

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：12601
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2012
 課題番号：20590100
 研究課題名（和文） 新薬開発の成功率向上を目指した医薬品開発規制環境の改善に関する研究
 研究課題名（英文） Research on regulatory environment for pharmaceutical development to improve success rates of new drug development
 研究代表者
 小野 俊介（ONO SHUNSUKE）
 東京大学・大学院薬学系研究科・准教授
 研究者番号：40345591

研究成果の概要（和文）： グローバル新薬開発環境で生じるドラッグラグと観察される新薬開発成功確率の間には強い正の関係にあり、企業の不確実性下の利潤最大化行動を織り込んだドラッグラグ対策が必要であることを明らかにした。開発された新薬の安全性や用法・用量設定等がドラッグラグを含む現在の世界の医薬品開発環境及び規制要件（日本独自の市販直後調査等を含む。）のあり方と深く関係していることを実証し、今後の医薬品開発施策の構築に資する直接のエビデンスを提供した。

研究成果の概要（英文）： This research has found a significant positive association between launch delay and success rates of new drug development in the era of global development, which enables us to propose effective R&D policy measures based on the underlying mechanism of profit maximization under uncertainty. We also have found that the global pharmaceutical development and regulatory environment, including implementation of post-marketing surveillance just after launching, seem to have impact on drug safety and dose-setting for the Japanese population. These findings help establish new drug development regulation and policies.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 薬学・創薬化学

キーワード： 薬学、レギュラトリーサイエンス

1. 研究開始当初の背景

(1) 2000年代前半には新薬上市数の停滞が観察され、このような状況を打破するために研究開発のボトルネックを取り除くための様々な施策が世界各国で実施されたが、その成果を定量的に確認するには至っていない。

(2) ICHによる規制のハーモナイゼーションが進展した結果、2000年代に入り、グローバル製薬企業が世界全体でのビジネス展開を念頭において、「どの国・地域で、どのような順序で、どのような臨床データを取得し、申請・販売に用いるか」のグローバル開発戦

略を立案し、実施することが一般化した。その中で日本・日本人がどのように位置づけられ、扱われるのかが国民の健康厚生、産業の健全な発展を考える上で重要であると認識された。

(3) 新薬開発には、薬の薬理学的なプロファイルや客観的な有効性・安全性指標に関する適切な科学的評価が求められるだけでなく、リスクベネフィットのバランスの評価といった社会的な価値評価も求められることが強調され始めた。いわゆるレギュラトリーサイエンスの必要性が広く認識され始めた。

2. 研究の目的

(1) 世界各国と日本の新薬開発・上市の状況に関する情報を収集し、地理的・時系列的に可視化し、日本（場所）及び日本企業が新薬グローバル開発活動において果たしている役割とその位置付けを定量的に示す。いわゆるドラッグラグを指標の一つとする。

(2) 企業のグローバル新薬開発行動に影響を与える背景因子とそのメカニズム（新薬開発成功率を織り込んだ期待利益の最大化を仮説モデルとする）を明らかにする。

(3) グローバル開発の背景メカニズム及びその帰結が日本人の健康（例：重篤な副作用発現）とどのように関係しているかを明らかにする。日本独自の医薬品政策（例：市販直後調査）の役割もあわせて検証する。

(4) 企業の新薬開発インセンティブに大きな影響を与える規制当局の承認審査パフォーマンスがどのように変化しているかを分析する。審査時間といった形式的なパフォーマンスだけでなく、審査の質を議論するための手がかりを探索する。

3. 研究の方法

(1) 2. のそれぞれの目的の分析を実施するために、1990年代以降の日本及び欧米主要国における新薬開発プロジェクトの進行状況、承認薬に関する分析用データベースを作成した。規制当局（厚生労働省・PMDA、米国FDA等）による公表資料及び未公表データを含む新薬研究開発データベース（PharmaProject）から必要とされる事項を分析ごとに抽出し、モデルにおける変数として活用した。

(2) 2. に掲げた目的に照らして適切と考えられる計量経済分析モデルを用いて分析を実施した。すなわち、2.(2) ではCox回帰モデ

ル、2.(3) では負の二項分布モデル、2.(4) では分析の目的に応じて変量効果等を織り込んだ線形回帰モデル、多項回帰モデル等を軸とした分析を実施した。

4. 研究成果

(1) 世界のグローバル新薬開発の中での日本という臨床開発場所の相対的な重要性は1990年代後半から徐々に低下していることが明らかになった（図1）。

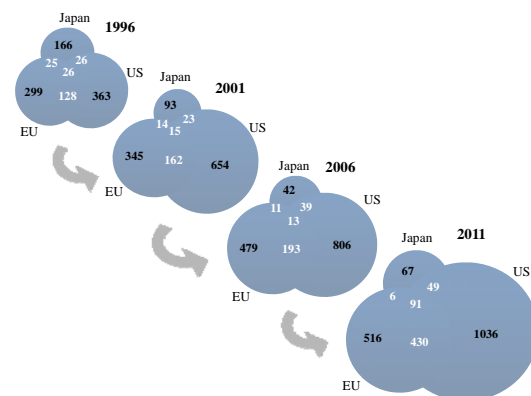


図1 日本、米国、欧州（EU）における第2-3相にある新薬臨床開発プロジェクト数の推移。

図1の三極の臨床開発プロジェクト数の推移は、企業によるグローバル開発が一般化する中で日本における臨床開発プロジェクトが相対的に減少していること、近年の国際共同開発の寛容な受容れ施策を反映して国際共同開発プロジェクト数は増加傾向を示していることを示している。

実施されているプロジェクトの種類を分析したところ、世界主要国の中で日本だけが第2相試験実施数が伸びていないことなども明らかになった。

(2) 「グローバル企業が世界のどの地域（国）での開発を先行（あるいは後回し）するか」に着目して、ドラッグラグを指標にした複数の定量分析を行った。

2000年-2006年に日本で承認された新薬の日本での申請の遅れを目的変数とした回帰分析の結果、外資系企業、ライセンス戦略（導入）、ブリッジング戦略等の要因が日本での申請遅れと有意に関係していることがわかった。

また、日本での開発相の移行（すなわち開発の各段階における成功）をイベントとするCox比例ハザードモデルにおける分析から、日本での相移行成功確率は欧米に対する日本での開発遅れと正の相関があることが示された。その傾向は第3相よりも第2相にお

いて顕著なこと等も併せて示された。

これらの分析結果、及び新薬開発の成功確率を含んだ期待利益最大化モデルの含意等との考察から、製薬企業がグローバル開発戦略を決定するに際して、治験の直接コスト等の要素よりも、日本を含む各地域（国）での開発成功率を重視している可能性が強く示唆された。ドラッグラグの発生が、企業のこのような医薬品の世界に特徴的な合理性を背景とするものであるとすれば、ドラッグラグの短縮自体を一義的な目標とする施策による効果はおそらく限定的であり、より長期の企業行動を念頭においた対応が求められることが明らかになった。

(3) 2000年-2005年に承認された新有効成分医薬品について、市販後の重篤な副作用報告件数及び行政による安全性措置回数を目的変数とし、各種要因との関係を探的に検討した。その結果、承認ラグの長い医薬品及び類薬が既に上市されている医薬品では副作用報告件数も安全性措置回数も少なかったが、ラグの影響は副作用報告件数よりも措置回数でより大きいこと、企業のMR数及び市販直後調査の実施と副作用報告件数の間に正の関係があること、抗がん剤と生物製剤の副作用報告件数が他の薬剤に比して高かったが、安全性措置回数との関係では有意な関係は見られなかったことなどが明らかになった。

これらの結果から、早期に副作用情報を収集し、迅速かつ適切な安全対策を実施する上で、(1) 上市時の情報量、承認ラグの状況、類薬の有無等の背景を踏まえた対応が必要であること、(2) 市販直後調査という日本独自の制度は副作用報告を促進し、対応する安全性措置につながっている可能性が高いことなどが明らかにされた。

(4) 2001年-2006年に日本で承認された新薬の用量設定について米国における用量設定との比較を行ったところ、図2に示したような幅広い違いが存在することが明らかになった。

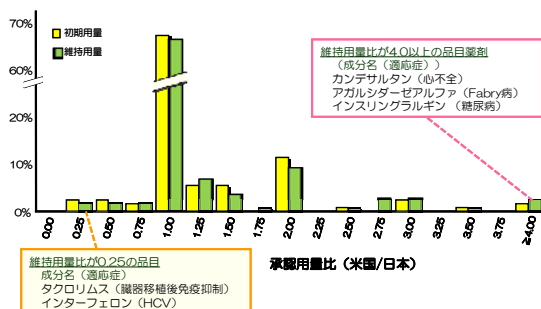


図2 日米の新薬の用量設定の違い(用量比の分布)

図2に示した違いは薬物動態の違い(代謝酵素の人種による違い等を含む。)のみによっては十分に説明することができず、用量設定においては有効性や安全性のプロファイルによる総合的な判断が行われていることが示唆された。

(5) 日本における新薬開発のパフォーマンスを、新薬開発に要した時間及び規制当局による承認審査に要した時間を指標として分析した。日本での臨床開発期間は海外の臨床試験成績の活用等とは負の関係、申請前相談の実施とは正の関係にあること等が分析から判明し、開発戦略の選択や当局との対応によって臨床開発期間が変動することが明らかになった。承認審査に要した期間については、申請前相談の実施、優先審査の指定等の要因が審査期間の短縮と関係していることが判明した。

また、新薬承認審査の途中で提案されている効能・効果がどのように変化するかに着目した分析を実施したところ、品目の属性、背景の臨床試験成績、薬事法上の取扱い、経済的な要因等が効能・効果の変更(変更の提案)と関係していることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計24件)

(1) Hirai Y, et al. (6人, 6番目) Analysis of the success rates of new drug development in Japan and the lag behind the US. Health Policy 2012; 104: 241-246. 査読有

(2) Yamada T, et al. (5人, 5番目) Factors associated with spontaneous reporting of adverse drug reactions in Japan. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012; DOI: 10.1002/pds.3378. 査読有

(3) Ishibashi T, et al. (4人, 4番目) Analysis of Regulatory Review Times of New Drugs in Japan: Association with characteristics of new drug application, regulatory agency, and pharmaceutical companies. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2012; 37(6): 657-663. 査読有

(4) Tanimoto T, et al. Differences in Drug Approval Processes of three Regulatory Agencies: A Case Study of Gemtuzumab Ozogamicin. Investigational New Drugs 2012; DOI: 10.1007/s10637-012-9877-8. 査読有

(5) Fukunaga S, et al. (4人, 4番目) Ethnic

Differences in Pharmacokinetics in New Drug Applications and Approved Doses in Japan. *Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 51(8): 1237-1240. 査読有

(6) Yokota M, et al. (4人, 4番目) Analysis of labeling decisions on therapeutic indication during new drug reviews in Japan. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2011; 90, 432-441. 査読有

(7) 小野俊介. 新薬の製造販売承認と承認審査を科学する. *日本薬理学雑誌* 2011; 138: 252-255. 査読無

(8) 小野俊介. 新医薬品の用量に関する議論を健全に行うためには. *臨床評価* 2011; 38(4): 706-712. 査読無

(9) 小野俊介. 新薬承認の過程と考え方: 日本と欧米の比較. *日本小児臨床薬理学会誌* 2011; 24(1): 141-146. 査読無

(10) 小野俊介. ドラッグラグとは何か. *公衆衛生* 2011; 75(2): 90-93. 査読無

(11) 小野俊介. 医薬品開発のグローバル化がもたらした変化と今後の方向. *薬理と治療* 2011; 39(5): 469-470. 査読無

(12) Hirai Y, et al. (6人, 6番目) Delay in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2010; 87(2): 212-218. 査読有

(13) Arnold FL, et al. (3人, 3番目) Exploring differences in drug doses between Japan and western countries. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2010; 87:714-720. 査読有

(14) Ishibashi T, et al. (5人, 5番目) Factors associated with Clinical Development and Review Times for New Drugs in Japan. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 88:487-491, 2010. 査読有

(15) Yamada T, et al. (6人, 6番目) Analysis of Pharmaceutical Safety-Related Regulatory Actions in Japan: *Annals of Pharmacotherapy*. 44:1976-85, 2010. 査読有

(16) Saito K, et al. (4人, 3番目) Characteristics of Japanese clinical trials conducted in Japan under the new GCP guideline: Analysis of PMDA audit reports. *Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2010; 41(5): 253-257. 査読有

(17) 小野俊介. グローバル開発時代に求められる研究開発政策のあり方. *循環器専門医誌*. 2010; 18(1): 68-74. 査読無

(18) 小野俊介. 日本の医薬品承認審査の諸課題とドラッグラグ. *医学のあゆみ* 2010; 234(9): 836-839. 査読無

(19) 小野俊介. 配合剤の承認とエビデンス.

日本病院薬剤師会雑誌 2010; 46(11): 1483-1486. 査読無

(20) 小野俊介. 医薬品評価とレギュラトリーサイエンスの課題. *ヒューマンサイエンス* 2010; 21(1): 22-25. 査読無

(21) 小野俊介. 日本の臨床研究の環境・制度と薬剤師の関わり方. *医薬ジャーナル* 2010; 46(4): 75-78. 査読無

(22) 小野俊介, 平井由香. ドラッグ・ラグの科学的な見方. *医薬ジャーナル* 2009; 45(S-1): 255-259. 査読無

(23) 小野俊介. 医薬品・医療機器行政におけるリスクマネジメント. *循環器専門医誌* 2009; 17(2): 295-298. 査読無

(24) Narimatsu H, et al. (4人, 3番目) A critical review of the determination process by the Japanese reviewing authority in approving the additional efficacy of fludarabine phosphate. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(34): 236-238. 査読有

[学会発表] (計22件)

(1) 樋爪太郎他、新薬承認申請における参考資料と製薬企業の申請戦略の関係. 第33回日本臨床薬理学会学術総会. 2012.11.29, 沖縄.

(2) 熊澤景介他、「重大な副作用」の記載順位の決定に関する分析. 第33回日本臨床薬理学会学術総会. 2012.11.29, 沖縄.

(3) 長谷藤信五他、新薬の臨床開発と承認審査期間 -5か年戦略最終年度の2011年調査結果を踏まえ- 第33回日本臨床薬理学会学術総会. 2012.11.30, 沖縄.

(4) 福永悟史他、effect size と関係する試験デザイン等の要素に関する探索的な研究. 第33回日本臨床薬理学会学術総会. 2012.11.30, 沖縄.

(5) 今泉恵他、新医薬品の審査状況に関するアンケート. 第2回レギュラトリーサイエンス学会. 2012.9.3, 東京.

(6) 山中洋介他、世界の臨床開発の実施状況と日本の位置づけ、日本薬学会第131年会、2011.3.30、静岡.

(7) 竹内真一郎他、国内臨床試験における副作用判定率. 第32回日本臨床薬理学会年会 2011.12.1, 浜松.

(8) 福島達也他、新薬の臨床開発と承認審査期間-グローバル開発品目が増加しつつある2010年調査結果を踏まえて-. 第32回日本臨床薬理学会年会 2011.12.3, 浜松.

(9) 石橋太郎他、新薬の承認審査期間に関連する因子と企業の申請戦略に関する分析. 第32回日本臨床薬理学会年会 2011.12.3, 浜松.

(10) 今泉恵他、新医薬品の審査状況に関するアンケート. 第1回レギュラトリーサイエンス学会. 2011.9.2, 東京.

- (11) 横田昌史他、新薬審査における効能・効果の決定に関与する要因の分析. 第31回日本臨床薬理学会年会. 2010.12.1, 京都
- (12) 山田徹他、医薬品の副作用報告に関連する要因の定量的研究. 第31回日本臨床薬理学会年会. 2010.12.1, 京都
- (13) 高本幹大他、日本の添付文書改訂の現状と日米の改訂ラグに関する分析. 第31回日本臨床薬理学会年会. 2010.12.1, 京都
- (14) 小西康司他、新医薬品の臨床試験で観察された有害事象の民族差. 第31回日本臨床薬理学会年会. 2010.12.3, 京都
- (15) 小野俊介、新薬承認までの過程：日本と欧米の比較. 第37回日本小児臨床薬理学会. 2010.11.3, 東京
- (16) 福永悟史他、日本人と外国人の薬物動態の違いが日本における承認用量に与える影響. 第30回日本臨床薬理学会年会. 2009.12.5, 横浜
- (17) Frank Arnold 他、医療用医薬品承認用量の日米差に影響する要因の分析. 第30回日本臨床薬理学会年会. 2009.12.5, 横浜
- (18) 石橋太郎他、新薬の臨床開発および承認審査の国際化とその成果. 第30回日本臨床薬理学会年会. 2009.12.5, 横浜
- (19) 山田徹他、医薬品の安全性措置に関連する要因の定量的研究. 第30回日本臨床薬理学会年会. 2009.12.4, 横浜
- (20) 工藤広平他、新薬臨床開発におけるドラッグラグの合理性. 日本薬学会第129回年会. 2009.3.26, 京都
- (21) Frank Arnold 他、三極における医療用医薬品の承認用量の多様性の分析. 第29回日本臨床薬理学会年会. 2008.12.6, 東京
- (22) 平井由香他、日本のドラッグラグの定量的分析. 第29回日本臨床薬理学会年会. 2008.12.5, 東京

〔図書〕(計2件)

- (1) 小野俊介他、創薬化学の魅力(廣川書店)、2009; 441-447
- (2) 小野俊介他、新臨床腫瘍学(南江堂)、2009; 188-192

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

ホームページ(東京大学大学院薬学系研究科
医薬品評価科学教室)
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~regsci/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

小野 俊介 (ONO SHUNSUKE)
東京大学大学院薬学系研究科・准教授
研究者番号：40345591

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし