

臨床開発とサイエンス  
ー医薬イノベーションの科学的源泉と  
その経済効果に関する調査(2)ー

長岡貞男

(東京経済大学教授、元一橋大学イノベーション研究センター教授)

西村淳一

(学習院大学経済学部准教授、医薬産業政策研究所客員研究員)

源田浩一

(医薬産業政策研究所 前主任研究員)

医薬産業政策研究所

リサーチペーパー・シリーズ

No.67

(2015年8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、日本製薬工業協会および医薬産業政策研究所の公式な見解ではない。

内容照会先：

日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町2-3-11 日本橋ライフサイエンスビルディング7階

TEL：03-5200-2681 FAX：03-5200-2684

URL：<http://www.jpma.or.jp/opir/>

## 謝辞

本稿は、独立行政法人科学技術振興機構の「科学技術イノベーション政策のための科学研究開発プログラム」の一貫として実施した「イノベーションの科学的源泉とその経済効果の研究」の研究成果の一部である。本稿は、一橋大学イノベーション研究センターと日本製薬工業協会医薬産業政策研究所が協力して実施した質問票調査の結果を報告している。質問票の設計に当たっては、医薬産業政策研究所 主任研究員（当時）南雲 明氏、一橋大学イノベーション研究センター特任教授（当時）大杉義征氏、本研究プロジェクトの研究メンバー各位皆様から大変有益なコメントを頂いた。また質問票調査の実施及び本稿の作成に当たっては、日本製薬工業協会の研究開発委員会及び医薬品評価委員会の多大なご支援を頂いた。森川淳子氏をはじめ一橋大学イノベーション研究センターの研究支援室にはサーベイの母集団の作成、サーベイの実施、回収データ整理への支援を頂いた。感謝の意を表したい。なお本稿は執筆者の責任において発表するものである。

## 要約

本稿では医薬イノベーションの科学的源泉とその経済効果について、臨床開発を対象としたアンケート調査の結果をまとめている。この調査は医薬イノベーションへの科学的知識（サイエンス）の貢献を明らかにするのが基本的な狙いである。探索研究を対象とした調査結果は別論文で公表している。臨床開発の主な調査内容は以下である。第一に、医薬品それ自体の新規性と革新性におけるサイエンスの貢献、臨床開発の実施におけるサイエンスの活用度を測定する。このサイエンスの貢献度から我々は各プロジェクトのサイエンス集約度を評価した。第二に、サイエンスと臨床開発国の選択における関係を分析する。第三に、サイエンスの経済効果への貢献、薬価算定への反映について調べる。第四に、サイエンスと規制当局の関与についてみる。最後に、サイエンスと不確実性について分析する。

本調査から主要な結果として以下を得た。

- 臨床開発の調査対象は全体で 1071 プロジェクトあり、そのうちアンケート回答プロジェクトは 180 プロジェクト（回答率 17%）であった。ただし、回答の多くは製薬協加盟企業であり、非加盟企業（その多くはバイオベンチャー）の回答率は低い。また、臨床開発に焦点を当てた調査であるため、現在、前臨床段階にあるプロジェクトの回答率は著しく低い。そのため、製薬協加盟企業に絞り、かつ前臨床段階のプロジェクトを除いた場合の回答率は 22%になる。調査の設計上、日本企業に起源があると思われる新有効成分含有医薬品（New Molecular Entity ; NME）を抽出しており、実際に 180 の回答プロジェクトのうち約 9 割（158 件）は自社起源の医薬品（候補）である。
- 日本で臨床開発を実施した医薬品（候補）は 133、米国では 89 あった。また日米以外で最初に上市されたのは 36 医薬品（候補）であった。自社起源の医薬品（候補）が約 9 割であることの影響が大きいと考えられるが、多く（89 件）は日本で先行して臨床開発が実施された。ただし、上市済みプロジェクトと比較して、現在開発中または中止・留保にあるプロジェクトでは、臨床開発を海外で先行して実施したケースが増えていた。
- 医薬品（候補）それ自体の新規性または革新性の源泉の大半が、サイエンスの最近の成果<sup>1</sup>の貢献に依る比率は全体で見ると 21%であり、サイエンスの大きな貢献（革

---

<sup>1</sup> 「最近の成果」とは「医薬品候補の開発時点から過去にさかのぼって 15 年程度前からの科学的研究の進歩」を意味する。以下同様。

新性への貢献が半分を超える)があったとする回答は更に 40%となっており、サイエンスは全医薬品(候補)の約 60%に、その革新性の源泉として非常に重要な貢献を果たしていた。

- 医薬品(候補)の臨床開発の実施においてサイエンスの最近の成果が与えた影響においては、最近の科学技術文献の貢献が最も大きい。全体のうち 20%は、こうした科学技術文献がなければ、そもそも臨床開発の実施自体が困難であった(つまり必須: essential)と回答しており、16%はこうした科学技術文献がなくとも臨床開発の実施はできたであろうが、大幅に長い期間と大きな費用を要した(非常に重要: very important)と回答している。次に、科学的な助言をした医学専門家の貢献が「必須」(8%)と「非常に重要」(26%)の回答した比率を合計すると 34%になり、最近の科学的文献の貢献に次ぐ。また、最近の研究成果を具現化した検査機器やバイオマーカー等のリサーチ・ツールについては合計 20% («必須」が 10%、「非常に重要」が 10%)となり、総合的に見て、科学的文献と医学専門家の重要性には劣るものの、ツールも臨床開発の実施において重要な役割を果たしていた。
- 医薬品(候補)それ自体の新規性または革新性の源泉としてのサイエンスの最近の成果の貢献と、臨床開発の実施におけるサイエンスの最近の貢献(科学的文献、研究機器やバイオマーカー等のリサーチ・ツール、あるいは科学的な助言を行った医学専門家の存在)の両者が高いかどうかを基準に、各プロジェクトのサイエンス集約度を評価した。その結果、180 プロジェクトのうち 71 件はサイエンス集約度が高い H 型のプロジェクトと分類された。一方で、サイエンス集約度が低いと回答した L 型のプロジェクトは 101 件であった。また、経年的に見ると、H 型のプロジェクトの比率は 2000 年代後半以降に減少している傾向があった。これは臨床開発においてサイエンスの最近の成果が重要であった割合が低下したことが主な理由である。
- 日本以外で最初に臨床開発を実施した 66 の医薬品(候補)について、その理由を見ると、臨床開発のスピード、被験者の確保、臨床開発実施機関の存在等が最も重要である。これらより頻度は低いが、H 型の医薬品(候補)では、規制当局が新しい作用メカニズム等を評価する能力が高いと判断したため、あるいは、規制当局から有益な科学的助言をもらえると判断したため、について非常に重要と回答した割合が 1 割程度存在した。サイエンス集約度が高いプロジェクトでは、当該国の規制当局の最先端のサイエンスに対する理解力が臨床開発の実施場所を選ぶ際の要因の一つになっていると考えられる。なお、H 型について見ると、比較的最近開始されたプロジェクトでは、臨床開発を日本より米国先行で行う比率が高くなっている。

- 本サーベイの対象である臨床段階に入ったプロジェクト群の中で、サイエンス集約度が高い H 型は L 型と比べても上市に至る確率は必ずしも低くない。H 型は臨床段階でも不確実性が高いものの、その革新性から医薬品のもつ経済効果や薬価への反映について、H 型は L 型と比べて、平均的にみて、その程度がより大きいからだと考えられる。実際、H 型では L 型と比べて、有効性、安全性、投与回数・持続性、投与のしやすさの全てにおいて、既存薬と比べて大きく改善されたと回答した比率が高くなっており、加えて、これらの改善の程度は薬価へと反映される傾向が見られた。
  
- 日米の規制当局は、医薬品（候補）の臨床試験の設計に高い頻度で関与しており、特に H 型でその頻度は高い。H 型では、臨床試験の三つの中核的な設計項目（優先度の高い適応症の選択、臨床試験のポートフォリオの設計、投与量・検査値など個別のプロトコルの設計）それぞれで日米共に約 6 割の割合で規制当局が関与している。本調査では、このような関与の、新薬の効果の客観的な評価と早期導入への影響を調査しており、その結果、臨床開発の全ての設計項目で、H 型は L 型と比べて日米両国の規制当局から好影響な関与を受けていた。しかし、日本の規制当局に限っては、H 型に対して悪影響となる関与もそれぞれの項目において約 10%見られた。一方、米国の規制当局の関与について、H 型に対して悪影響と判断している回答者は非常に少ない。ただし、経年的に見ると、2000 年代以降、H 型に対する日本の規制当局の悪影響の比率は低下傾向にあった。また、同じ観点（新薬の効果の客観的な評価と早期導入への影響）から、日本の規制当局については薬価算定における加算制度の関与の影響についても尋ねているが、約 3 分の 1 で影響があり、好影響の比率は H 型と L 型でほとんど同じであるが、H 型については悪影響と答えている比率が約 10%あった。
  
- 新薬の臨床開発において、困難や想定外の事態が起きる頻度は高く、その頻度は H 型で高い：H 型で 7 割、L 型でも 6 割である。また、このような困難や想定外の事態の解決に対して、サイエンスは H 型のプロジェクトほど貢献している：H 型で約 3 割、L 型で 14%である。H 型ではサイエンスが未完の段階で臨床開発も開始されるケースが多く、臨床開発の実施においても高い不確実性に直面していると推測される。中止・留保となった重要な理由として、総計で見ると、既存薬と比較した有効性等で優れた特徴が得られなかったことと副作用がそれぞれ 50%、27%の割合で重要となっている。また、社内の選択と集中による開発資金の制約による中止（27%）、延長制度を活用しても上市後に予想された特許の残存保護期間が短く、臨床コストを回収できない見通しとなった（11%）、と回答している比率も高く、有効性や副作用以外の要因も中止・留保として重要である。H 型は L 型と比べて、

既存薬と比較して有効性等で優れた特徴が得られなかった、という回答の比率が高くなっている（50%）。

本稿の調査結果から、医薬品の臨床開発においても、サイエンスの最近の成果の活用が重要であること、またサイエンス集約的な医薬品は不確実性が高いが、既存薬と比較した革新性が高く、その経済効果も高いことが分かった。そのような医薬品への患者アクセスを高めるためには、企業におけるサイエンスの活用能力、臨床担当機関におけるサイエンスの活用能力の強化に加えて、規制当局のサイエンス評価能力を一層強化することも重要であろう。これによって新薬の効果の客観的な評価と早期導入が実現していく。また、不確実性の高い新薬の臨床開発への企業の投資インセンティブ確保から、経済効果の高いサイエンス集約的な医薬品に対する薬価への反映も考慮しなければならないだろう。有効性や安全性では問題が無くても、特許の残存保護期間が短いがゆえに開発中止に追い込まれた医薬品が約1割あった現状を踏まえると、革新性の高い医薬品への特許延長制度の在り方について更なる検討が必要かもしれない。

企業経営の観点からは、探索研究のみならず臨床開発の実施においてもサイエンス吸収能力が重要である。そのため、科学文献データベースの整備、研究機器等のリサーチ・ツールへの柔軟なアクセス、医学専門家とのネットワーク強化は必要である。臨床開発における困難や想定外の事態は高い頻度で起きており、その解決にもサイエンスは重要な役割を持っている。

## 目次

1. はじめに	1
2. 基礎的な集計結果とサイエンスの貢献	2
2.1 基礎的な集計結果	2
2.2 医薬イノベーションへのサイエンスの貢献	7
3. サイエンス集約度の指標	9
4. サイエンス集約度別の集計結果	13
4.1 サイエンスと臨床開発国の選択要因	13
4.2 サイエンスと経済効果への貢献、薬価算定への反映	14
4.3 サイエンスと規制当局の関与	18
4.4 サイエンスと不確実性	20
5. おわりに	25
付録1 臨床開発開始年別のサイエンスの貢献	
付録2 臨床開発開始年別の規制当局の関与	
付録3 臨床開発開始年別の臨床開発における困難や想定外の事態とサイエンスの貢献	
付録4 臨床開発開始年別、中止・留保したフェーズ別の中止・留保の要因	

## 1. はじめに

本稿では医薬イノベーションの科学的源泉とその経済効果について、臨床開発を対象としたアンケート調査の結果をまとめている。この調査は、医薬イノベーションへの科学的知識（サイエンス）の貢献を明らかにするのが基本的な狙いである。探索研究への調査も行っているが、臨床開発の主な調査内容は以下である。

- ①医薬品の臨床開発におけるサイエンスの活用度
- ②サイエンスと臨床開発国の選択要因
- ③サイエンスと経済効果への貢献、薬価算定への反映
- ④サイエンスと規制当局の関与
- ⑤サイエンスと不確実性

探索研究と臨床開発の調査対象となる母集団の設計については、1990年以降に日本において承認された新有効成分含有医薬品（New Molecular Entity；NME）が基本的なターゲットとなる。これは主にサンエイレポートに掲載されている医薬品が対象である。ただし、例えばDDS等のような画期的技術の扱いについては、従来医薬品が無かった新分野に適用されるのであれば、NMEと同等に扱うとして厳密にNMEだけに調査対象を絞っていない。また、現時点で上市された医薬品は比較的研究開発時期が古いものが多い。そこで、最近の探索研究や臨床開発の状況も調査するため、2012年時点において前（非）臨床から申請中までのステージにある開発中のプロジェクト、または現時点では開発が中止・留保されているプロジェクトについても、分野や時期等をコントロールして、ファーマプロジェクトの母集団を反映するようにデータ抽出を行い、アンケート調査の対象としている<sup>2</sup>。そのため、本調査では上市品以外の医薬品候補物もアンケートの回答には含まれているが、本文では医薬品として用語を統一している。また、回答可能性を考慮し、オリジネーターが日本企業であるものを対象としている。

以下、本稿ではサンプリング・バイアスのチェックを含む基礎的な集計結果の概要と各プロジェクトにおけるサイエンスの貢献について探索段階と臨床開発段階に分けて第2節で示す。第3節ではサイエンス集約度指標の作成方法について説明する。サイエンス集約度の作成は、医薬品の新規性または革新性の源泉としてのサイエンスと臨床開発の実施におけるサイエンスの貢献に基づいている。第4節では、作成されたサイエンス集約度を用いて、サイエンスの影響に関する集計結果を述べていく。特に、日米臨床開発の実施状況と臨床開発の場の選択要因、医薬品の上市と経済効果、規制当局の関与、不確実性の観点についてサイエンスとの関係を見ていく。最後に第5節で結論を述べる。

---

<sup>2</sup> アンケート調査の母集団の設計、調査に用いたデータベースに関する詳細な説明は医薬産業政策研究所（2015）「探索研究とサイエンス」の付録1を参照。



## 2. 基礎的な集計結果とサイエンスの貢献

### 2.1 基礎的な集計結果

表1にステージ別の回答・未回答サンプルをまとめている。ここでのステージ情報は2012年12月時点のファーマプロジェクトのOriginator statusを参照している（以下、特に断りが無い場合、ステージ情報はファーマプロジェクトのデータである）。また、製薬協加盟企業と製薬協非加盟企業の回答状況についても分けて集計している。

表1 ステージ別の回答・未回答サンプル（プロジェクト数）

ステージ	回答サンプル			未回答サンプル			総計
	製薬協非加盟	製薬協加盟	総計	製薬協非加盟	製薬協加盟	総計	
中止留保	0	46	46	44	310	354	400
前臨床	2	3	5	63	69	132	137
臨床	2	64	66	48	147	195	261
申請上市	1	62	63	42	168	210	273
総計	5	175	180	197	694	891	1071

注：「臨床」はフェーズⅠ～フェーズⅢまでを含む。

表1に示すように、臨床開発の調査対象プロジェクト数は1,071件で、そのうち回答プロジェクトは180件であった（回答率約17%）。ただし、回答の多くは製薬協加盟企業であり、非加盟企業（その多くはバイオベンチャー）の回答率は低い。また、臨床開発に焦点を当てた調査であるため、現在、前臨床段階にあるプロジェクトの回答率は著しく低い。そのため、製薬協加盟企業に絞り、かつ前臨床段階のプロジェクトを除いた場合の回答率は22%になる。

回答プロジェクトのうち63件は申請から上市済みの医薬品であり、66件はフェーズⅠからフェーズⅢの臨床の段階にあった。前臨床にあるプロジェクトは5件のみしか回答を得られなかった。そのため、前臨床の回答内容はサンプルサイズが小さいので注意が必要である。さらに、中止・留保の段階にあるプロジェクトは46件であった<sup>3</sup>。回答

<sup>3</sup> 中止・留保の回答比率は臨床と申請上市に比べると低いものとなっている。一般的に、中止・留保のプロジェクトは公表されない傾向にあるが、既にデータが古く、企業内に該当するプロジェクトの詳細なデータが無い可能性もありうる。本調査では、サイエンスの影響について様々な視点から見ているが、後に見るように、中止・留保の回答比率が低いことが深刻なサンプリング・バイアスを生み出す可能性は低いと考える。なぜなら中止・留保にあるプロジェクトでサイエンス集約度が高いプロジェクトの比率は、臨床や申請上市のそれとほぼ同等であるからである。

プロジェクトの多く（180 件のうち 175 件）は製薬協加盟企業からの回答であった。

表 2 は ATC（Anatomical Therapeutic Chemical Classification System）別の回答・未回答サンプルを、表 3 は回答サンプルについて臨床開始年別のプロジェクト数をまとめている。表 2 から、比較的多くの薬効領域で回答があったのは消化器官用剤及び代謝性医薬品の 38 件、抗腫瘍剤及び免疫調節剤の 23 件であった。薬効領域の違いは特に経済効果を分析する際に考慮しなければならないが、本調査では、既存薬との比較から尋ねることで薬効領域もコントロールされた集計を行っている。表 3 の臨床開発開始年は世界全体で最も早い臨床開発開始年に基づいて集計している。この表から、2000 年以降に臨床開発を開始したプロジェクトが本調査の主な対象となっていることが分かる。

表 2 ATC 別の回答・未回答サンプル（プロジェクト数）

ATC大分類	回答サンプル			未回答サンプル		
	製薬協非加盟	製薬協加盟	総計	製薬協非加盟	製薬協加盟	総計
A 消化器官用剤及び代謝性医薬品	0	38	38	16	107	123
B 血液及び体液用剤	0	15	15	5	30	35
C 循環器官用剤	0	13	13	12	48	60
D 皮膚科用剤	0	7	7	8	20	28
G 泌尿、生殖器官用剤及び性ホルモン	0	14	14	1	24	25
H 全身性ホルモン剤：性ホルモン剤を除く	0	3	3	2	1	3
J 一般的全身性抗感染剤	0	14	14	14	62	76
L 抗腫瘍剤及び免疫調節剤	2	21	23	38	149	187
M 骨格筋用剤	0	8	8	7	21	28
N 神経系用剤	0	19	19	12	99	111
P 寄生虫用剤	0	1	1	0	4	4
R 呼吸器官用剤	0	7	7	12	28	40
S 感覚器官用剤	0	6	6	3	11	14
T 抗体等バイオ医薬品（薬効領域別でない）	3	9	12	60	77	137
V その他	0	0	0	2	6	8
総計	5	175	180	197	694	891

表 3 臨床開発開始年別の回答サンプル（プロジェクト数）

臨床開発開始年	プロジェクト数
-1990	15
1991-1995	18
1996-2000	18
2001-2005	21
2006-2010	52
2011-2014	24
未回答	32
総計	180

注：臨床開発開始年は世界全体で最も早い年に基づいて集計している。

表3はアンケートに回答があったプロジェクトの臨床開発開始年である。アンケートに未回答のプロジェクトについては、臨床開発開始年に関する詳細なデータは入手不可能である。しかし、臨床開発開始年はその時代の科学や技術の水準や規制の在り方を顕著に反映するものと予想されるため、サイエンスの影響を調べる前に臨床開発開始年におけるサンプリング・バイアスの可能性を検証する必要があるだろう。そこで、母集団の設計の際に、ファーマプロジェクトからフェーズ移行年について可能な限り我々はデータを手入している。データの網羅性が最も高い Preclinical の実施年のうち最も古い年（おそらくは開始年と考えられる年）を利用して、アンケート回答サンプルと未回答サンプルの比較を行った。結果を表4にまとめている。

表4 回答・未回答サンプル別の Preclinical 開始年

	平均年	標準偏差	N
回答サンプル	2005	5.57	45
未回答サンプル	2006	5.37	421
(参考)			
回答サンプルについてアンケートから得られた臨床開発開始年	2003	8.37	148

注：ここでの Preclinical 開始年はファーマプロジェクトで観測された Preclinical 実施年のうち最も古い年を利用している。回答サンプルについてはアンケート調査から得られた臨床開発開始年の基本統計量も載せている（表3参照）。

表4から、ファーマプロジェクトより得られた Preclinical 開始年の平均値について回答サンプルは2005年、未回答サンプルは2006年となり、両サンプルに大きな差は見られなかった。参考情報として、回答サンプルについて、アンケート調査より得られた臨床開発開始年の平均値を載せているが、これは2003年となり、ファーマプロジェクトから計算された2005年よりも2年早いことが分かった。ファーマプロジェクトのデータは公開情報を基にしているため、真の臨床開発開始年より遅れる可能性がある。しかし、これは未回答サンプルについても同様と考えられるため、回答サンプルと未回答サンプルについて臨床開発開始年に大きな差はないと考えられる。

次に、調査対象となる臨床開発の化合物（治験薬）の起源について尋ねており、探索を担った当時の組織について回答を得た。表5に結果をまとめているが、180プロジェクトのうち158件は自社起源の医薬品であった。本調査では回答の精度や可能性を考慮し、調査の設計上、日本企業に起源があると考えられる医薬品を抽出している。特に、上市済み医薬品についてはその特許権利者から、現在開発中あるいは中止・留保の医薬

品についてはファーマプロジェクトのオリジネーター情報から抽出している。これらのデータベースは完全ではないものの、多くは整合的に自社起源の医薬品であることが分かった。

表 5 臨床開発の化合物（治験薬）の起源：探索を担った当時の組織

ステージ	自社内	自社以外の製薬企業	バイオ企業	大学	国公立研究機関	その他	未回答	N
中止	45	0	0	1	0	0	0	46
前臨床	3	0	1	0	0	0	1	5
臨床	60	3	0	3	0	0	0	66
申請上市	50	5	0	1	1	6	0	63
総計	158	8	1	5	1	6	1	180

表 6 は当該医薬品の当該用途における有効性の水準と付加的な効果についてステージ別の結果を載せている。

表 6 当該医薬品の当該用途における有効性の水準と付加的効果

ステージ	疾病のほぼ完全治療を可能にする（根治療法：抗生物質製剤など）	疾病の進行を止める又は遅らせることを可能にする（進展抑制：認知症など）	疾病の痛みなどを和らげることを可能にする（対症療法：解熱消炎鎮痛剤など）	その他	有効性を確認中	N
中止	14%	36%	19%	17%	14%	42
前臨床	0%	40%	20%	0%	40%	5
臨床	15%	32%	25%	5%	23%	65
申請上市	27%	41%	16%	14%	2%	63
総計	19%	37%	20%	11%	14%	175

ステージ	副作用の軽減		投与回数・投与量減少と患者負担の低下		外科的治療から内科的治療への転換と患者負担の低下		N
	なし	あり	なし	あり	なし	あり	
中止	93%	7%	89%	11%	98%	2%	46
前臨床	80%	20%	80%	20%	100%	0%	5
臨床	67%	33%	82%	18%	89%	11%	66
申請上市	52%	48%	79%	21%	87%	13%	63
総計	69%	31%	83%	17%	91%	9%	180

多くの研究者は根治治療を目的として医薬品の研究に取り組むものと思われるが、結果としてみると当該医薬品の有効性の水準は進展抑制が最も多かった（175 プロジェクト中の 37%）。ただし、申請上市された医薬品は根治治療の比率（27%）が他のステージと比べて大きい。また、医薬品の付加的な効果としては副作用の軽減が最も多く申請上市品で顕著である。申請上市に至るには副作用の軽減が一つの重要な要素と考えられ

る。ただし、申請上市された医薬品は投与回数や投与量の減少による患者負担の低下、外科的治療から内科的治療への転換と患者負担の低下の視点から見てもその比率は高くなっている。

表7では、日本と米国における臨床開発の実施状況、さらに日米以外で最初に上市した国があればその国における臨床開発の実施状況を尋ねている。表7を見ると、日本での臨床開発実施プロジェクト数は133件で、36件は日本では実施されていない。米国では89件が実施され、75件は実施されていない。また、日米以外の最初の上市国があるプロジェクト数は36件であった。

表7 日本、米国、それ以外の国における臨床開発の実施状況

	日本での臨床開発		米国での臨床開発		日米以外の最初の上市国	
	あり	なし	あり	なし	あり	なし
プロジェクト数	133	36	89	75	34	84
臨床開発開始年（平均）	2002		2006		2005	

日米の臨床開発実施時期については、両国の臨床開発開始年のデータから米国先行型、日本先行型、同時実施というように分けも行った。表8は同一の医薬品プロジェクトについて、日本と米国における臨床開発実施状況の比較を示している。ただし、既に申請上市に至っているプロジェクトと現在開発中あるいは中止・留保になっているプロジェクトでサンプルを分割している。

表8 日本と米国における臨床開発実施状況の比較  
申請上市のプロジェクト

	米国先行		日本先行		同時実施	日米両国で実施だが時期不明	米国でも日本でも実施せず	その他	N
	日米両国で臨床開発実施かつ米国先行	日本では実施せず米国で実施	日米両国で実施かつ日本先行	米国では実施せず日本で実施	日米両国で実施かつ同時				
総計	4		19	21	3	9		7	63

開発中または中止・留保のプロジェクト

	米国先行		日本先行		同時実施	日米両国で実施だが時期不明	米国でも日本でも実施せず	その他	N
	日米両国で臨床開発実施かつ米国先行	日本では実施せず米国で実施	日米両国で実施かつ日本先行	米国では実施せず日本で実施	日米両国で実施かつ同時				
総計	7	17	14	35	9	4	19	12	117

全体としてみれば、調査対象は日本企業であり、その起源の多くは日本企業にあることから、プロジェクトの多くは米国よりも日本で先行して臨床開発が実施されたことがわかる。特に、申請上市についてはサンプリングの設計上、日本で必ず上市に至った医薬品が調査対象となっており、日本先行型が多くなっている（40プロジェクト）。しか

し、現時点で開発中または中止・留保のプロジェクトについて見ると、比較的最近のプロジェクトも含まれていることから、日本よりも米国で先行して臨床開発を実施するケースは24件（約20%）と申請上市のプロジェクトにおける4件（約6%）と比べて増加している。また、開発中または中止・留保のプロジェクトでは、米国でも日本でも実施しないで、第三国で臨床開発を実施するケースも19件（約16%）と申請上市の0件と比べて増加している。その第三国の多くは自由回答を見ると英国であった。近年では臨床開発を日本以外の海外で先行して実施するケースが増えていると言えるだろう。

## 2.2 医薬イノベーションへのサイエンスの貢献

次に医薬イノベーションへのサイエンスの貢献について、医薬品それ自体の新規性または革新性の源泉としての貢献、当該医薬品の臨床開発の実施における貢献、に分けて見ていく。表9は医薬品の新規性または革新性の源泉としてサイエンスの貢献をステージ別に見たものである。ここでの科学研究の成果とは当該医薬品の研究開始時点から過去に遡っておおよそ15年程度前から利用可能であった成果を意味している。

表9 医薬品の新規性または革新性の源泉としてサイエンスの貢献

ステージ	大半が科学的研究の進歩による (essential)	科学研究の大きな貢献があった (very important)	半分程度は科学的研究の進歩による (other)	科学研究の多少の貢献があった (other)	全く貢献はない (no)	不明	N
中止留保	25%	43%	7%	11%	2%	11%	44
前臨床	0%	60%	40%	0%	0%	0%	5
臨床	23%	39%	17%	14%	5%	3%	66
申請上市	19%	38%	11%	14%	10%	8%	63
総計	21%	40%	13%	13%	6%	7%	178

表9から、医薬品の新規性または革新性の源泉の大半がサイエンスの貢献による比率(essential)は総計で見ると21%、サイエンスの大きな貢献があったとする回答(very important)は40%となっており、サイエンスは全プロジェクトのうち約60%で重要な貢献を果たしていると考えられる(この結果は探索研究のアンケート調査の結果と整合的である)。また、サイエンスの貢献が半分程度あったと回答する比率(other)は13%、多少の貢献があったとする回答(other)も13%であり、以上のことを踏まえるとサイエンスが少なからず影響していると考えられるプロジェクトは全体の約90%に達する。ステージ別に見ても、サンプルサイズが極端に少ない前臨床を除き、同様の傾向があることが確認された。

表10では当該医薬品の臨床開発の実施においてサイエンスが与えた影響について見ている。ここでサイエンスとは、当該プロジェクトの臨床開発を実施する時点から遡って過去15年以内の公刊された科学的文献、科学研究の成果を具現化したリサーチ・

ツール、プロトコル設計等における科学的助言をした医学専門家を意味している。表 9 と異なり、ここでのサイエンスは臨床開発の実施についての貢献であることに留意しなければいけない。すなわち、医薬品それ自体の科学的源泉ではない（ただし、3 節で見ると、探索研究がよりサイエンスに依拠していれば臨床開発の実施もよりサイエンスに依拠している関係が確認できる）。

表 10 当該医薬品の臨床開発の実施においてサイエンスが与えた影響

	評価方法の未確立などで、臨床開発の実施自体が困難であった (essential)	実施はできただろうが、成果が得られるまで現実より大幅に長い時間や大きな費用を要した (very important)	実施はできただろうが、成果が得られるまで現実より多少長い時間や大きな費用を要した (other)	影響は無かった (no)	そもそも科学的研究の成果（または専門家）が無かった (no)	N
文献などに新たに公刊された知識	20%	16%	20%	36%	8%	172
研究成果を具現化する検査機器やバイオマーカー	10%	10%	12%	45%	24%	165
プロトコル設計等を含め、科学的な助言をした専門家	8%	26%	53%	8%	6%	160

