

I. 令和4（2022）年度 総括研究報告書

適切な医薬品開発環境・安定供給及び流通環境の維持・向上に関する研究

総括研究報告書

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

研究要旨

本研究では、我が国における医薬品の適切な開発環境及び安定供給の維持・向上を目的として、後発医薬品の安定供給、革新的な新薬の日本市場への早期導入の2つの視点から現在の状況を調査・分析し、対応の方向性について考察した。医薬品（特に後発医薬品）の安定供給の強化に向けては、本年度の研究結果を基礎情報として用いながら、今後、各企業における医薬品の安定的な供給の確保に向けた対応を評価するための指標を作成することとしたい。新薬の開発及び上市環境の改善に向けては、今後も多面的な情報の収集及び分析を継続するとともに、日本の医薬品市場の魅力を高めるという視点を持ちながら、新薬が有する臨床上の有益性、革新性の適切な評価、価格の予見性の向上に向けた対応策を検討していくこととする。

A. 研究目的

有効性及び安全性を有するものとして製造販売承認を受けた医薬品がその役割を果たしていくためには、一定の品質が確保された製品が安定的に医療の場に供給される必要がある。数年前、外国での製造上のトラブルに起因して重要な抗菌薬の国内での安定的な供給が長期にわたって滞り、医療に深刻な影響を及ぼした。また、最近では、一部の製造販売企業の法律違反に端を発して、後発医薬品を中心に多くの品目について供給停止や出荷調整が行われ、現在もその影響が続いている。医療保険財政の改善に向け、今後さらなる後発医薬品の使用促進を図っていくためには、その安定的な供給体制が確保されることが不可欠な要素となる。

新薬の研究開発については、規制当局の体制強化や製薬産業におけるグローバル開発戦略の推進を受け、従来いわゆるドラッグラグ問題については一定の改善が図られてきた。

一方で、新興バイオフーマによる開発製品や、核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療などの新規モダリティ製品を中心として、ここ数年間における国内未承認薬の増加を危惧する声も聞かれる。この点については客観的・定量的な情報収集と評価を継続し、仮にドラッグラグ問題（新薬承認の遅れや未承認薬の増加）が再来するようなことがあれば、その兆しを早期に把握し、必要な対策を開始する必要がある。

このような背景を踏まえ、本研究では、我が国における医薬品の適切な開発環境、安定供給及び流通環境の維持・向上を図るため、医薬品の上市及びその後の安定供給の推進における障壁を調査・分析し、薬価制度を含めた対策を提言することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、大きく、医薬品の安定供給の強化に関する研究、新薬の開発及び上市環境の改善に係る研究からなる。

医薬品の安定供給の強化に関しては、個別の後発医薬品企業を対象に、医薬品の安定供給、品質確保及び透明性確保に向けた取組み等に関するヒアリング調査を行い、さらに公表情報を用いて医薬品の回収実態に関する調査を行った。これらに基づき、後発医薬品の安定供給の強化に向けた方策について考察した。

新薬の開発及び上市環境の改善に関しては、日本の製薬企業による臨床試験の実施状況、新薬の日米欧での開発・承認のタイミング、新規モダリティ品目の日米欧における開発状況、外資系企業による国際共同臨床試験への日本の参加状況、海外での保険償還医薬品価格リスト、新薬の薬価算定における類似薬効比較方式の適用状況に関する調査等を行い、革新的な新薬の日本市場への早期導入に向けた対応策の探索を行った。

C. 研究結果

医薬品の安定供給の強化に関しては、ヒアリング調査結果を踏まえて、品質の確保された後発医薬品を医療の場に安定的、継続的に供給していくための対応やその活動を下支えるための方策を検討する際のポイントを以下のとおり整理した。

(1) 安定供給に向けた取組み

- 原薬メーカーの複数ソース化
- 自社製造所（包装・表示・保管のみを行う製造所を除く）の保有
- 発売後短期間（5年以内、5年～8年など）で供給を中止した品目数とその理由、製造販売する医薬品数に占めるその割合
- 在庫数量（月あたりの通常出荷数量の3ヶ月分、6ヶ月分など）

- 製造余力度（増産可能性の程度）
- 1製造ラインあたりの製造品目数
- 最近（過去3年間など）の出荷の停止又は調整を行った品目数、製造販売する医薬品数に占めるその割合
- G1品目に係る増産に対応した品目数
- 最近（過去5年間など）の売上高に占める設備投資額の割合

(2) 品質確保に向けた取組み

- 製造販売する医薬品に係る製造所の人員体制（一人当たりの年間品目数及びロット数、総人員に占める品質部門及び品質保証部門の人員の割合など）
- 最近（過去3年間など）品質不良に起因して市場から回収した品目数、製造販売する医薬品数に占めるその割合
- 製造所（自社及び製造委託先）に対する定期的な監査の実施
- 製造委託元による自社製造所に対する定期的な監査の実施

(3) 透明性確保に向けた取組み

- 製造販売する医薬品の供給停止又は出荷調整の状況に係る医療関係者等への適切な周知の手順・体制の構築、それらの実行
- 製造販売する医薬品に係る原薬の製造国及びソース数、製剤の製造企業に関する情報の公表
- 製造販売する医薬品の製造計画及び製造数量の公表
- 製造販売する医薬品に係る在庫状況の公表

(4) その他

- 製造販売する基礎的医薬品及び安定確保医薬品の数、製造販売する医薬品数に占めるそれらの割合
- 製造販売する医薬品の市場シェア

医薬品の回収実態については、先発医薬品の回収は、2018年度47件から、2022年度12件まで経時的に減少した一方、後発医薬品

に関しては、2018年度から2021年度までに34件から462件と大きく増加していた。回収理由別では、いずれの年度も「安定性モニタリング等での承認規格外」と「承認書からの逸脱」が多かった。この他、後発医薬品では、「再試験で適合と判定されたものについて、再試験の実施に至る検証が行われていない」、「共同開発先の他者製造販売業者が作成した承認申請資料が信頼性の基準に適合していなかった」等の理由による回収が多く認められた。

