

医薬品研究開発の経済分析に関するアジェンダ
—開発プロセスにおける生存率及び期間に関する予備的分析—

山田 武 (千葉商科大学商経学部助教授)
中西 悟志 (日本福祉大学経済学部経済学科助教授
兼 医薬産業政策研究所主席研究員)
大橋 一文 (医薬産業政策研究所主任研究員*)
丹藤 信平 (医薬産業政策研究所主任研究員)

医薬産業政策研究所
リサーチペーパー・シリーズ

No.4
(2000年1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。

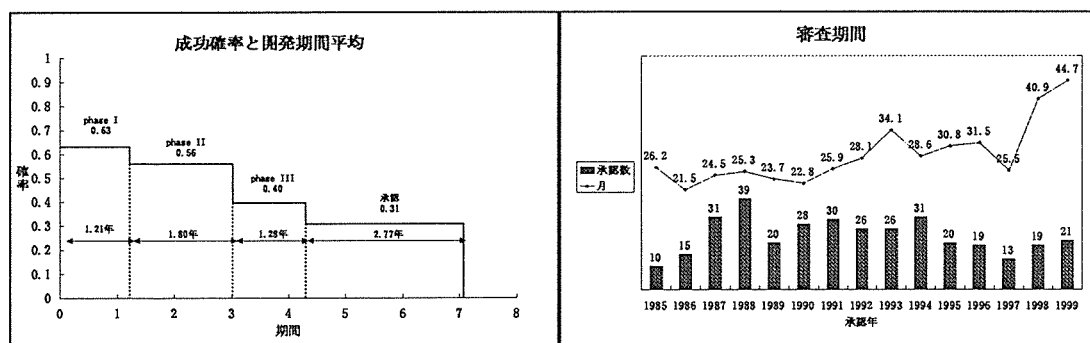
本リサーチ・ペーパーに記された意見や考えは著者の個人的なものであり、
日本製薬工業協会及び医薬産業政策研究所の公式な見解ではない。

*執筆当時。 現藤沢薬品工業(株)経営企画部所属

エグゼクティブサマリー

本レポートは、医薬品産業において極めて重要な役割を担っている研究開発の経済分析に関する考察である。医薬品産業の研究開発は多額の予算が投入されプロジェクト毎の開発費用が極めて大きく、かつ成功確率が低いにも関わらず、日本においては生産性の経済学的な研究が殆どなされておらず、効率性については「ブラックボックス」と呼べる状況に近い。近年ゲノム創薬の発展や米国におけるバイオ産業の振興を機に日本においても創薬研究やバイオ関連研究への国の戦略的関与を求める声が強いが、産業の研究開発の生産性を知らなければ、投入された国家的資源がどのように結実するかを予測することもできない。

本研究では市販の開発品データベースを元に、個別の開発品データを用いて開発期間及び成功確率を1980—1999年まで測定し、開発品の性格（導入品／自社品、領域別、新規開発／適応拡大）及び企業の性格（企業規模）、制度・規制（審査期間）の生産性に与える影響を分析した。下記表参照。その結果導入品は自社品よりも成功確率が高く、領域別にも相当な開発期間、成功確率の差異が存在すること、また新規開発と比較して適応拡大の成功確率は非常に高いことが検証された。これにより各企業は研究開発推進の際には、開発品の性格を勘案したポートフォリオ構築が必要であることが推測される。企業規模に基づく差異は若干見られるが規模の経済を論証できるほど顕著な差異ではない。審査期間は近年長期化しており、特に90年代には顕著に長期化し企業の研究開発効率を低下させている。下記表参照。審査期間の効率化が研究開発資源の効率化にどのように寄与するかは今後検証の必要がある。



本研究の問題点としては、使用したデータベースの精度が挙げられる。情報源が二次情報であるため、実際の企業の開発状況と公表された開発状況の情報格差が反映されている可能性が高い。またデータベース自体が比較的新しいため初期のデータのカバー率が低く時系列分析が行いにくくなっている。これらの問題を解決するには、我々研究グループ自らが各企業から個別データを収集分析する必要がある。

今後の研究テーマとして、独自データセットの構築とそれを用いた政策評価を行うことが必要である。特に政策変更や審査期間の長短が、企業の開発効率にどのような影響を与え、社会に対しどのような利害得失を与えるのか、従ってどのような政策が望ましいのかについての分析が求められる。

医薬品研究開発の経済分析に関するアジェンダ

—開発プロセスにおける生存率及び期間に関する予備的分析—

山田 武*
中西 悟志**
大橋 一文***
丹藤 信平***

2000年1月

サマリー

本研究においては、医薬品の研究開発の経済分析を巡る諸問題のうち、特に臨床ステージにおける研究開発期間と成功確率について分析を試みた。データセットとしては市販新薬開発データベースである「明日の新薬」を用い、1980年以降臨床入りした新有効成分及びそれ以外の開発品のうち、現在開発中のものを除く2587品目を分析した結果、各品目の性格によって成功確率に大きな差が存在することが分かった。すなわち導入品は自社開発品よりも大幅に成功確率が高く、適応拡大・剤型変更などの新有効成分以外の開発プロジェクトは非常に確率が高く、また薬効分類別の効率性の格差も大きい。また各ステージの期間について分析した結果、承認審査期間が他の臨床期間よりも長いことが分かった。承認審査期間は90年代に入って特に長期化しており、審査の遅れによる企業・社会の損失を考慮する必要がある。また1985-87年に臨床入りした開発品と88-90年に臨床入りした開発品について生存期間分析を行って比較検証した結果、後者の生存率が著しく低くなっていることが分かった。90年代に入って日本の臨床開発の生産効率は低下しているといえる。

キーワード： 研究開発、医薬品、臨床開発、成功確率

第1節：研究課題の設定

1-1. 研究開発の生産性測定的重要性

医薬品企業にとって、研究開発は最も重要なビジネスプロセスである。総務庁の調査によれば、日本の全業種の中で医薬品産業は最も高い対売上研究開発支出を誇っており、1997年度で8.06%を支出している¹。この比率は上位企業ほど高く、上場企業33社平均では11.9%にも達する^{2 3}。また一社あたりの支出する金額も大きく、上述

* 千葉商科大学商経学部助教授

** 日本福祉大学経済学部経済学科助教授 兼 医薬産業政策研究所主席研究員

*** 医薬産業政策研究所主任研究員

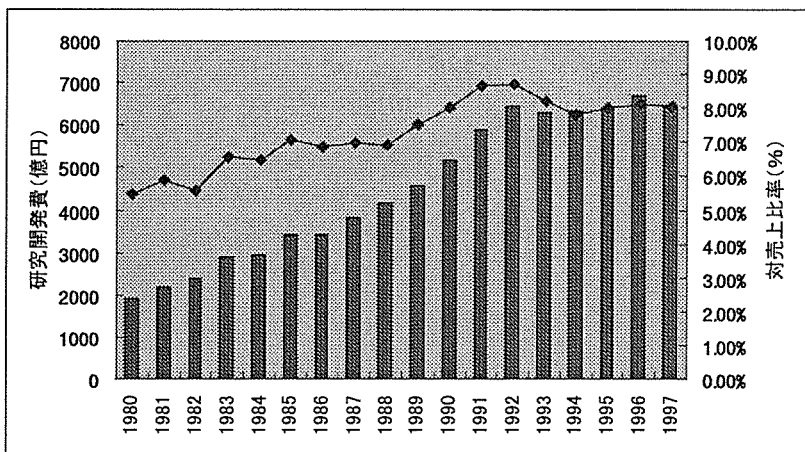
¹ 総務庁「科学技術研究調査報告1997年度」。なお全産業平均の研究開発費対売上比率は2.85%。

² 日本製薬工業協会「1999年データブック」。ベースは1997年度の各社有価証券報告書。日本の医薬品企業は医薬品売上比率が高いためこの数値が医薬品事業の研究開発費対売上比率と近似している。

の上場33社平均141億円で全業種中2位である²。産業全体の研究開発費は6,433億円にも上り、日本全体の総研究開発費の4.44%、全産業の研究開発費の6.04%を占める。産業全体の研究開発費の推移については下記図1-1を参照。

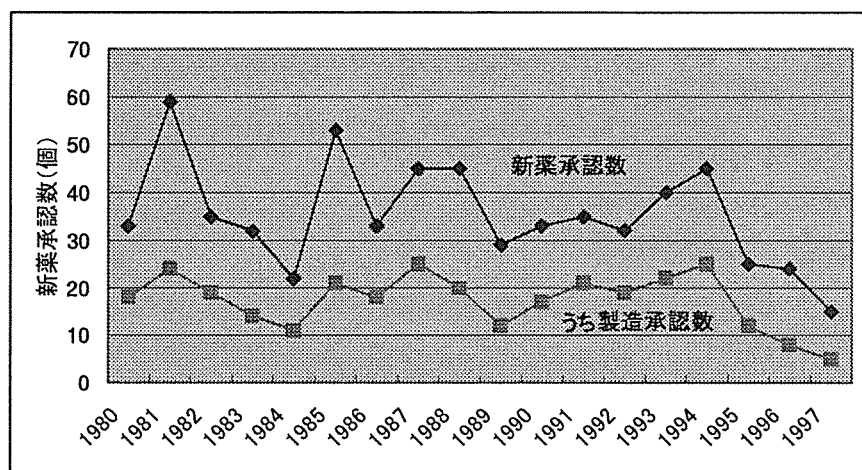
特筆すべきは、これらの資源投入が極一部の製品にのみ結実することであろう。新有効成分の承認数は、日本国内では多い年でも50個程度であり、1980-97年の18年間に承認された新薬は686個、年平均38個である⁴。その上承認数は年々減少傾向にあり、1997年は15個に過ぎない。承認数の推移については下記図1-2を参照のこと。またこれら承認品目のうち53%（363個）は海外由来の製品であり、国内由来の承認品目数は年平均18個に過ぎない。上述の資源投入に比してこれだけのアウトプットであるから、一品目当りの開発費用は莫大な金額に上る。

図1-1：日本の医薬品産業全体の研究開発費の推移



(出所) 総務庁「科学技術研究調査報告」

図1-2:日本における新薬承認数の推移



³ 一方 PhRMA(米国製薬協)の調査によれば同協会加盟企業の研究開発費対医薬品売上比率は20.3%に達する(1997年)。欧米大手企業は非医薬品事業の比率が高いため研究開発費の対総売上比率は低いが、医薬品事業に占める研究開発費の比率は日本をかなり上回っている。