表 10 を見ると、科学的文献の貢献が最も大きいことがわかる。全体のうち 20%はサイエンスがなければ、そもそも臨床開発の実施自体が困難であった (essential) と回答しており、16%はサイエンスがなくとも臨床開発の実施はできたであろうが、大幅に長い期間と大きな費用を要した (very important) と回答している。次に、科学的な助言をした医学専門家も essential と very important と回答した比率を合計すると 34%になり、科学的文献の貢献に次ぐ。ただし、そのうち essential と回答した割合は 8%であり、科学的文献よりもかなり低い比率となっていることに注意すべきである。また、研究成果を具現化した検査機器やバイオマーカー等のリサーチ・ツールについて見ると、essential と very important と回答した合計は 20%となり、科学的文献と医学専門家の重要性には劣るものの、臨床開発の実施において重要な役割を果たしている<sup>4</sup>。最後に、医学専門家の存在が臨床開発の実施において影響無い (no) と回答した比率は非常に少ないことも確認され、医学専門家は少なからず臨床開発の実施においてポジティブな影響を与えている。

<sup>4</sup> サイエンスの貢献度を臨床開発開始年別にも調べている。2000 年以前、2000 年から 2007 年、2008 年から 2014 年に臨床開発を開始した年にサンプルを分割し、科学的文献、リサーチ・ツール、医学専門家の貢献の程度を見た。詳細は付録 1 にまとめているが、全体的な傾向として、サイエンスの貢献度が経年的に低下していることが確認された。

### 3. サイエンス集約度の指標

2節では基礎的な集計結果と医薬イノベーションにおけるサイエンスの貢献について見た。本節では、2.2節の表9と表10の結果を用いて、独自に、各医薬品プロジェクトのサイエンス集約度の指標を作成する。すなわち、医薬品それ自体の新規性と革新性の源泉としてのサイエンスの貢献と、臨床開発の実施における科学的文献、研究機器やバイオマーカー等のリサーチ・ツール、あるいは科学的な助言を行った医学専門家の存在を統合的に判断し、サイエンス集約度の指標を作成した。

表11は表9と表10の組み合わせから作成している。基本的な考え方としては、探索におけるサイエンス集約度（表9）が **essential** または **very important** であり、かつ、臨床開発の実施におけるサイエンス集約度（表10）が **essential** または **very important** であることを条件に、当該医薬品プロジェクトはサイエンス集約度が高いと判断している（表11の枠線の中の部分）。

表11 医薬品のサイエンス集約度の指標作成

探索におけるサイエンス集約度	臨床開発におけるサイエンス集約度					総計
	essential	very important	other	no	未回答	
essential	20	8	7	3		38
very important	22	21	19	8	2	72
other	4	13	25	4		46
no	1		3	6		10
不明	1	2	4	3	2	12
未回答				1	1	2
総計	48	44	58	20	5	180

注意点として、臨床開発の実施におけるサイエンス集約度は、科学的文献、研究機器やバイオマーカー等のリサーチ・ツール、あるいは医学専門家の存在について尋ねており、それらの3つの項目の中で、最も高い影響度を回答した選択肢に揃えている。例えば、リサーチ・ツールや医学専門家についてサイエンスの影響があまり無いと回答した場合でも、科学的文献について **essential** の選択肢（評価方法の未確立などで、臨床開発の実施自体が困難であった）を選んでいれば、当該医薬品のプロジェクトは **essential** とした。

以上の方法により統合的なサイエンス集約度の指標を作成し、プロジェクトの分布を見たものが表12である。180プロジェクトのうち71件は探索研究と臨床開発のどちらにおいてもサイエンスの貢献度が高いH型のプロジェクトと考えられる。一方で、サイエンスの貢献の程度が低いと回答したL型のプロジェクトは101件であった。L型はH型以外のプロジェクトになるが、探索あるいは臨床開発のいずれかにおいてサイエン



ス集約度が other または no と回答していれば L 型に含めている。以下、4 節におけるサイエンスの影響の分析に関しては、この H 型と L 型という区分に併せて集計を行っている<sup>5</sup>。

表 12 医薬品プロジェクトの統合的なサイエンス集約度とその分布

H	L	不明	総計
71	101	8	180

表 13 はステージ別に H 型と L 型のプロジェクトの分布を見たものである。この表が示すように、中止・留保のプロジェクトにおいてもサイエンス集約度が高いプロジェクトの比率は 40%あり、その比率は臨床、申請上市のそれとほぼ同等である。1 節で見たように、本アンケート調査における中止・留保の回答比率は比較的低いものとなっていたが、表 13 の結果から、サイエンスの影響の視点について、深刻なサンプリング・バイアスは生じないと考えられる。

表 13 ステージ別のサイエンス集約度

ステージ	H	L	N
中止留保	40%	60%	43
前臨床	50%	50%	4
臨床	39%	61%	64
申請上市	44%	56%	61
総計	41%	59%	172

さらに、4 節でサイエンス集約度別の結果を見る前に、このサイエンス集約度の指標について臨床開発開始年別に時系列での変化を表 14 にまとめた。表から 2008 年以降のプロジェクトについて、H 型の比率がそれ以前のプロジェクトと比べて顕著に低下していることが分かった。すなわち、サイエンス集約度が低いプロジェクトが近年では増加傾向にある。付録 1 の集計によれば、探索研究におけるサイエンスの貢献よりも、むしろ、臨床開発の実施におけるサイエンスの貢献が低下傾向にあることが分かる。

<sup>5</sup> 本調査では NME を主な調査対象としているため、サイエンス集約度が高い H 型のプロジェクトが多くなっているバイアスの可能性はある。

表 14 臨床開発開始年別のサイエンス集約度

臨床開発開始年	H	L	N
-1999	50%	50%	46
2000-2007	49%	51%	47
2008-2014	36%	64%	50
未回答	24%	76%	29
総計	41%	59%	172

この理由は定かではないが、幾つかの要因が考えられる。一つはサンプリング・バイアスの可能性である。近年の医薬品プロジェクトにおいてリード化合物（先行する医薬品）が既にあるプロジェクトが多くなっている場合、当該医薬品の新規性や革新性におけるサイエンスへの依存度は減少傾向にあると予想される。そのため、臨床開発の実施においてもサイエンスの貢献が低下しているのかもしれない。あるいは、臨床開発開始年別に、対象となる医薬品の ATC 薬効領域の分布が大きく変化し、サイエンスの貢献が低い薬効領域のプロジェクトが増加しているのかもしれない。これについては表 15 に臨床開発開始年別の ATC 薬効領域の分布を示した。表 15 を見ると、近年のプロジェクトでは、消化器官用剤及び代謝性医薬品、皮膚科用剤、抗腫瘍剤及び免疫調節剤は増加傾向にあるが、一方で、循環器官用剤、一般的全身性抗感染剤は減少傾向にある。全体として、対象となる薬効領域の分布が大きく変化していることは表 15 からは見られないものの、このような分布の変化がサイエンスの貢献に影響しているのかもしれない。

他の要因としては、日本の製薬企業の臨床開発におけるサイエンス吸収能力の低下があるかもしれない。日本において CRO（医薬品開発業務受託機関）へ治験を外部委託することの法整備（新 GCP）がなされたのは 1997 年であり、それ以降、製薬企業は臨床開発の効率的推進のため、CRO に治験を委託するケースが増加してきた。この傾向を受けて、自社の臨床開発におけるサイエンス吸収能力が低下してきているのかもしれない。一方で、大学や公的研究機関等の臨床研究能力が低下している可能性もあるだろう。医薬産業政策研究所の調査によれば、主要基礎・臨床医学論文掲載数の国際比較において、日本の基礎および臨床研究の論文の国際順位は 2000 年代半ばから低下傾向にある（医薬産業政策研究所、2015）。特に、臨床研究の論文の順位は顕著に低下しており、臨床開発におけるサイエンスの貢献の低下と合致する。

いずれにせよ、どのような要因がサイエンス集約度の低下傾向を説明するのかが本調査のデータからでは明確ではない<sup>6</sup>。しかし、4 節で示すように H 型のプロジェクトが

<sup>6</sup> 基礎と臨床のサイエンス貢献度が正の相関関係にあれば、臨床段階におけるサイエンスの基盤

有する経済効果はL型よりも高いことを考慮すると、H型プロジェクトの比率が近年低下していることは留意すべきかもしれない。

表 15 臨床開発開始年別の ATC

		-1999	2000-2007	2008-2014	未回答
A	消化器官用剤及び代謝性医薬品	13%	21%	21%	34%
B	血液及び体液用剤	9%	10%	8%	6%
C	循環器官用剤	13%	4%	4%	9%
D	皮膚科用剤	0%	4%	6%	6%
G	泌尿、生殖器官用剤及び性ホルモン	6%	8%	9%	6%
H	全身性ホルモン剤：性ホルモン剤を除く	2%	0%	4%	0%
J	一般的全身性抗感染剤	15%	6%	4%	6%
L	抗腫瘍剤及び免疫調節剤	13%	17%	15%	3%
M	骨格筋用剤	6%	4%	4%	3%
N	神経系用剤	17%	4%	11%	9%
P	寄生虫用剤	0%	2%	0%	0%
R	呼吸器官用剤	4%	2%	6%	3%
S	感覚器官用剤	2%	6%	0%	6%
T	抗体等バイオ医薬品(薬効領域別でない)	0%	10%	9%	6%
総計		47	48	53	32

に限らず、基礎段階におけるサイエンスの基盤が揺らぐことで臨床開発におけるサイエンスの貢献が低下することもあるだろう。その点、日本の製薬企業については、基礎研究を担う中央研究所の閉鎖、社内における選択と集中による短期的な利益の追求等は企業の基礎研究能力を低下させるかもしれない。また、大学や公的研究機関については、産学連携の活性化あるいは地域貢献のために基礎から応用、開発へとシフトするのであれば、大学や公的研究機関の基礎研究能力も低下するかもしれない。

