

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 元年 5月 30日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26460215

研究課題名(和文) 新薬グローバル開発戦略が日本人患者集団の健康アウトカムに与える影響に関する研究

研究課題名(英文) Associations between global drug development strategies and the health outcomes in Japanese patients

研究代表者

小野 俊介 (Ono, Shunsuke)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・准教授

研究者番号：40345591

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、世界の製薬企業が推進するグローバル開発戦略によって生み出された新医薬品が、どのように日本で申請・上市されているか、日本人患者集団での有効性・安全性が近年どのように評価され、どのような情報提供が行われているか、どのような健康上の帰結を生んでいるかについて多様な探索的な分析を行った。

分析の結果、日本市場への導入のタイミング(いわゆるドラッグラグ)が市販後の安全性等と関連していること、添付文書の記載内容が先行地域(欧米)に依存していること、薬効評価の方法(試験デザイン等)が試験の結果と関係すること、市販後の副作用発現とグローバル開発戦略の様態に相関が見られることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、世界の製薬産業にとって(経済)合理的な開発戦略が、日本の患者集団にとって最適な健康上の帰結を生むことを必ずしも保証しない可能性があることが明らかになった。本研究の成果は、どのような条件下で市販後の副作用発現リスクが高い状況が日本で生じうるか、あるいは、外国よりも低い有効性の下での薬剤使用法を日本人が受け入れることとなる(好ましくない)状況が生じうるかを具体的に予測し、議論するための材料を提供し、日本のパブリックヘルスの改善に資するものである。また、政府の規制ガイドライン策定の際に、産業界のインセンティブを考慮しつつ日本人患者集団に利益をもたらさう方針の提示を可能にする。

研究成果の概要(英文)：This study examined how global pharmaceutical companies introduce new drugs in local markets including Japan, in what way Japanese local populations are investigated in current clinical development and evaluation, what information is provided in labeling documents, and what kind of health impact is introduced by all these conditions of drug development in and around Japan. This study showed that launch delay in Japan is associated with safer drug profiles in markets, information in Japanese labeling depends on information in labeling in previous western markets, clinical trial design and effect sizes are closely associated, and post-marketing safety is associated with global development strategies taken for each product.

研究分野：医薬品開発

キーワード：新医薬品開発 ドラッグラグ 臨床試験 試験デザイン 安全性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新薬の臨床開発の戦略・方法は近年著しく変容した。グローバル開発戦略、すなわち (1) 国際共同試験を実施し、他国と同時・同プロトコルで試験を実施する戦略、(2) ブリッジング試験により他国の試験を活用する戦略、(3) 試験費用が低い地域等で大規模試験を実施する戦略などを採用する企業が急増し、結果として近年の申請データパッケージの多くに海外のデータが含まれる状況にある。

世界全体の医薬開発活動は、欧米企業中心の傾向がますます強まりつつあり、日本企業には依然厳しい状況が続く。この状況において、例えば重要な抗がん剤への日本人患者のアクセスに悪影響が出ないように、日本では様々な承認薬対策が講じられているほか、国際共同試験実施のガイドラインが発出されている。ドラッグラグ対策としての国際共同試験の推進には、短期的に一定の成果が期待される。

しかし長期的かつ産業論的な視点に立つと、グローバル開発戦略には次のような懸念が常に伴う。第一に、グローバル開発戦略を採りやすい特定の品目(例:人種差の少ない品目)に対して開発の高い優先順位がつく一方で、医療ニーズの高い品目の開発の優先順位が下がり、全体として日本で登場する新薬の種類・量に変容する可能性がある。第二に、第3相検証試験が国際共同試験で実施される場合、日本人における有効性評価のあり方が変容し、結果として日本人患者集団における薬剤の使用方法の最適化が達成されなくなる可能性がある。例えば、代謝酵素等の人種的要因、リスクベネフィットの好みの違い等が反映して、歴史的に新薬の約4割で欧米と日本の用量が異なるにも関わらず、戦略として同一用量で国際共同試験を実施せざるを得ない状況が一般化すれば、日本人患者の健康アウトカムに深刻な悪影響を及ぼす可能性もある。また臨床データパッケージ全体の中の日本人症例数が減ることによる市販後の副作用発現に係る懸念もある。例えば最近抗凝固剤における出血リスクに関してブルーレーターが発出されたとおり、副作用が一定の割合で必発する薬剤では単に副作用発現率等が外国と同じ結果だったことを確認するだけでなく、治験実施者でもある日本の医師及び日本の医療ニーズを熟知した申請者(製薬企業)が一定以上の数の患者での使用経験に基づいたリスクベネフィット評価を行うことが必須である。副作用の発現様態には人種差があること、副作用の因果関係判定に試験環境やデザインが影響することも申請者らの予備的な研究で明らかになりつつある。海外試験結果を活用する際には、試験デザインの微妙な違いが有効性・安全性に与える影響を考慮する必要もある。

2. 研究の目的

1.の背景を踏まえ、本研究では新薬開発戦略と日本人患者の健康アウトカムの関係を、アクセスの観点及び日本人での使用方法の最適化の観点の両方から探索することとした。具体的には次の目標を達成することを目指した。

(1) グローバル開発戦略に基づき開発・上市された新薬について、その有効性・安全性プロファイル及び市販後の副作用発現状況等を分析することにより、グローバル開発戦略の採用及びグローバル戦略の特徴が、日本人の用法・用量等の使用方法、臨床試験の結果、及び市販後のアウトカムにどのような影響を与えているかを分析する。

(2) 臨床試験デザインの様々な様態(プロトコルにおける被験者選択、比較試験の対照薬の選択など)や医学的・人口動態的な条件が臨床試験の結果とどのように関係するかを探索し、世界各国の様々な条件で実施される臨床試験の外挿可能性という概念のあり方と問題点を検討する。

(3) 臨床試験等の結果に基づいて作成される医薬品の添付文書の内容が、新薬の臨床開発の経路、上市順などによってどのように影響されているかを分析し、医薬品のリスク等に関する情報の世界各国の間での依存関係を明らかにする。

(4) 薬効評価や承認審査における意思決定の背景として、日本人のリスクベネフィット評価の特徴を、近年しばしば使用される MCDA 法を適用して探索する。

3. 研究の方法

世界主要国における新薬研究開発・承認審査データベースを構築し(国際共同試験、グローバル開発戦略が採用された品目の情報を特に重点的に収集する)世界各国における新薬開発状況、承認・上市(アクセス)に係る状況を分析した。

構築されたデータベースに整理された新薬ごとの開発戦略の属性(開発地域、時期、被験者数と人種構成、試験デザイン、採用用量等)と当該新薬の有効性・安全性プロファイル(開発段階の有効率、上市後の副作用の種類・量、市場での使用量等)の関係を計量経済学的手法により明らかにした。特にグローバル開発戦略が採用された品目と従来からの開発方法との比較と因果関係に関する考察を適切に行うため、本領域の研究であまり採用されることがない構造方程式モデル、傾向スコアを用いた分析を新たに試みた。

2. に掲げた個々の研究の目的に応じて必要な方法を用いて研究を遂行した。

4. 研究成果

(1) 研究対象 177 品目について、日本で用量設定試験を実施しなかった薬剤、ブリッジング試験、国際共同試験を実施した薬剤では、日米用量比が 1、すなわち米国と同一用量で承認される傾向が高いことが示された。日米用量比が 1 となる薬剤には副作用死亡数が多い薬剤と低い薬剤が混在することが確認された。回帰分析の結果、日米用量比と市販後の副作用死亡数には直線的な関係は認められなかった。他の条件が同一の場合、日米で同一用量の薬剤では（用量が異なる薬剤に比して）副作用死亡数が少ない一方で、用量設定試験を実施して同一用量に至った品目では副作用死亡数が高いことが分かった。日本で用量設定試験を実施した薬剤及び日本で第 3 相検証試験を実施した薬剤では副作用死亡数が少なかった。グローバル開発経路を用量設定試験の有無と検証試験（国際共同試験、ブリッジング試験、日本人第 3 相試験）の組合せにより分類した変数を用いた分析では、用量設定試験を経て国際共同試験を実施した薬剤では死亡数が少ないこと、用量設定試験を実施しなかった薬剤では死亡数が高いことが示された。

(2) 降圧薬に関する分析： ベースライン収縮期血圧（BL SBP）またはベースライン拡張期血圧（BL DBP）を目的変数とした分析では、被験者の平均年齢が高いほど BL SBP は高かった。DBP の上限がなく下限が低い組入基準または SBP の下限が低い組入基準の試験で BL SBP は低かった。併用試験、被験者の男性割合が高い試験、罹病期間が長い試験で BL DBP は高かった。被験者の平均年齢が高い試験、DBP の上限がなく下限が低い組入基準の試験で BL DBP は低かった。他の変数で調整されないベースライン低下のトレンドも観察された。薬物投与後の血圧変化値を目的変数とした分析では、併用療法の試験、BL SBP/DBP が高い試験ほど血圧はより低下した。被験者の平均年齢が高い試験、DBP の上限がない組入基準の試験で SBP は低下しにくかった。被験者の合併症割合が高い試験で DBP は低下しにくかった。加えて、時代と共に変化値が大きくなる方向の他の変数では説明されないトレンドが観察された。効果量を目的変数とした分析では、BL SBP/DBP が高い試験で効果量は大きく、被験者の合併症割合が高い試験で効果量は小さかった。同種同効薬群内での上市順位が早い薬剤の試験で SBP 効果量が大きかった。併用療法の試験、DBP の下限が低い組入基準の試験で DBP 効果量は小さく、被験者の平均年齢が高い試験で DBP 効果量は大きかった。

経口糖尿病薬に関する分析： ベースライン HbA1c（BL HbA1c）を目的変数とした分析では、第 II 相 RCT と比べて第 III 相 RCT で BL HbA1c は低かった。併用療法の試験、日本人症例数が多い試験、罹病期間が長い試験で BL HbA1c は高かった。男性被験者の割合が多い試験、HbA1c 下限が設定された組入基準の試験で BL HbA1c は低かった。薬物投与後の HbA1c 変化値を目的変数とした分析では、非 RCT で HbA1c はより低下した。投薬期間が長い試験、男性被験者の割合が高い試験で HbA1c は低下しにくかった。薬剤クラスによって HbA1c 変化値が異なっていた。効果量を目的変数とした分析では、第 III 相試験で効果量が小さかった。併用療法試験で効果量は大きかった。グルコシダーゼ阻害薬のプラセボ対照試験と比べて、SU 剤とチアゾリジン系薬剤クラスのプラセボ対照試験は効果量が大きかった。

以上の分析により、臨床試験に内在する異質性の本質が、1) 母集団たる日本人患者実体の時代変化、2) 意図的に設定される目標対象集団の変化、3) 試験デザインの多様性及び時代（ガイドライン）による変化、4) 事後的なサンプルの特徴、5) 比較対照薬の変化 等により説明可能であることが示された。新薬承認の根拠となった検証的試験を事後的に薬剤比較等に用いる際には、特に患者特性と試験デザインの時代に伴う変化の観点からの異質性を考慮すべきであることが明らかになった。

(3) 2004 年から 2014 年に承認された 44 個の抗がん剤の添付文書に記載された副作用を分析した結果、日米で記載内容に大きな違いがあることが分かった。日米の記載内容の一致率は警告欄で 44%、副作用の記載欄で 30.5%であった。回帰分析の結果、日本では臨床試験における死亡などに関連した副作用が記載される傾向があったが、米国の添付文書ではそのような傾向は見いだせなかった。米国での警告に記載されている情報が、日本の添付文書に影響を与えているが、その逆の影響は検出されなかった。

(4) MCDA の評価は、回答者の直接的な評価と一致しないことが多いこと、MCDA スコアはリスクに対するベネフィットの重みの比が評価結果に大きく影響すること、リスクに対するベネフィットの重みの比を 1 以外とする回答者が多かったために、MCDA では相対的に極端なプロファイルを持った医薬品が高く評価される傾向が見られた。評価に入れる選択肢の組み合わせを変えるとプロファイルの相対的な極端さが変化するため、MCDA による評価は二項独立性を満たさず、戦略的に評価結果を操作できる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

Reina Kaneko, Shunsuke Ono. Exploratory analysis of comparative clinical trials used

for marketing approval in patients with type 2 diabetes in Japan. SAGE Open Medicine 2019; doi.org/10.1177/2050312118823407

Tadashi Toki and Shunsuke Ono. Spontaneous reporting on adverse events by consumers in the United States: An analysis of the Food and Drug Administration adverse event reporting system database. Drugs - Real World Outcomes 2018; DOI:10.1007/s40801-018-0134-0

Reina Kaneko, Kota Sano, and Shunsuke Ono. Heterogeneity of clinical trials for antihypertensive drugs in Japan: exploratory analysis of confirmatory phase 3 trials used for marketing approval. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2018; 104(1): 120-129. DOI: 10.1002/cpt.922

Yasuhiro Fujiwara and Shunsuke Ono. Regulatory Review of New Therapeutic Agents (Correspondence) New England Journal of Medicine 2017; 376 (26): 2598. DOI: 10.1056/NEJMc1705868

Tomoko Kawamura Okubo and Shunsuke Ono. Exploratory analysis of associations between postmarketing safety events and approved doses of new drugs in Japan. Clinical Translational Science 2017;10:280-286. doi:10.1111/cts.12462

Kouhei Hoshikawa and Shunsuke Ono. Discrepancies between multicriteria decision analysis-based ranking and intuitive ranking for pharmaceutical benefit-risk profiles in a hypothetical setting. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2017; 42: 80-86.

Jayaputra Karina and Shunsuke Ono. Differences between the United States and Japan in labels of oncological drugs. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2017; 26(2): 143-151. DOI: 10.1002/pds.4111

〔学会発表〕(計 23 件)

赤木克行, 小野俊介. 抗悪性腫瘍剤の第 3 相試験の成功確率に関する研究. 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会第 4 回若手フォーラム. 2018.

岩淵康太, 小野俊介. 高齢者への薬剤投与に関する医薬品添付文書記載内容の分析. 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会第 4 回若手フォーラム. 2018.

劉丹妮, 小野俊介. 米国・欧州・日本・中国の新薬承認申請のタイミングと企業戦略の関係に関する研究. 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会第 4 回若手フォーラム. 2018.

Tomoko Kawamura-Okubo, Shunsuke Ono. Conducting local dose-finding studies may help reduce post-marketing drug-related deaths. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. 2018.

Tadashi Toki, Shunsuke Ono. Adverse event reporting by consumers in the United States. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. 2018.

鳥谷部一樹, 浅田隆太, 小野俊介. 日米におけるオーファン指定医薬品の承認確率に関する分析. 第 38 回日本臨床薬理学会学術総会. 2017.

安田卓, 小野俊介. 医療用医薬品の臨床試験における患者の脱落に関する研究. 第 38 回日本臨床薬理学会学術総会. 2017.

山本善彦, 栗原健, 小野俊介. 新規抗 HIV 薬のドラッグラグに対する厚生省通知 (医薬審第 1015 号) の影響. 第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2017.

金子礼奈, 佐野航大, 小野俊介. 承認の根拠となった検証的臨床試験に内在する異質性の探索的研究. 第 38 回日本臨床薬理学会学術総会. 2017.

鳥谷部一樹, 浅田隆太, 小野俊介. 日米におけるオーファン指定医薬品の承認確率に関する分析. 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会第 3 回若手フォーラム. 2017.

安田卓, 田之頭淳一, 小野俊介. 臨床試験における患者の脱落と試験デザインに関する研究. 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会第 3 回若手フォーラム. 2017.

宮田陽司, 小野俊介. 新薬の市販後副作用報告パターンの分析. 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会. 2016.

佐野航大, 小野俊介. 降圧剤の臨床試験における結果変動の背景要因. 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会. 2016.

佐野航大, 小野俊介. 降圧剤の臨床試験における血圧のベースライン変動の背景要因. 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会第 2 回若手フォーラム. 2016.

宮田陽司, 小野俊介. 新薬の副作用報告推移の日米比較. 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会第 2 回若手フォーラム. 2016.

宮田陽司, 小野俊介. 医薬品副作用報告データセット (JADER) を用いた市販後副作用報告数推移の分析. 第 36 回日本臨床薬理学会学術総会. 2015.

星川昂平, 小野俊介. 新薬承認審査の判断の背景の構造に関する探索的分析. 第 36 回日本臨床薬理学会学術総会. 2015.

原田和治, 小野俊介. ClinicalTrial.gov を活用した新薬の臨床開発経緯の可視化の試み. 第 36 回日本臨床薬理学会学術総会. 2015.

原田和治, 小野俊介. グローバル臨床開発における実施地域の選択に関する研究. 第36回日本臨床薬理学会学術総会. 2015.

星川昂平, 草間真紀子, 小野俊介. 医薬品のリスクベネフィット評価に対する多基準決定分析 (MCDA) の利用可能性の検討. 第35回日本臨床薬理学会学術総会. 2014.

⑲ 神川典子, 草間真紀子, 小野俊介. グローバル開発環境下での日本の小児適応取得のラグと関係する要因の分析. 第35回日本臨床薬理学会学術総会. 2014.

⑳ 延山尚幸, 草間真紀子, 小野俊介. 新薬の臨床開発経路とドラッグラグの関係の分析. 第35回日本臨床薬理学会学術総会. 2014.

㉑ 柳澤真央, 草間真紀子, 小野俊介. 新薬の臨床評価と薬価算定方式における加算メカニズムの分析. 第35回日本臨床薬理学会学術総会. 2014.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

〔その他〕

特記事項なし。

6. 研究組織

(1)研究分担者 (2017年度まで)

研究分担者氏名: 草間 真紀子

ローマ字氏名: KUSAMA Makiko

所属研究機関名: 東京大学

部局名: 大学院薬学系研究科 (薬学部)

職名: 講師

研究者番号 (8桁): 80313146

(2)研究協力者

なし。

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。