⁴ ~1986年：日本公定書協会「医薬品製造指針」。1987年～：厚生省「薬務公報」。

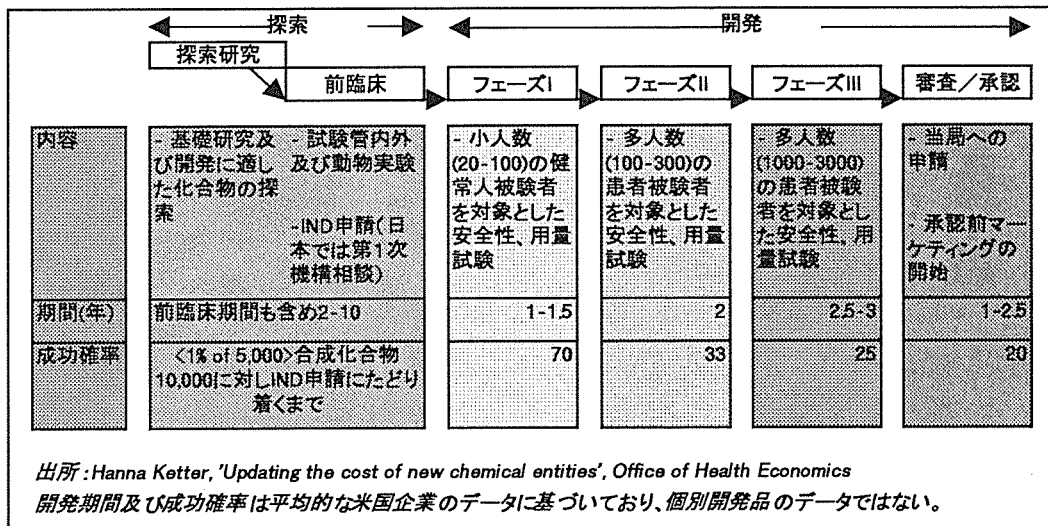
(図 1-2. 出所) ~1986年：日本公定書協会「医薬品製造指針」。1987年～：厚生省「薬務公報」。製造承認は日本国内で製造される製品に対して与えられ、必ずしも国内由来ではないが多くの日本企業オリジンの製品である。

医薬品の化合物は殆ど一つの基本特許によって保護されており、一つの特許の持つ意味が極めて大きい。そのため特許を取得できなければ、それまで開発に投じた費用がすべて無駄となるリスクを抱えている。近年では大型化する可能性を持った治療薬の開発に各社が大挙して参入して熾烈な競争が演じられており、先陣争いに勝利した企業以外は特許に問題がなくとも開発を中止するケースが多く見受けられる。

また医薬品産業の特徴として、探索の持つ比重が高いことが挙げられる。一般に日本の産業の研究開発費は開発研究に支出されることが多く 72.2%を占めている¹。これに対し医薬品産業では開発研究は 50%に過ぎず、基礎研究が 21%を占める。基礎研究の比重が高ければ高いほど、成果として結実しないリスクも高くなる。医薬品の基礎研究から上市に至る開発サイクルは極めて長い為、初期投資である基礎研究の比重が高いことによるリスクはますます高くなる。

上記以外にも他産業の研究開発との間には明確な違いが存在する。まず最初に、研究開発の各フェーズなどの規定が全産業レベルで共通に定義されている産業であることが指摘される。開発が決定した化合物は毒性試験などの前臨床段階、及び人間を対象とした 3 段階の臨床試験を経て申請されるが、この手続き及び各試験の定義などは国を問わずほぼ統一されており、全世界レベルで開発プロセスが統一された珍しい産業といえる。後掲図 1-3 及び表 1-1 参照⁵。

図 1-3:新規化合物の合成から上市までのプロセス



⁵ 表中に記載したように、最近では臨床期間を chronological な相毎に区切るよりも、試験の内容で分類することが有力になりつつある。これまではフェーズIが終了してフェーズIIに移行していたのが、従来はフェーズIIまたはIIIで行っていた試験をフェーズIと同時に実施することも行われている。またICH合意下での国際的なデータ相互乗り入れにより、海外臨床データを活用し臨床試験を一部スキップすることも行われるなど、従来のフェ

表 1-1: ICH で合意された各開発ステージの定義

フェーズI:	通常治療効果を見ることを目的としない試験であり、健康な志願者または特定のタイプの患者(例:軽度の高血圧症患者)で実施される。強い毒性を持った医薬品では通常患者を対象とした試験が行われる。対照薬を置かなかつたり、試験薬投与前値との比較を行つたり、又は観察の信頼性を向上させるために無作為化及び盲検化を行つたりすることもある。
フェーズII:	重要な目的は、フェーズIIIで行われる試験の用法、用量を決定することであり、初期的試験では、用量反応の推測のために、用量の漸増デザインがしばしば用いられる。それに続く試験では、平行用量反応デザインを用いて適応に対する用量-反応関係が確認されることになる。検証的な用量反応試験はフェーズIIで実施されることもあればフェーズIIIで実施されることもある。 その他の目的としては、その後に実施する試験で用いられる見込みのあるエンドポイント、治療方法、対象となる患者群を評価することが挙げられる。これらの目的はデータを部分的に吟味する探索的解析や、試験に複数のエンドポイントを設定すること等により達成される。
フェーズIII:	意図した適応及び対象患者群において試験薬が安全で有効であるという、フェーズIIで蓄積された予備的な証拠を検証するためにデザインされ、承認のための適切な根拠となるデータを得ることを意図している。用量-反応関係を更に探索する試験、より広い対象患者群や病態の異なるステージでの医薬品の使用または他剤との併用を検討する試験を実施することもある。 長期投与を意図した医薬品については、投与期間を延長した試験はフェーズIIから開始することもあるが、通常は本相で実施される。

67

これほど研究開発集中型の産業であるにも関わらず、他産業で多く見られる経済学的見地からコストとリターンの相関関係を分析した研究は、日本には殆ど存在しない。理由としては、まずリスクを評価するシステムが不在であったことが挙げられる。薬価引き下げなどはあったものの企業の存立を左右する目立った環境変化がなかったため、研究開発の投資リスクを厳密に評価する必要性に迫られなかった可能性がある。また産業自体の体質として、研究開発のセレンディピティを強調するあまり投資のギャンブル性を容認し、他産業で行われている学術的投資評価⁶を導入してこなかったことも指摘される。一つの新薬によって業績が変貌した例は、英国 Glaxo 社の Zantac など枚挙にいとまなく、日本の各社も大なり小なり経験している。勢い大型新薬を狙う傾向が強まり、中立的見地から開発品を評価する姿勢が弱くなっている。

産業全体の研究開発の経済分析と比較して、個別プロジェクトベースの経済分析は測定の難易さからかより先行研究が少なくなっている。前者については例えば小田切・村上(1992)において日本の医薬品産業全体の研究開発投資と社会的リターンの相関が分析され、技術のスピルオーバーとゼネリック薬の効果により、研究開発投資の社会的リターン(Quasi-social return、33%)が個別企業のリターン(19%)を上回っていると推察されている。これに対し後者のタイプの研究は日本では前例を散見され

ーズの定義に基づく臨床開発の観察は崩れつつある。

⁶ フェーズIVとして医薬品の承認後に始まる市販後調査があり、特に近年競合品との有意差を示すために大規模な市販後調査が行われその費用は莫大なものとなっているが、今回の調査対象からは外してある。

⁷ 医薬品の臨床開発を開発の相という概念で分類することはふさわしくないとする意見が近年有力である。代わって試験の目的に基づいた分類がより望ましいとされる。ある種の臨床試験は複数の相において実施されることもあり、また医薬品によっては相に示される典型的な開発順序が不適切、不必要であったりすることから、逐次的な3つの相とは試験が決まった順序で行われることを意味しているわけではない場合がある。但し一般には開発の相という概念で開発段階を区切ることが多いため、本研究においてもこの概念を用いている。

⁸ 代表的な投資評価方法としては Monte Carlo Simulation によるプロジェクトポートフォリオ分析が挙げられ、欧米大手医薬品企業や油田開発などに用いられている。本手法を医薬品産業の研究開発生産性分析に用いた興味深い論文として、Myers(1996)が挙げられる。

ることがほとんどない。

基礎研究と比較し開発に関する経済分析は更に少ない。医薬品の基礎研究には公的支援も多く行われており、政府の研究開発投資に対するリターンの国際比較⁹や、バイオテクノロジー産業における研究開発の生産性に関する論文¹⁰は数多く発表されている。しかしながら開発研究及び臨床ステージにおける合計費用の方が基礎研究の費用より大きいにも関わらず、日本ではこの分野に焦点を当てた研究はほとんど前例がない¹¹。

図 1-1 の研究開発支出推移に見られるように、日本の研究開発投資は90年代に入って停滞している。企業間の合併等による投資合理化効果がある訳ではないので、各企業の財務的な理由による投資抑制の現われといえる。このような研究開発投資の停滞が今後どのような影響を及ぼすかについて注意深く検証する必要がある。仮に研究開発投資が新薬創出に密接な影響を与えるとすれば、同時期に欧米企業は研究開発投資を増加させており、長期的に日本の新薬開発力に悪影響を与えることとなり、このような投資抑制を招いた環境要因と共に、政策の再検討が必要となる。

上記の理由により、本研究においては日本における個別プロジェクトベースでの開発プロセスにおける生産性分析に焦点を当て、新薬の研究開発の成功確率と、各開発ステージの期間の測定を行い、各種の生産性比較を行って医薬品研究開発の経済分析の発展に僅かでも資することを期している。

1-2. 研究開発の経済的分析を巡る学問的問題点

研究開発の経済的分析に関しては、主として研究開発コスト・リターン、研究開発効率、意思決定の3項目が重要な論点として認識されている。

a) 研究開発コスト&リターン

• 研究開発コスト

医薬品産業の研究開発コストの高騰が医薬品の価格上昇を招いているという批判から、1970年代に多くの研究が開始されたが、大半はR&Dの **capitalization cost** を考察に入れないものや、研究コストを含まないもの、あるいは不成功品目を加えない不完全なものであった。個表データを用いた研究で特筆すべきは **Hansen (1979)** であり、全てのコストを加えた上で個表データを用い76年時点で上市された製品当たり54百万ドルとの推計を出した。産業全体のデータを用いたコスト分析では **Baily (1972)** が挙げられ、**capitalization cost** は含まれないものの60年代後半で22百万ドルと算出されており、この研究を **Wiggins (1987)**

⁹ 政府の研究開発政策の影響については **Gabriella & Lansing(1995)**参照。

¹⁰ バイオテクノロジー産業の効率比較については **Forrest(1996)**、**Fransman & Tanaka(1995)**、**Kenney & Florida(1994)**などを参照。

¹¹ 臨床ステージにおける日本製薬企業の意思決定能力を比較検証した興味深い論文として、**桑嶋(1999)**が挙げられる。

は 70-85 年に置き換えて行い 125 百万ドルという結果を得ている¹²。両者の推測が正しければ産業全体では開発コストが 20 年間で 6 倍弱に膨張したことになる (21.8→125)。90 年代に入ってより多くの個表データを用いた精密な研究が行われており、代表例としては Office of Technology Assessment(OTA)のレポート (1993) と DiMasi, et. al の研究(1991)が挙げられる。OTA Report によれば米国企業の NCE 当たりコストは 2 億ドル弱であり(1990 年換算)、DiMasi et al によれば 2.3 億ドル (1987 年換算) と推定されている。DiMasi et al では米国製薬企業 12 社に対し、自社開発でかつ新薬効成分の 93 品目について独自のアンケート調査を実施し、推移確率、開発期間及び支出費用について分析している。下記表 1-2 は、DiMasi et. al による研究開発コスト推定のブレークダウンである。この推定には、開発に成功した品目だけではなく、失敗した品目のコストも含まれており、失敗した品目のコストの方が圧倒的に大きい。

日本国内では同様の開発費用の計算は行われていないが、日本企業の海外展開の遅れからほぼ最近まで研究開発費の殆どは国内でのみ支出されていたと思われ、過去のデータに基づけばこれらの数字よりも相当低くなると予想される¹³。

表 1-2. 研究開発コストの推定(DiMasi 1991)

開発段階	直接支出費用 (百万ドル)	平均開発期間 (ヶ月)	資本費用付加後 (百万ドル)
前臨床試験	65.5	42.6	155.6
フェーズ I	9.3	15.5	17.8
フェーズ II	12.9	24.3	21.4
フェーズ III	20.2	36.0	27.1
長期動物試験	5.3	33.6	8.2
その他動物試験	0.4	33.6	0.7
合計	113.6	148.7	230.8

- ・ 成功確率 23%を用いて計算。
- ・ 承認審査期間は 30.3 ヶ月と推定。
- ・ 9%の割引率を用いて資本費用を算定。
- ・ 対象品目は 93 品目で、1970-82 年に臨床入りしたプロジェクト。
- ・ 1987 年時点の価値で計算。米国の GDP デフレーターを用いて 1997 年時点に換算すると、資本費用付加後の合計コストは 311 百万ドルになる。

研究開発コストを検証する際の大きな問題点は Capitalization の設定である。研究着手から発売までの総研究開発期間は一般的に 10-15 年と非常に長期間を要するため、研究開発コストを将来価値として capitalize し、一定期間に亘って償却処理する必要がある、このため医薬品の総研究開発費用は直接支出費用より相当拡大する。Capitalization に際して大きく影響する要因が資本コストの設定である。前述の DiMasi, et al の研究での計測結果は米国製薬企業 12 社平均で 9%

¹² このほか医薬品の研究開発コストの代表的な研究としては、Joglekar & Paterson(1986)、Jensen(1987)が挙げられる。特に Jensen は企業規模と研究開発投資、研究開発効率の関係にも言及している。後述規模の経済の項目参照。

¹³ 1980 年代には一般に日本の医薬品開発には「10 年、100 億円」が必要といわれており、この数字は近年の各社の研究開発費の増加と上市品目数の減少に伴い「15 年、200 億円」に修正されている。但しこれは産業全体の aggregate data に基づく直感的な数値であり、プロジェクトベースで測定し capitalization を行えば異なる結果が得られると考えられる。

であるが、0-15%の範囲で感度分析を行い、結果に大きく影響が出ることが報告されている。また前述のOTAの報告では、10-14%の範囲で感度分析を行い、9%では米国製薬企業の投資収益率と比較して低すぎると述べている。米国企業は一般に10%台の資本コストをプロジェクト評価に用いている所が多い¹⁴。

- **研究開発のリターン**

Grabowski & Vernon (1994)によれば、上市品一品目当りの内部収益率は11.1%であり、収益から開発費用を差し引いた割引現在価値は22百万ドルである(1990年換算)。一方同様の分析を行った前述のOTA Reportでは、割引現在価値は36百万ドルである(1990年換算)。売上モデルの設定が異なり研究開発費用の算出額も異なるにも関わらず、両研究共ほぼ同じような結果を示しており、上市品の収益率はそれほど高くないことが見て取れる。その上一部のブロックバスター製品が極端に高い収益を示して結果を上方に引っ張っており、前述 Grabowski & Vernon(1994)では最も売上の多い Zantac(Glaxo)¹⁵以外の66製品の現在価値は10.7百万ドルに低下している。また10品目中7品目は負の割引現在価値を示している。このように上市されても収益に貢献する製品は極めて少ない。

- b) 研究開発効率

- **成功確率**

日本製薬工業協会の調査によれば、研究開発型の日本の医薬品企業17社での1994-98年の5年間における開発プロジェクトの生存確率は、臨床試験開始から承認取得までが45.4%であり、このうち自社開発品については28.4%であると分析されている。1992-96年に実施された前回の調査では、承認取得率が52.7%、自社開発品は31.7%であったから、この2年間で成功確率は低下している。この調査は日本の研究開発生存率に関する利用可能な唯一のデータであるが、化合物ごとの成功確率の調査ではなくあくまで一時点におけるプロジェクト数から割り出したものであることに留意しなければならない。一方 DiMasi et al.(1991)によると、米国企業の場合フェーズ I を100とした場合フェーズ III に入る確率は36.2%、上市にこぎつける確率は23%であるとされる(N=93)。この分析には導入品は含まれておらず自社品のみである。本研究の第3章において疾病領域別及び期間別のハザードレートの推移を測定している。

- **期間分析**

臨床開発期間は開発品の性格により大きく異なるが、DiMasi, et. Al (1991)によると、米国におけるフェーズ I の平均期間は15.5ヶ月、フェーズ II は24.3ヶ月、フェーズ III は36ヶ月で、承認審査期間も含めフェーズ I 以降で98.9ヶ月(8

¹⁴ 一方日本では、近年の低金利政策により調達コストが極めて低いのみならず、企業経営者に資本コストの意識が非常に低い。このため内部で資本コストを測定あるいは設定していない企業も多く、全産業ベースでの資本コストの推定が困難である。

¹⁵ Zantac のピーク売上は30億ドルを超え調査対象67品目中圧倒的一位である。

年強)である¹⁶。日本では同様の厳密な研究はなされていないが、一般的に臨床試験期間は3～7年とされている¹⁷。本研究ではラフな期間分析として、フェーズI以降全ての期間データが取れる品目についてのみ第2章で分析を試みている。

c) 意思決定

• **規模の経済／範囲の経済**

研究開発における規模の経済の存在に関しては、容認説、否認説が入り交じり通説は確立されていない。医薬品の研究開発は基礎研究及び開発インフラ整備に対し膨大な初期投資を要するので、規模の経済が有効であるとする意見と、ベンチャー企業や中堅企業などから革新的新薬が創出されていることを根拠にこれを否定する意見とが真っ向から対立している。姉川(1997)が日本企業の財務データに基づいて分析した結果によれば、企業の本源的価値(累積割引キャッシュフロー)を最大化する最適売上規模は1987-90年時点で6,000億円であり日本企業は全て最適規模を下回ることで、また研究開発資本規模と企業の本源的価値は正の相関を有するとされている。Henderson & Cockburn(1996)では米国企業10社の38プロジェクトについて30年間調査しており、研究開発投資と特許取得数との相関を分析した結果、投資規模の大きな企業ほど研究開発の生産性が高く、その原因は規模の経済が働いたというよりは、複数のプロジェクトを保有することによる範囲の経済が働いたことによるものであり、投資額の大きな企業は多くのプロジェクトを保有し優位に立つと論じている。またDiMasi et. al(1995)では米国製薬企業12社を大中小の3つのグループに分けてR&Dプロジェクトレベルの費用データを分析した結果、大企業の方が一品目あたりの研究開発期間が短く、研究開発コストも低いことを実証している。

これに対してScheler(1980)ではイノベーションには最適規模がありそれを超えるとイノベーションのパフォーマンスが低下すると示唆され、1978年時点で全産業レベルの最適規模は2.5-4億ドルであるという。またGraves & Langowitz(1993)は企業規模及びR&D規模とイノベーション生産性の相関分析を医薬品産業に関して行い、両者の間に負の相関があるという分析を示している。一方Jensen(1987)は1969-79年の10年間に28企業をパネル分析した結果、研究開発投資額と開発成果は相関するが、企業規模によるマネジメントの問題と無関係であり、大企業あるいは小企業が有利であるとは言えないとし、規模の経済に中立的な分析結果を示している¹⁸。

¹⁶ この分析は継続的に行われており、時代を経る毎に開発期間は長期化している。80年代には5.5年であった臨床開発期間が90-96年には6.7年に伸びている。このため承認審査期間は短縮しているにも関わらず、研究着手から上市までの研究開発サイクルタイムは長期化している(14.2年→14.9年)。

¹⁷ 製薬協「データブック1999」に基づく。但し新GCPの影響もあり近年臨床期間が長期化しており、このデータが正しいとは言いがたい。

¹⁸ 本研究中では、大手企業9社とそれ以外の対比という形で、規模の経済への言及を試みている。第2章参照。

- **スピルオーバー効果**

前述 Henderson & Cockburn (1996) によれば、情報の diffusion によりライバル企業の情報を入手でき、結果的に研究開発の生産性が上昇するスピルオーバー効果が医薬品産業において観察される。ライバル企業の開発の成功は自社の開発プロジェクトが劣位することを意味するが、同時にライバルの成功体験に基づく知識がスピルオーバーすることによる生産性向上の可能性も生まれる。医薬品の開発はリスクが高いため先行プロジェクトが失敗するケースも多く、ある企業の開発内容が学術論文の形で外部に知れ渡り、それを下にライバル企業がより優れた製品を短期間に開発して成功した例は多い。医薬品の情報価値は一つの特許、一つの論文に結実するため、情報一単位当りのスピルオーバーによる得失が大きいと考えられる故に、医薬品産業では他産業に比べより多くのスピルオーバー効果が存在すると考えられる。

これら同一領域におけるライバル企業の存在によるスピルオーバー効果のほか、特に日本においては共同研究開発によるスピルオーバーの存在が考えられる。共同研究開発の誘因は一般的に研究開発リスクのヘッジであるが、自社の所有していない新規技術の取得や新規領域への進出の場合には共同研究パートナーの知識のスピルオーバー効果を狙っていると考えられる。スピルオーバーによる free ride を狙う傾向が強すぎるとモラルハザードの危険性が高まり、共同研究開発の生産性を低下させる。

第2節：臨床開発の期間及び確率に関する分析

この節の目的は既存の資料を使って、わが国での新薬の開発の特性について検討することである。これまで述べたように、新薬の開発には不確実性がともなう。この節では開発が各ステージを通過する確率を中心に検討する。

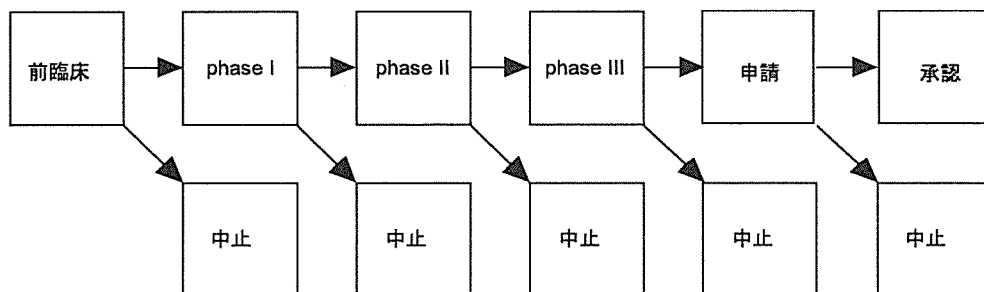
2-1. 開発のプロセス

医薬品の開発は前臨床と臨床開発に分けられる。前臨床には化合物の探索を含む基礎研究や、安全性試験や薬理試験などが含まれる。一方臨床開発は臨床薬理試験などを含む **phase I**、治療効果の探索的試験などを含む **phase 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 **phase III** から構成される（医薬品承認後に実施される試験をフェーズ IV と呼んでいる）。実際に新薬を販売するにあたっては、**phase III** の後に、申請・承認を受けるというプロセスも含まれる。開発の各相の詳細は図 1-3 及び表 1-1 参照のこと。

