

論文の内容の要旨

論文題目： 脳卒中・糖尿病領域における製薬企業の治験生産性に関する、
国際共同治験との比較による日本治験の特徴解析と課題抽出

氏名 高 橋 健

【緒言】

近年、医薬品産業では研究開発の生産性の急激な低下が問題視されている。特に、臨床試験(治験)のコストが研究開発コスト全体の約60%を占めるため、治験の生産性の向上が製薬企業経営の重要課題となっている。一方、治験の国際化が進み、国際共同治験の参加国数は、1995年から2005年にかけて倍増した。このような背景の中、国際共同治験各実施国の治験の生産性を分析、比較し、資源配分の最適化を通して治験全体の生産性を向上する事は、製薬企業にとって非常に有用と考えられる。

日本でも治験の生産性向上は重要課題である。近年問題になっている日本のドラッグ・ラグの原因は、欧米に比較して、日本での治験の着手時期に遅れが約2年あること、次いで臨床開発及び承認審査に時間を要するためと報告されている。2005年に発表された先行研究によれば、日本の一症例あたりの治験コストは米国の2.5倍、また、ある治療領域では米国の約18倍の時間を治験に要している。日本の治験の生産性を改善することはドラッグ・ラグの改善と日本に対する製薬企業の医薬品開発投資のモチベーション増加に寄与すると考えられる。

【研究の目的】

1. 製薬企業の治験管理データを分析し、国際共同治験と日本治験の現状を記述する
2. 各治験の治験生産性を比較分析するツールとして、治験のコストを要素分解した定量分析モデルを構築する
3. 上記モデルを用いて、製薬企業の治験管理データを分析し、国際共同治験と日本治験を

比較することにより、日本の特徴および課題を抽出し、解決策の提言を行う

【方法】

1. 分析対象

図1に示すとおり、特定製薬企業提供の治験管理データを分析対象とした。化合物 A と B は糖尿病領域において、化合物 C は脳卒中領域において治験が実施されたものである。研究対象としたプロトコルは GCP(Good Clinical Practice)に従って実施されている。これは、同じ治験プロトコルは、他のどの会社も実施しても基本的に同じく実施されることを意味する。したがって、この治験プロトコルは、実施した国や企業によって品質に差がないという前提に立って、研究対象とできると考えられた。

定量分析モデル構築の検討には、最初に選択された国際共同治験・脳卒中 C10 と日本治験・脳卒中 C20 のセットを用いた。日本治験と国際共同治験の比較には、それに加え国際共同治験・糖尿病 A110 と日本治験・糖尿病 A240 のセット、及び国際共同治験・糖尿病 A120 と日本治験・糖尿病 A230 のセットを用いた。

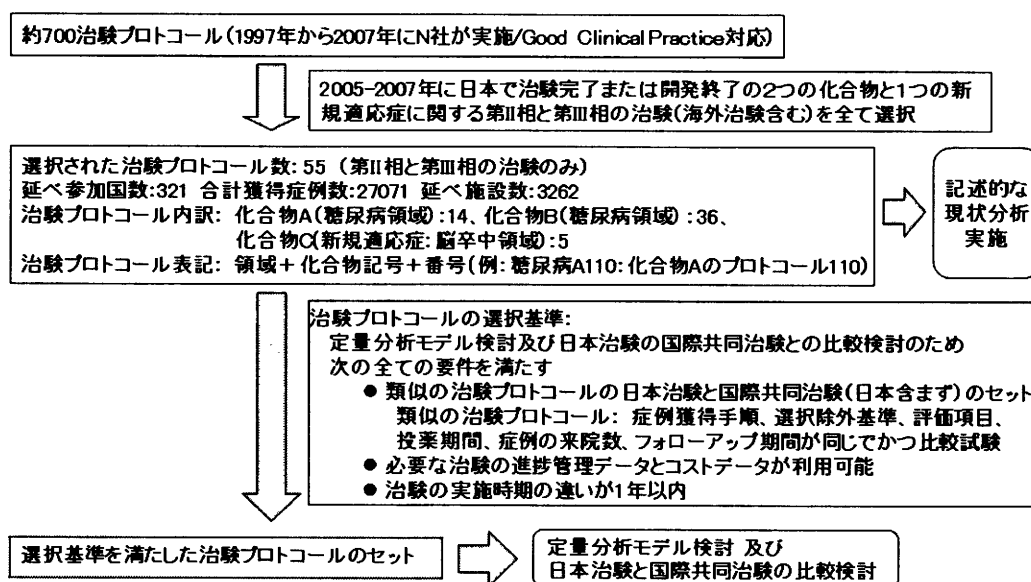


図1 分析対象

2. 現状分析

日本治験の国際治験の中での位置付けを検討するため、各治験、各実施国間の治験速度(施設あたり症例獲得速度)を比較検討した。また、脳卒中 C10 と C20 を用いて、治験間および地域間の治験コスト(施設関連症例あたりコスト)を比較検討した。さらに、化合物 A と C の治験プロトコルを対象として、施設あたり症例獲得速度と各実施国の社会経済的背景因子(経済水準、医療体制等 22 因子)の関係を検討した。

3. 計量モデル構築と実例分析

脳卒中 C10 と脳卒中 C20 の主要なコスト要因であった施設関連治験コストと外部委託モニタリングコストを詳細かつ網羅的に要素分解したモデル(実データ反映モデル/図2)を構築し、得られた指標を用いて、選択した 3 つの国際共同治験と日本治験のセットを分析、比較した。

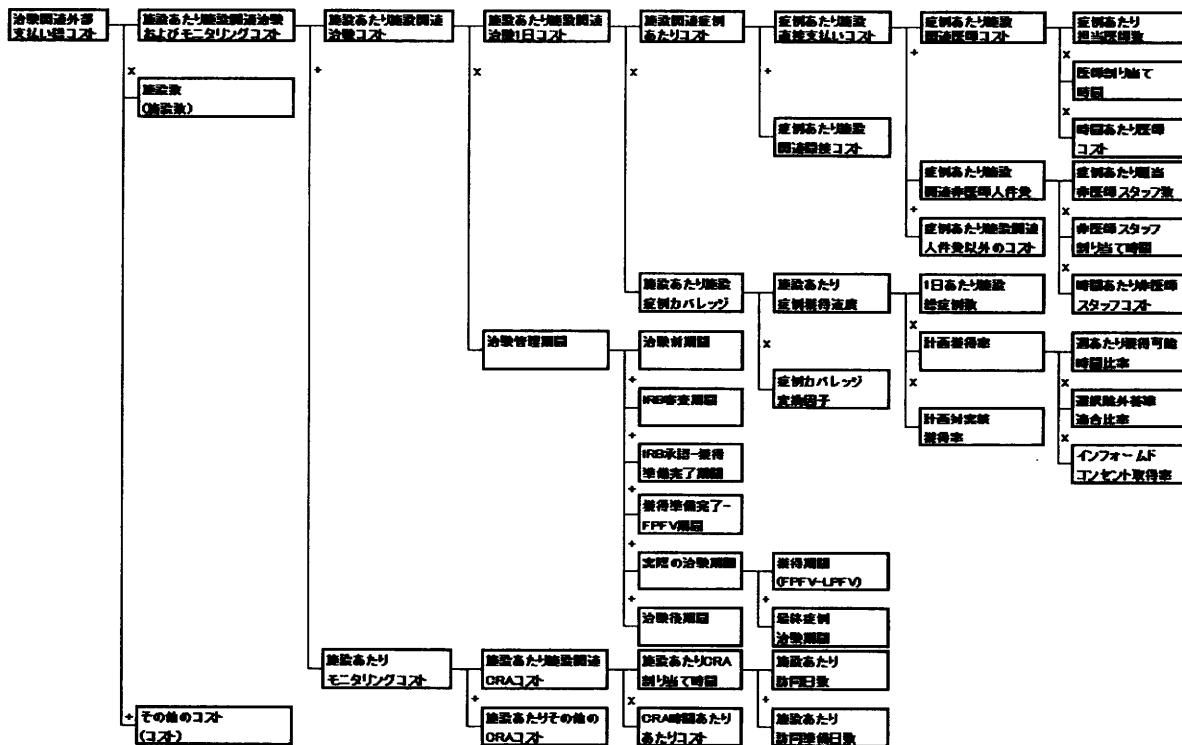


図2 実データ反映モデル

【結果】

1. 現状分析結果

糖尿病領域の治験の比較において、施設あたり症例獲得速度は、同じ化合物の治験であっても治験プロトコールによって大きな差異がみられ、同一国際共同治験内であっても国によって10倍以上の差があることが示された。その中で、日本治験の施設あたり症例獲得速度は、類似の国際共同治験の実施国あるいは同一化合物の治験との間で比較すると、何れも下位10%程度に位置付けられた。

脳卒中領域の治験の比較においては、糖尿病領域とは異なった結果が得られた。国際共同治験C10と日本治験C20において、施設あたり症例獲得速度と施設関連症例あたりコストを比較した結果を図3、4に示す。日本治験C20の施設あたり症例獲得速度は、世界の他地域と同等以上であり、日本治験で症例獲得速度の速い施設の上位10%(トップ10%)を集めると、その速度はC10全体の約3.8倍と国際競争力があつた。施設関連症例あたりコストの比較においては、日本は世界のどの地域よりも高く、C10全体の約2倍であつた。C20の症例獲得速度の速いトップ10%施設では、C20全体よりコストが約30%低く、症例獲得速度の速い施設では治験コストが低いことが示唆された。

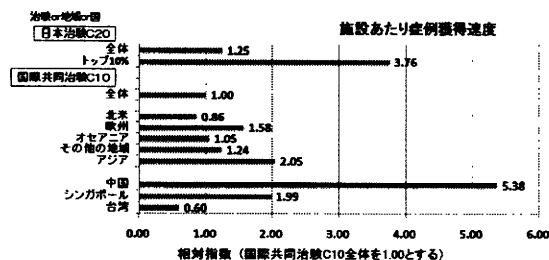


図3 脳卒中 C10とC20の治験速度の比較

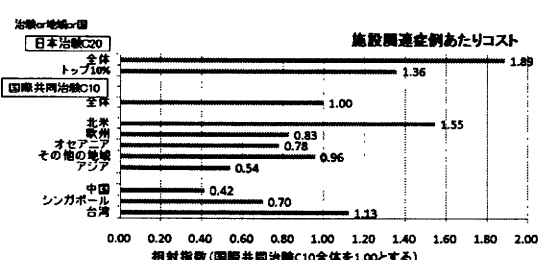


図4 脳卒中 C10とC20の治験コストの比較

各国の治験速度の違いに影響する要因を検討するために、各実施国の社会経済的背景因子と国際共同治験・糖尿病 A110, 糖尿病 A120 および脳卒中 C10 の施設あたり症例獲得速度について相関解析を行った。国民 1 人あたりの政府の健康関連支出、人口における 60 歳以上の比率、医師密度、国民 1 人あたりの GDP 等の背景因子において 3 治験共通に統計的に有意な負の相関が認められた。Ward 法による要因分析を行うと、国民 1 人あたりの政府の健康関連支出と人口における 60 歳の比率が主要な要因との示唆が得られた。

2. 実データ反映モデルからの指標による実例分析結果

日本治験・脳卒中 C20 の治験コスト要因のうち、国際共同治験 C10 に対して有意な乖離が認められた主なものとしては、CRA(クリニカルリサーチアソシエート)の施設あたり訪問日数が約 5.6 倍、症例あたり担当医師数および症例あたり担当非医師スタッフ数が共に約 2.5 倍であり、週あたり獲得可能時間比率は C10 に対して約 3 分の 1、また、IRB 審査期間が 0.47 倍、IRB 承認-獲得準備完了期間 0.59 倍であった。図 2 のモデルが示すように、施設あたり症例獲得速度は週あたり獲得可能時間比率を構成要素として持つ。日本での対象症例の発症率が米国などより高いと報告されており、施設での患者集積が高いために、C20 における施設あたり症例獲得速度は国際共同治験と同等レベル以上となったと考えられた。

糖尿病 A110 と糖尿病 A240 および糖尿病 A120 と糖尿病 A230 の 2 つの治験のセットについても、国際共同治験と日本治験の比較分析をそれぞれ行った。但し、糖尿病治験においては、治験コスト、施設訪問数、症例あたり担当非医師スタッフ数のデータが欠失していたために比較から除外した。日本治験の治験コスト要因のうち、国際共同治験に対して有意な乖離が認められた主なものとしては、症例あたり担当医師数が 2.3-3.9 倍、IRB 審査期間が 0.18-0.22 倍、IRB 承認-獲得準備完了期間が 0.19-0.24 倍、また、獲得準備完了-FSFV 期間が共に 4 倍であった。すなわち、症例あたり担当医師数、IRB 審査期間、IRB 承認-獲得準備完了期間については脳卒中の治験の比較と類似の結果が得られた。

【考察とまとめ、提言】

糖尿病薬の治験管理データ(化合物 A, B)を分析すると、日本治験は、国際的に症例獲得速度が遅く、脳卒中薬の治験管理データ(化合物 C)の施設関連症例コストの比較では、世界で最も高いコスト水準にあった。一方、構築したモデルを用いて、脳卒中 C10 と C20 を分析比較すると、日本の治験生産性の改善に繋がる切り口が複数示された。主なものは次の通りである。(1)日本の施設訪問日数を治験の質を落とすことなく、国際共同治験レベル並みに削減できれば、C20 のように外部委託モニタリングコストが約 6 割のコストを占めるような治験では、治験全体のコストを半減できる。(2)C20 の症例獲得速度の速いトップ 10%の施設の治験の仕組みを他の施設に移植できれば、その施設において施設関連症例あたりコストを約 30%低減できる。(3)日本の治験施設に症例集積が多く Unmet Medical Needs の強い疾患の治験を促進することが有益である。

加えて、脳卒中領域と糖尿病領域の国際共同治験と日本治験の比較分析より共通して、次の点が示唆された。①症例あたり担当医師数が日本においては 2 倍以上多く、治験施設のリソースの適正化が必要である。②IRB 審査期間および IRB 承認-獲得準備完了期間が日本治験において有意に短く日本の強みとして維持すべきである。

本研究で分析対象とした治験管理データの比較において、日本治験特有の問題点を浮き彫りにすることができた。今回構築したモデルは、他の製薬企業の治験管理データにおける比

較分析にも応用可能であると考えられる。さらにモデルを精査、発展させ、製薬企業の臨床開発の生産性向上に役立てていきたい。

【参考文献】

1. Takahashi K, Sengoku S, Kimura H. Analysis on productivity of clinical studies across Asian countries - a case comparison. Drug Discov. Ther. 2007;1:4-8
2. Takahashi K, Sengoku S, Kimura H. Driving clinical study efficiencies by using a productivity breakdown model: Comparative evaluation of a global clinical study and a similar Japanese study. J. Clin. Pharm. Ther. 2010 (in press)