

医薬品開発における期間と費用
- 新薬開発実態調査に基づく分析 -

山田 武
(千葉商科大学商経学部助教授)

医薬産業政策研究所
リサーチペーパー・シリーズ
No.8
(2001年10月)

本リサーチペーパーは研究上の討論のために配布するものであり、
著者の承諾なしに引用、複写することを禁ずる。

本リサーチペーパーに記された意見や考えは著者の個人的なものであり、
日本製薬工業協会及び医薬産業政策研究所の公式な見解ではない。

医薬品開発における期間と費用^{1,2}
—新薬開発実態調査に基づく分析—

山田武
千葉商科大学

1 はじめに

この報告の目的は昨年実施した新薬開発実態調査でえられた計数をまとめ、開発期間や開発費用に関して分析することにある。製薬産業がおかれた環境はめまぐるしく変化している。高齢化にともなう医療費の増加と医療費の抑制にともなう政策の変更、国際化、ゲノム解析に代表される新しい技術の進展は製薬企業の戦略に大きな影響を与える。医療費の薬剤への支出が大きな日本では、上市後の薬価が医療保険制度改革のなかでも特に重要な論点となっている。

製薬産業の特徴として、巨額の研究開発費と研究開発の大きなリスクが指摘されることがある。製薬企業は複数の開発プロジェクトを同時に進行させているが、それぞれのプロジェクトに大きな費用が投入され、それぞれのプロジェクトがリスクに直面する。1 製品を上市するために投入される費用や、上市に成功する確率などの基本的な情報は政策の立案・評価のために不可欠である。日本では政府が市場価格(薬価)を決定するが、企業にとっては開発費用が回収できないような薬価では開発を進めることはできないからである。しかし、これまでは新薬が上市される前の新薬の研究開発は十分に研究されてこなかった。

医薬品の開発が十分に分析されてこなかった理由の一つには資料が十分にえられなかったことがあげられる。特に、中止したプロジェクトを含む開発関連のデータは企業内部の機密性の高い情報であるために、企業外に知らされることはほとんどない。本研究では幸いにして開発プロジェクトの進捗状況や費用に関するアンケート調査を製薬企業のご協力の下に実施することができた。以下ではアンケート結果に基づいて、調査結果をまとめ、開発期間・費用に関して分析を試みる。

¹本研究は、山田武(千葉商科大学)と医薬産業政策研究所の共同研究である。本研究には当初中西悟志(故人、医薬産業政策研究所主席研究員、日本福祉大学)が深く関わっていた。また、丹藤信平(元医薬産業政策研究所主任研究員)、成田喜弘(医薬産業政策研究所主任研究員)の協力を感謝します。

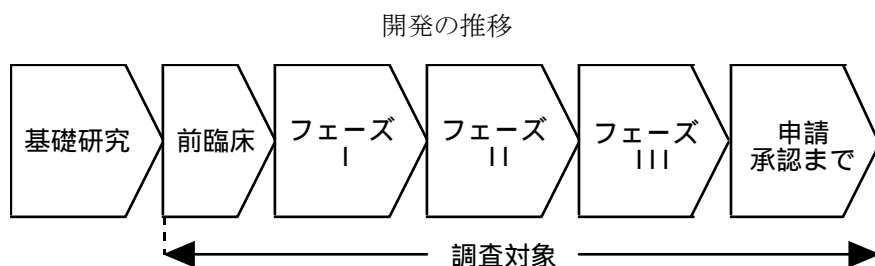
²本調査にあたり以下の企業にご協力を頂戴したことに感謝いたします。旭化成株式会社、ウェルファイド株式会社(現三菱ウェルファーマ株式会社)、エーザイ株式会社、小野薬品工業株式会社、科研製薬株式会社、キッセイ薬品工業株式会社、杏林製薬株式会社、協和発酵工業株式会社、三共株式会社、塩野義製薬株式会社、住友製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺製薬株式会社、第一製薬株式会社、大日本製薬株式会社、中外製薬株式会社、富山化学工業株式会社、日本化薬株式会社、万有製薬株式会社、藤沢薬品工業株式会社、三菱東京製薬株式会社(現三菱ウェルファーマ株式会社)、明治製薬株式会社、持田製薬株式会社、山之内製薬株式会社(五十音順)

調査の対象は非臨床試験開始から承認までの開発で、基礎研究は含まれない。集められたデータをもとにした分析から次の結果をえた。新有効成分(いわゆる新薬)の開発に成功する確率は13%で、非臨床試験を開始した7.7プロジェクトのうち、1プロジェクトだけが承認を受けることができる。非臨床の開始から承認を受けるまでには11.5年の期間がかかる。そして、1化合物を製品として上市するためには、途中で開発を中止したプロジェクトを含めて350億円(資本コストを9%と仮定した場合・1995年価格・基礎研究を含まない)が必要である。これまでは漠然と新薬開発のリスクや巨額の開発費が語られることはあったが、詳細なデータから実態が明らかとなったのはわが国ではこの研究が初めてである。

以下では医薬品の開発過程の説明からはじめて、各種の集計結果を織り交ぜながら、調査の概要、開発の推移、開発費用の推定の順に説明する。

2 新薬の研究開発

新薬の開発はいくつかの段階に分けられる。基礎研究の段階で化合物の探索を終了すると、毒性試験、薬理試験を含む非臨床が先行し、その後臨床試験が始まる。臨床開発は臨床薬理試験などを含むフェーズⅠ、治療効果の探索的試験などを含むフェーズⅡ、治療上の利益を証明するための検証的試験などを含むフェーズⅢから構成される。フェーズⅢ終了後、国から承認を受け、はじめて市場に流通する。



上の図は、医薬品の研究開発の順序を示している。この調査の対象は非臨床試験開始後、承認がえられるまでで、基礎研究は含まない。医薬品の研究開発は基礎研究にはじまり、非臨床試験、臨床試験、申請・承認の順につづく。ただし、非臨床試験と臨床試験は同時に進行する。各フェーズを実施するために非臨床試験の結果が求められるから、非臨床試験もある程度はフェーズとともに進行する。フェーズⅠで開発を終了する場合には、フェーズⅠの臨床試験だけでなく、フェーズⅠに先行する非臨床試験とフェーズⅠと平行して実施される非臨床試験までの費用が投入される。

各フェーズの目的と具体的な試験の内容は次の通りである。まず、フェーズⅠは治験薬を初めてヒトに投与する段階で、原則として少数の健常被験者を対象とし、安全性及び薬物動態を検討することを目的とする。フェーズⅡでは有効性(治療効果)と安全性の確認を探索するのが目的で、市販後に向けたその治験薬の用法・用量を決定する段階である。フェーズⅡの前半ではパイロット試験として比較的少数の患者を対象として用法・用量を推定する。その結果に基づき、フェーズⅡの後半では用量設定試験として用法・用量を確定する。非臨床試験やヒトでのフェーズⅠの結果あるいは既存の類似薬から用法・用量を推定し、通常3用量群程度での用量相関性を検討する。フェーズⅢはフェーズⅡまでにえられた有効性、安全性、用法・用量に関する結果を多数の患者を対象として検証する段階である。

非臨床試験は臨床試験に先行して実施され、臨床試験開始後も継続して実施される。以下の説明では開発の時間的な推移が重要な場合には臨床試験に先立つ非臨床試験のことを特に前臨床と呼ぶことにする。しかしながら、最近では前臨床という表現はあまり使われなくなっている。なお、ここで言う前臨床試験には基礎研究部分を含めていない。

3 対象プロジェクト

本調査は新薬開発を実施している日本国内に本部のある企業を対象とし、アンケート型式で回答を依頼した。質問内容は、新有効成分かそれ以外か、効能、対象疾患、起源会社、開発会社、進捗状況、開発費用などである。1990 会計年度以降に非臨床試験・臨床試験を開始したプロジェクトを対象とし³、1999 会計年度末までの期間を対象とした。調査対象プロジェクトには、上市したプロジェクトだけでなく、1999 会計年度末で進行中のプロジェクトや、開発途中で中止したプロジェクトも含まれる(次ページの表参照)。

開発途中で安全性や有効性が確保できないことが確認されたプロジェクトなどは中止される。後でみるように開発に成功するのはプロジェクトの一部で、多くのプロジェクトは開発の途中で中止される。医薬品開発のリスクが大きいことを考慮すれば、上市に成功したプロジェクトだけを調査するのではその結果はバイアスを含むことになる。そこで、この調査でも中止したプロジェクトについても回答を依頼した。

³ 1989 年以前の非臨床試験を一部含む。

調査対象プロジェクト

非臨床試験開始時期	臨床試験開始時期	対象/対象外	図表 1
1989 年以前	1989 年以前	対象外	
1989 年以前	非臨床試験のみ*	対象外	
1989 年以前	1990 年以降	対象	分類 4
1990 年以降	非臨床試験のみ*	対象	分類 1 または分類 2
1990 年以降	1990 年以降	対象	分類 3
?	1990 年以降	対象	分類 5

*非臨床試験のみには、非臨床試験だけで開発を中止したプロジェクトと臨床試験を開始していないプロジェクトの両方が含まれる。

上の表の最後の列は図表 1 の分類に対応する。対象プロジェクトは 1990 年代に入って非臨床試験を開始したプロジェクトと 1989 年以前から非臨床試験を開始しているが 1990 年代に入って臨床試験を開始したプロジェクトである。臨床試験の開始時期は回答されているが、非臨床試験の開始時期が回答されていないものには開発の途中から導入した場合や、適応拡大などが含まれる。

薬の開発には長期間が必要で、1990 年以降に臨床試験を開始したプロジェクトのうち上市に至ったプロジェクトは少ないと予想される。その意味では調査対象期間が短いということもできる。実際われわれの調査で承認された新有効成分は 19 件にすぎない。また、1990 年代にはいくつかの制度変更があったため、調査時期が適切ではないとも考えられる。アンケートに先立って行われたインタビューでもこの点はたびたび指摘された。1991 年度からは画期性加算や有用性加算が導入され、1996 年度からは新規性の乏しい新医薬品の薬価が抑制された。さらに 1997 年からは新 GCP の導入によって開発に対する規制が強化された。1990 年代に政府はめまぐるしく医薬品産業への規制を変更してきた。その結果、1990 年代の前半と後半では開発費用やリスクは変化し、それに対応して企業行動も変化すると予想される。

制度変更があったとしても多くの開発は依然として進行中で、1990 年代のデータから将来にわたっても参考にすべき点が多い。たとえば、安全性や有効性を確認するためには臨床試験が必要で、安全性や有効性にリスクがあることにはかわりはない。製薬企業の開発に関する資料、特に開発途中で中止したプロジェクトに関する資料は必ずしも整備されておらず、記録の電子化が進んだのは 1990 年代に入ってからである。そのため、長い期間をさかのぼって調査するには困難がともなう。これらのことを考慮すると、制度変更を途中に挟むとしても、制度変更に十分に注意を払えば、1990 年代を対象とした適切な分析が可能である。将来的には、同じようなプロトコルで定期的に調査を蓄積することによって、制度変更が製薬企業の行動に与える影響を分析することが可能になると考えられるだろう。

4 有効回答

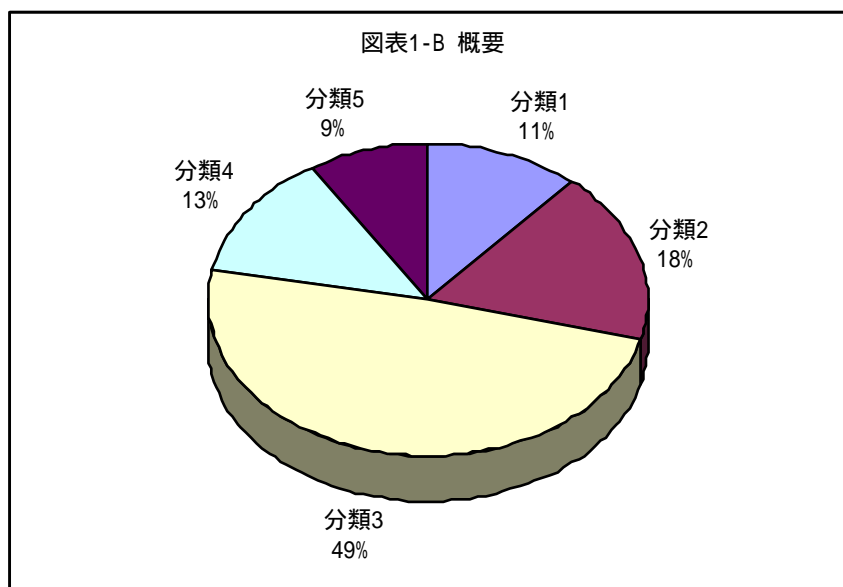
回答企業数は24社⁴で、おおむね日本の製薬産業を代表する企業が含まれている。有効回答プロジェクト数は714プロジェクトである。なお、回答企業の研究開発費は医薬品産業全体の研究開発費のおよそ6割から7割⁵、売上げが全体に占める割合はおよそ5割から6割⁶で日本を代表するのに十分なデータである。なお、本報告では全サンプルのうち、新有効成分(いわゆる新薬)を中心に検討する。

5 概要(図表1)

図表 1-A 概要

分類	件数	%	定義
分類1	82	11%	非臨床試験のみ
分類2	126	18%	臨床試験を開始せず、非臨床試験だけで終了。
分類3	350	49%	非臨床試験(>=1990)+臨床試験(>=1990)
分類4	93	13%	非臨床試験(<1990)+臨床試験(>=1990)
分類5	63	9%	非臨床試験(?)+臨床試験(>=1990)
合計	714	100%	

図表1-B 概要



⁴ 脚注1を参照。

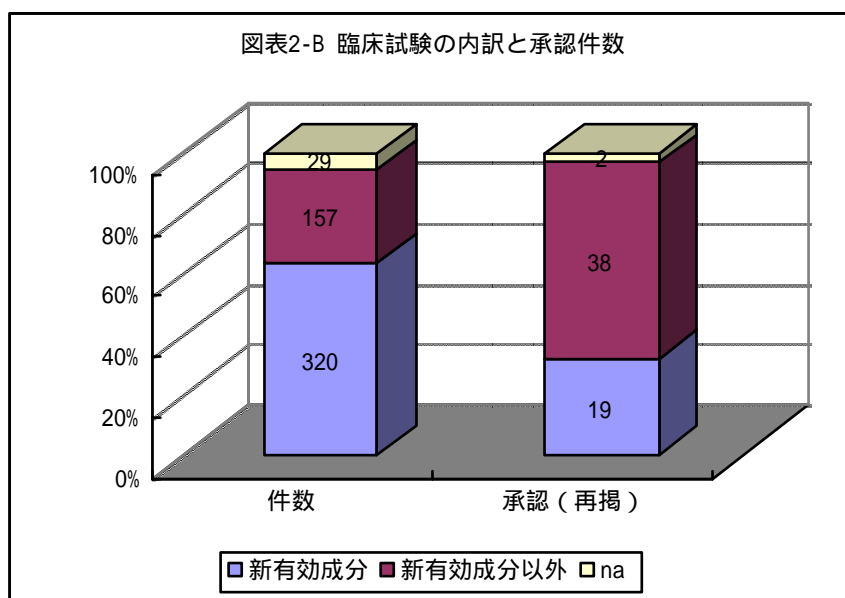
⁵ 総務庁『科学技術研究調査報告』1990年から1999年各年。

臨床試験を開始したプロジェクト(分類3から分類5)は506件で全体の71%を占める。臨床試験を開始していないプロジェクトは29%で、そのうち、18%は臨床試験を開始することなく終了した。残りの11%は1999会計年度末現在で非臨床試験のみを進行中である。

6 新有効成分(図表2)

図表 2-B 臨床試験の内訳と承認件数

	件数	%	承認 再掲	%
新有効成分	320	63%	19	32%
新有効成分以外	157	31%	38	64%
na	29	6%	2	3%
合計	506	100%	59	100%



1990年から1999年までに臨床試験を開始した506プロジェクトのうち新有効成分(いわゆる新薬)は320件(63%)で臨床試験のうち2/3は新有効成分のための臨床試験である。1990年から1999年までの治験計画届書届出件数(新有効成分初回届)は1042件⁷である。厚生省⁸によれば、1990年から1997

⁶ 厚生省『医薬品産業実態調査』1990年から1999年各年。

⁷ 厚生省医薬安全局審査研究会監修(1998)『新薬承認ハンドブック1998』薬業時報社、審査センターホームページ <http://www.nihs.go.jp/pmdec/table2.htm>

⁸ 医薬安全局審査研究会監修(1998)『新薬承認ハンドブック1998』薬業時報社

年の起源国別の届出件数は日本が 475 件、外国が 497 件で、海外(外資系製薬企業)が若干多い。1998 年以降については起源国別の届出状況は公表されていない。1990 年から 1997 年になぞらえて治験届のおよそ半数(約 500 件)が日本の製薬企業の新薬開発と仮定するとわれわれの調査はそのうちの 6 割を占めていることになる。

回答されたプロジェクトのうち承認に至ったプロジェクトは 59 件あり、そのうち新有効成分は 19 件で、すべて 1996 年以降に承認されている。厚生省によれば 1996 年から 1999 年までの新有効成分の承認件数は 99 件⁹である。承認をうけた 99 件のうち、1990 年代以降に臨床試験を開始したプロジェクトを特定することはできない。しかし、1995 年以前に承認された新有効成分は 1989 年以前に臨床試験を開始したと仮定すると、1996 年から 1999 年までの承認件数 99 件に対してわれわれの調査による 19 件は 19%にあたる。残りの 81%は 1989 年以前に臨床試験が開始されたプロジェクトか、対象企業外(特に外資系)の製薬企業によるプロジェクトと考えられる。

7 薬効(図表 3)

図表 3 効能(新有効成分・重複あり)

効能分類	件数	%
21 循環器官用薬	51	16%
11 中枢神経系用薬	38	12%
39 その他の代謝性医療品	33	10%
23 消化器官用薬	24	8%
44 アレルギー用薬	23	7%
42 腫瘍用薬	19	6%
61 抗生物質製剤	19	6%
72 診断用薬	14	4%
33 血液及び体液用薬	12	4%
62 化学療法剤	12	4%
22 呼吸器官用薬	11	3%
上記以外	38	12%
na	36	11%
合計	330	103%

* 320 を 100%として計算。

⁹ 厚生省医薬安全局審査研究会監修(1998)『新薬承認ハンドブック 1998』薬業時報社、審査センターホームページ <http://www.nihs.go.jp/pmdec/table6.htm>

新有効成分(図表 2 の 320 プロジェクト)の効能による分類は図表 3 に示されている。なお、複数の効能が記入されているプロジェクトもあるため、重複回答を含めた集計になっている。第 1 位は循環器官用薬 16%、第 2 位は中枢神経系用薬 12%、第 3 位はその他の代謝性医薬品 10%である。これらの 3 分類だけが 10%以上のシェアを占め、新有効成分全体の 38%にあたる。

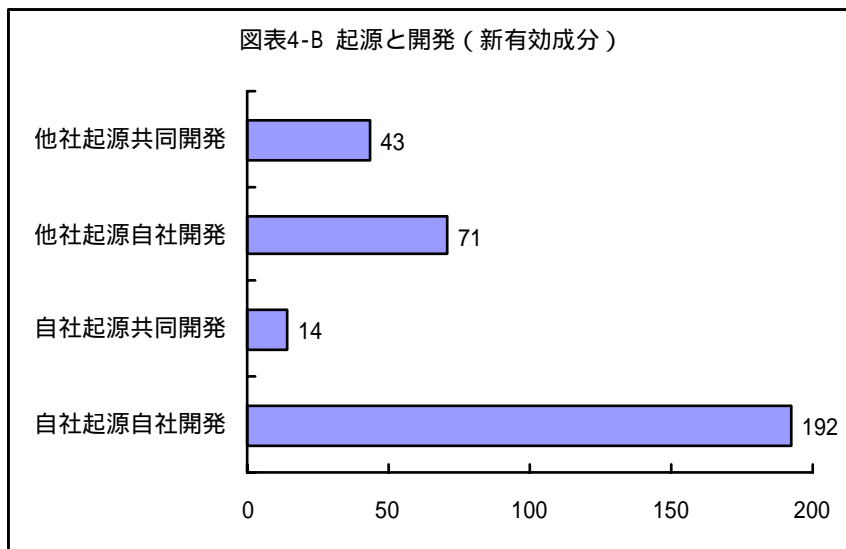
厚生省によれば、新有効成分に占める薬効群別上位 3 分類はわれわれの調査と同じく循環器官用薬・中枢神経系用薬・その他の代謝性医薬品が上位を占めている。厚生省¹⁰によれば 90 年から 97 年の合計では第 1 位は循環器官用薬 18%、第 2 位は中枢神経系用薬 13%、第 3 位はその他の代謝性医薬品 13%である。

8 起源会社と開発会社(図表 4)

図表 4-A 起源と開発(新有効成分)

	件数	%
自社起源自社開発	192	60%
自社起源共同開発	14	4%
他社起源自社開発	71	22%
他社起源共同開発	43	13%
合計	320	100%

*起源会社が複数の場合で開発会社が含まれている場合は自社起源としてカウントした。*他社起源には起源会社が不明の場合を含む。



¹⁰厚生省医薬安全局審査研究会監修(1998)『新薬承認ハンドブック 1998』

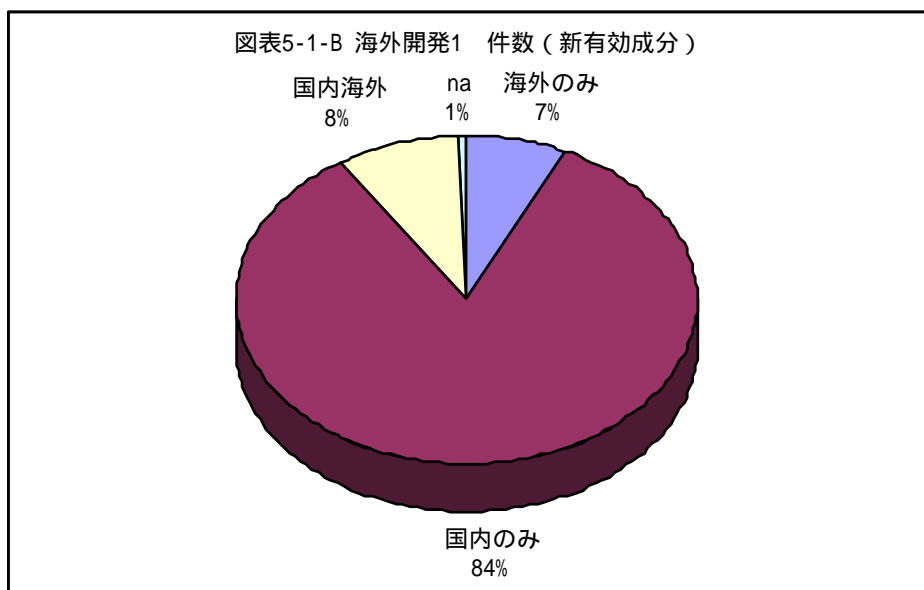
新有効成分(図表 2 の 320 プロジェクト)のうち、自社起源自社開発は 192 件で、全体の 61%を占めている。自社起源共同開発が 4%、他社起源のプロジェクトは全体の 35%である。ここでの他社起源は非臨床試験または臨床試験の段階で導入したプロジェクトだけを意味し、承認後の製品導入は含まれない。

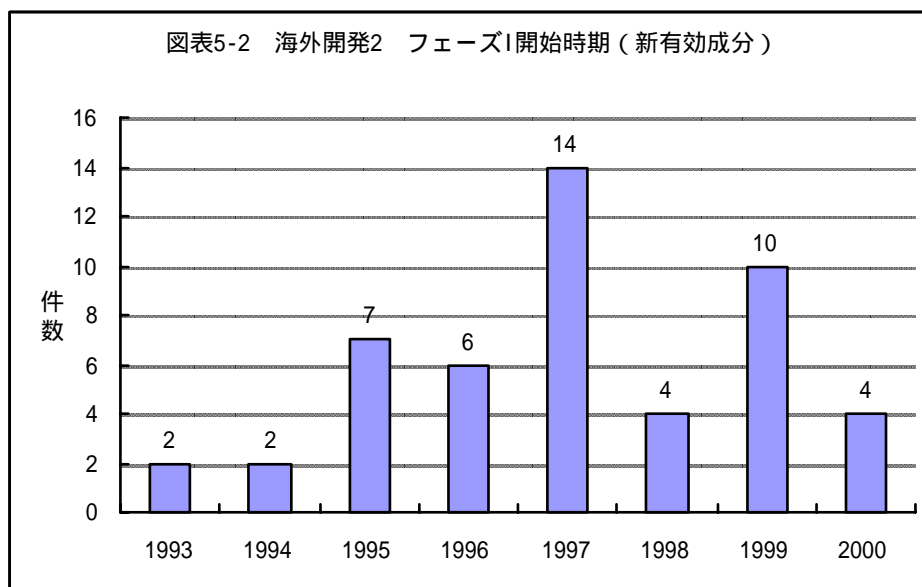
9 海外開発(図表 5-1・図表 5-2)

新有効成分(図表 2 の 320 プロジェクト)のうち、海外で開発に着手したのは 49 件(15%)で、このうち海外のみの開発は 7%である。なお、ここでの開発は臨床試験を意味し、非臨床試験は含まれない。一方、国内のみの開発は 269 件(84%)である(図表 5-1)。なお、海外でのフェーズ I の開始時期は図表 5-2 に示されている。

図表 5-1-A 海外開発 1 件数(新有効成分)

開発状況	件数
海外のみ	22
国内のみ	269
国内海外	27
na	2
合計	320





10 開発進捗状況(図表 6-1・図表 6-2・図表 6-3)

非臨床試験を開始したプロジェクトがすべて上市されるわけではなく、安全性や有効性に問題があるため中止するプロジェクトも、あるいは収益が期待できないために中止するプロジェクトも存在する。図表 6-1・図表 6-2・図表 6-3 はそれぞれ、新有効成分かつ自社起源・新有効成分合計・薬効上位 3 分類について進捗状況を確率と開発期間で示している。

それぞれの図表の確率は非臨床試験を開始したプロジェクトがあるステップまで生き延びた確率を示している。たとえば、図表 6-1 の前臨床の確率 0.6 は非臨床試験を開始したプロジェクトのうち、臨床試験まで生き延びたプロジェクトの比率を図表している。フェーズ I の確率 0.45 は非臨床試験を開始したプロジェクトのうち、フェーズ I を終了してフェーズ II まで生き延びたプロジェクトの比率である。なお、条件付き確率はあるステップに到達したプロジェクトのうち、次のステップに進んだプロジェクトの比率である。

確率の推定方法は次の通りである。はじめに、各ステップに到達したプロジェクト数を承認から後ろ向きに集計した¹¹。たとえば、図表 6-1 では承認件数は 9 件で、すべて申請を通過した。現在申請中のプロジェクトは 10 件、申請中に開発を中止した(申請を取り下げた)プロジェクトは 2 件であるから、フェー

¹¹ 非臨床試験の件数は図表 1 の件数を利用した。

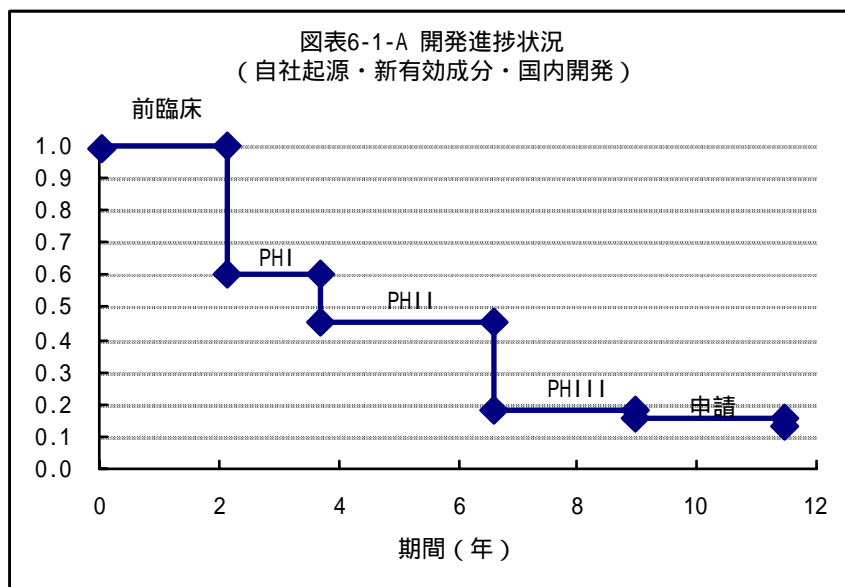
ズ III を通過したプロジェクトは 9+10+2=21 である。同じ計算を繰り返すと、非臨床試験を通過した件数 189 件をえる。つぎに、各ステップまで生き延びたプロジェクトを 189 件で除して確率を推定した。推定の結果、自社起源の新有効成分のうち上市に至るのは 13% である¹²。

図表 6-1-A 開発進捗状況
(自社起源・新有効成分・国内開発)

	前臨床	PHI	PHII	PHIII	申請	承認
実施中	82	24	32	13	10	9
開発終了	126	40	56	3	2	
通過した件数	189	125	37	21	9	
条件付き確率	0.60	0.76	0.40	0.88	0.82	
確率	0.60	0.45	0.18	0.16	0.13	

	前臨床	PHI	PHII	PHIII	申請	合計
期間(月)	25.7	18.7	35.0	28.2	29.9	137.5
期間(年)	2.1	1.6	2.9	2.3	2.5	11.5

*非臨床試験の件数は分類 1 と分類 2 の件数。*非臨床試験の期間は臨床実験を開始したものの平均。



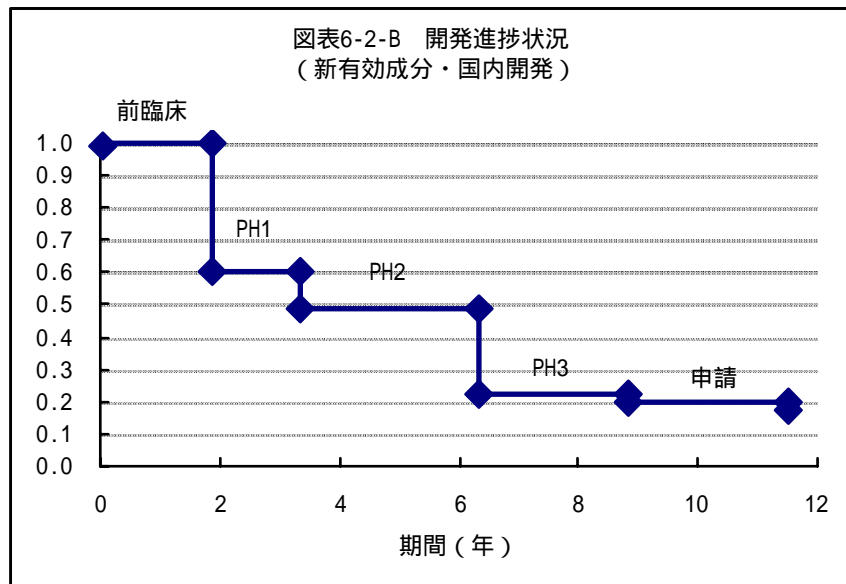
¹²他社起源の場合には 27% であった。

図表 6-2-A 開発進捗状況 新有効成分合計

(自社起源他社起源含む・国内開発)

	前臨床	PHI	PHII	PHIII	申請	承認
実施中		32	58	26	21	19
開発終了		51	83	6	2	
通過した件数	296	213	72	40	19	
条件付き確率	0.60	0.81	0.46	0.87	0.90	
確率	0.60	0.48	0.22	0.20	0.18	

	前臨床	PHI	PHII	PHIII	申請	合計
期間(月)	22.3	17.7	35.8	30.0	32.4	138.3
期間(年)	1.9	1.5	3.0	2.5	2.7	11.5



*前臨床からPHIへの確率は図表6-1-Aの0.6を外挿した。

上市確率はこれまでも国内外で検討されてきた。日本製薬工業協会(2000)は各年のクロスセクションデータから、非臨床試験段階からの上市確率をおよそ27%と推定している¹³。また、CMR(Centre for Medicines Research International)は世界各国の企業からデータを収集し10.7%と推定している¹⁴。また、DiMasi、et al.(1991)¹⁵では23%と推定している。これらの分析とわれわれの分析は、調査対象や期間、

¹³ 日本製薬工業協会(2000)『データブック2000』

¹⁴ Centre for Medicines Research International(1998)、*CMR International Report*

¹⁵ DiMasi、et al.(1991)、“Cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry、” *Journal of Health Economics*、10、107-142。各フェーズの期間はTable3のMean Phase Length (adjusted)を参照した。

推定方法が異なるために一概に比較は出来ないが、多くのプロジェクトが開発途中で中止されることには変わらない。一方、山田他(2000)¹⁶は市販のデータベースを利用して非臨床試験から上市に成功する確率を推定している。山田他(2000)は適応拡大も含むため、上市確率は自社起源では今回のわれわれの研究に比べて非常に大きくなっている。

各ステップの開発期間は次のように定義される。非臨床試験の開始は各製薬企業が非臨床試験の開始を意思決定した時点で、一般には各プロジェクトに開発番号が与えられた時点の意味している。新有効成分の開発では各フェーズを開始するために治験届を提出しなければならない¹⁷。われわれの調査ではフェーズ I の開始時期はフェーズ I の治験届提出日、フェーズ II の開始時期はフェーズ II の治験届提出日、フェーズ III の開始時期はフェーズ III の治験届提出日とした。また、申請の開始時点は承認申請時点である。前臨床(臨床試験に先立つ非臨床試験)の終了はフェーズ I の治験届提出日時点、フェーズ I の終了時点はフェーズ II の治験届提出日時点、フェーズ II の終了時点はフェーズ III の治験届提出日時点、フェーズ III の終了時点は申請時点、申請の終了時点は承認となる。

治験届を提出してから、各医療機関と契約し、実際の臨床試験が開始される。また、臨床試験終了後にはデータの解析作業が待っている。したがって、各フェーズ内で臨床試験だけを継続して実施しているわけではない。実際の試験期間は短いものであっても、試験の前後にも時間が必要になる。臨床試験は一般に複数の医療機関で実施されるが、各医療機関が同時に臨床試験を開始するわけではない。複数の医療機関とある時点で同時に契約したとしても、被験者の確保に時間がかかる場合もあるからである。その結果、各被験者に対する試験そのものの時間は短期間であっても、必要な症例数に到達するまでに時間がかかることも珍しくない。

平均的な開発期間は新有効成分・自社起源の場合には非臨床試験の開始から臨床試験の終了までが 11.5 年である。開発期間の集計にあたっては、すぐ上で示したルールに従って、各ステップの期間を計算し、集計した。なお、開発途中で終了したプロジェクトについては中止時点が明らかの場合のみ集計の対象とした。また、現在進行中のプロジェクトについては現在のステップの 1 つ前のステップまでを集計の対象とした。各ステップの期間は、前臨床が 2.1 年、フェーズ I が 1.6 年、フェーズ II が 2.9 年、フェーズ III が 2.3 年、申請が 2.5 年である。このうち、フェーズ II の期間がもっとも長く、2.9 年である。

DiMasi, et al.(1991)¹⁸によればフェーズ I が 1.4 年(16.2 月)、フェーズ II が 1.9 年(22.5 月)、フェーズ III が 2.5 年(29.9 月)である。われわれの結果と比べると、フェーズ I とフェーズ II が長く、反対にフェー

¹⁶ 山田武・中西悟志・大橋一文・丹籐信平(2000)『医薬品研究開発の経済分析に関するアジェンダ』医薬産業政策研究所・リサーチペーパーシリーズ no4

¹⁷ 1997 年 4 月からは新有効成分以外にも治験届の対象が拡大された。

¹⁸ DiMasi, et al.(1991)、“Cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry,” Journal of Health Economics、10、107-142

ズ III では短くなっている。特にフェーズ II の期間がおよそ 1 年も長い。DiMasi、 et al.(1991)が対象としているデータとわれわれのデータはことなるため単純に比較することはできないが、日本のフェーズ II がおよそ 1 年も長いことは興味深い。

上位 3 効能の進捗状況は図表 6-3 に示されている。サンプル数を考慮して自社起源・他社起源を区別せずに集計した。上市確率は中枢神経系用薬がもっとも高く(0.26)で、その他の神経系用薬(0.21)、循環器官用薬(0.13)の順である。なお、開発期間には大きな差はみられなかった。

図表 6-3

効能群別上位 3 分類の開発進捗状況
(新有効成分・自社起源他社起源含む・国内開発)

21 循環器官用薬

	前臨床	PHI	PHII	PHIII	申請
確率	0.60	0.43	0.13	0.13	0.13
期間(年)	1.89	1.38	3.02	2.72	2.94
累計(年)	1.89	3.27	6.28	9.00	11.95

*前臨床から PHI への確率は図表 6-1 の 0.6 を外挿した

11 中枢神経系用薬

	前臨床	PHI	PHII	PHIII	申請
確率	0.60	0.56	0.33	0.26	0.26
期間(年)	2.31	1.48	3.42	3.31	1.96
累計(年)	2.31	3.79	7.21	10.52	12.48

*前臨床から PHI への確率は図表 6-1 の 0.6 を外挿した

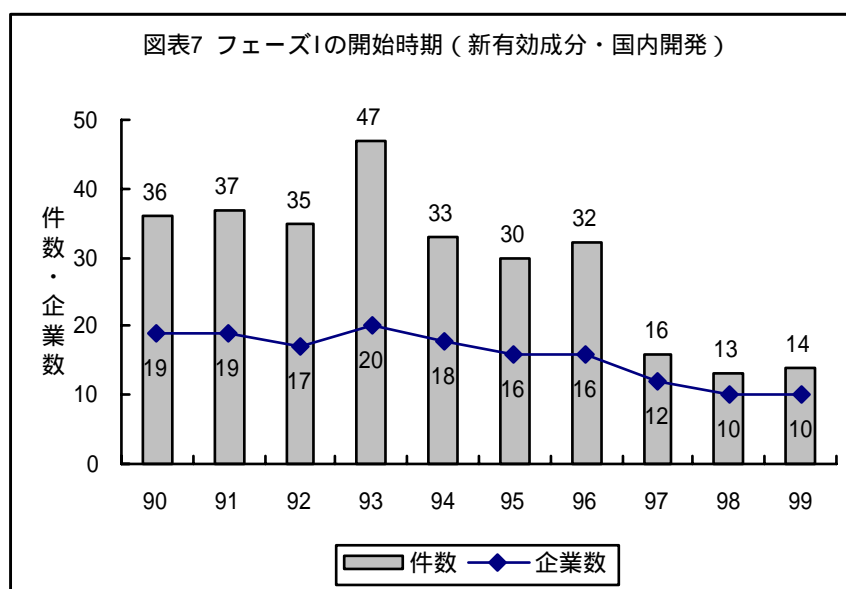
39 その他の神経系用薬

	前臨床	PHI	PHII	PHIII	申請
確率	0.60	0.50	0.21	0.21	0.21
期間(年)	2.40	1.51	3.70	1.73	2.53
累計(年)	2.40	3.92	7.61	9.34	11.87

*前臨床から PHI への確率は図表 6-1 の 0.6 を外挿した

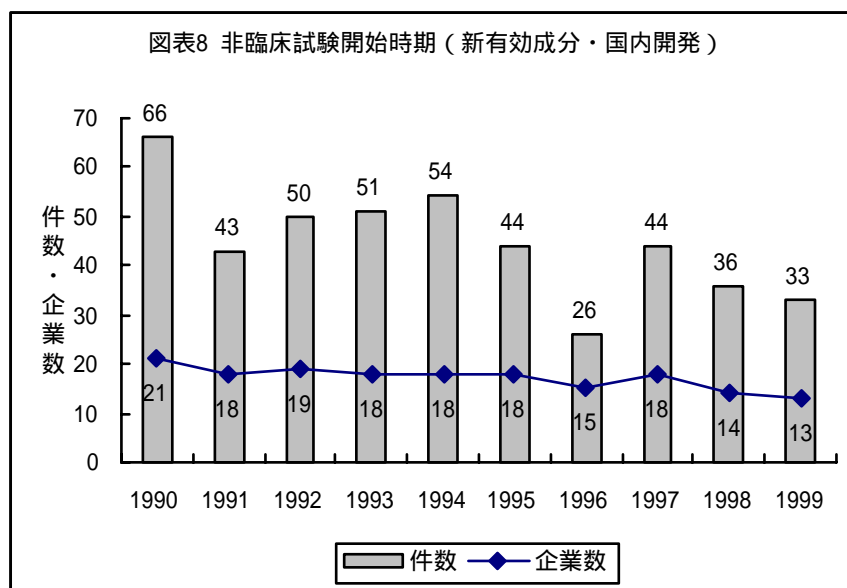
11 開始時期(図表 7・図表 8)

1997 年以降臨床試験(フェーズ I)を開始したプロジェクトはそれまでの半分程度に減少しているが、実施企業数はプロジェクト数ほど減少していない(図表 7)。1997 年以降は臨床試験を開始した 1 企業当たりの平均開始プロジェクト数がおよそ 2 から 1.3 程度に減少した。



臨床試験の開始件数の減少には 1996 年から実施された新規収載時の薬価設定と、1997 年から実施された新 GCP の両方が影響していると考えられる。1996 年から実施された薬価基準制度では同一薬理作用のもので最も先行するものから 3 年以内または 3 番以内でなければ新規性に乏しいと判断される。開発に手間取れば画期性加算や有用性加算などを期待できない。製薬企業はこれをうけて、収益の期待できないプロジェクトを抑制するようになったと考えられる。

また、1997 年から実施された新 GCP では治験時のインフォームドコンセントなど治験に求められる条件が厳しくなったため、開発の機会費用が上昇したと考えられる。これらの制度変更によって研究開発の期待利潤が減少したため、製薬企業は臨床試験の開始件数を抑制したと考えられる。その結果、1997 年以降の臨床試験の開始件数 1996 年以前と比べて 1/2 以下に減少した。しかし、開発に着手した企業そのものが 1/2 までに減少したわけではない。なお、非臨床試験の開始時期については、1996 年に減少するが、継続的な減少は観察されない(図表 8)。



*新有効成分+分類 1+分類 2 を対象

12 被験者数(図表 9)

図表 9 は各フェーズの 1 施設あたりの被験者数の分布を示している。どのフェーズでも中央値が平均値の左にある右に裾の長い分布で、1 施設あたりの被験者数の平均値はフェーズ I が 32 人、フェーズ II が 5 人、フェーズ III が 5 人である。なお、平均医療機関数(延べ数)はフェーズ I が 2 施設、フェーズ II が 73 施設、フェーズ III が 143 施設である。

図表 9 実施医療機関数と被験者数(新有効成分・国内開発)

	実施医療機関数(のべ)			1 施設あたり被験者数		
	フェーズ I	フェーズ II	フェーズ III	フェーズ I	フェーズ II	フェーズ III
平均	2	73	142	32.3	4.7	4.7
中央値	1	40	116	27.0	3.6	3.7
標準偏差	2.7	88.4	94.6	21.1	5.2	3.6
n	236	178	58	231	174	58

13 上市に成功した製品の開発費用

上市に成功した製品の各ステップの開発費用は図表 10-1 に示されている。なお、本調査の対象には基礎研究は含まれず、開発費用には非臨床試験の開始から承認をうけるまでの費用のみが含まれることに注意されたい。開発費用の具体的な内容は、医療機関や検査会社への委託研究費など外部への支払、人件費や設備費などの製薬会社内部での費用の両方が含まれる。

各ステップの開発費用の推定方法は次の通りである。サンプルごとの開発費用を GDP デフレータを使って 1995 年価格に実質化し、それをフェーズごとに集計した。新有効成分では臨床試験に先立って、非臨床試験(前臨床)が開始されるが、臨床試験開始後も非臨床試験は継続して実施される。そのため、フェーズ I からフェーズ III では臨床試験のブロックのうえに非臨床試験のブロックが積み上げられている。

上市に成功した場合の非臨床試験開始から承認をうけるまでの開発費用は、合計 55 億 5500 万円で、フェーズ III の実施時期に最も多くの費用が投入されている。一方、開発費用の 5 割は非臨床試験の費用であり、臨床試験の費用は 3 割にとどまる。また、申請段階でも 5 億円程度の費用が発生している。申請段階では人件費や各種の申請費用が発生するだけでなく、場合によっては追加試験が実施されることもある。図表 10-1 ではフェーズごとに集計した金額が示されているが、図表 10-2 では非臨床試験開始から承認までの費用が時系列で示されている。

14 1 製品を上市させるために必要な期待開発費用

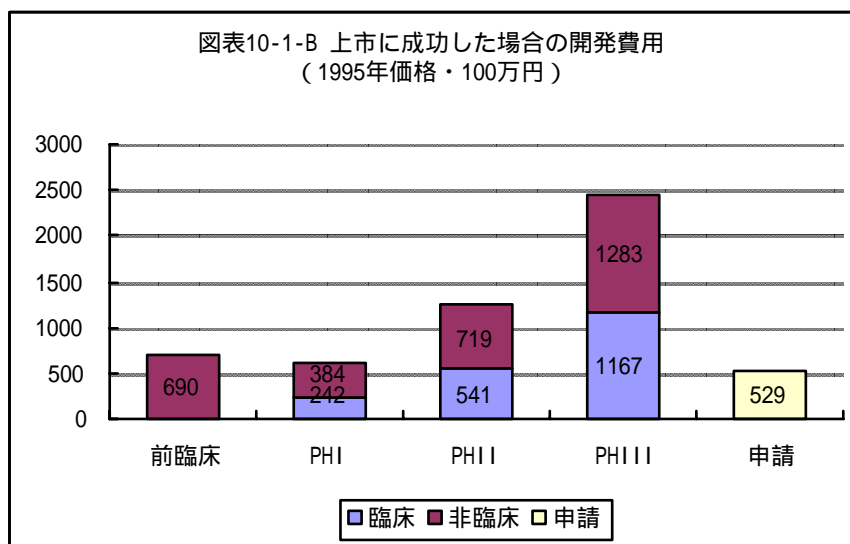
図表 10-1・図表 10-2 は上市に成功した製品の開発費を示している。医薬品のように開発に長い時間が必要な場合には、資本を調達する際の機会費用あるいは資本コストの概念が重要である。特に、医薬品の開発には長期間がかかるために、資金を回収するまでに時間がかかるから、資本コストは重要な役割を果たす。また、新薬の研究開発そのものにリスクが伴うから、資本コストにはリスクを考慮した数字を利用すべきである。しかし、資本コストは各企業のおかれたポジションやプロジェクトの内容にも依存するから、ここでは資本コストが 5%から 13%について検討することにした。

図表 10-1-A 上市に成功した場合の開発費用(1995年価格・100万円)

新有効成分・自社起源自社開発・国内開発

	臨床 試験	非臨床 試験	申請	合計
前臨床		690		690
PHI	242	384		626
PHII	541	719		1260
PHIII	1167	1283		2450
申請			529	529
合計	1951	3075	529	5555
%	35%	55%	10%	100%

*前臨床には基礎研究は含まれない

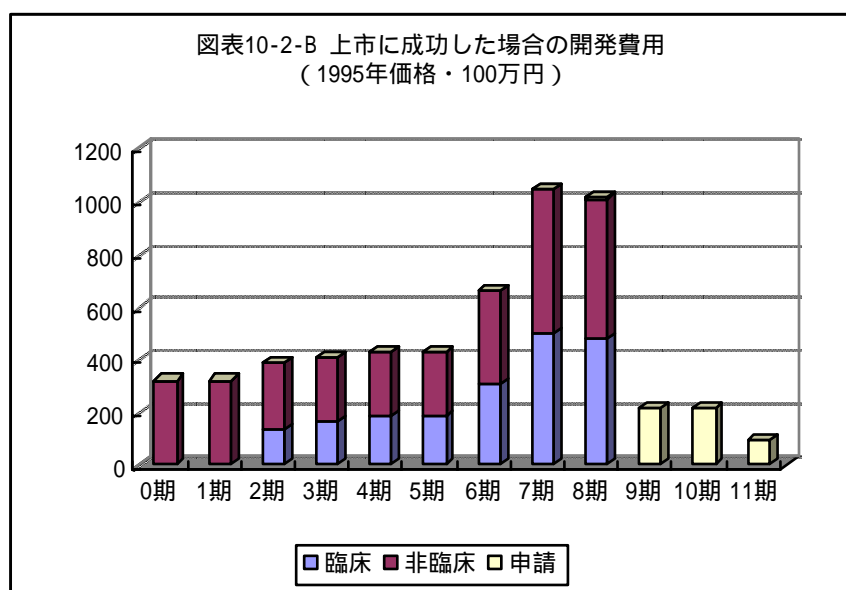


*前臨床には基礎研究は含まれない

図表 10-2-A 上市に成功した場合の開発費用(1995 年価格・100 万円)

(新有効成分・自社起源自社開発・国内開発)

期間	0 期	1 期	2 期	3 期	4 期	5 期	6 期	7 期	8 期	9 期	10 期	11 期	合計
合計	322	322	390	410	432	432	665	1044	1016	213	213	97	5555
臨床試験	0	0	133	164	186	186	304	497	481	0	0	0	1951
非臨床試験	322	322	257	246	247	247	361	546	528	0	0	0	3075
申請	0	0	0	0	0	0	0	0	7	213	213	97	529



資本コストを考慮した上市に成功した場合の開発費が図表 10-3 の上段に示されている。開発が終了した翌年の期首で評価すると資本コストが高いほど開発費用も高くなる。資本コストが 0% の場合の開発費用は合計 56 億円であるが、資本コストが 13% の場合には合計 130 億円である。資本コストが高くなると前臨床の費用が急速に大きくなるが、これは評価段階から遠くなればなるほど資本コストで割り引く結果が大きくあらわれるからである。その結果、各フェーズの多くの費用は実際の費用ではなく、資本のコストである。その影響は前臨床でもっとも大きくあらわれる。前臨床の費用そのものは 6 億 9 千万円であるが、たとえば、資本コストを 9% とすると 18 億 5 千万円となる。差額の 11 億 6 千万円が資本のコストである。

医薬品の研究開発にはリスクが伴う。複数のプロジェクトを開始したとしても実際に上市されるのはその一部にすぎない。したがって、1 製品を上市させるためには上市に成功したプロジェクトの費用(表 10-3-A)だけでなく、途中で中止したプロジェクトの費用も必要になる。

図表 10-3-A 上市に成功した場合の開発費用(1995 年価格、100 万円)

(新有効成分・自社起源自社開発・国内開発)

	資本コスト					
	0%	5%	7%	9%	11%	13%
前臨床	690	1204	1494	1846	2273	2788
フェーズ I	626	998	1195	1427	1698	2015
フェーズ II	1260	1804	2074	2378	2721	3108
フェーズ III	2450	3091	3382	3696	4033	4395
申請	529	591	617	644	671	699
開発費用	5555	7688	8762	9991	11397	13005

*前臨床には基礎研究は含まれない

図表 10-3-B 1 プロジェクトあたりの期待開発費用(1995 年価格、100 万円)

(新有効成分・自社起源自社開発・国内開発)

	資本コスト					
	0%	5%	7%	9%	11%	13%
前臨床	690	1204	1494	1846	2273	2788
フェーズ I	376	599	717	856	1019	1209
フェーズ II	573	820	943	1081	1237	1413
フェーズ III	443	559	612	668	729	795
申請	84	94	98	102	106	111
1 プロジェクトあたりの 期待開発費用	2165	3275	3863	4553	5364	6315

*前臨床には基礎研究は含まれない

図表 10-3-C

1 製品を上市させるために必要な開発費用(1995 年価格、100 万円)

(新有効成分・自社起源自社開発・国内開発・上市に成功する確率 0.13)

	0%	5%	7%	9%	11%	13%
資本コスト						
開発費用	16657	25196	29714	35026	41263	48575

*前臨床には基礎研究は含まれない

図表 10-3-B は開発のリスクを考慮した場合の 1 プロジェクトの期待開発費用である。非臨床試験を開始したプロジェクトは確実に前臨床の費用を支出する。しかし、フェーズ I に進む確率は 0.6¹⁹だから、すべてのプロジェクトでフェーズ I の費用が発生するわけではない。フェーズ I の期待費用はフェーズ I の開発費に 0.6 を掛けた金額に等しい。したがって、資本コスト 0%のときのフェーズ I の期待費用は 626 × 0.6=376 である。同じように各フェーズについて費用に費用が発生する確率をかけて、それぞれを合計すると、1 プロジェクトの期待費用を推計できる。この期待費用は開発を中止するケースも考慮してい

¹⁹ 図表 6-1 参照。

るから、図表 10-3-A の数字よりも小さく、半分以下になっている。ある開発プロジェクトを立ち上げたときには平均的には資本コストが 0 の場合には 22 億円、資本コストが 13% の場合には 63 億円が発生することが見込まれる。

図表 6-1 から上市に成功する確率は 0.13 であるから、平均的には 7.7 プロジェクトに 1 プロジェクトを上市することができる。言い換えると、7.7 プロジェクトを同時にスタートさせれば、途中で 6.7 プロジェクトを中止するが、1 プロジェクトは上市することができるはずである。つまり 1 プロジェクトを上市に導くためには 7.7 プロジェクト分の期待費用を投入しなければならない。図表 10-3-C は 1 製品を上市させるために必要な開発費用を推定したものである。その結果、1 製品を上市させるためには、資本コストが 0% の場合には、167 億円が必要であるが、資本コストが 9% の場合には 350 億円を投入しなければならない。

図表 10-3-A と図表 10-3-C を比較すると、明らかに図表 10-3-C の数字が大きい。つまり、上市に成功した 1 製品の費用は 1 製品を上市するための費用の一部にすぎない。一方、収入は上市に成功した製品だけから発生するから、製薬企業は上市に成功した 1 製品の売り上げで、それ自身の開発費用を回収するだけでなく、途中で中止したプロジェクトの費用も回収しなければならない。製薬産業は時として巨額の収入をもたらす製品が出現し、企業の業績を突如として改善させることもある。しかし、平均的にみれば、1 製品を上市させることによって、開発を中止したプロジェクトを含めた費用も回収できるかどうかの問題になる。

15 まとめ

われわれは日本に本部をおく製薬企業に医薬品の開発に関するアンケートを実施し、集められたデータをもとにした分析から次の結果を得た。新有効成分(いわゆる新薬)の開発に成功する確率は 13% で、非臨床試験を開始した 7.7 プロジェクトのうち、1 プロジェクトだけが承認を受けることができる。非臨床の開始から承認を受けるまでには 11.5 年の期間がかかる。そして 1 化合物を製品として上市するためには、途中で開発を中止したプロジェクトを含めて 350 億円(資本コストを 9% と仮定した場合・1995 年価格・基礎研究を含まない)が必要である。これまでは漠然と新薬開発のリスクや巨額の開発費が語られることはあったが、詳細なデータから実態が明らかとなったのはわが国ではこの研究が初めてである。

今後は次にあげるような問題の分析が望まれる。この論文では主に新有効成分を対象としているが、実際には適応拡大のための多くの開発が実施されている。とりあえずある対象疾患で承認をうけ、ひきつづき適応を拡大するという開発方法は珍しくない。適応拡大の開発はすでに知識や情報が蓄積されているから、新有効成分の開発に比べて費用がかからない。新薬を開発した際の試験結果などを利用

できるし、新有効成分ほど承認をうけるための提出資料が多くないからである。製薬企業が新有効成分の開発段階で、適応拡大も考慮にいれて戦略を立案しているとするれば、今回推定された費用は開発費用の一部ということもできるだろう。また、類似薬効であれば3番目までに承認を受けなければ高い薬価がえられないという方式は、とりあえず開発を急ぐという傾向に拍車をかけていると予想される。

基礎研究の費用が含まれていないという意味では、開発費用の補足が不十分な面があることは否めない。基礎研究はおおむね次の順番ですすめられる。まず、ターゲットとする領域の中である程度の候補化合物が探索できた段階で適応疾患を決定し、多くの候補の中から化合物の骨格にあたるリード化合物を決定する。次に、決定されたリード化合物のさまざまなバリエーションを研究して、最終的に1つの候補に絞り込む。その結果、基礎研究段階で1つの候補にたどり着くまでに多大な期間と非臨床試験の費用が必要になる。候補が見つかってはじめて開発を開始できるから、開発費用だけでなく、基礎研究の費用についても研究が進められるべきである。基礎研究を開発プロジェクトとリンクする作業は難しいかもしれないが、将来的には新薬の研究開発費用を特定するためには基礎研究の費用に関する分析が必要である。

本研究の対象は費用だけで、収入は含まれない。企業は収益が費用を上回るときにのみ、開発を開始するはずである。本論文でいえば、表 10-3-C の 1 製品を上市させるための費用を収入が上回るときには開発を実施することになる。しかし、収入にもリスクが伴う。すでに既存の薬剤が市場に参入しているかもしれないし、はじめのうちは順調に売り上げを延ばすことに成功したとしても、新しい製品が登場し売り上げが減少することもあるだろう。製薬企業の意味決定を分析するために費用だけでなく収入の分析も必要である。

本研究では新薬の開発にはリスクが伴うことを具体的に明らかにした。前臨床の段階では上市に成功する確率は 13% であるが、開発が進むにつれて上市に成功する確率は大きくなる。たとえば、フェーズ I の段階での上市確率は 22% ($=0.13/0.60$) である。開発のリスクは開発中に変化し、小さくなる。開発費用を推定する際には利用した資本コストにはリスクプレミアムが含まれているが、開発が進むにつれてリスクプレミアムも変化するがこの点に考慮しているわけではない。開発の途中で他企業に導出する際、あるいは他企業から導入する際には価格を決定しなければならないが、その際には開発のリスクが大きく影響する。たとえば、リスクが大きければ価格は低く、リスクが小さければ価格や高くなると予想される。開発の初期段階では価格は安く、フェーズが進んだ段階は価格は高くなるだろう。最近展開されているリアルオプションの理論はこのような状況を分析する重要な道具となりうる²⁰。医薬品産業が国際化する際には、現地に進出するだけでなく導出する場合もある。今後は、導入導出の価格を評価するための分析も必要になるだろう。

²⁰ リアルオプションを医薬品の研究開発に応用した例としては山本大輔(2001)『リアル・オプション』東洋経済新報社がある。