開発が承認まで到達するかどうかは、不確実性という偶然の要素と、企業の選択の両者にかかっている。医薬品の開発にはいくつもの条件を満たすことが求められる。開発過程で安全性に問題があることが発見されたり、期待された効果が認められない場合には、企業は開発を中止せざるを得ない。医薬品の開発はこれらの偶然（不確実性）に強く左右されると考えられる。一方安全性に問題がなく、また効果が認められる場合でも、他の企業の開発が先行している場合や期待した薬価が見込めない場合などは、利潤を見込めないことから開発を途中で中止することもあるだろう。

図 2-1 は開発のプロセスを表している。上段は順調に開発が進捗した場合で、前臨床、臨床開発、申請を経て承認に到達する。もっとも、全ての開発が順調に承認までこぎ着けるわけではない。各段階で不確実性または意思決定の結果、開発を中止する場合もある。

図 2-1 研究開発のプロセス



例えば DiMasi et al.(1991)は、米国の製薬企業の自社開発でかつ新薬効成分について独自のアンケートを実施し、推移確率を報告している。それによると phaseI に入った開発のうち phaseII に到達したのは 75%、phaseIII に到達したのは 36.2%であった。一方 CMR(1998)も日本の製薬企業を含む各国の製薬企業にを対象とした独自のアンケート調査を実施している。それによれば、各ステップからみた上市された確率は、前臨床を実施した開発のうちの 10.7%、phaseI を実施した開発の 18.1%、phaseII を実施した開発の 29.2%、phaseIII を実施した開発の 65.7%、販売申請をした開発のうちの 91.1%である。両者の結果は対象データや評価方法が異なるために単純に比較はできないが、いずれの場合でも臨床開発を始めた開発の一部しか次のステップまたは上市に至っていない。

医薬品の開発では承認まで到達する開発は稀であるから、承認を受けた開発だけではなく中止した開発も考慮して分析することが重要である。一般に開発の期間または費用という場合には、承認に到達した開発に要した期間や費用を指すことが多い。しかし医薬品の開発では承認まで到達する開発はごく少数のため、承認まで到達した開発の期間や費用よりも、1つの新薬を上市するために必要な開発の数や、1つの新薬を承認まで到達させるまでにかかった期間（期待期間）や費用（期待費用）を検討することが重要である。例えば1つ新薬の承認のために10の開発が必要であるとすれば、期待期間は上市に至らなかった開発を含めた10の開発の期間の合計、期待費用は10の開発の費用の合計ということになる。

期待開発期間や期待開発費用には承認まで到達しなかった開発も含まれるから、期待期間や期待費用は承認された開発の期間よりも長く、承認された開発の費用よりも高くなる。成功する確率が高く開発期間が短ければ、期待開発費用も低くなる。反対に、成功する確率が低く開発期間が長ければ、期待開発費用も高くなる。効率的な開発が企業にとっても、社会にとっても好ましい。製薬企業は上市に成功した開発だけではなく、成功しなかった開発費用を含めて価格を設定する。従って効率的な開発によって期待費用が抑制されれば、価格の低下を通じて社会的厚生が高まるのである。

2-2. データ

ここでは開発の概要を調べるために、株式会社テクノミック『明日の新薬』を使って開発の各ステージを通過する推移確率を計算する。『明日の新薬』は治験薬情報を収集したもので、1980年以降のデータが掲載されている。ただし、『明日の新薬』は学術研究を目的とした調査ではなく、開発費用に関する情報が収集されていないという問題がある。しかし、わが国をふくめて新薬の開発に関する詳細なデータベースはほとんどなく、概要を知るためには『明日の新薬』は貴重な調査ということが出来る。以下の分析ではCD ROM版の『明日の新薬』1999年6月版に掲載されたデータを使用する。

推定方法は次の通りである。全サンプルの中には、すでに上市された開発や、開発途中のもの、開発を中止したものが含まれる。ここでは開発途中のもの（たとえば現在 **phaseII** を実施しているものなど）は取り除き、上市または中止した開発を使って推移確率を推定する。前臨床に入った開発を 1 とすると各ステージに到達する確率（推移確率）は、（前臨床に入ったサンプル数-あるステージを通過できなかったサンプル数）/前臨床に入ったサンプル数である。たとえば、**phaseI** を通過できなかったサンプルは前臨床を通過できなかった開発と **phaseI** に入ったが **phaseI** を通過できなかった開発の合計である。

2-3. 主要な論点

個別プロジェクトの成功確率や開発期間といった生産性に影響を与える要因として、本研究においては下記の4つの事項を分析項目とし、夫々成功確率を算出し比較した。成功確率が低下すれば上市品数が少なくなるためにリターンが低下し企業のパフォーマンスに長期的影響を及ぼすと考えられる。

- **導入品と自社品との効率性の格差**

導入品は自社品と比較して効率性が高いと推定される。医薬品の製造原価は極めて低いため、自社品の収益性は極めて高いのに比して、導入品はライセンス料を支払うために収益性は低くなる。特に完成品を購入するケースでは製品原価は極めて高くなる。このため自社品は多少リスクが高くても開発を進めるインセンティブが働く。また導入品は一般的に導入元の開発ステージの後半から導入先が開発をスタートすることが多いと考えられる。特に、国内では導入元の開発が進捗し発売間近となって販売企業が開発に参画するケースも散見されるが、このケースでは開発リスクは限りなく低い。上市できる自社品の数は限られているので、企業としてはより開発リスクの低い導入品も併せて開発する必要がある。上述のように開発リスクとリターンはトレードオフの関係となっており、自社品と導入品のポートフォリオの構築は各企業にとって重要なテーマとなりうる。

- **薬効分類別の効率性の格差**

開発が難しい種類の薬と、開発が簡単な種類の薬が存在し、難しい薬は生存確率が簡単な薬と比較して低くなると仮定される。新世代の抗生物質などは、既に評価系も確立され開発手法なども社内に蓄積されていることが多いため比較的開発が簡単であり、従って各ステージ、プロジェクト全体とも生存確率が高くなる。逆に抗がん剤などは疾患の治療自体がチャレンジングであり評価系も確立されておらず、従って開発に失敗する可能性が高く生存確率が低くなる。開発品の難易度以外にも、開発期間の長短による効率性の格差が存在すると仮定される。中枢神経系の開発品は一般に開発期間が短く短期間で開発に成功しやすいと思われ、一方循環器系の開発品は開発期間が長期にわたりこれが成功確率に影響を及ぼし

ていると仮定される。

開発の容易さや開発期間の短さと、開発品のリターンとの間にどのような相関関係があるかは検証が必要である。開発の簡単な薬剤は競合も多くリターンが低い可能性がある。また企業内に当該疾患の治療薬開発の前例があれば、開発ノウハウが蓄積され後続プロジェクトの生存確率が上がるのではないかと推定される。逆に疾患領域の最初のプロジェクトは失敗しやすいのではないかと考えられる。企業としては、簡単な薬効と、難しい薬効のポートフォリオを、それぞれの生存率、リターン及び自社内の開発ノウハウを勘案して組む必要がある。

• **企業規模による効率性の格差**

規模の経済性の存在検証として、売上上位企業と下位企業で生存確率に格差があるかを分析する。もし上位企業がより効率的であれば、何らかの規模の経済が働いている可能性がある。逆であれば、規模の不経済が働いているといえる。但し表 2-1 に見られるように、日本の医薬品産業の場合、上位集中度が低く、上位企業と準大手・中堅企業との間に顕著な規模の差がないため、測定に有意な差が出るか否かは疑問である。

表 2-1： 大手企業 9 社と他の企業との医薬品売上高の比較²⁰(1997 年)

大手 9 社	医薬品売上高 (百万円)	10-18 位	医薬品売上高 (百万円)
武田薬品工業	469,615	協和発酵工業	160,775
三共	419,308	大塚製薬	152,371
山之内製薬	313,663	ヘキストリオンセル	142,852
エーザイ	234,093	住友製薬	142,482
第一製薬	226,367	萬有製薬	139,132
藤沢薬品工業	189,135	小野薬品工業	115,667
塩野義製薬	181,655	ノバルティスファーマ	114,994
田辺製薬	163,867	ファイザー製薬	112,101
中外製薬	163,129	大日本製薬	107,487
平均	262,315	平均	131,985

• **適応拡大、剤形変更などの効用**

開発品目は、NCE だけでなく、既存品の適応拡大や、剤型追加、配合剤開発なども企業にとっては重要な開発テーマである。適応拡大、剤形変更は、既存品が対象であるため生存確率は高いと考えられる一方、一般的にそれによってもたらされる収益は少ない²¹。NCE 開発と適応拡大などのプロジェクト数のバランスを取る必要がある。

²⁰ 製薬協「データブック1999」参照。売上高は単体ベースの有価証券報告書に基づく。大正製薬は医薬品売上高では第 6 位にランクされるが、一般用医薬品が75%を占め医家向け医薬品の比重が低いため、今回の大手企業の中に含めなかった。他の企業は医家向け医薬品の比重が大多数を占めている。

²¹ 一部には適応拡大が大幅な売上の増加をもたらすこともある。例としては Interferon 製剤のB型肝炎への適応拡大や、防御型抗潰瘍剤の胃炎への適応拡大が挙げられ、これらの製品は適応拡大により売上規模を数倍に増やしている。逆に再評価によって適応削除によって売上が大幅に減少することも多く見られる。脳代謝

一方制度・規制の影響により、開発期間の長期化や成功確率の低下といった現象が生じる可能性があり、経済的な分析が必要である。開発期間の長期化は **capitalization** に基づく開発費用の増大を招き、ひいては社会的な投資費用の損失を招く。

- **規制の変化による効率性の時系列格差**

米国では 1962 年のキーフォーバー法以降研究開発の規制が強化され開発効率に影響が出たとされる²²。また 1984 年のワックスマン・ハッチ法がゼネリックの開発を促進し、同様に開発効率とリターンに影響を与えたとされている²³。

日本では 1997 年の新 G C P 施行²⁴及び 1996 年の新薬価算定基準²⁵が特に影響を与えていると思われる、多くの企業が開発計画を見直し承認取得が困難となったプロジェクトを数多く中止している。規制変更が非常に最近であるために現時点での経済学的な影響測定は困難であるが、次章のハザードレート分析において 1980 年代と 90 年代の生存率の差違について分析してある。

- **審査期間の問題**

審査期間は医療の質に大きく影響する。審査期間を短縮すると、副作用の検討不十分により使用者（患者）に被害が及ぶことがある一方で、多くの患者の治療により早く貢献しかつ企業の開発コストを削減することができる。審査期間を長期化すれば、副作用に対する検討は十分行われるが、当該薬剤の使用による効用を享受出来たはずの患者の健康を損ねると共に企業の開発コストは高いものにつく。このように安全性と疾病リスク・開発コストはトレードオフの関係にあると言える。審査期間に影響を与えるのは政府の介入の程度であり、日本においては薬害事件が発生する度に審査が慎重となり、非効率性に拍車をかけた面がある。

2-3. 推定結果

- **新有効成分と非新有効成分**

図 2-2 は新有効成分と非新有効成分の比較である。ここでいう非有効成分には新有効成分以外の新剤型や新投与経路、新薬効成分、配合剤が含まれる。サンプル数は新有効成分が 1,942 に対して、非新有効成分は 645 で新有効成分の約 3 分

改善薬や免疫賦活剤など。再評価については薬事法第 14 条の五及び第 74 条の二参照。

²² 1962 Amendments to the Food, Drug, and Cosmetics Act of 1938。同法改正が研究開発コストの高騰や成功確率の低下に及ぼした影響に関しては、Grabowski & Vernon (1978)、Wiggins (1983)などを参照。

²³ 1984 Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act。同法成立後特許切れの主要製品に対するゼネリック品の競争が著しく激化し新薬メーカーの収益に大きな影響を与えた。Grabowski & Vernon (1992)及び同(1996)参照。

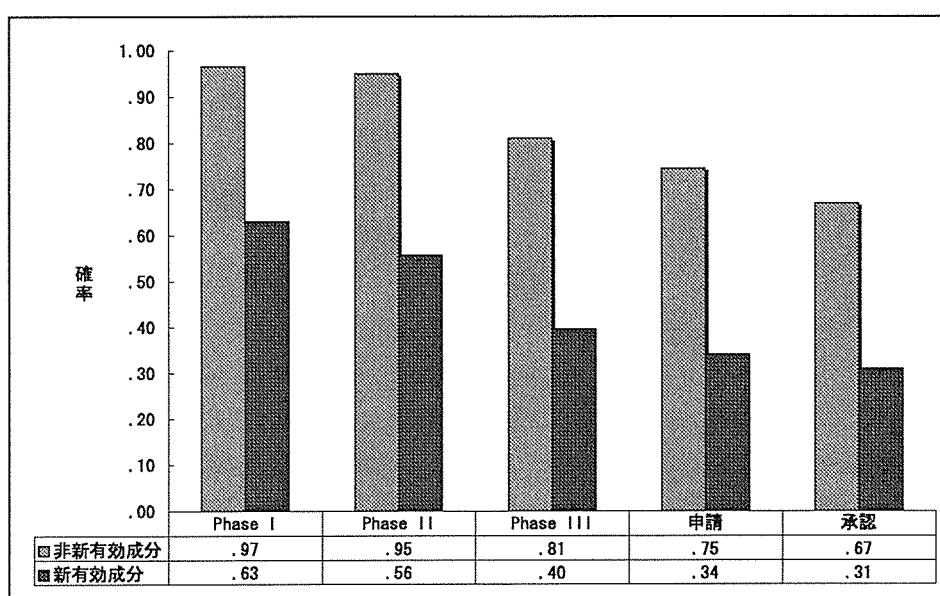
²⁴ 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」厚生省令第 28 号。1997 年 4 月施行。臨床試験の被験者に対する文書による同意の必要性や、治験実施機関の治験体制の強化などを定めており、日本の臨床試験のあり方に大きな転機をもたらした。

²⁵ 「中央社会保険医療協議会の建議に基づく新医薬品などの薬価算定について」厚生省通知薬経第 30 号。平成 8 年 3 月。新規性に乏しい新薬については 3 番手以内でない限り類似医薬品の価格の平均以下に設定され

の1である。しかし承認された確率は新有効成分が0.31に対して、非新有効成分は0.67とおよそ2倍となっている。その結果承認された開発数は新有効成分が601に対して、非新有効成分は432で新有効成分の約4分の3である。製薬企業にとっては非新有効成分の開発は、一端開発を経験した薬剤からのスタートであるため、新有効成分の開発に比べてリスクが小さいとも考えられる。

新有効成分では前臨床を通過できなかった開発が37%である。承認されたのは31%であるから、phaseI以降で通過できなかった比率は32%で、前臨床を通過できるかどうかが開発の最大の分岐点になっている。

図 2-2 新有効成分と非新有効成分の比較



- 自社開発と導入品

図 2-3 は導入品と自社開発の推移確率を比較している。自社開発は起源会社と開発会社が少なくとも1社は一致している場合を指し、導入品は起源会社と開発会社が全く一致しない場合を指している。対象となったサンプル数は1,942で新有効成分だけに限っている。このうち1,441が自社開発、501が導入品である。承認された開発は自社開発が372に対して、導入品は229であり、上市確率は自社開発が0.26、導入品が0.46で導入品の上市確率は自社品の1.8倍である。

導入品と自社開発では開発に関して異なる意思決定を経ていることに注意しなければならない。自社開発の場合には化合物の探索から始まり、前臨床を経て臨床開発に入るが、導入品の場合には、他社が途中まで開発した化合物を買い取って開発を続けるということになる。もっとも導入品についても上市できる確率は

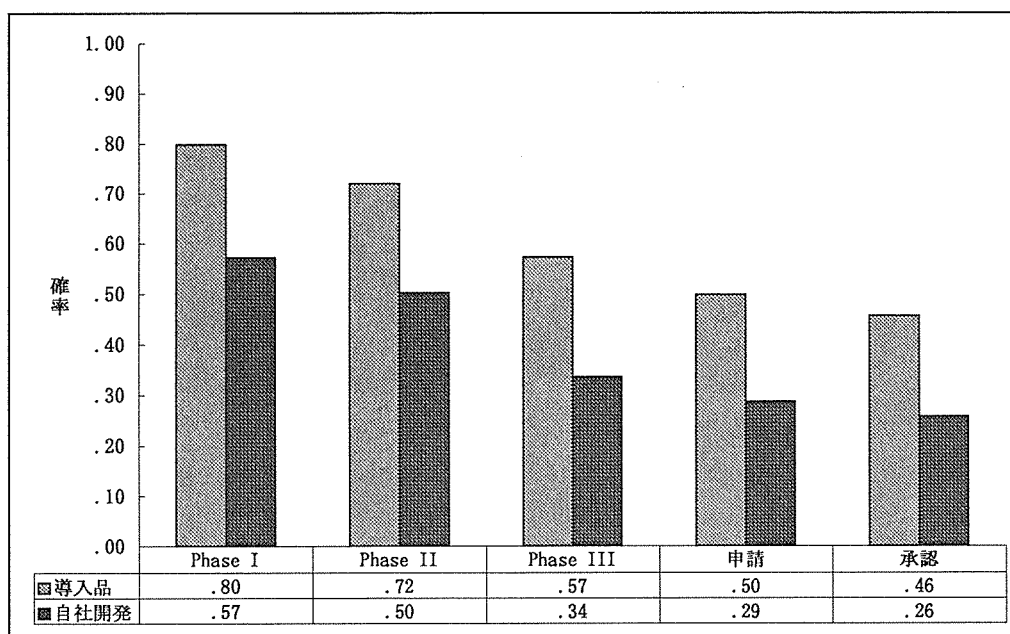
る。この通達によりいわゆる「ゾロ新」と呼ばれ4番手以降の開発品は軒並み中止が相次いだ。

50%以下である。

結果をみると導入品の上市確率が高く、自社開発の上市確率が低い。どちらか一方だけを単独で評価するのは適切ではないだろう。多くの企業は自社開発と導入品の両方の開発を同時に進めているのが一般的だからである。最近では外資系の製薬企業の進出によって、外資系の製薬企業が独自に開発を進めることも多くなったが、以前は海外の製薬企業からの導入も珍しくなかった。新薬開発を異なるリスクの金融商品への投資と考えると、一般には複数の金融商品に投資してリスクを分散するのが最適である。このようなポートフォリオの考え方に従えば製薬企業は自社開発と導入品の両方を同時に開発するのが望ましいことになる。

DiMasi(1991)では自社開発の新有効成分について phase I を基準として推移確率を推定している。phase II に到達する確率は 0.75、phase III に到達する確率は 0.36 である。一方わが国の場合には、phase I を基準とすると、phase II に到達する確率は 0.89 (=0.56/0.63)、phase III に到達する確率は 0.63 (=0.40/0.63) でいずれの場合でも DiMasi(1991)の推定値を上回っている。また、前述の CMR(1998)の調査結果を利用すると、新有効成分について前臨床を基準として推移確率を推定することが出来る。phase I に到達する確率は 0.59 で日本の製薬企業とほぼ同じだが、phase II に到達する確率は 0.37 で、phase III に到達する確率は 16%と phase II に入ってから次のステップに進む確率は大幅に小さくなっている。いずれにしても、既存のデータを利用した推計では、わが国の製薬企業の上市確率は欧米の上市確率より高いことになる。

図 2-3 自社開発と導入品の比較

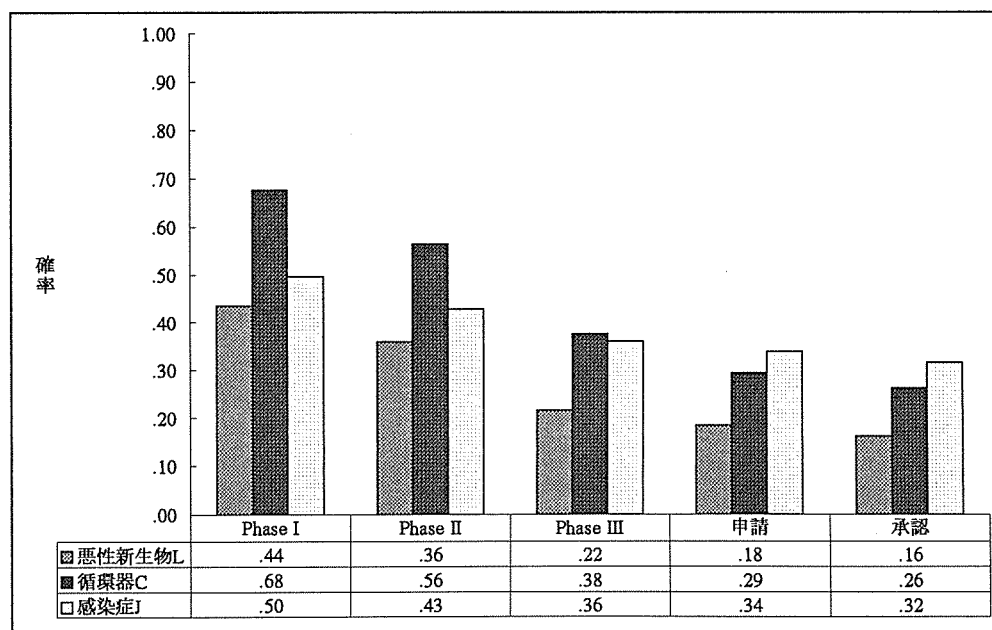


- 薬効分類別

図 2-4 は薬効分類別でみた上位 3 分類の推移確率である。図 2-3 と同じく新有効成分だけを対象としているが、ある化合物について複数の薬効があげられている場合もあるため重複を考慮し上位 3 薬効分類を抽出した。1980 年代の前半には承認のみの日付の記載が大半をしめる薬効もあるため、ここでは 1986 年以降のサンプルを利用する。その結果悪性新生物 (ATC 大分類の L) が最大で 342、循環器 (大分類 C) が 316、感染症 (大分類 J) が 266 で、それぞれの上市確率は 0.16、0.26、0.32 である。

悪性新生物や循環器領域の薬剤開発のために各企業はこぞって開発に乗り出したが、実際に上市できたのは悪性新生物で 16%、循環器では 26%であった。これに対し、感染症はシェアは小さいが上市確率は高く 32%である。循環器が徐々に淘汰されたのに対して、抗生物質や感染症では前臨床から phase I のステップで半数近くの開発が中止されている。これらの結果は薬効によって上市確率が異なるだけでなく、開発のプロセスにも違いがあることを示している。

図 2-4 薬効分類別



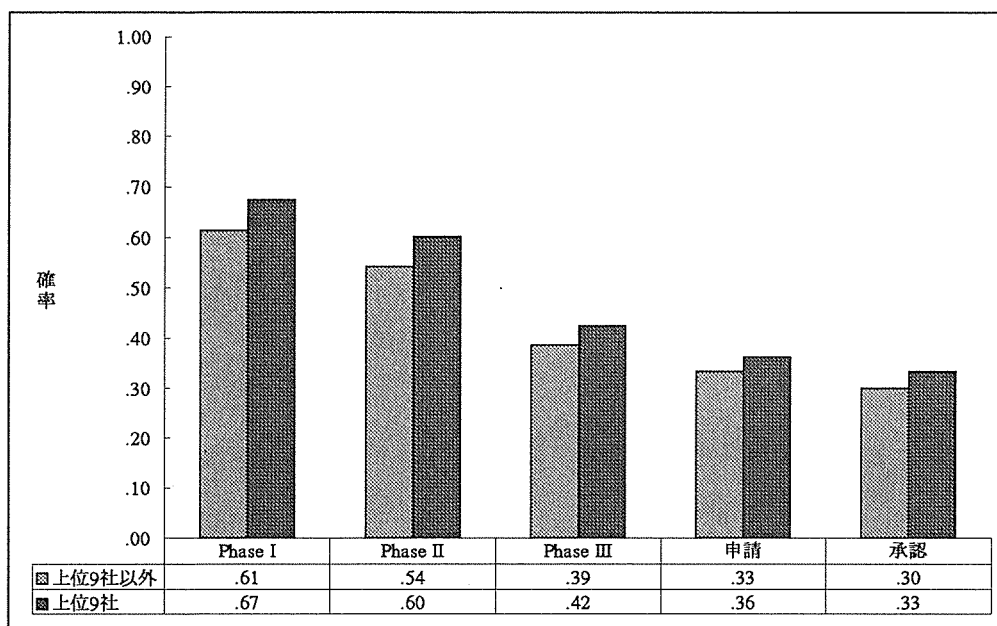
- 上位 9 社とそれ以外

図 2-5 は開発に上位 9 社 (武田薬品工業、三共、山之内製薬、エーザイ、第一製薬、藤沢薬品工業、塩野義製薬、田辺製薬、中外製薬) が含まれている場合と、上位 9 社が含まれていない場合の比較である。対象は新有効成分に限定し、サンプル数は上位 9 社については 1428 の治験のうち 429 が上市したのに対して、それ以外では 513 の治験のうち 171 が上市している。その結果上市確率は上位 9

社では 0.33 に対しそれ以外が 0.30 となり、大きな違いはない。

この比較が企業規模の比較を意味するのであれば、企業規模によって成功確率は大差がないということになる。一方大企業は多くの治験を同時に実施し、中小では数年に 1 治験しか実施していないが、どちらも平均的には同程度の費用を投入した結果であるとするれば、治験毎には企業規模は影響しない可能性もある。また、上位 9 社とそれ以外という分類が適切な分類方法ではない可能性もある。規模の違いによる影響を分析するためには通常利用されている分類ではなく、開発の費用による分析を重要だろう。またこの比較は対象となった薬効分類などを調整したものではないことにも注意すべきだろう。

図 2-5 上位 9 社とそれ以外の比較



- 審査期間

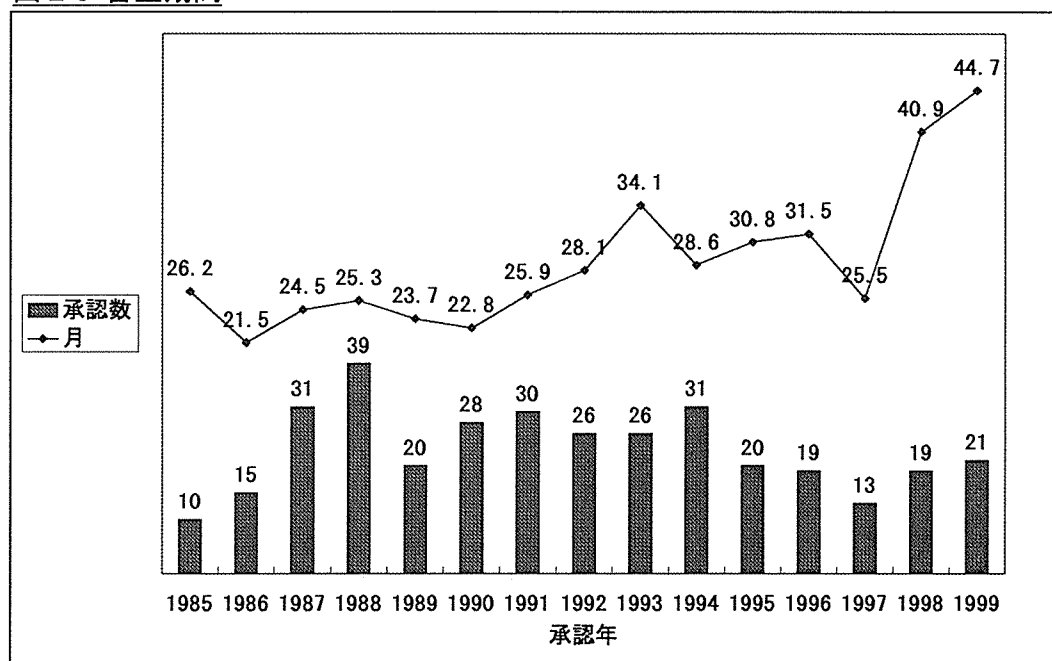
新薬を上市するためには政府の承認を受けなければならない。図 2-6 は審査期間の推移である。折れ線は各年に承認された新薬の平均審査期間、縦棒はサンプル数である。対象となったサンプルは、申請時点の年月、並びに承認時点の年月が記載されているもの限定しているため、実際の承認数よりも少なくなっている。80 年代後半は承認数に関わらず審査期間は 2 年程度で推移しているが、90 年代に入ると 93 年をピークにしていたん長期化が進み、その後やや鎮静する。そして 90 年代後半には再び上昇に転じている。

同時に複数の新薬の審査が実施されるため、承認された件数から判断するのは必ずしも適切ではないが、承認された件数と平均審査期間に必ずしも相関はないようにみえる。つまり審査対象が多いからといって審査期間が長くなるというわ

けではない。1990年代に入ると新薬開発に関する様々なガイドラインが変更されているとはいえ、90年代後半の審査期間の長期化は顕著といわざるを得ない。

審査の精度を上げるためには、多くの努力あるいは時間を要する。審査期間が長期化すると薬剤の便益を受けられたはずの消費者への便益を奪い取ることになる。また審査が十分でなければかえって薬剤の負の便益を被る消費者の増加にも繋がる。このトレードオフの下で政府は選択を迫られる。HIV訴訟以降、新薬の審査に対する関心が高まったことを考えると、最近の審査期間の長期化は審査制度の変更だけでは説明されない可能性もある。

図 2-6 審査期間



- 期待開発期間

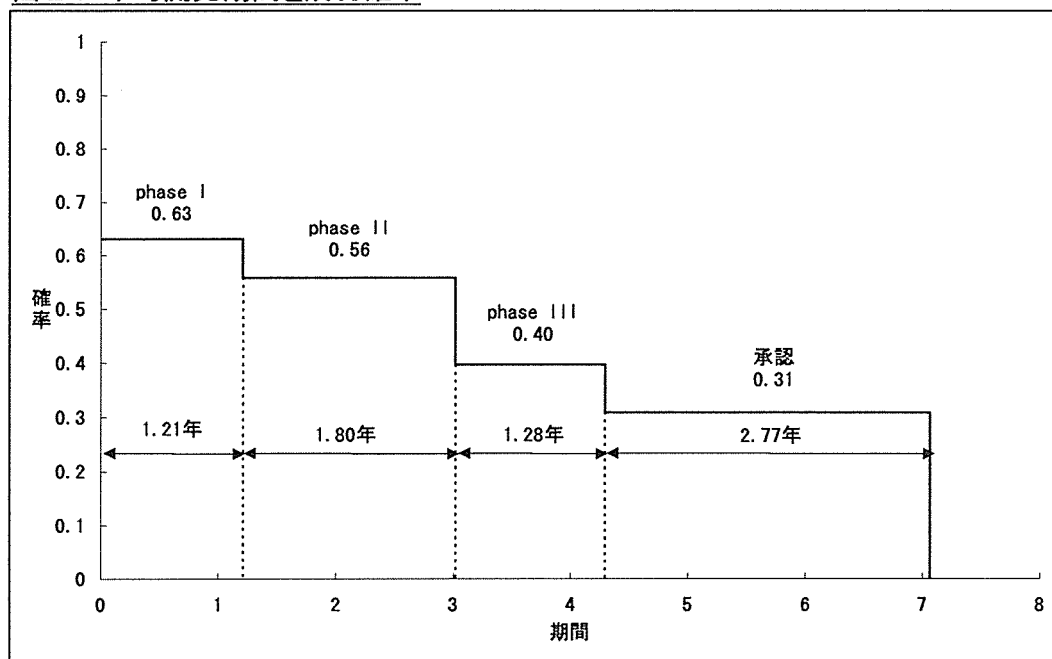
図 2-7 は開発期間と確率の推移を示している。縦軸は前臨床を 1 とした場合に、あるステップに進む確率で新有効成分の平均値である。横軸は各ステップを通過するのに要した時間で、承認された開発のうち、各フェーズの開始時期、並びに申請・承認の時期が記載されているサンプルの平均を使用した。使用したサンプル数は 61 である。新有効成分でかつ承認を受けた品目数は 601 であるから、10 分の 1 の限定されたサンプルによる結果であり、十分な代表性をもった数字であるかどうかは注意が必要である。またデータの制約上期間を年単位で評価していることにも注意されたい。

平均開発期間（審査期間を含む）は平均 7.1 年で、その内訳は phaseI が 1.21 年、phaseII が 1.80 年、phaseIII が 1.28 年、審査期間が 2.77 年である。一般に

は大規模な臨床試験が実施される phaseIII が最も時間が必要と考えられているが、予想に反して phaseIII の期間よりも phaseII の期間が長くなっている。

前臨床を基準として phaseI から承認までの期待開発期間は 16.6 年 ($=1.21/0.63+1.80/0.56+1.28/0.40+2.77/0.31$) である。これは各ステップにかかる期間を各フェーズに入る確率で割り引いたものの合計である。但しこの数字は前臨床を基準としているので、16.6 年に前臨床の期間を加えたものが基礎研究を除く期待開発期間ということになる。臨床開発部分だけで比較すると、実際に上市された新薬については phaseI から承認までの平均期間は 7.1 年であるが、1 つの薬剤を上市するためには途中で断念した開発を含めて平均 16.6 年が投入されているということになる。

図 2-7 平均開発期間と成功確率



2-4. 既存データの問題点

今回の報告では新薬の開発について観察するため既存のデータベースを利用した。『明日の新薬』は開発の現状について網羅的に調査しているが、その目的は現在進行中の開発の進捗状況について詳細に調査することにある。そのため過去の履歴、例えば既に承認されている薬剤がいつ phaseI に入ったかなどの情報は欠けていることが多い。同様に、過去において上市に至らなかった薬剤についても情報が欠けている場合が多い。また統一されたプロトコルによる調査ではなく、間接的な情報、報道された情報や企業が配布した資料などを集積しているために、情報に誤差が生じている可能性もある。例えばすべてのデータが月単位で記載されているわけではないが、期間を計算するために年を代用することによって誤差が生じる可能性もある。

費用に関する調査が全く含まれていないことも、研究開発の効率性を分析するためには致命的である。開発期間の長期化は費用の増加に結びつくことは想像に難くないが、開発の **intensity** を選択することによっても費用は変化するだろう。高い費用をかけて短期間に集中的に開発を進めることも可能だからである。従って効率性を検討するためには期間だけではなく、開発費用に関する情報も不可欠である。

これらの問題を克服するためには、直接製薬企業に対してアンケート調査を実施することが有効である。既存の調査では間接的な資料から情報を収集するためにさまざまな誤差が生じる可能性がある。また、間接的に費用を調査することはほぼ不可能だろう。しかし、研究開発のプロトコルにあわせて記入の容易なアンケート調査を実施することによって、統一的な基準で比較が可能になるだけでなく、費用やその他の情報を付加することによって、より明確に新薬開発の効率性について分析することが可能になる。

第3節 臨床試験・承認申請期間の生存期間分析

3-1. 生存期間分析の基本的概念

生存期間分析(survival analysis)は、ある事象の開始から終了までの期間を分析する際に使用される手法である。経済学においては、ストライキ期間や解雇から次の就職までの求職期間といった問題の分析に応用されてきた。生存期間分析を、本研究では薬剤の臨床試験・承認申請期間に応用する。

全てのサンプルで期間が測定可能であれば分析は単純であり、とりたてて特別な分析手法は必要ない。しかし、医薬品の臨床試験・承認申請等の長期にわたる事象では、全ての標本について承認・非承認が判明するような観察は不可能であり、有限な観察時間の中でデータは収集されざるを得ない。つまり全個体の結果を観察することなく、分析を行う必要がある。このような状態をうち切り(censor)が生じたという。もし有限な観察期間の中で帰結が明らかとなったサンプルのみを取り出して、生存期間を測定すれば、過少推定してしまうことは言うまでもない。打ち切りを受けたデータ(censored data)を取り扱う必要から、生存期間分析は開発された。

生存期間分析で鍵となる値は、生存率とハザード率である。生存関数 $S(t)$ は、ある事象が時点 t まで継続する確率を表す。

$$S(t) = \text{Prob}(T \geq t) \quad (1)$$

ここで T は生存期間を表す非負の確率変数である。ハザード関数 $h(t)$ は、 $t \leq T$ なる条件の下で、次の瞬間に終了する確率を意味している。

$$\begin{aligned} h(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\text{Prob}(t \leq T < t + \Delta t \mid T \geq t)}{\Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{S(t) - S(t + \Delta t)}{\Delta t \cdot S(t)} \\ &= -\frac{dS(t)}{dt} \cdot \frac{1}{S(t)} \\ &= -\frac{d(\ln S(t))}{dt} \end{aligned} \quad (2)$$

ハザード関数を時間で積分すると、累積ハザード関数 $H(t)$ が得られる。

$$H(t) = \int_0^t h(u) du = -\ln S(t) \quad (3)$$

以上のように、生存期間の分布関数は、生存関数、ハザード関数、累積ハザード関数、どれを用いても表現できる。生存関数、ハザード関数ならびに累積ハザード関数は等価であるが、統計的なデータ分析を行う上では等価ではない。これはハザード関

数の推定は確率的誤差の影響を受けやすいのに対して、ある種の平滑化作用によって生存関数の推定は安定的になるためである。そこでノンパラメトリックな推定を試みる場合には、 Kaplan・マイヤー法等を用いて、安定的な生存関数を推定するのが一般的である。

3-2. 新薬の臨床試験・申請期間の生存期間分析

終了時点を t_i 、 t_i 時点で終了したサンプルの数を d_i 、直前の残存サンプル数を n_i で表すと、生存関数は4式で推定される。

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i < t} (1 - d_i/n_i) \quad (4)$$

推定期間の途中で終了（新薬承認）や打ち切りが生じるから、経過とともに残存サンプル数 n_i は減少していくことは言うまでもない。われわれは新薬の臨床試験・申請期間に対し Kaplan・マイヤー推定を応用して、生存関数を推定した。推定サンプルは 1985 年以降、90 年までにフェーズ I に入った薬剤に限定した。また当該サンプルの中で承認薬剤の臨床試験・申請期間は最長 8 年であったため、生存期間は 8 年で打ち切っている。図 3-1 には、フェーズ I 開始時期別の新薬承認率が測定されている。ここでの承認率は4式で求められた生存率を 1 から差し引いた値である。図 3-1 の横軸にはフェーズ I に入ってからの経過年数が、縦軸には各経過時点での累積承認率がとられている。

図 3-1 フェーズ I 開始時期別承認率

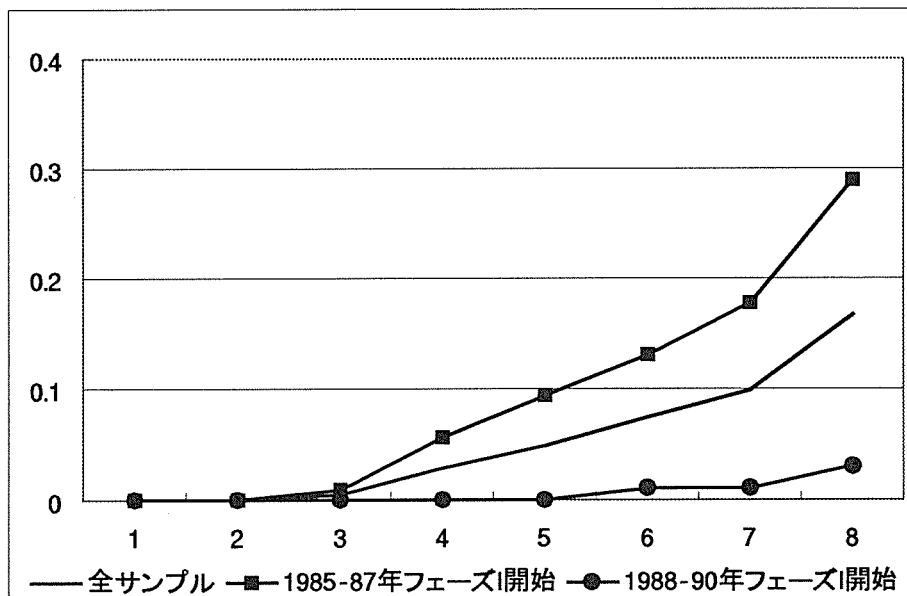


図 3-1 から、フェーズ I に入った時期が遅いグループでは、承認率が著しく低いことが見て取れる。フェーズ I 開始後 8 年の時点でみると、開始時期の早いグループの承認率が 29% であるのに対して、遅いグループの承認率は 3% にすぎない。このグループ間格差は真実であろうか、あるいは単なる誤差内の現象であろうか。全標本をいくつかの群に分割し、生存期間分布を求めたうえで、群間で分布に違いがあるかを検定することができる。それがログランク検定(Log rank test)と一般化ウイルコクソン検定(Generalized Wilcoxon test)である。全サンプルについての各時点ごとに期待ハザードと各群ごとの実現値のウェイト付き誤差をスコアとよぶ。このスコアとスコアの分散の大きさを比較することで、群間で差異が存在するかをカイ 2 乗検定するのがログランク検定と一般化ウイルコクソン検定の基本的考え方である。2 つの検定方法ではスコア算出に用いるウェイトが異なり、時間の経過とともに群間で承認率が広がるケースでは、ログランク検定の検出力が高いことが知られている²⁶。ログランク検定と一般化ウイルコクソン検定を試みたところ、

ログランク検定：7.3286, $P < 0.00679$

一般化ウイルコクソン検定：7.8004, $P < 0.00522$

との結果が得られた。2 つの群間で生存関数が同一であるとの命題は、1% 以下の水準で棄却されている。

つぎに新薬を対象疾病ごとに分類し、承認確率の推移を推定した。図 3-2 から、他の疾病薬に対して感染症の成功率が顕著に高いことが見て取れる。フェーズ I 開始 8 年後の承認率は、感染症薬で 35% に達するのに対し、悪性新生物で 18%、循環器系薬で 11%、中枢神経系薬では 8% に過ぎない。ここでも 4 群でログランク検定と一般化ウイルコクソン検定を試みたところ、

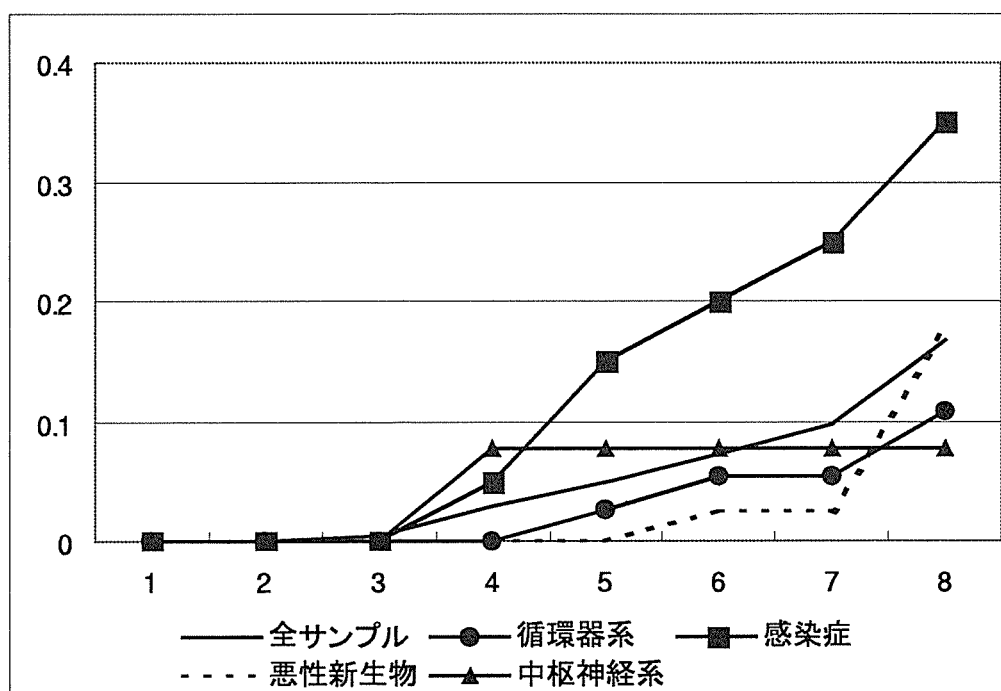
ログランク検定：9.5879, $P < 0.02241$

一般化ウイルコクソン検定：9.5010, $P < 0.02332$

との結果が得られた。4 つの群間で生存関数が同一であるとの命題は、5% 以下の水準で棄却されている。他の疾病と比較して感染症を対象とした薬剤は承認率が高く、研究開発リスクは低い。もし、対感染症新薬から得られる製薬企業の利得が、大きければ当該薬剤の開発件数は多くなる。承認確率の低い薬剤を開発する誘因を企業に与えるためには、高い開発リスクを反映した利得が保証される必要がある。

²⁶ ログランク検定ならびに一般化ウイルコクソン検定については、大橋・浜田(1995)の第2章を参照されたい。

図3-2 疾病分類別承認率



第4節 まとめ

本研究は、医薬品産業において極めて重要な役割を担っている研究開発の予備的実証研究である。医薬品産業は多額の研究開発費を投入しプロジェクトあたりの開発費用が極めて大きく、かつ開発の成功確率が低いと言われているが、日本においては生産性の経済学的な実証研究が殆どなされていない。特に開発段階についての実証分析は不十分であり、日本の医薬品開発の過程は「ブラックボックス」と呼ばれるべき状態にある。

第1節は医薬品研究開発についての実証分析に関して海外の先行研究を中心にサーベイしている。主要なトピックスとして、コスト&リターン、ハザードレート、期間分析、規模の経済、スピルオーバー効果について具体的な先行研究を挙げながら解説した。研究開発コスト分析で重要な点は、非臨床、臨床の直接支出費用だけでなく資本費用も含めると極めて大きな金額となることであり、DiMasi 他(1991)がプロジェクト毎のデータを用いて詳細な分析を行っている。また、DiMasi 等は各臨床ステージ毎のハザードレート及び期間分析も行っており、それは本研究のメインテーマでもある。研究開発における規模の経済に関しては多くの学者が論じているが、その中でも特に **Henderson & Cockburn** がプロジェクト毎のデータを用いたパネル分析により優れた研究を行っており、投資規模の大小は規模の経済よりもむしろ範囲の経済として効果を及ぼしていることを実証している。

第2節では、開発期間及び成功確率を個別の開発品データを用いて、開発品の性格及び企業規模が、臨床・診査期間に与える影響を分析している。その結果新有効成分と新有効成分以外、導入品と自社開発では上市確率が異なること、つまり新有効成分の上市確率はそれ以外の上市確率よりも低く、自社開発の上市確率は導入品の上市確率よりも低いことが確認された。また薬効によっても上市確率は異なる。これらの結果はわが国の製薬企業が上市確率の高い開発に特化しているわけではなく、むしろリスクの異なる開発を組み合わせる結果として見なすべきであろう。また、規模に基づく差異は若干見られるが規模の経済を論証できるほど顕著な差異ではない。審査期間は近年長期化しており、特に 1990 年代には顕著に長期化し企業の研究開発効率を低下させている。審査期間の長期化が社会的費用をどの程度引き上げているかの測定は、政策評価のためにも今後検証の必要がある。

第3節では、生存時間分析を使用して、臨床試験・承認申請期間を臨床開始時期別ならびに対象疾病別に分析した。その結果、フェーズ I に入った時期が遅いグループでは、承認率が著しく低いこと（フェーズ I 開始後 8 年目で 29% 対 3%）が観察された。また、新薬を対象疾病ごとに分類し分析したところ、他の疾病薬に対して感染症の承認率が顕著に高いこと（フェーズ I 開始後 8 年目で感染症薬の成功率 35%、他疾病では 8%~18%）が観察された。第3節での生存時間関数の推定結果は、第2節で行われた分析結果を概ね支持している。

本研究では臨床試験・申請承認期間や各ステージへの推移確率に特化して分析している。費用や収益については全く言及していない。製薬企業の開発の生産性について吟味するためには費用や便益も考慮しなければならない。費用ならびに収益に関するデータベースは存在しておらず、今後研究を進めていくには独自の調査が必要である。また、使用したデータベースの精度も問題である。特に開発期間については、データソースに欠値が多く、不十分なサンプルしかえられなかった。またデータベース自体が比較的新しいため初期のデータのカバー率が低く時系列分析が困難になっている。これらの問題を解決するには、我々の研究グループ自らが各企業から個別データを収集分析する必要がある。今後の研究テーマとして、開発期間ならびに開発費用・収益を含む独自データセットの構築とそれを用いた政策評価を行うことが必要である。特に政策変更や審査期間の長短が、企業の開発効率にどのような影響を与え、社会に対しどのような利害得失を与えるのか、従ってどのような政策が望ましいのかに関しての分析が求められる。

参考文献

- Dimasi, Joseph A.; Grabowski, Henry G.; Vernon, John, 'R&D Costs, Innovative Output and Firm Size in the Pharmaceutical Industry', *International Journal of the Economics of Business*, 2(2), July-95, pp201-219
- DiMasi, Joseph A.; Hansen, Ronald W.; Grabowski, Henry G.; Lasagna, Louis, 'Cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry', *Journal of Health Economics*, 10(2), July-91, pp107-142
- Forrest, Janet E., 'Japanese/U.S. Technological Competitiveness and Strategic Alliances in the Biotechnology Industry', *R & D Management*, 26(2), April-96, pp141-154
- Fransman, Martin; Tanaka, Shoko, 'Government, globalization, and universities in Japanese biotechnology', *Research Policy*, 24(1), January-95, pp13-50
- Grabowski, Henry; Vernon, John, 'Returns to R&D on new drug introductions in the 1980s', *Journal of Health Economics*, 13(4), January-94, pp383-406
- Grabowski, Henry; Vernon, John; Thomas, Lacy Glenn, 'Estimating the Effects of Regulation on Innovation: An International Comparative Analysis of the Pharmaceutical Industry', *Journal of Law and Economics*, 21(1), January-78, pp133-163
- Grabowski, Henry; Vernon, John, 'Brand Loyalty, Entry and Price Competition in Pharmaceuticals after the 1984 Drug Act', *Journal of Law and Economics*, 35(2), October-92, pp165-179
- Grabowski, Henry; Vernon, John, 'Longer Patents for Increased Generic Competition: the Waxman-Hatch Act after One Decade', *PharmacoEconomics*, 10(Suppl. 2), January-96, pp110-123
- Graves, Samuel B. ; Langowitz, Nan S., 'Innovative Productivity and Returns to Scale in the Pharmaceutical Industry', *Strategic Management Journal*, 14(8), January-93, pp593-605
- Hansen, R. W., 'The pharmaceutical Development Process: Estimates of Current Development Costs and Times and the Effects of Regulatory Changes', in Chien, R. I., ed., *Issues in Pharmaceutical Economics*, Lexington Books, Lexington, MA, 1979
- Henderson, Rebecca ; Cockburn, Iain, 'Scale Scope and Spillovers: The Determinants of Research Productivity in Drug Discovery', *RAND Journal of Economics*, 27(1), March-96, pp32-59
- Jensen, Elizabeth J., 'Research Expenditures and the Discovery of New Drugs', *Journal of Industrial Economics*, 36(1), September-87, 83-95
- Joglekar, Prafulla; Paterson, Morton L., 'A Closer Look at the Returns and Risks of Pharmaceutical R&D', *Journal of Health Economics*, 5(2), June-86, pp153-177
- Kenney, Martin; Florida, Richard, 'The organization and geography of Japanese R&D: Results from a survey of Japanese electronics and biotechnology firms', *Research Policy*, 23(3), May-94, pp305-323
- Lansing, Paul; Gabriella, Joseph, 'Is History Repeating Itself? A Comparative Analysis of Technology 'Policies' in the U.S. and Japanese Pharmaceutical Industry', *Journal of Asia Pacific Business*, 1(3), January-95, pp57-79
- Myers, Stewart, 'Measuring Pharmaceutical Risk and the Cost of Capital, in 'Risk and Return in the Pharmaceutical Industry'', *Office of Health Economics*, December 1996, pp59 -76(Chapter 5)

- Odagiri, Hiroyuki; Murakami, Naoki, 'Private and quasi-social rates of return on pharmaceutical R&D in Japan', *Research Policy*, 21(4), August-92, pp335-345
- Office of Technology Assessment, 'OTA Report: Pharmaceutical R&D: Costs, Risks, and Rewards', February-93
- Pharmaprojects , PJB Publications, Inc.
- PhRMA, 'Pharmaceutical Industry Profile 1999', March-99
- Scherer, F. M., 'Industrial Market Structure and Economic Performance', Houghton Mifflin, Boston, MA, 1980
- Wiggins, S. N., 'The Impact of Regulation on Pharmaceutical Research Expenditures: A Dynamic Approach', *Economic Inquiry*, 21(1), January-83, pp115-128
- Wiggins, S. N., 'The Cost of Developing a New Drug', *Pharmaceutical Manufacturers Association*, June-87
- 明日の新薬 1999年7月版、(株)テクノミック
- 姉川 知史 「製薬企業の企業価値と研究開発」、*医療と社会*、6(4) 平成9年2月、pp69-84
- 大橋靖雄・浜田知久馬 「生存時間分析」、東京大学出版会、平成7年
- 桑嶋健一 「医薬品の研究開発プロセスにおける組織能力」、*組織科学* 33(2) 平成11年12月
- 厚生省医薬安全局 「薬務公報」、薬務公報社
- 社団法人東京医薬品工業協会 薬価基準研究委員会編 「医療保険・薬価基準制度の概要(薬価基準関係手続)」、平成11年3月
- 総務庁統計局 「科学技術研究調査報告(平成9年)」、日本統計協会、平成10年4月
- 日本公定書協会 「医薬品製造指針98」、薬業時報社
- 日本製薬工業協会 「データブック1999」、医薬出版センター、平成11年1月
- 日本製薬工業協会委託研究、野村総合研究所 「医薬品承認審査組織のあり方に関する調査研究」、医薬出版センター、平成11年5月

医薬産業政策研究所
Research Paper Series

番号	著者名	題名	発行年月
1	中村 洋	旧西ドイツの参照価格制度と一時的薬剤費上昇抑制効果 —89年の一時的な抑制に寄与したか?—	1999.07
2	中村 洋	「同等医薬品・同一保険償還価格」制度の研究開発への影響 —適正なグルーピングを前提にして—	1999.11
3	中西 悟志 吉瀬 浩司	医療用医薬品市場の将来予測 —人口動態ならびに薬価基準改定と薬剤支出—	2000.01
4	山田 武 中西 悟志 大橋 一文 丹藤 信平	医薬品研究開発の経済分析に関するアジェンダ —開発プロセスにおける生存率及び期間に関する予備的分析—	2000.01