

# 論文の内容の要旨

論文題目 日本におけるドラッグラグの現状と要因  
—新有効成分含有医薬品 398 薬剤を対象とした  
米国・EU との比較—

氏名 辻 香織

## 1. 背景

有用な治療薬へのアクセスは、世界のどの地域においても可能であることが望まれる。しかし、ある国では利用可能な医薬品が他国では利用できない「ドラッグラグ」が存在する。

2000 年代に入り、日本におけるドラッグラグは注目を集めるテーマとなった。しかし、従来の研究は対象に偏りがあり、その全体像は未だ把握されていない。2006 年 7 月、厚生労働省は「審査官増員により審査期間を短縮し、承認ラグを 2.5 年短縮してドラッグラグを解消する」との目標を掲げたが、世界売上げ上位品目の調査結果に基づく数値目標の妥当性、施策の実効性については疑問である。適切な解決策を見出すためには、全体像を把握し、要因分析を行って問題を抽出する必要がある。

そこで、米国、EU、日本において承認された新有効成分含有医薬品（以下、新医薬品）を網羅的に対象とし、主要 3 市場におけるドラッグラグ全体像の現状分析を行い、重回帰分析とサブグループ分析により日本におけるドラッグラグの要因分析を行った。

## 2. 方法

### (1) 分析対象新医薬品と収集データ

米国，EU および日本において 1999 年から 2007 年の間に承認を取得した新医薬品をリストアップし，表 1 に示すデータを収集した。「臨床的重要度が高い薬剤」の選択基準は，i) 米国において Fast Track 指定あるいは Priority Review の対象となった薬剤 ii) 日本において優先審査の対象となった薬剤あるいは「未承認薬使用問題検討会議」で開発促進が決定された薬剤とした。

表1. 収集データ

|             | データ   | データ収集対象     |
|-------------|---|-------------|
| ドラッグラグの指標   | ■ 承認の有無 → 承認割合，世界初承認割合  | 全薬剤 x 3地域   |
|             | ■ (承認の場合)承認年月日<br>→ 承認ラグ(当該地域での承認年月日－世界初承認年月日)  | 承認薬剤 x 3地域  |
|             | ■ (未承認の場合)開発状況<br>1. 承認申請中    2. 治験実施中    3. 開発未着手・開発中止   | 未承認薬剤 x 3地域 |
| ドラッグラグの構成要素 | ■ 世界初承認時の日本における開発状況<br>1. 承認(日本が世界初承認)    2. 承認申請中<br>3. 治験実施中    4. 開発未着手・開発中止                   | 全薬剤 x 日本    |
|             | ■ 審査期間 (承認年月日－申請年月日)  | 全薬剤 x 3地域   |
| ドラッグラグの要因   | ■ オリジネーター国籍: 日本/海外  | 全薬剤         |
|             | ■ 臨床的重要度: 高/低   | 全薬剤         |
|             | ■ バイオ医薬品: Yes/No  | 全薬剤         |
|             | ■ 治療領域: IMS ATC分類   | 全薬剤         |
|             | ■ 日本における開発・申請企業<br>1. オリジネーターである日本企業    2. 海外企業の日本法人<br>3. 海外企業からライセンスを受けた日本企業    4. 日本における開発企業なし | 全薬剤 x 日本    |
|             | ■ 日本における予測患者数(人)  | 承認薬剤 x 日本   |
|             | ■ 日本における予測市場規模(円)   | 承認薬剤 x 日本   |

### (2) 米国，EU，日本におけるドラッグラグの現状分析

絶対的ドラッグラグの指標である「承認割合」，相対的ドラッグラグの指標である「世界初承認割合」，「承認ラグ中央値」について，3地域比較を行った。

### (3) 日本におけるドラッグラグの要因に関する分析

下記の分析を行った。計画立案と結果の解釈に際して詳細な情報を得るため，製薬企業・臨床医へのインタビューを行った。

- 1) 「承認ラグ」を被説明変数とし，各要因を説明変数とした重回帰分析。
- 2) 「承認割合」，「承認ラグ中央値」，「審査期間」，「世界初承認時の日本における開発状況」を評価項目としたサブグループ分析。

### 3. 結果

#### (1) 分析対象新医薬品

1999年から2007年に日米EUのいずれかにおいて承認された新医薬品398薬剤。

#### (2) 米国, EU, 日本におけるドラッグラグの現状分析

承認割合は, 米国81.7% (325/398), EU78.9% (314/398), 日本55.3% (220/398)であった。世界初承認割合は, 米国50.8% (202/398), EU34.9% (139/398), 日本13.1% (52/398)であった。承認ラグ中央値は, 米国0ヶ月, EU2.7ヶ月, 日本41.0ヶ月であった。

#### (3) 日本におけるドラッグラグの要因に関する分析

##### 1) 重回帰分析

図1に示すように, 承認ラグを大きくする方向に影響度が大きい要因(標準回帰係数が1%水準で有意)は, 「海外オリジン」と「神経系の薬剤」であり, 臨床的重要度の影響はみられなかった。承認ラグを小さくする要因として比較的影響力の大きいものは, 「予測市場規模が大きい」, 「HIV感染症治療薬」, 「HIV以外の感染症治療薬」であった。

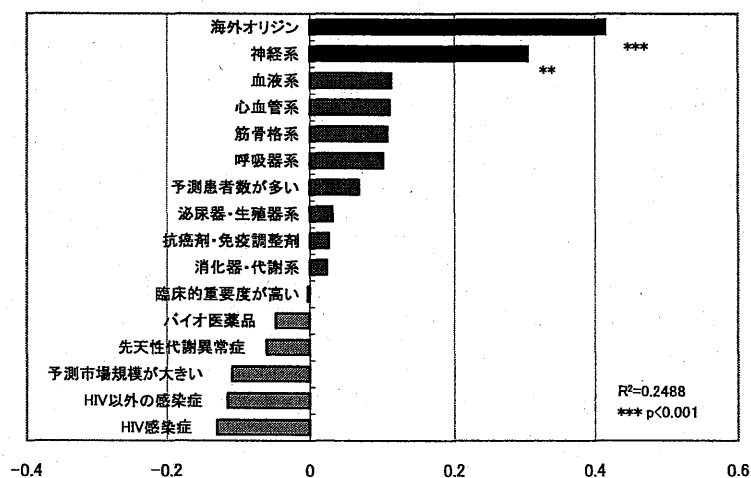


図1. 各要因の標準回帰係数

##### 2) サブグループ分析

###### i) オリジネーター国籍別, 臨床的重要度別サブグループ分析

オリジネーター国籍別にみると, 日本オリジンの薬剤の承認割合は, 米国38.2% (21/55), EU30.9% (17/55), 日本94.5% (52/55)であった。海外オリジンの薬剤の承認割合は, 米国88.6% (304/343), EU86.6% (297/343), 日本49.0% (168/343)であった。

オリジネーター国籍と臨床的重要度によるサブグループ分析の結果を表2に示す。臨床的重要度が高い海外オリジンの薬剤群(135薬剤)で日本の承認割合は最も低く(46.7%), 承認ラグ中央値は41.5ヶ月であった。この薬剤群の審査期間中央値は13.3ヶ月と他の薬剤群に比べ小さく, 米国より約7ヶ月長い程度であり, EUより2ヶ月短かった。

表2. オリジネーター国籍と臨床的重要度によるサブグループ分析

臨床的重要度=高 (n=146)

|            | 日本オリジン (n=11) |              |              | 海外オリジン (n=135)  |                 |                |
|------------|---------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------|----------------|
|            | 米国            | EU           | 日本           | 米国              | EU              | 日本             |
| 承認割合       | 54.5% (6/11)  | 45.5% (5/11) | 81.8% (9/11) | 97.0% (131/135) | 87.4% (118/135) | 46.7% (63/135) |
| 承認ラグ中央値(月) | 18.8 (n=6)    | 4.3 (n=5)    | 0 (n=9)      | 0 (n=128)       | 7.9 (n=115)     | 41.5 (n=60)    |
| 審査期間中央値(月) | 14.5 (n=6)    | 18.5 (n=3)   | 20.4 (n=8)   | 6.2 (n=112)     | 15.2 (n=100)    | 13.3 (n=53)    |

臨床的重要度=低 (n=252)

|            | 日本オリジン (n=44) |               |               | 海外オリジン (n=208)  |                 |                 |
|------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|            | 米国            | EU            | 日本            | 米国              | EU              | 日本              |
| 承認割合       | 34.1% (15/44) | 27.3% (12/44) | 97.7% (43/44) | 83.2% (173/208) | 86.1% (179/208) | 50.5% (105/208) |
| 承認ラグ中央値(月) | 11.8 (n=15)   | 5.3 (n=12)    | 0 (n=43)      | 0 (n=171)       | 0 (n=177)       | 54.6 (n=103)    |
| 審査期間中央値(月) | 16.6 (n=13)   | 16.1 (n=3)    | 29.9 (n=29)   | 15.4 (n=125)    | 16.3 (n=93)     | 23.1 (n=78)     |

ii) 海外オリジンの薬剤の日本における開発着手時期に関する分析

臨床的重要度が高い海外オリジンの薬剤群 (135 薬剤) では、世界初承認時に日本において申請済みであった薬剤は 10 薬剤 (7.4%, うち 6 薬剤は HIV 感染症治療薬) のみであり、47 薬剤 (34.8%) は治験実施中、78 薬剤 (57.8%) は開発未着手であった。この 78 薬剤のうち 38 薬剤は現在も開発が行われておらず、「未承認薬使用問題検討会議」で開発促進すべきとされた 18 薬剤 (稀少癌、先天性代謝異常症、小児てんかんの治療薬) が含まれる。

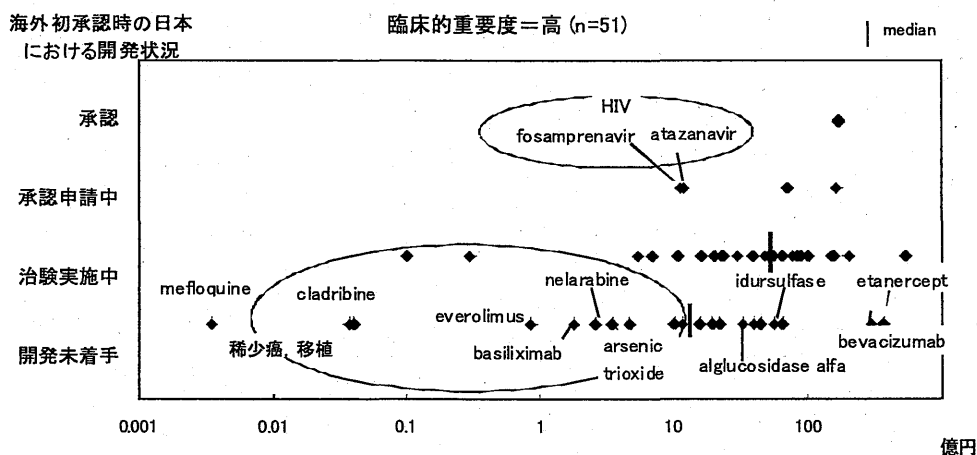
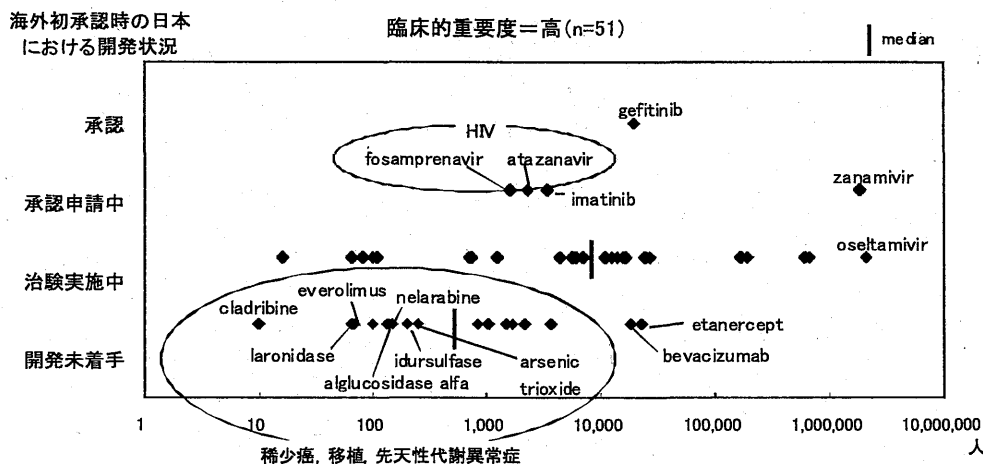


図2. 世界初承認時の日本における開発状況と予測患者数(上)・予測市場規模(下)との関係

### iii) 世界初承認時の日本における開発状況と予測患者数・予測市場規模との関係

臨床的重要度が高い海外オリジンの薬剤のうち日本で承認されている 51 薬剤について、世界初承認時の日本における開発状況と予測患者数・予測市場規模との関係を図 2 に示す。

世界初承認時に日本において開発未着手であった薬剤は、予測患者数が少なく（中央値：開発着手済み=7,600 人、開発未着手=550 人）、予測市場規模が小さい（中央値：開発着手済み=53.2 億円、開発未着手=13.7 億円）傾向がみられた。患者数がきわめて少ない、あるいは市場規模が小さい稀少癌治療薬や先天性代謝異常症治療薬で開発着手遅延が生じていることが示された。

## 4. まとめと考察

### (1) 米国, EU, 日本におけるドラッグラグの現状

新医薬品承認に関し、米国が最も進んでいるが、米国・EU 間に大きな差はみられない。一方、日本には顕著なドラッグラグがみられる（承認割合 55.3%, 承認ラグ中央値 41.0 ヶ月）。

### (2) 日本におけるドラッグラグの要因

- 1) 日本オリジンの薬剤の大半は日本で早く承認されており、日本におけるドラッグラグは海外オリジンの薬剤の承認の遅れといえる。
- 2) 承認ラグの構成要素のうち大きいものは、審査の長期化ではなく開発着手の遅れである。
- 3) 臨床的重要度は早期開発のインセンティブとはなっていない。
- 4) 臨床的重要度が高い海外オリジンの薬剤の開発着手遅延が最大の問題である。
- 5) 開発着手遅延の要因として、i) 患者数がきわめて少数、あるいは市場が小さい ii) 日本法人が存在しない、日本でのライセンス先が決まらない などが考えられる。神経系、稀少癌、先天性代謝異常症ではこれらの要因が重複してみられる。

### (3) 施策のあり方 -

- 1) ドラッグラグ解決を目的とした現行施策は治験と審査のスピードアップを目指したものであり、開発着手遅延に対しては有効ではない。
- 2) 下記の解決策が有効と考えられる。
  - i) 世界での開発開始時点での情報共有（産官連携による情報収集とライセンス促進）。
  - ii) 超稀少疾患治療薬への HIV 方式の適用と仮承認制度の導入。
  - iii) オーフアンドラッグ制度の見直し（超稀少疾患治療薬開発へのインセンティブ拡大）。
  - iv) ドラッグラグの存在を前提としたコンパッションエートユース制度の整備。