

木下裕絵¹⁾ 小野俊介¹⁾ 安田邦章²⁾ 児玉庸夫³⁾ 草間真紀子¹⁾ 杉山雄一¹⁾
1)東京大学大学院薬学系研究科 2)日本製薬工業協会医薬産業政策研究所 3)城西国際大学薬学部医療薬学科

目的

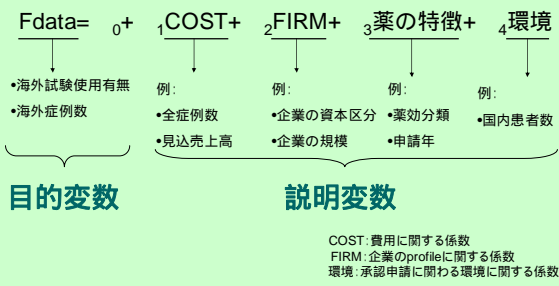
近年、日本の新医薬品の承認申請には欧米の臨床試験成績が多用いられている。

公表された承認審査資料に基づき、海外データ使用有無の多寡と関係している要因を分析し、企業・規制当局の海外データの使い方(戦略)や使い方の好みに関する特徴を考察する。

方法

2000年から2006年に承認された新医薬品(269品目)を対象として、申請データパッケージ中の海外臨床試験の数・種類を集計し、回帰分析を行った。

構築したモデル



結果の解釈

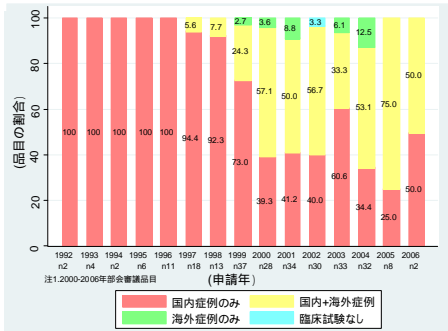
目的変数:	海外試験の使用有無 (logistic回帰、偏回帰係数はオッズ比)	目的変数:	海外症例数 (tobit回帰)
説明変数:	例: = 1.5の場合... 連続変数 説明変数が x 増加 海外データは1.5倍使われやすくなる	説明変数:	例: = 209.2の場合... 連続変数 説明変数が x 増加 海外症例数は209.2例増加する
説明変数:	例: = 11.6の場合... カテゴリ変数 参照カテゴリに比べ、海外データは11.6倍使われやすくなる	説明変数:	例: = 744.5の場合... カテゴリ変数 参照カテゴリに比べ、海外データは744.5例増える

結果

1) 2000年～2006年に承認された品目の特徴

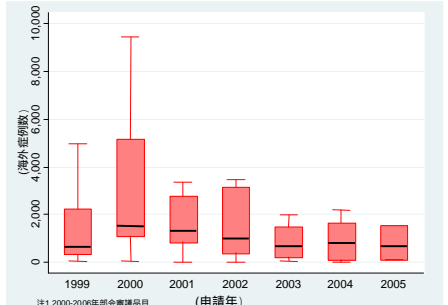
海外臨床データを利用した申請品目の割合は高まっている

図1. 海外臨床試験成績の利用状況(品目ベース)



1品目あたりの海外症例数は1600例(中央値)前後で推移している

図2. 申請1品目あたりの海外症例数の推移



2) 企業の海外データの使い方に関する解析

データパッケージに含まれる海外試験の有無に関する分析

Model	Model 1	Model 2	
Number of observations	237	237	
Adjusted R2	0.7159	0.7072	
P-value	<0.0001	<0.0001	
Explanatory variables			
	オッズ比	P ^a	オッズ比
<費用に関する変数>			
申請に用いられた症例数(log)	29.0**	34.9**	
国内予想患者数(log)	0.3**	0.3**	
売上見込高(log)	1.5*	1.4#	
<企業に関する変数>			
企業資本区分(参照カテゴリ:米国内企業)			
欧州企業	13.0*		
日本企業	0.7		
企業区分(参照カテゴリ:世界売上ランキング 上位1-5位)			
世界売上ランキング 上位6-10位	0.2		
世界売上ランキング 11位以下	0.5		
国内売上ランキング 上位1-5位	0.4		
国内売上ランキング 上位6-10位	0.1		
国内売上ランキング 11位以下	0.1*		
<薬の特徴に関する変数>			
米国承認有無(参照カテゴリ:米国承認なし)			
米国承認あり	11.6**	4.4	
NME(参照カテゴリ:NMEでない)			
NMEである	0.1**	0.1**	
Priority or standard(参照カテゴリ:priority)			
standard	0.1*	0.1*	
申請年(参照カテゴリ:~1998年)			
1999-2000年	37.8**	30.0**	
2001-2002年	9.2	7.6	
2003-2004年	5.1	3.6	
2005-2006年	0.3	0.3	
薬効分類(参照カテゴリ:神経・感覚器用薬)			
循環器用薬(心臓収縮薬除く)	9.8#	9.0#	
心臓収縮薬	6.2	11.1	
呼吸器用薬	0.5	1.5	
消化器用薬	2.0	3.7	
ホルモン剤(抗ホルモン剤除く)	9.5#	12.7#	
泌尿生殖器用薬	0.4	0.3	
ビタミン・血液体液用薬	0.1	0.2	
代謝性医薬品	1.6	1.6	
腫瘍用薬	33.5*	50.7**	
アレルギー用薬	2.8	2.4	
病原生物(株(HIV))	0.4	0.4	
麻薬	556.6**	905.3**	
<承認申請の環境に関する変数>			
同領域の海外データ申請回数	1.5**	1.6**	

- 症例数が多いほど海外データを使う(対数変換しない場合のオッズ比は1.002)例: 症例数が1例増える 海外データは1.002倍使われやすくなる 症例数が100例増える 海外データは(1.002)¹⁰⁰ = 1.22倍使われやすくなる
- 国内患者数、見込売上高の寄与は小さい
- 大規模なグローバル企業ほど海外データを多く使用する傾向にある
- NMEに比べNMEでない品目は約10倍海外データを使う
- Standardに比べpriorityは約10倍海外データを使う
- 1998年以前に申請された品目に比べ、99年以降に申請された品目の方が(約5-30倍)海外データを使う
- 薬効分類により海外データの使い方が異なる
- 海外データを使用した申請回数が1増えると海外データは約1.5倍増える

データパッケージに含まれる海外症例数に関する分析

Model	Model 1	Model 2	
Number of observations	263	263	
Adjusted R2	0.1384	0.1404	
P-value	<0.0001	<0.0001	
Explanatory variables			
	Coef.	P ^a	Coef.
<費用に関する変数>			
申請に用いられた症例数(log)	2263.5**	2324.3**	
国内予想患者数(log)	-403.8**	-333.7**	
売上見込高(log)	121.4	45.6	
<企業に関する変数>			
企業資本区分(参照カテゴリ:米国内企業)			
欧州企業である	744.5		
日本企業である	-395.1		
企業区分(参照カテゴリ:世界売上ランキング 上位1-5位)			
世界売上ランキング 上位6-10位	-1084.8		
世界売上ランキング 11位以下	-335.2		
国内売上ランキング 上位1-5位	-478.3		
国内売上ランキング 上位6-10位	-173.6		
国内売上ランキング 11位以下	-1201.1#		
<薬の特徴に関する変数>			
NMEか? (参照カテゴリ:NMEでない)			
NMEである	-782.0*	-873.8*	
Priority or standard(参照カテゴリ:priority)			
Standard	-559.3	-698.6	
申請年(参照カテゴリ:~1998年)			
1999-2000年	2019.4**	1934.3**	
2001-2002年	1089.4	1173.3	
2003-2004年	671.2	739.5	
2005-2006年	-795.4	-504.3	
薬効分類(参照カテゴリ:神経・感覚器用薬)			
循環器用薬(心臓収縮薬除く)	821.9	645.7	
心臓収縮薬	1221.3	1505.9	
呼吸器用薬	420.0	538.6	
消化器用薬	460.6	484.2	
ホルモン剤(抗ホルモン剤除く)	523.7	625.8	
泌尿生殖器用薬	-565.4	-514.4	
ビタミン・血液体液用薬	-1216.5	-531.2	
代謝性医薬品	780.8	961.0	
腫瘍用薬	1505.0*	1884.1**	
アレルギー用薬	-333.7	-425.7	
病原生物(株(HIV))	-851.7	-433.0	
HIV薬	-3578.4#	-3150.6#	
麻薬	2222.3#	1697.3	
<承認申請の環境に関する変数>			
同領域の海外データ申請回数	209.2**	178.8**	
Cons.	-16292.6**	-14127.1**	

- 症例数が多いほど海外データを使う(対数変換しない場合の偏回帰係数は1.026)
- 見込売上高の寄与は小さい
- 大規模なグローバル企業ほど海外データを多く使用する傾向にある
- NMEに比べNMEでない品目は約800例多く海外データを使う
- 1998年以前に申請された品目に比べ、99年以降に申請された品目の方が(約2000例)海外データを使う
- 薬効分類により海外データの使い方が異なる
- 海外データを使用した申請回数が1増えると海外データは約200例増える

モデル構築の段階で有意にならなかった変数

- 個別企業のストラテジー
- 国内医薬品部門の売上高
- 二重盲検試験の有無
- 先行品の有無

考察

1. 申請資料における海外データの使い方は、薬効分類等の薬の特徴により異なる。
2. 外資企業と内資企業では開発のストラテジーが異なる。国内臨床試験基盤の整備が企業に与える影響は一樣ではない。