

論文の内容の要旨

論文題目 日本の新薬開発における遅れのメカニズムに関する研究

氏名 渡部 由香

【背景と目的】

日本において新薬の上市が欧米に比較して遅いことが、いわゆる「ドラッグ・ラグ問題」として話題となって久しい。行政におけるドラッグ・ラグ問題の議論において、審査期間の問題、治験を実施する医療機関の問題に焦点が当たり、医薬品の開発主体である企業側の行動が十分に議論されていなかった。一般にドラッグ・ラグ問題とは、上市時期の差により日本の患者が治療機会を逸失していることを指すが、この時間差は先行する海外から得られる情報・経験（規制当局による決定を含む）の蓄積ともつながっており、先行地域から得られる情報・経験を日本での開発に活かそうとする企業の意図がドラッグ・ラグとして顕在化している可能性が考えられた。本研究においては、まず、新薬の開発における企業行動に焦点をあて、日本における新薬申請の遅れと企業の開発戦略に係る諸要因との関係を探索的に明らかにすることを目的に解析を行った。続いて、国内における臨床開発の成功確率と開発着手ラグの関係を直接的に明らかにすることを目的に解析を行った。

【方法】

1. 申請ラグと企業の国内開発戦略との関係に関する分析

ドラッグ・ラグ問題における企業行動に着目するため、本研究においては日本と欧州・米国のうち先行した申請時期の差を申請ラグと定義し、2000年1月から2006年12月の間に日本及び米国または欧州（centralized procedure）で承認された新有効成分含有医薬品を対象とした136品目のデータベースを構築した。申請ラグと関係する開発の要因を推計するにあたり用いた回帰分析モデルを図1に示す。モデル1：申請ラグの長短に関連する要因を探索するため、申請ラグを目的変数とし、企業特性（国内申請企業の内資・外資の別）、開発特性（ライセンス戦略、ブリッジング戦

略の有無，国内臨床試験被験者数），薬剤特性（薬効分類，希少疾病用医薬品・優先審査指定の有無），市場性（予測売上規模），政策・時間特性（新GCP，審査センター前後）を説明変数とする回帰分析モデルを作成した。モデル2：ライセンス戦略に関連する要因を探索するためにライセンス導入の有無（有=1，無=0）を目的変数として，モデル1と同様の説明変数を用いた回帰分析モデルを作成した。

2. 新薬開発の成功確率と開発着手ラグの関係に関する分析

1995年から2009年までに日本で着手した第II相開発品目として261品目，同時期に日本で着手した第III相開発品目として157品目からなるデータベースを構築し，日米の開発情報を収集した。日本における第II相あるいは第III相の相移行成功確率を，日米の開発着手ラグ，創出企業特性，薬剤特性，市場性を説明変数とするCox比例ハザードモデルを用いて推定した。

モデル1（線形回帰）

$$\text{fileDL} = \beta_0 + \beta_1 \text{企業特性} + \beta_2 \text{開発特性} + \beta_3 \text{薬剤特性} + \beta_4 \text{市場性} + \beta_5 \text{政策・時間特性}$$

↓	↓	↓	↓	↓	↓
申請ラグ[月] 日本申請年月 —欧米申請年 月の早い方	内資・外資	ライセンス 戦略 ブリッジ グ戦略	薬効分類 メディカル ニーズ	予測売上	新GCP，審査 センター 前後

モデル2（logistic回帰）

$$\text{Alliance} = \beta_6 \text{企業特性} + \beta_7 \text{開発特性} + \beta_8 \text{薬剤特性} + \beta_9 \text{市場性}$$

Cox比例ハザードモデル

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_{10} \text{開発着手ラグ} + \beta_{11} \text{企業特性} + \beta_{12} \text{薬剤特性} + \beta_{13} \text{市場性})$$