## 4. サイエンス集約度別の集計結果

### 4.1 サイエンスと臨床開発国の選択要因

表 16 は日米における臨床開発の実施状況とサイエンスとの関係についてまとめている。表 8 で見たように、申請上市に至ったプロジェクトと現在開発中あるいは中止・留保のプロジェクトでは性質が大きく異なるため、サンプルを分割して集計を行った。

表 8 と同様、全体としては米国よりも日本先行で臨床開発が実施されたケースが多いが、表 16 の H 型の分布について見ると、現在開発中または中止・留保のプロジェクトでは、臨床開発を日本より米国先行で行う比率が高くなっている。比較的最近のプロジェクトでサイエンス集約度が高いほど米国先行で行う傾向があることを示唆する。

表 16 サイエンスと日米における臨床開発実施状況の比較  
申請上市のプロジェクト

	米国先行		日本先行		同時実施	日米両国で実施 だが時期不明	米国でも日本 でも実施せず	その他	N
	日米両国で臨床開発 実施かつ米国先行	日本では実施せ ず米国で実施	日米両国で実施 かつ日本先行	米国では実施せ ず日本で実施					
H	1		11	13		2			27
L	3		7	8	3	7		6	34
不明			1					1	2
総計	4		19	21	3	9		7	63
比率									
H	4%	0%	41%	48%	0%	7%	0%	0%	100%
L	9%	0%	21%	24%	9%	21%	0%	18%	100%

### 開発中または中止・留保のプロジェクト

	米国先行		日本先行		同時実施	日米両国で実施 だが時期不明	米国でも日本 でも実施せず	その他	N
	日米両国で臨床開発 実施かつ米国先行	日本では実施せ ず米国で実施	日米両国で実施 かつ日本先行	米国では実施せ ず日本で実施					
H	4	8	5	13	2	3	6	3	44
L	3	8	8	20	7	1	11	9	67
不明		1	1	2			2		6
総計	7	17	14	35	9	4	19	12	117
比率									
H	9%	18%	11%	30%	5%	7%	14%	7%	100%
L	4%	12%	12%	30%	10%	1%	16%	13%	100%

患者の厚生にとって新薬への早期アクセスは重要である。アンケート調査では、日本以外の国で最初に臨床開発を実施した理由について、5段階評価のリッカート・スケールにて尋ねている。表 17 では、5段階評価のうち 4（重要）または 5（非常に重要）と回答した比率と頑健さのチェックのため 5（非常に重要）のみを回答した比率の両方を示している。

表 17 サイエンスと日本以外で最初に臨床開発を実施した理由

	当該国で高い薬価が見込まれたため	潜在的な患者数が大きいと見込まれたため	臨床開発実施機関などの設備が整っていたため	信用できる実施研究者（治療責任医師等）がいたため	被験者が十分に確保できると判断したため	臨床開発のスピードが早いと判断したため	臨床開発のコストが低いと判断したため	規制当局が承認するスピードが早いと判断したため	規制当局が新しい作用メカニズム等を評価できる能力が高いと判断したため	規制当局から有益な科学的助言をもらえると判断したため	N
4または5を選んだ比率											
H	18%	41%	68%	48%	68%	82%	18%	55%	41%	48%	22
L	27%	46%	61%	44%	61%	73%	15%	48%	17%	25%	41
不明	0%	0%	33%	0%	67%	67%	0%	0%	0%	0%	3
総計	23%	42%	62%	43%	64%	76%	15%	48%	24%	31%	66
5を選んだ比率											
H	5%	14%	36%	24%	27%	36%	5%	18%	14%	10%	22
L	7%	22%	17%	17%	24%	39%	3%	15%	2%	8%	41
不明	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3
総計	6%	18%	23%	18%	24%	36%	3%	15%	6%	8%	66

注 1：5段階評価（1：全く当てはまらない～5：非常に重要）

総計で見ると、臨床開発のスピードが早いこと、被験者の確保の可能性が高いこと、臨床開発実施機関などの設備が整っていたことが臨床開発の場の選択として重要だと回答した比率が大きい。サイエンスとの関係から H 型と L 型にプロジェクトを分けて見ていくと、規制当局が新しい作用メカニズム等を評価する能力が高いと判断したため、あるいは、規制当局から有益な科学的助言をもらえると判断したためという項目において H 型での回答比率で高くなっている。サイエンス集約度が高いプロジェクトでは、当該国の規制当局のサイエンスに対する理解力が臨床開発の実施場所を選ぶ際の重要な一つの要因と考えている回答者が多いことになる。この結果は、4.3 節で見るサイエンスと規制当局の関与の結果と整合的である。

#### 4.2 サイエンスと経済効果への貢献、薬価算定への反映

次にサイエンスと経済効果への貢献、薬価算定への反映について見ていくが、表 18 ではまずサイエンスと上市の関係についてまとめた。

表 18 サイエンスと上市の可能性

	上市しているか			N
	はい	いいえ	未回答	
H	23	44	4	71
L	33	65	3	101
不明	2	3	3	8
総計	58	112	10	180
比率				
H	32%	62%	6%	100%
L	33%	64%	3%	100%
不明	25%	38%	38%	100%

サイエンス集約度が高い H 型は L 型と比べても上市に至る確率は必ずしも低くない

ことを示している。4.4 節でも見るように、H 型のプロジェクトは L 型と比べて通常、探索研究と臨床開発の実施において不確実性が高いと想定される。しかし、臨床開発のステージに入ったプロジェクトでは、H 型の高い経済効果があるために、既存薬を上回る薬効が確保されやすく、不確実性による影響を相殺することで L 型と同等の上市確率となっているのかもしれない。

表 19 は上市品を対象に既存薬との比較から、新薬の貢献についてまとめたものである。アンケート調査では、既存薬との比較から当該医薬品が有効性、安全性、投与回数・持続性、投与のしやすさで改善されたか、改善されてないかということをもとに 4 段階評価にて尋ねている。表 19 では 4 段階評価のうち 3 (かなり改善された) または 4 (非常に大きく改善された) と回答した比率と頑健さのチェックのため 4 (非常に大きく改善された) のみを回答した比率の両方を示している。表の結果から、既存薬との比較において、総計で見ると、有効性と安全性の点で特に新薬の貢献が高くなっている。また、サイエンス集約度が高い H 型の新薬は L 型の新薬と比べて、有効性、安全性、投与回数・持続性、投与のしやすさの全てにおいて改善されたと回答した比率が高くなっていることが分かる。この結果は、既存薬との比較であるため、薬効領域のコントロールがなされている点で頑健な結果と言えるだろう。

表 19 既存薬との比較における新薬の貢献 (上市品のみの集計)

	有効性	安全性	投与回数・持続性	投与のしやすさ	N
3または4を選んだ比率					
H	74%	65%	41%	50%	23
L	61%	61%	28%	28%	33
不明	100%	100%	0%	50%	1
総計	67%	63%	33%	38%	57
4を選んだ比率					
H	30%	22%	9%	14%	23
L	27%	9%	3%	3%	33
不明	0%	0%	0%	50%	1
総計	28%	14%	5%	9%	57

注：4 段階評価 (1：全く改善されていない～4：非常に大きく改善された)

次に、表 20 は上市品を対象に薬価への反映におけるサイエンスの貢献について、同様に有効性、安全性、投与回数・持続性、投与のしやすさの点から 4 段階評価にて尋ねた結果である。4 段階評価のうち 3 (かなり反映された) または 4 (非常に良く反映された) と回答した比率と頑健さのチェックのため 4 (非常に良く反映された) のみを回答した比率の両方を示している。表 20 から、総計で見ると、有効性の改善について最も薬価への反映がされやすい傾向にある。また、サイエンス集約度が高い H 型の新薬

はL型の新薬と比べて、有効性、安全性、投与回数・持続性、投与のしやすさの改善の程度が薬価へと反映されやすい傾向が見てとれる。H型の新薬は、既存薬との比較から見て、高い革新性を有し、その高い革新性から薬価への反映もされやすい傾向があると考えられる。

表 20 薬価への反映におけるサイエンスの貢献（上市品のみの集計）

	有効性	安全性	投与回数・持続性	投与のしやすさ	N
3または4を選んだ比率					
H	33%	14%	12%	12%	23
L	25%	7%	4%	9%	33
不明	0%	0%	0%	100%	1
総計	28%	10%	7%	12%	57
4を選んだ比率					
H	14%	14%	0%	6%	23
L	9%	0%	0%	0%	33
不明	0%	0%	0%	100%	1
総計	11%	6%	0%	5%	57

注：4段階評価（1：全く反映されていない～4：非常に良く反映された）

表 21 は上市品を対象に、サイエンスの経済効果について見たものである。アンケート調査では、経済効果の各項目について5段階評価にて尋ねているが、5段階評価のうち4（重要）または5（非常に重要）と回答した比率と頑健さのチェックのため5（非常に重要）のみを回答した比率の両方を示している。

表 21 サイエンスと経済効果（上市品のみの集計）

	寿命の延伸	患者の活動能力 生活能力などの改善	薬の投与による患者 負担の軽減(投与回 数、投与方法など)	入院日数の減少	治療コストの削減	副作用の減少な ど安全性の向上	N
4または5を選んだ比率							
H	57%	96%	64%	50%	61%	73%	23
L	45%	91%	45%	50%	34%	74%	32
不明	100%	0%	0%	100%	100%	100%	1
総計	51%	91%	52%	51%	46%	74%	56
5を選んだ比率							
H	5%	22%	14%	9%	4%	14%	23
L	10%	34%	13%	9%	0%	10%	32
不明	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1
総計	8%	29%	13%	9%	2%	11%	56

注：5段階評価（1：全く効果がない～5：非常に効果的である）

表 21 から、4（重要）または5（非常に重要）と回答した比率で見えていくと、総計では、患者の活動能力、生活能力などの改善が91%と最も高く、次に、副作用の減少など

安全性の向上（74%）、薬の投与による患者負担の軽減（52%）、寿命の延伸（51%）と入院日数の減少（51%）、治療コストの削減（46%）と続く。H型とL型の分類で見ると、寿命の延伸、薬の投与による患者負担の軽減、治療コストの削減の点で、H型はL型と比べて顕著に貢献度が高くなっている。一方で、5（非常に重要）と回答した比率に限定して見ると、寿命の延伸と患者の活動能力、生活能力などの改善の点でむしろL型の方が貢献度は高くなっている。この新薬の効果は薬効領域または疾病領域別に大きな差がでてくることを反映しており、疾病領域別の分析が今後必要である。

表 22 は ATC 別のサイエンス集約度のプロジェクトの分布を見たものである。この表を見ると、H型の医薬品は抗腫瘍剤及び免疫調節剤が多くなっており、難治性の分野に偏っているかもしれないことを示唆する。そのため、経済効果の視点から、新薬の効果が見えにくくなっている可能性はありうる。

表 22 ATC 別のサイエンス集約度（上市品のみの集計）

ATC大分類	H	L	不明	総計
A 消化器官用剤及び代謝性医薬品	4	8	1	13
B 血液及び体液用剤	3			3
C 循環器官用剤	3	4		7
D 皮膚科用剤	1			1
G 泌尿、生殖器官用剤及び性ホルモン		4		4
H 全身性ホルモン剤：性ホルモン剤を除く		1		1
J 一般的全身性抗感染剤		7	1	8
L 抗腫瘍剤及び免疫調節剤	5	1		6
M 骨格筋用剤	3			3
N 神経系用剤	2	6		8
R 呼吸器官用剤		1		1
S 感覚器官用剤	1	1		2
T 抗体等バイオ医薬品（薬効領域別でない）	1			1
総計	23	33	2	58

表 23 は当該医薬品の国内における患者規模と日本以外の海外における患者規模についてまとめたものである。総計で見ると、国内における患者規模については、1 万人以上 10 万人未満が 31%と最も多く、次いで 100 万人以上 1000 万人未満が 24%となっていた。日本以外の海外における患者規模では、10 万人以上 100 万人未満が 23%、100 人以上 1000 万人未満が 23%となっており、当然であるが、国内における患者規模よりも若干大きくなっている。両方の表から見ても、1000 万人以上の患者を対象とした医



薬品は非常に少なくなっている。また、H型とL型で分類してみたが、必ずしもH型の医薬品の患者規模が大きいという傾向は見られない。これはやはり薬効領域や疾病領域によって対象となる患者規模が大きく異なるためであろう。

表 23 患者規模（上市品のみの集計）

国内における患者規模

	1千人未満	1万人未満	10万人未満	100万人未満	1000万人未満	1億人未満	1億人以上	N
H	21%	5%	42%	11%	21%	0%	0%	19
L	5%	9%	23%	32%	27%	5%	0%	22
不明	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	1
総計	12%	7%	31%	21%	24%	5%	0%	42

日本以外の海外における患者規模

	1千人未満	1万人未満	10万人未満	100万人未満	1000万人未満	1億人未満	1億人以上	N
H	27%	0%	18%	18%	36%	0%	0%	11
L	17%	11%	17%	28%	17%	11%	0%	18
不明	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	1
総計	20%	7%	17%	23%	23%	7%	3%	30

#### 4.3 サイエンスと規制当局の関与

サイエンスと規制当局の関与について結果を表 24 にまとめている。アンケート調査では、主に4つの項目について日米の規制当局の臨床試験の設計への関与を尋ねている。第一に優先度の高い適応症の選択、第二に臨床試験のポートフォリオの設計、第三に投与量・検査値など個別のプロトコルの設計、第四にその他の科学的な助言である。表 23 の左側が日本の規制当局の関与についてであり、右側が米国となっている。それぞれの項目についての関与の有無、規制当局が関与した場合の影響として、悪影響、どちらでもない、好影響のいずれかを回答している（ここで影響とは、「新薬の効果の客観的な評価と早期導入への影響」に限定して尋ねている）。また、日米比較に焦点を置いているため、集計では、日米の両方において回答を得られた同一サンプルを用いて比較している。表では回答者の比率を示す。

表 24 が示すように、規制当局の関与の水準は日米とも高く、特にH型の医薬品候補の臨床試験でその割合は高い。H型では、三つの分野（優先度の高い適応症の選択、臨床試験のポートフォリオの設計、投与量・検査値など個別のプロトコルの設計）それぞれで、日米共に約6割の臨床開発に規制当局が関与している。L型の場合は、日米共に、3割から5割である。H型の医薬品候補の臨床開発に規制当局は大きな影響を与えている。

表を見ると、すべての項目について、H型はL型と比べて日米両国の規制当局から好影響な関与を受けている。しかし、日本の規制当局に限っては、そのようなサイエンス

集約度が高いH型に対して、悪影響になる関与もそれぞれの項目において約10%ある。一方、米国の規制当局の関与について、H型に対して悪影響と判断している回答者は臨床試験におけるポートフォリオの設計についてだけであり非常に少ない。4.1節の表17でも述べたように日本以外で臨床開発を先行して行う理由として、海外の規制当局のサイエンスに対する理解力が高いという点が指摘されたが、この結果と表24は整合的である<sup>7</sup>。

表24 サイエンスと規制当局の臨床試験の設計への関与と新薬の効果の客観的な評価と早期導入への影響

優先度の高い適応症の選択 (日本)						優先度の高い適応症の選択 (米国)					
	関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N		関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N
H	39%	11%	33%	17%	46	H	54%	0%	30%	15%	46
L	67%	1%	25%	7%	69	L	68%	0%	19%	13%	69
不明	0%	0%	0%	100%	1	不明	0%	0%	0%	100%	1
総計	55%	5%	28%	12%	116	総計	62%	0%	23%	15%	116

  

臨床試験のポートフォリオ設計 (日本)						臨床試験のポートフォリオ設計 (米国)					
	関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N		関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N
H	34%	11%	32%	23%	44	H	41%	2%	30%	27%	44
L	49%	7%	29%	14%	69	L	55%	3%	23%	19%	69
不明	0%	0%	0%	100%	1	不明	0%	0%	0%	100%	1
総計	43%	9%	30%	18%	114	総計	49%	3%	25%	23%	114

  

投与量、検査値の追加等個別のプロトコル設計 (日本)						投与量、検査値の追加等個別のプロトコル設計 (米国)					
	関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N		関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N
H	36%	5%	25%	34%	44	H	41%	0%	23%	36%	44
L	47%	2%	30%	21%	66	L	50%	5%	23%	23%	66
不明	0%	0%	0%	100%	2	不明	0%	0%	0%	100%	2
総計	42%	3%	28%	28%	112	総計	46%	3%	22%	29%	112

  

その他科学的助言 (日本)						その他科学的助言 (米国)					
	関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N		関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N
H	65%	13%	9%	13%	23	H	61%	0%	22%	17%	23
L	76%	0%	12%	12%	49	L	73%	4%	14%	8%	49
不明	100%	0%	0%	0%	1	不明	100%	0%	0%	0%	1
総計	73%	4%	11%	12%	73	総計	70%	3%	16%	11%	73

注：ここでの日米比較はすべての表において同一サンプルで行われている。

次に表25では、日本の規制当局について、薬価算定における関与を尋ねた結果をまとめている。全体で約3分の1のケースでは、規制当局が関与しており、薬価の算定においても事前に全てが明確に定まっている訳ではないことがわかる。

<sup>7</sup> 臨床開発開始年別に規制当局の関与についても見た。結果は付録2にまとめている。主要な結果として、時系列に見ると、日本の規制当局のサイエンス評価能力は2000年代後半から向上してきていると考えられる。特に、臨床試験のポートフォリオ設計、その他の科学的助言では好影響と答える回答比率が日本の規制当局で高くなっている。一方、米国の規制当局は悪影響の比率は依然として小さいが、好影響と答える回答比率が2000年代で低下傾向にある。これは相対的に、日本の規制当局のサイエンス評価能力が改善されてきたために、米国からの関与が好影響と言えなくなったことを示しているのかもしれない。

表 25 サイエンスと日本の規制当局の薬価算定における関与と新薬の効果の客観的な評価と早期導入への影響

	薬価算定における加算制度の適用				N
	関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	
H	60%	8%	21%	10%	48
L	68%	0%	23%	10%	71
不明	100%	0%	0%	0%	3
総計	66%	3%	21%	10%	122

表 25 を見ると、H 型と L 型で好影響の比率に差は無い。一方で、H 型については、8%の悪影響という回答があった。この結果によれば、薬価算定における加算制度の適用について、サイエンス集約度が高い H 型のプロジェクトは L 型と比べて、新薬の効果の客観的な評価と早期導入という観点から見て規制当局から好ましい関与を受けているとは言い難い。この結果は先の表 20 で確認した薬価への反映におけるサイエンスの貢献と矛盾するように思われる。一つの解釈としては、表 20 にあるように、確かに H 型ではその有効性や安全性等の改善の程度が薬価へと反映される頻度は L 型よりも高いが、非常に良く反映された頻度は 1 割強と低いものであり、回答者の期待値と比べて、H 型では加算がそれほど反映されなかったものと考えられる。また、悪影響については市場拡大再算定のような市販後の価格引き下げの影響も含まれるかもしれない<sup>8</sup>。

#### 4.4 サイエンスと不確実性

臨床開発へのアンケート調査では、臨床開発の実施における困難や想定外の事態の有無、さらにはその困難や想定外の事態に対するサイエンスの貢献について尋ねている。表 26 に結果をまとめた。

表から、臨床開発においても、困難や想定外の事態が起きる頻度は高く、その頻度はサイエンス集約度が高い H 型は L 型と比べて高い：H 型で 7 割、L 型でも 6 割である。探索研究の調査でも明らかになったように、サイエンス集約度が高いプロジェクトはサイエンスが未完の段階で開始されるケースが多く、H 型は臨床開発の実施においても高い不確実性に直面していると考えられる。さらに、表 26 が示すように、その困難や想定外の事態の解決に対して、サイエンスは H 型のプロジェクトほど貢献しやすい：H 型で約 3 割、L 型で 14%である<sup>9</sup>。

<sup>8</sup> 臨床開発開始年別に時系列での変化について付録 2 でまとめている。薬価算定における加算制度の適用については、日本の規制当局の関与について近年好影響と回答する比率が低下傾向にある点は注意すべきであろう。

<sup>9</sup> 臨床開発における困難や想定外の事態とサイエンスの貢献について臨床開発開始年別に集計も行っている。結果は付録 3 にまとめているが、2008 年以降、臨床開発における困難や想定外

表 26 臨床開発における困難や想定外の事態とサイエンスの貢献

	臨床開発における困難や想定外の事態			N
	あり	なし	未回答	
H	50	21		71
L	59	41	1	101
不明	3	2	3	8
総計	112	64	4	180
比率				
H	70%	30%	0%	100%
L	58%	41%	1%	100%
不明	38%	25%	38%	100%
総計	62%	36%	2%	100%

  

	その困難や想定外の事態の解決に対して科学的研究の貢献			N
	あり	なし	未回答	
H	19	38	14	71
L	14	55	32	101
不明		5	3	8
総計	33	98	49	180
比率				
H	27%	54%	20%	100%
L	14%	54%	32%	100%
不明	0%	63%	38%	100%
総計	18%	54%	27%	100%

プロジェクトの継続性についてはファーマプロジェクトのステージ情報を既に得ているが、アンケート調査においても、現在プロジェクトが中止・留保の段階にあるかどうか尋ねている。その結果は表 27 にまとめられているが、H 型と L 型で比較して見ると、確かに H 型のプロジェクトの方が中止・留保の比率は 39% と高いが、L 型の 35% と比較しても大きな差は無い。表 18 でも確認したように、H 型と L 型の上市品の比率には大きな差は無かった。H 型は高い不確実性に晒されているが、その高い革新性や経

の事態に直面する比率が顕著に低下している。これは様々に理由が考えられる。例えば、表 15 に示したように薬効領域の分布の変化はありうるだろう。また、1997 年の新 GCP が施行され、2000 年代初頭は臨床開発にとって困難な時代と言われた。これに対応することで、2000 年代後半以降は旧 GCP の時より困難が減少したのかもしれない。あるいは PMDA の治験相談が機能するようになったこと、また、規制当局や各種学会によるガイドラインが整備されてきたことが理由として考えられる。次に、その困難や想定外の事態の解決に対するサイエンスの貢献も 2000 年代以降低下している。これは 3 節で見たように、近年、臨床開発の実施において特にサイエンスの貢献が低下していることと合致している。

済効果ゆえに、上市に至る確率（あるいは中止・留保となる確率）ではL型と比べても大きな差が無いと考えられる。

表 27 サイエンスと中止・留保の可能性

	中止・留保		N
	はい	いいえ	
H	28	43	71
L	34	67	101
不明	3	5	8
総計	65	115	180
比率			
H	39%	61%	100%
L	34%	66%	100%
不明	38%	63%	100%
総計	36%	64%	100%

アンケート調査では中止・留保となったプロジェクトについて、その要因を幾つかの項目に分け、5段階評価にて尋ねている<sup>10</sup>。表 28 はそれぞれの項目について、5段階評価のうち4（重要）または5（非常に重要）と回答した比率と頑健さのチェックのため5（非常に重要）のみを回答した比率の両方を示している。まず総計で見ると、既存薬と比較した有効性と副作用がそれぞれ3割、2割強の割合で非常に重要であり、社内の選択と集中が約1割の医薬品候補で非常に重要となっている。延長制度を活用しても保護期間が短く臨床コストを回収できない見通しとなったことが非常に重要と回答している比率が11%ある点も注目に値する。

H型とL型の比較で見ると、H型は既存薬と比較して有効性等で優れた特徴が得られなかった、という回答の比率が高くなっている。これはH型においてサイエンスが未完の段階から開始されており、その効果について不確実性が高い下でプロジェクトが進行した結果生じているものと予想される（例 当初動物試験では非常に有効性が高いと

<sup>10</sup> 医薬産業政策研究所（2010）「医薬品の開発中止理由－アンケートによる実態調査－」では2000～2008年の期間に非臨床試験及び臨床試験を実施したNMEのプロジェクトについて、アンケート調査を行い、その中止理由を尋ねている。中止理由の分類方法は本調査とは大きく異なっており、単純な比較は困難であるが、有効性と安全性を主な理由として中止しているプロジェクトが多い点では共通している。また、本調査の結果から、医薬産業政策研究所（2010）では把握しきれなかった有効性と安全性以外の要因もプロジェクトの中止理由として重要であることがわかる。例えば、社内の選択と集中による開発資金の制約、他社へのライセンスの影響、特許による保護残存期間と臨床開発コストの回収可能性なども重要であった。中止・留保理由について臨床開発開始年別、臨床フェーズ別に見た集計を付録4にまとめている。

見こまれていたのが人への投与ではそうではないことが判明するなど)。

表 28 サイエンスと中止・留保の要因

	既存薬と比較して有効性等で優れた特徴が得られなかった	既存薬と比較して有効性等で優れた特徴があったが、患者数など市場規模が小さく、臨床コストが回収できない見通しとなった	開発中に競合する優れた新薬が先に上市された	副作用など安全性の面で予期しない課題が発生した	延長制度を活用しても上市後に予想される特許の残存期間が短く、臨床コストを回収できない見通しになった	製造方法が複雑等の理由で製造コストが高かった	社内の選択と集中によって社内の開発資金の制約によって中断した	患者数が予想より大きくなかった	他社にライセンスをすることとした	N
4または5を選んだ比率										
H	54%	0%	9%	28%	9%	5%	32%	0%	9%	24
L	46%	8%	12%	27%	13%	12%	25%	4%	19%	28
不明	50%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2
総計	50%	4%	10%	27%	11%	8%	27%	2%	14%	54
5を選んだ比率										
H	38%	0%	5%	28%	9%	0%	5%	0%	5%	24
L	25%	0%	8%	19%	13%	4%	14%	0%	4%	28
不明	50%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2
総計	31%	0%	6%	23%	11%	2%	10%	0%	4%	54

注：5段階評価（1：全く当てはまらない～5：非常に重要）

表 29 は知的財産の保護期間について日米比較をサイエンスとの関係から見たものである。ここでの日米比較は両国においてデータがとれた同一サンプルで行われている。

表 29 サイエンスと特許権の保護期間における日米比較

	特許権による上市後の独占保護期間(日本)	特許権による上市後の独占保護期間(米国)	N
平均値			
H	11.9	12.9	10
L	11.3	9.4	10
不明	18	9	1
総計	11.9	11.0	21

注：ここでの日米比較は同一サンプルで行われている。

表を見ると、日本では H 型と L 型でほとんど特許権による上市後の独占保護期間に差が見られなかった。しかし、米国については H 型の独占保護期間が L 型のそれと比べて約 3 年長くなっていた。サンプルサイズが小さいため、この結果を代表的な結果とするのは危険であるが、さまざまな解釈が考えられるだろう。例えば、米国では H 型で早めに臨床開発を始めるので、特許保護の残存期間が H 型で長くなっているのかもしれない。また、日本では NME でなくても用途ごとに特許期間延長が可能である一方、米国では NME 単位で特許期間の延長が行われるので、日本では NME として認められ

た医薬品も米国では NME として認められていなく、特許期間の延長が L 型において米国では不可能だった可能性もある。いずれにしても、米国ではサイエンス集約度が高い H 型の医薬品ほど長期の特許保護を可能としていることが示唆される。

## 5. おわりに

本稿の調査から以下の結論を得た。第一に、科学的知識（サイエンス）の成果は、新規性と革新性のある医薬品の探索のみならず、臨床開発の実施においても、重要な貢献をしている。我々の調査の対象となった 180 医薬プロジェクトのうち 71 件は、探索かつ臨床開発の両方において、サイエンスの貢献が重要なものであった。第二に、サイエンス集約度が高い H 型の臨床開発の実施では、当該国の規制当局のサイエンスに対する評価能力が重要となることがわかった。これは最初の臨床開発を日本以外で行う理由の一つになっている。それに関して、日本は米国の規制当局よりもサイエンスへの理解力で当時劣っていたのかもしれない。第三に、H 型は高い不確実性ゆえに、想定外の事態にも遭いやすいが、上市に至る確率はサイエンス集約度が低い L 型と比べても必ずしも低くない。それは H 型の革新性から、経済効果、既存薬との比較、薬価への反映では L 型と比べて優れていたからだと考えられる。

本稿の調査結果から、医薬品の臨床開発においても、サイエンスの最近の成果の活用が重要であること、またサイエンス集約的な医薬品は不確実性が高いが、既存薬と比較した革新性が高く、その経済効果も高いことが分かった。そのような医薬品への患者アクセスを高めるためには、企業におけるサイエンスの活用能力、臨床担当機関におけるサイエンスの活用能力の強化に加えて、規制当局のサイエンス評価能力を一層強化することも重要であろう。これによって新薬の効果の客観的な評価と早期導入が実現していく。また、不確実性の高い新薬の臨床開発への企業の投資インセンティブ確保から、経済効果の高いサイエンス集約的な医薬品に対する薬価への反映も考慮しなければならないだろう。有効性や安全性では問題が無くても、特許の残存保護期間が短いがゆえに開発中止に追い込まれた医薬品が約 1 割あった現状を踏まえると、革新性の高い医薬品への特許延長制度の在り方について更なる検討が必要かもしれない。

企業経営の観点からは、探索研究のみならず臨床開発の実施においてもサイエンス吸収能力が重要である。そのため、科学文献データベースの整備、研究機器等のリサーチ・ツールへの柔軟なアクセス、医学専門家とのネットワーク強化は必要である。臨床開発における困難や想定外の事態は高い頻度で起きており、その解決にもサイエンスは重要な役割を持っている。



#### 参考文献

医薬産業政策研究所（2010）「医薬品の開発中止理由－アンケートによる実態調査－」  
医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.30。

医薬産業政策研究所（2015）「主要基礎・臨床医学論文掲載数の国際比較」 医薬産業  
政策研究所 政策研ニュース No.44。

医薬産業政策研究所（2015）「探索研究とサイエンス-医薬イノベーションの科学的源泉と  
その経済効果に関する調査(1)-」 医薬産業政策研究所 リサーチペーパーシリーズNo.66。

## 付録1 臨床開発開始年別のサイエンスの貢献

### 医薬品の新規性または革新性の源泉としてサイエンスの貢献

臨床開発開始年	大半が科学的研究の進歩による (essential)	科学研究の大きな貢献があった (very important)	半分程度は科学的研究の進歩による (other)	科学研究の多少の貢献があった (other)	全く貢献はない (no)	不明	N
-1999	21%	45%	9%	13%	4%	9%	47
2000-2007	30%	40%	11%	6%	9%	4%	47
2008-2014	19%	42%	15%	15%	4%	4%	52
未回答	13%	31%	19%	19%	6%	13%	32
総計	21%	40%	13%	13%	6%	7%	178

### 当該医薬品の臨床開発の実施においてサイエンスが与えた影響： 文献等に新たに公刊された知識

臨床開発開始年	評価方法の未確立などで、臨床開発の実施自体が困難であった (essential)	実施はできただろうが、成果が得られるまで現実より大幅に長い時間や大きな費用を要した (very important)	実施はできただろうが、成果が得られるまで現実より多少長い時間や大きな費用を要した (other)	影響は無かった (no)	そもそも科学研究の成果（または専門家が）無かった (no)	N
-1999	24%	18%	24%	27%	7%	45
2000-2007	23%	19%	15%	32%	11%	47
2008-2014	22%	12%	22%	41%	4%	51
未回答	7%	14%	17%	48%	14%	29
総計	20%	20%	20%	20%	20%	172

### 当該医薬品の臨床開発の実施においてサイエンスが与えた影響： 研究成果を具現化する検査機器やバイオマーカー

臨床開発開始年	評価方法の未確立などで、臨床開発の実施自体が困難であった (essential)	実施はできただろうが、成果が得られるまで現実より大幅に長い時間や大きな費用を要した (very important)	実施はできただろうが、成果が得られるまで現実より多少長い時間や大きな費用を要した (other)	影響は無かった (no)	そもそも科学研究の成果を具現化した検査機器やバイオマーカーが無かった (no)	N
-1999	14%	14%	17%	33%	21%	42
2000-2007	11%	9%	4%	47%	29%	45
2008-2014	10%	8%	16%	46%	20%	50
未回答	0%	7%	7%	57%	29%	28
総計	10%	10%	10%	10%	10%	165

### 当該医薬品の臨床開発の実施においてサイエンスが与えた影響： プロトコル設計等を含め科学的な助言をした医学専門家

臨床開発開始年	評価方法の未確立などで、臨床開発の実施自体が困難であった (essential)	実施はできただろうが、成果が得られるまで現実より大幅に長い時間や大きな費用を要した (very important)	実施はできただろうが、成果が得られるまで現実より多少長い時間や大きな費用を要した (other)	影響は無かった (no)	そもそもそのような専門家はいなかった (no)	N
-1999	11%	39%	48%	2%	0%	44
2000-2007	5%	18%	64%	5%	8%	39
2008-2014	4%	25%	50%	15%	6%	48
未回答	10%	17%	48%	10%	14%	29
総計	8%	26%	53%	8%	6%	160

## 付録2 臨床開発開始年別の規制当局の関与

### 規制当局の関与

優先度の高い適応症の選択（日本）					
臨床開発開始年	関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N
-1999	43%	17%	30%	10%	30
2000-2007	48%	0%	45%	6%	33
2008-2014	74%	0%	19%	6%	31
未回答	55%	5%	9%	32%	22
総計	55%	5%	28%	12%	116

優先度の高い適応症の選択（米国）					
臨床開発開始年	関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N
-1999	60%	0%	20%	20%	30
2000-2007	48%	0%	42%	9%	33
2008-2014	81%	0%	16%	3%	31
未回答	59%	0%	9%	32%	22
総計	62%	0%	23%	15%	116

臨床試験のポートフォリオ設計（日本）					
臨床開発開始年	関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N
-1999	50%	13%	30%	7%	30
2000-2007	27%	6%	45%	21%	33
2008-2014	52%	7%	24%	17%	29
未回答	45%	9%	14%	32%	22
総計	43%	9%	30%	18%	114

臨床試験のポートフォリオ設計（米国）					
臨床開発開始年	関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N
-1999	50%	3%	23%	23%	30
2000-2007	30%	6%	52%	12%	33
2008-2014	72%	0%	14%	14%	29
未回答	45%	0%	5%	50%	22
総計	49%	3%	25%	23%	114

投与量、検査値の追加等個別のプロトコル設計（日本）					
臨床開発開始年	関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N
-1999	52%	11%	15%	22%	27
2000-2007	21%	0%	50%	29%	34
2008-2014	55%	0%	21%	24%	29
未回答	45%	0%	18%	36%	22
総計	42%	3%	28%	28%	112

投与量、検査値の追加等個別のプロトコル設計（米国）					
臨床開発開始年	関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N
-1999	44%	0%	19%	37%	27
2000-2007	24%	9%	44%	24%	34
2008-2014	69%	0%	14%	17%	29
未回答	50%	0%	5%	45%	22
総計	46%	3%	22%	29%	112

その他科学的助言（日本）					
臨床開発開始年	関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N
-1999	74%	5%	16%	5%	19
2000-2007	58%	11%	11%	21%	19
2008-2014	75%	0%	15%	10%	20
未回答	87%	0%	0%	13%	15
総計	73%	4%	11%	12%	73

その他科学的助言（米国）					
臨床開発開始年	関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N
-1999	74%	5%	11%	11%	19
2000-2007	58%	5%	32%	5%	19
2008-2014	85%	0%	10%	5%	20
未回答	60%	0%	13%	27%	15
総計	70%	3%	16%	11%	73

### 日本の規制当局の薬価算定における関与

薬価算定における加算制度の適用					
臨床開発開始年	関与なし	悪影響	どちらでもない	好影響	N
-1999	45%	5%	33%	18%	40
2000-2007	64%	0%	25%	11%	28
2008-2014	81%	6%	9%	3%	32
未回答	82%	0%	14%	5%	22
総計	66%	3%	21%	10%	122

付録 3 臨床開発開始年別の臨床開発における困難や想定外の事態とサイエンスの貢献

臨床開発開始年	臨床開発における困難や想定外の事態			N
	あり	なし	未回答	
-1999	37	9	1	47
2000-2007	34	14		48
2008-2014	24	27	2	53
未回答	17	14	1	32
総計	112	64	4	180
比率				
-1999	79%	19%	2%	100%
2000-2007	71%	29%	0%	100%
2008-2014	45%	51%	4%	100%
未回答	53%	44%	3%	100%
総計	62%	36%	2%	100%

臨床開発開始年	その困難や想定外の事態の解決に対して科学的研究の貢献			N
	あり	なし	未回答	
-1999	16	21	10	47
2000-2007	8	33	7	48
2008-2014	8	25	20	53
未回答	1	19	12	32
総計	33	98	49	180
比率				
-1999	34%	45%	21%	100%
2000-2007	17%	69%	15%	100%
2008-2014	15%	47%	38%	100%
未回答	3%	59%	38%	100%
総計	18%	54%	27%	100%

## 付録4 臨床開発開始年別、中止・留保したフェーズ別の中止・留保の要因

### 中止・留保の要因

臨床開発開始年	既存薬と比較して有効性等で優れた特徴が得られなかった	既存薬と比較して有効性等で優れた特徴はあったが、患者数など市場規模が小さく、臨床コストが回収できない見通しとなった	開発中に競合する優れた新薬が先に上市された	副作用など安全性の面で予期しない課題が発生した	延長制度を活用しても上市後に予想される特許の残存保護期間が短く、臨床コストを回収できない見通しになった	製造方法が複雑等の理由で製造コストが高かった	社内の選択と集中によって社内の開発資金の制約によって中断した	患者数が予想より大きくならなかった	他社にライセンスをすることとした	N
4または5を選んだ比率										
-1999	44%	13%	0%	38%	13%	0%	25%	0%	22%	9
2000-2007	57%	5%	19%	26%	15%	10%	39%	5%	14%	23
2008-2014	36%	0%	0%	27%	9%	9%	27%	0%	17%	11
未回答	55%	0%	13%	20%	0%	13%	0%	0%	0%	11
総計	50%	4%	10%	27%	11%	8%	27%	2%	14%	54

注：5段階評価（1：全く当てはまらない～5：非常に重要）

### 中止・留保の要因

中止・留保したステージ	既存薬と比較して有効性等で優れた特徴が得られなかった	既存薬と比較して有効性等で優れた特徴はあったが、患者数など市場規模が小さく、臨床コストが回収できない見通しとなった	開発中に競合する優れた新薬が先に上市された	副作用など安全性の面で予期しない課題が発生した	延長制度を活用しても上市後に予想される特許の残存保護期間が短く、臨床コストを回収できない見通しになった	製造方法が複雑等の理由で製造コストが高かった	社内の選択と集中によって社内の開発資金の制約によって中断した	患者数が予想より大きくならなかった	他社にライセンスをすることとした	N
4または5を選んだ比率										
Phase I	20%	0%	0%	67%	14%	13%	40%	0%	13%	10
Phase II	67%	0%	19%	12%	6%	6%	25%	0%	12%	18
Phase III	67%	25%	25%	50%	0%	0%	25%	25%	25%	6
不明	45%	5%	5%	18%	15%	10%	24%	0%	14%	20
総計	50%	4%	10%	27%	11%	8%	27%	2%	14%	54

注：5段階評価（1：全く当てはまらない～5：非常に重要）

### 中止・留保の比率

臨床開発開始年	中止・留保		
	はい	いいえ	総計
-1999	11	36	47
2000-2007	26	22	48
2008-2014	14	39	53
未回答	14	18	32
総計	65	115	180
比率			
-1999	23%	77%	100%
2000-2007	54%	46%	100%
2008-2014	26%	74%	100%
未回答	44%	56%	100%
総計	36%	64%	100%