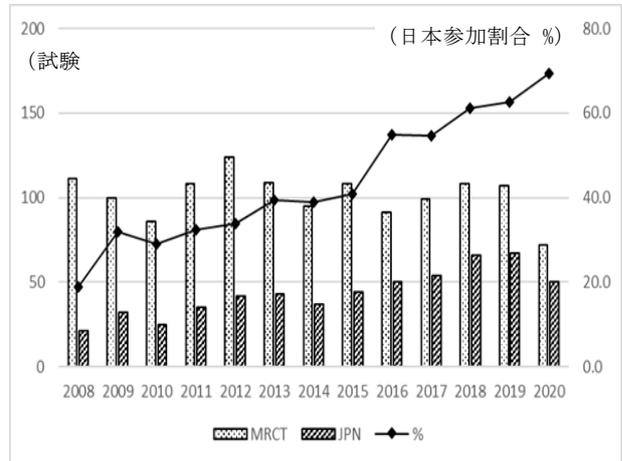
調査対象とした2008年から2020年の間に開始された国際共同試験数及びこのうち日本が参加した試験数は下表のとおりであった。

	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	840	416 (49.5%)
Ph.2	478	150 (31.4%)
Ph.3+2	1,318	566 (42.9%)
国際共同臨床試験 (その2) [米国+欧州1カ国]		
Ph.3	1,200	497 (41.4%)
Ph.2	948	214 (22.6%)
Ph.3+2	2,148	711 (33.1%)

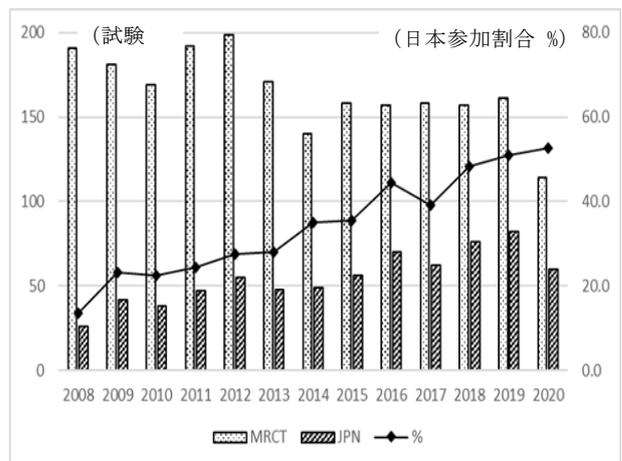
国際共同試験の数 (Phase 3 及び Phase 2 を合わせたもの) 及びこのうち日本が参加し

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2008年度以降低下して2014~2016年度は11~12%となったが、その後回復し、直近3年間は14%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. 新薬の国別承認順位に関する調査

条件に該当する 82 剤について分析した。これらの薬剤の米国を除く 6 カ国での承認状況は、EU で 56%、日本 32%、カナダ 37%、豪州 34%、韓国 15%、中国 9%であった。7 カ国での承認順位の平均は、米国 1.16、EU 2.35、日本 3.00、カナダ 2.77、豪州 3.71 などであった。

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、新薬の効能追加承認の状況、国際共同臨床試験への日本の参加状況、製薬企業の業績、新薬の国別承認順位を分析した。

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 Phase 1 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 2019 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。対象疾患（新薬の薬効分類）別では、ラグ値が 6 か月以内の品目の割合は腫瘍用薬、化学療法剤や代謝性医薬品で高く、医療ニーズの高さや国際共同試験の実施状況（実施のし易さ）を反映した結果とも考えられる。

新薬の効能追加については、近年承認された新薬（新有効成分）の 1/3 強において効能追加の開発が行われ、承認に至っていることが確認された。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。一方、効能追加承認がきっかけとなって市場拡大再算定等の対象となり、薬価が見直された品目も一定程度存在した。

外資系グローバル企業が企画・実施する国際共同臨床試験への日本の参加は、過去 10 年余の間に数・割合ともに着実に増加してきており、平成 30 年度（2018 年度）薬価制度改革の実施直後の 2019 年、2020 年データにおいても大きな変化は示されず、日本が国際共同臨床試験から除外されるような状況は生じていないと解釈できる。2021 年開始試験についても同様の方法にてデータを収集し、継続的に評価を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、大中規模の内資系企業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と考えられ、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が、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企業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最大でも2020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、近年の薬価制度改革の影響をより長期的に分析していく必要がある。

新薬の国別承認順位について、多くの新薬は、米国で承認された後に先ずEUで承認され、次いでカナダ、日本、豪州の3カ国で承認され、韓国、中国で承認されているという全体的な傾向が確認できた。限定された期間における試行的な集計分析結果ではあるが、2015年承認新薬と比較して、2019年又は2020年承認新薬において、日本での新薬承認時期が明確に遅延しているという傾向はみられなかった。今後、対象薬剤及び期間を拡大して同様の分析を行っ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間での新薬承認申請ラグ、承認ラグともに経時的に短くなるなど、日本における新薬研究開発の好環境が整備され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、近年の薬価制度改革の影響を受け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。

薬価を巡っては、平成30年度（2018年度）の薬価制度抜本改革に引き続き、2019年10月の消費税引上げに伴う市場実勢価格を踏まえた薬価改定、令和2年度（2020年度）の薬価制度改革が行われ、2021年4月には毎年薬価調査の結果に基づいた薬価改定が行われるなど、その状況は目まぐるしく変化している。今後さらに新たなデータを追加してモニタリングを継続するとともに、新薬の研究開発及び企業経営に与える制度改正の短期的及び中長期的な影響を評価していくための情報収集の枠組みを構築し、併せて適切な指標及び評価手法を確立していくことが重要である

G. 研究発表

1. Kobayashi E, Matsuyama M, Suzuki K, Murakami T, Narukawa M. Characteristics of industry-sponsored drug clinical trials registered in Japan Pharmaceutical Information Center Clinical Trials Information 2010-2018. Therapeutic Innovation & Regulatory Science 2021;55(2):378-387.

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
- 別添 6. 新薬の国別承認順位に関する調査