↓	↓	↓	↓	↓	↓
ハザード関数	ベースラインハザード	日本当該開発相開始時の米国開発相との差	創出企業国籍 創出企業規模	薬効分類 新規性	市場規模

図1 回帰分析モデル

【結果と考察】

1. 申請ラグと企業の国内開発戦略との関係に関する分析

表1に示すように，外資企業及びライセンス導入品目では申請ラグは有意に長かった。ブリッジング開発品目では申請ラグは短かった。国内における臨床試験に時間がかかり，コストが高いことがドラッグ・ラグの一つの要因として議論されていたことから，「国内臨床試験被験者数」を開発コストの代替変数として用いたところ，申請ラグと有意な関係は認められなかった。また，予想ピーク売上と申請ラグの関係も有意ではなかった。さらに，申請ラグと強く関係するライセンス戦略について，ライセンス導入されやすい品目の特徴をロジスティック回帰分析により明らかにした。表2に示すように，海外で開発した企業が国内に関連企業を持たない品目でライセンス戦略がとられやすく，また，ライセンス導入して国内開発を実施する企業は，その疾患領域を得意とする企業であることが示された。先の解析の結果ライセンス戦略は申請ラグの増大と関連していたが，日本で上市され難い新薬が適切なライセンスにより初めて開発着手される可能性，すなわちライセンス

は潜在的なラグを改善していると評価すべきかもしれないことが示唆された。本解析において、開発品目や開発戦略の選択に関する変数が申請ラグと強く関係することが示された。

2. 新薬開発の成功確率と日米の開発着手ラグの関係に関する分析

表3に示すように、日本が第II相入りした年に、米国が申請中あるいは上市後であった場合には、米国も第II相入りあるいは第II相実施中であった場合に比べ、ハザード比は2.08倍であり、開発着手ラグを年換算した場合には、日本における第II相試験着手が米国より1年遅れると、成功確率が15%上昇することが明らかになった。また、候補品を発見した企業(創出企業)の地域別で見ると、日本を本拠地とする創出企業の品目で日本での成功確率が高いことが示された。一方、第III相の成功確率には米国との開発着手ラグの関係は強くないことが明らかとなった。一般に第III相の成功確率は第II相よりも高く、また、第III相の段階においては、前相の試験成績を含め、開発品の情報は格段に増えており、先行する他地域の開発により得られる追加の情報の価値が第III相では第II相より相対的に低くなっていると考えられる。第III相の成功確率との関連を示唆した変数として、企業規模がある。規模の大きな企業では、そうでない企業に比べ、ハザード比は1.91倍となる。臨床開発の後期においては、開発品の情報・経験の蓄積よりも企業の一般的な経験の蓄積、あるいは財務力がより影響することが示唆された。

表1 申請ラグを目的変数とした重回帰分析における怪奇係数(目的変数=申請ラグ[月])

説明変数	回帰係数	標準偏差
企業国籍:内資		
外資	36.7 ***	13.7
ライセンス戦略:自社開発		
共同開発	-9.5	18.7
導入	48.7 ***	14.8
ブリッジング戦略:なし		
あり	-27.6 ***	10.3
日本人被験者数[人]	-0.004	0.007
薬効分類:呼吸器系		
その他	-4.3	17.6
消化器・代謝系	-9.6	21.2
心血管系	14.1	20.9
感染症	-29.0	19.0
抗がん剤	-11.6	19.8
神経系	18.2	18.6
審査区分:通常審査		
優先審査	-1.0	15.3
希少疾病医薬品	-19.1	13.2
ピーク時予想	-0.3	0.3
売上高[十億円]		
規制の変化:2001年以前の申請		
2002年以降の申請	-7.3	8.7
Constant	39.1	24.4

N 129
Adj-R² 0.1668
下線はベースラインカテゴリー
*P<.1, **P<.05, ***P<.01

表2 ライセンス導入を目的変数としたロジスティック重回帰分析におけるオッズ比(目的変数=0, 導入がない場合:1, ある場合)

説明変数	オッズ比	標準偏差
日本人患者数[千人]	1.00	0.00
審査区分:通常審査		
優先審査	0.26	0.31
希少疾病医薬品	1.19	0.89
競合品:なし		
あり	2.02	1.30
日本人被験者数[人]	1.00	0.00
ピーク時予想売上高	0.98	0.02
[十億円]		
売上における上位3位の薬効分類に該当:その他		
上位3位	2.92 *	1.76
日本における関連企業の有無:なし		
あり	0.02 ***	0.02

N 129
Adj-R² 0.0000
下線はベースラインカテゴリー
*P<.1, **P<.05, ***P<.01

【まとめと今後の課題】

本研究において、申請ラグが企業の開発品目及び開発戦略の選択といった要素と強く関係していることが明らかになった。さらに、第II相の成功確率とラグは正の関係にあることが示された。日本における開発の遅れ（ラグ）は、その間に先行する開発品の情報・経験の蓄積と根本では密接に関係しているために、日本で一定のドラッグ・ラグが生じていると考えられる。また、ラグが成功確率と正の関係にあったことは、本研究の観察期間において、かかる先行情報・経験を活用した日本向けの開発戦略が功を奏していることの表れである可能性がある。いわゆるドラッグ・ラグ対策に係る施策として、新薬の承認の要件や海外データの取扱い要件といった開発の「成功・失敗」に直結した施策が相対的に強い効果を有する可能性が示唆される。

本研究では、過去の開発環境における企業行動に着目し、日本と欧米との間の開発の遅れが生じるメカニズムについて分析した。近年、世界の新薬開発活動はますますグローバル化し、国内ではドラッグ・ラグ問題の解決に向けた施策が提案されている。本研究の成果は、そうした施策の評価や今後立案、実施されるべき政策を考える上で、新薬開発の一義的な主体である製薬企業の行動をいかに織り込むべきかについて具体的な材料を与えるものである。さらに国民の厚生を我々の本来の目的とするならば、政策目的を「ドラッグ・ラグの解消」ではなく「新薬アクセスの改善」とする発想の転換を求めるものである。

表3 日本における第II相成功に対するCox比例ハザード分析(目的変数=1, 開発相移行成功;0, 不成功)

説明変数	ハザード比	標準偏差
分析対象品目:261 観察期間中に相移行した品目数:85 総追跡品目年:1259 At risk from t = 0 Earliest observed entry t = 0 Last observed exit t = 15		
米国の開発:日本と同ステージ		
遅延	0.671	0.369
先行	1.45	0.483
非常に先行	2.08 *	0.82
市場性(対数)	1.05	0.14
[100万米ドル]		
新規性:その他		
Leading compound	1.48	0.37
薬効領域:消化器・代謝系		
血液系	0.576	0.353
心血管系	0.739	0.360
皮膚	0.614	0.669
泌尿生殖器	2.45 *	1.33
ホルモン(性ホルモンを除く)	1.12	0.74
免疫調整剤	3.17	3.41
抗感染症薬	1.27	0.61
抗悪性腫瘍用薬	0.603	0.262
筋骨格系	1.13	0.62
神経系	0.749	0.293
寄生虫用薬	0	0
呼吸器系	2.24	1.43
その他	5.66 **	3.89
感覚器	2.58	1.72
創出企業売上高:100億米ドル未満		
100億米ドル以上	1.68	0.54
創出企業地域:米国		
欧州	0.750	0.217
日本	2.56 **	1.04
その他	0.496	0.529

下線はベースラインカテゴリー

* $P < .1$, ** $P < .05$, *** $P < .01$

【投稿論文】

Hirai Y, Kinoshita H, Kusama M, Yasuda K, Sugiyama Y and Ono S. Delays in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. *Clin. Pharmacol. Ther.* **87**, 212-218 (2010).

Hirai Y, Yamanaka Y, Kusama M, Ishibashi T, Sugiyama Y and Ono S. Analysis of the success rates of new drug development in Japan and the lag behind the US. *Health Policy* **104**, 241-246 (2012).