

目的

日本における医薬品の承認が欧米に比べて遅いことは、ドラッグラグと呼ばれ、社会問題化して久しい。本研究においては、日本におけるドラッグラグと企業の国内開発戦略との関係について推計手法を用いて予測する。

方法

本研究におけるドラッグラグは日本と欧米のうち先行した申請時期の差(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またはEU (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。

申請ラグに及ぼす企業側の要因を推計するにあたり、以下の企業行動のモデルを考えた。

>企業行動モデル: 個々の開発品目において企業利益を最大化する
(ある時点での開発品目の価値) = (成功確率) X {(将来の売上) - (将来の開発・営業費用)}

欧米での開発が先行するほど、開発の成功・失敗が確実にわかるため、DLが大きいほど、成功確率大
開発の着手が早いほど特許保護期間も長く、売り上げは大。DLが小さいほど、売上大
営業費用は一定であると仮定。ブリッジング戦略や、国際共同治験参加など、開発戦略によって開発費用は下げる事が可能
DL = ドラッグラグ

モデルの仮定:

- 個々の品目に対し、上式が成り立ち、品目間の相互作用はない
- 日本における開発は欧米と独立しており、日本における上式の最適化と日本以外の地域における利益との相互作用はない

モデル1: 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(GCP/ICH E5導入前後)を説明変数とする回帰分析モデルを作成した。

モデル2: アライアンスの有無(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、回帰分析モデルを作成した。

>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) 例: (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
- ブリッジング戦略
- 薬効分類
- 競合品の有無
- メディカルニーズ
- 新GCP, ICH E5 施行の影響

>モデル2 (logistic回帰)

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

目的変数

説明変数

結果

>モデル1: $\text{fileDL} = \beta_0 + \beta_1 \text{企業特性} + \beta_2 \text{開発特性} + \beta_3 \text{薬剤特性} + \beta_4 \text{市場性} + \beta_5 \text{政策時間特性}$
N=115, R-square = 0.2454, adj R-square = 0.1311

Variable	Coefficient	Std. Err.	
資本区分			
内資 [#]	0.00		考察1
外資	39.74***	15.06	
ライセンス戦略			
国内外同企業による申請 [#]	0.00		モデル2へ
共同開発	-12.35	19.48	
海外申請とは別企業が国内申請	54.13***	16.30	
ブリッジング戦略			
なし [#]	0.00		考察2
あり	-26.14**	10.76	
日本人被験者数 (log人)			
なし [#]	0.64	4.69	考察3
あり			
薬効分類			
その他	-4.27	18.94	考察4
消化管・代謝	3.04	23.62	
循環器	16.27	22.07	
感染症	-19.71	21.13	
がん	-2.20	21.96	
神経	21.04	19.53	
呼吸器 [#]	0.00		
メディカルニーズ			
通常 [#]	0.00		考察3
希少以外優先	-4.14	17.63	
希少疾病	-11.99	19.77	
予想売上高 (log千円/日)			
2001年以前申請 [#]	0.00		考察5
2002年以降申請	-6.07	9.65	
constant	44.09	47.57	

[#] baseline
** p < .05, *** p < .01

>モデル2: $\text{Alliance} = \beta_6 \text{企業特性} + \beta_7 \text{開発特性} + \beta_8 \text{薬剤特性} + \beta_9 \text{市場性}$

N=113, LR chi2(8) = 21.64, Prob > chi2 = 0.0056, Pseudo R2 = 0.2051

Variables	Odds ratio	Std. Err.		
患者数 (log千人)				
per unit	0.69*	0.16	考察6	
メディカルニーズ				
通常 [#]	1.00			
希少以外優先	0.25	0.32		
希少疾病	2.48	3.09		
競合品の有無				
なし [#]	1.00			
あり	2.33	1.72		
日本人被験者数 (log人)				
per unit	1.48	0.53		
予想売上高 (log千円/日)				
per unit	1.16	0.21		
売上上位領域				
その他 [#]	1.00			
上位3位以内	3.42*	2.30		
日本における関連企業の有無				
なし [#]	1.00			
あり	0.05***	0.05		

[#] baseline
* p < .1, *** p < .01

考察

- 外資企業は、内資企業と比較して申請ラグが長い。
- ブリッジング戦略をとった品目では、申請ラグが短い。企業行動モデルに照らしあわせると、企業活動におけるゴールは「利益の最大化」と考えられ、より早く、より多くの品目を、より少ない開発費用で上市させることを企業は最適とする。少ない開発費用とは、実際に実施する臨床試験規模を小さく、期間を短くすること、開発に失敗するリスクを最小にすることにより可能となる。ブリッジング戦略は、外国で承認取得した(成功確率が高い)ものを対象に、少ない日本人症例数で国内申請資料とすることができ、結果、申請ラグも短縮できることから、企業側から見れば、魅力的な開発戦略であるといえる。
- 臨床試験における日本人被験者数は、日本の臨床試験費用及び臨床試験期間の代替変数として用いたが、これは、申請ラグに影響を与えなかった。日本人被験者数は開発戦略のほか、疾患領域によるところが大きく、市場性の大きさ(予想売上高)による開発促進要因と、臨床試験規模の大きさによる開発遅延要因が打ち消しあっている可能性も推察された。
- 特定の薬効分類や、メディカルニーズの代替変数として用いた「希少疾病用医薬品・優先審査指定の有無」は申請ラグに影響を与えなかった。
- 大きな政策の転換点といえる新GCP(1997年)、ICH E5(1998年)施行の影響の有無は、申請に影響が出ると仮定した2002年以外にも、時期を前後にずらして評価したが、申請ラグに影響を与えなかった。
- ライセンス戦略は申請ラグに最も大きな影響を与えることが明らかとなった。ライセンス戦略をとりにくい品目は、患者数が多く、競合品がないものであることが示唆された。海外申請企業が国内に関連企業を持たない場合にはライセンス戦略をとらず、またその導出先は、その疾患領域を得意とする企業であることが示唆された。