新薬の開発及び上市環境の改善に関しては2021年登録の臨床試験は、日本に加えて北米、欧州、アジア等を含む国際共同試験の割合が高く、また、外資系企業による試験が過半数を超えていること等、大部分が2020年までの傾向を踏襲するものであった。

新薬の開発タイミングについては、2008年以降、日米間、日欧間におけるラグは短縮する傾向にあったが、2008年度以降は増加傾向にあった“ラグ6か月以内”である品目の割合が、最近数年間は20-40%前後で停滞気味の傾向がみられた。

新規モダリティ品目の日米欧における開発状況については、日米欧三極のいずれにおいても承認されている品目に関して、直近の1~2年間では日本のラグは小さいことが示された。一方で、欧米だけで開発されているが日本では開発情報のない品目や、逆に日本だけで開発されているが欧米では開発情報のない品目も散見された。

医薬品の価値評価の一つの手段である薬価算定時の有用性系加算の加算率について近年の適用状況を調査した結果、有用性加算Ⅱが適用された際の加算率は5%又は10%の品目が全体の97.9%を占めるなど、全体的に低い加算率の適用事例が多かった。

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たものの、2021年及び2022年は参加割合に頭打ちの傾向が見られた。中国が参加する試験との比較では、過去、日本の参加割合は中国を大きく上回っていたが、近年は差が縮小していた。

2019年から2021年にEUで承認された新薬(新有効成分)107製品のうち、ドイツ Rote Liste (2022年3月発行版)に価格が掲載されていたものは61製品であった。AMNOG (医薬品市場再編法)の早期有用性評価結果に基づく見直し後の償還価格情報が掲載されていたものは26製品であり、これらの製品における価格の引下げ割合は0%~70.2%(中央値27.5%)であった。

近年、類似薬効比較方式(I)により薬価算定された新薬のうち、新薬と効能・効果が異なる医薬品が最類似薬に選定されたものがあったが、この場合でも両者の効能・効果には症状が重複する、同じ疾患群に属するといった一定の共通性が認められた。新薬と最類似薬で組成・化学構造が異なった場合、組成・化学構造の違いに起因して薬理作用及び投与形態は異なる場合が多かったものの、効能・効果は同じであるか又は一部重複するものであった。

D. 考察

本研究では、我が国における医薬品の適切な開発環境、安定供給及び流通環境の維持・向上を図るため、医薬品の上市及びその後の安定供給の推進における障壁を調査・分析した。

医薬品(特に後発医薬品)の安定供給の強化に向けては、研究結果に示した事項を基礎情報として用いながら、今後、各企業における医薬品の安定的な供給の確保に向けた対応を評価するための指標を作成することとした。当該企業指標及び(又は)個別医薬品の特徴との組合せに基づいて、要件を満たす品

目については、その初回収載時又は薬価改定時に何らかの薬価上の配慮を行うことを検討する意義はあるものと考えます。これらに加え、後発医薬品の共同開発に関する取扱いの適正化や、いわゆるオーソライズド・ジェネリックの取扱いなどについては継続的な検討が必要である。さらに、薬機法違反等による重大な供給不安を起こした場合に、第三者的な組織による検証及び当該結果の公表を行う仕組みを設けることも検討の余地があると考えます。

医薬品開発環境に関しては、各種調査研究を通じて、過去10年間程度における、日本を含む国際共同臨床試験の増加、日本と欧米間の新薬の申請及び承認の時間差の短縮など、我が国の新薬開発環境の好転が示されたが、ここ数年はそのような環境の改善に陰りが見えている。日本の新薬研究開発の環境が今後どのように変化し、どのような方向に向かうことになるのかは、新しい治療法への国民のアクセスを左右する重要な関心事項である。医薬品の研究開発には長期の時間を要することから、薬価制度を含めた種々の制度改正が新薬開発の動向に明確な影響を与えるまでにはタイムラグがあるものと推察され、今後も、多面的な情報の収集及び分析を継続してその影響の兆しを早期に掴み、必要な対応策を講じていく必要がある。

新薬の薬価算定においては、各医薬品が有する臨床上的有益性、革新性を適切に評価する仕組みと併せ、価格の予見性を高める取組みも重要である。また、革新的な新薬を欧米諸国に遅れることなく日本で上市しようとする際のインセンティブ（あるいはその逆の状況へのディスインセンティブ）を直接意識した対応や、新興バイオフーマに対して日本の医薬品市場の魅力を高めるという視点も重要であると考えます。

E. 結論

我が国における医薬品の適切な開発環境及び安定供給の維持・向上を目的として、後発医薬品の安定供給、革新的な新薬の日本市場への早期導入の2つの視点から現在の状況を調査・分析し、対応の方向性について考察した。医薬品（特に後発医薬品）の安定供給の強化に向けては、本年度の研究結果を基礎情報として用いながら、今後、各企業における医薬品の安定的な供給の確保に向けた対応を評価するための指標を作成することとしたい。新薬の開発及び上市環境の改善に向けては、今後も、多面的な情報の収集及び分析を継続するとともに、日本の医薬品市場の魅力を高めるという視点を持ちながら、新薬が有する臨床上的有益性、革新性の適切な評価、価格の予見性の向上に向けた対応策を検討していくこととする。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 鈴木香菜子、成川衛. 新薬の薬価算定の運用改善に向けた検討：類似薬効比較方式の適用範囲の拡大の視点から. レギュラトリーサイエンス学会誌 2023 (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし