

日本における最適な医薬品開発のための  
臨床開発戦略と医薬品開発ラグに関する研究

上 野 崇 宏

2014 年



# 目次

序論 .....	1
第一章 分析方法 .....	9
第一節 日本の承認医薬品の特定と関連するデータの収集 .....	9
第二節 開発ラグ .....	11
第三節 臨床開発戦略の分類 .....	11
第四節 臨床データパッケージに含まれる日本人症例の割合 .....	15
第五節 データ分析 .....	15
第二章 結果 .....	16
第一節 分析対象医薬品 .....	16
第二節 医薬品の臨床開発戦略と開発ラグの関係 .....	21
第三節 医薬品の対象疾患領域と開発ラグおよび臨床開発戦略の関係 .....	23
第四節 日本での第Ⅱ相試験開始時期と開発ラグの関係 .....	27
第五節 医薬品のオリジンおよび医薬品市販承認取得者と 開発ラグの関係 .....	29
第六節 医薬品の臨床開発戦略と日本人症例割合の関係 .....	31
第七節 米国未開発の品目の特徴 .....	33
第三章 考察 .....	35
第一節 医薬品の臨床開発戦略による開発ラグへの影響 .....	35
第二節 医薬品の対象疾患領域による開発ラグへの影響 .....	36
第三節 日本での第Ⅱ相試験開始時期による開発ラグへの影響 .....	37

第四節 医薬品のオリジンおよび医薬品市販承認取得者による 開発ラグへの影響 .....	38
第五節 医薬品の臨床開発戦略による日本人症例割合への影響 .....	40
第六節 本研究の制限 .....	41
総括 .....	42
謝辞 .....	45
略語一覧 .....	46
引用文献 .....	47
主論文の基礎となる公表論文 .....	53

## 序 論

新薬開発には基礎研究（医薬品のシーズの発見と最適化、物性検討、製剤検討、および製造法検討）、動物を対象とした非臨床試験からヒトを対象とした臨床試験、規制当局による承認審査を経て上市という経過を経るために、合計で9～19年という非常に長い期間を要し、研究開発費に関しても数百億円という莫大な費用がかかる。<sup>1</sup>そのような研究開発費・期間をかけたとしても候補化合物が承認され医薬品として上市される確率は2～3万分の1であり<sup>2</sup>、医薬品開発は非常にリスクの高い産業であると言える。（Figure 1-1）

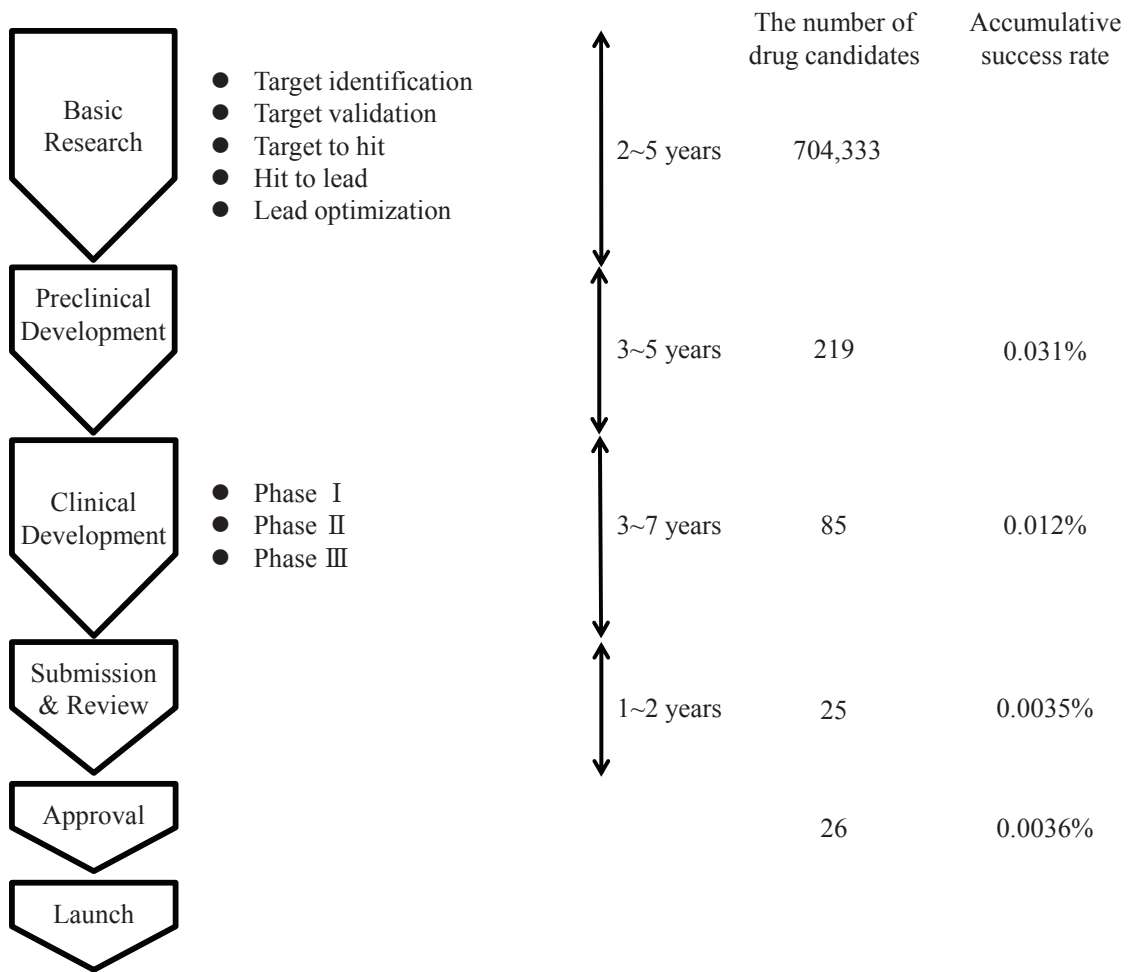


Figure 1-1 Flowchart about drug development

医薬品開発は日米欧を問わず研究開発費の高騰や開発成功率の低下など様々な問題を抱えている。<sup>3-5</sup> 特に日本では、製薬企業が日本での臨床試験よりも海外での臨床試験を推進したことによる治験の空洞化、海外の臨床試験と比較して高額な実施費用などの問題が挙げられる。<sup>6</sup>

新薬開発には様々な障害が立ち塞がっているが、医療水準の向上には新薬開発が必要不可欠である。承認新薬数の増加は治療に対する薬剤貢献度の向上を通じて治療満足度の向上に影響を及ぼしており<sup>7</sup>、一日も早い新薬の承認・上市が求められている。医薬品を上市するためには、製薬企業は上市する国・地域ごとに規制当局への申請を行い、審査の後、承認を得る必要がある。そのため、国・地域により医薬品の承認時期には違いが生じる。各国・地域での承認時期の違いから海外と比較して日本での医薬品の承認・上市が遅れている状態をドラッグラグと言う。<sup>8</sup> ドラッグラグが発生することにより、日本の患者は最新の医療・薬物治療を受けることができないという弊害が生まれるため、ドラッグラグは大きな問題であると言える。

ドラッグラグは日本の規制当局である医薬品医療機器総合機構（PMDA: Pharmaceuticals and medical devices agency）に新薬承認申請がなされてからの審査の遅れ（審査ラグ、LDR: Lag in drug review）と、海外との臨床開発の開始時期および開発期間の違いによる遅れ、すなわち開発ラグ（LDD: Lag in drug development）に分類される（Figure 1-2）。

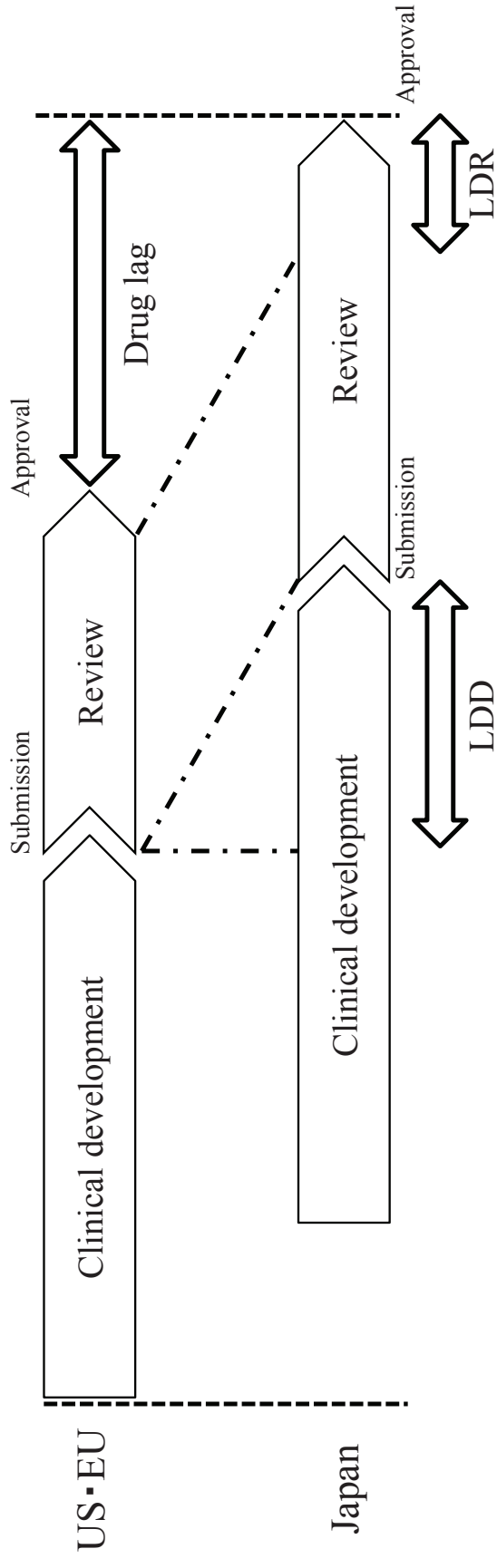


Figure 1-2 Framework of drug lag  
 US, United States; EU, European Union; LDD, Lag in drug development; LDR, Lag in drug review.



ドラッグラグの問題を解消するために、日本ではこれまでに PMDA の審査員の増員、臨床研究中核病院の整備、世界同時開発への日本の参加の促進を目的とした種々のガイドラインの作成など様々な方策が実施された (Figure 1-3)。<sup>6)</sup>  
<sup>9-19)</sup> これらの方策により、近年ドラッグラグは徐々に解消されつつある。特に、審査ラグは 2006 年度の 1.2 年から 2010 年度の 0.1 年と劇的に減少している。<sup>14)</sup> 一方、開発ラグは 2006 年度の 1.2 年と比較して 2010 年度時点で 1.0 年であり、減少の傾向は認められていない (Figure 1-4)。<sup>14)</sup> 従って、現在解決しなければならない問題は”どのようにして開発ラグを短縮するか”という点である。この点に関しては、欧米と日本との臨床開発の進捗状況を同調させ本質的なラグの解消を目指し、2007 年に「国際共同治験に関する基本的考え方」という国際共同治験 (GCT: Global clinical trial) の実施に関するガイドライン<sup>11)</sup> が公表された。

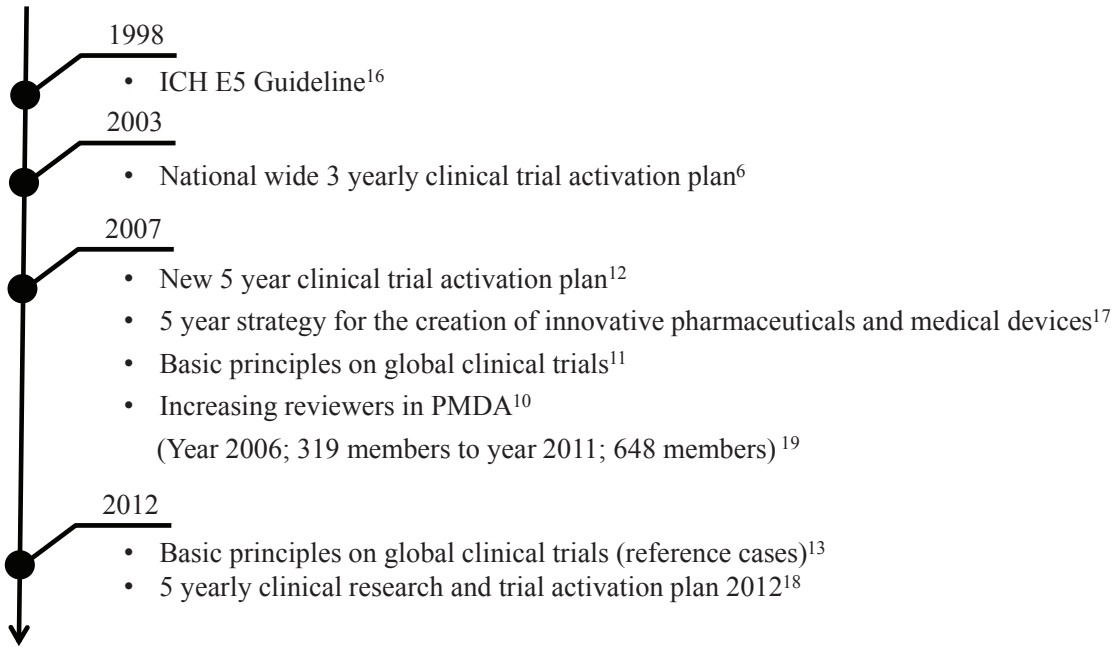


Figure 1-3 Government policies for reducing drug lag

ICH, International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use; PMDA, Pharmaceuticals and medical devices agency.

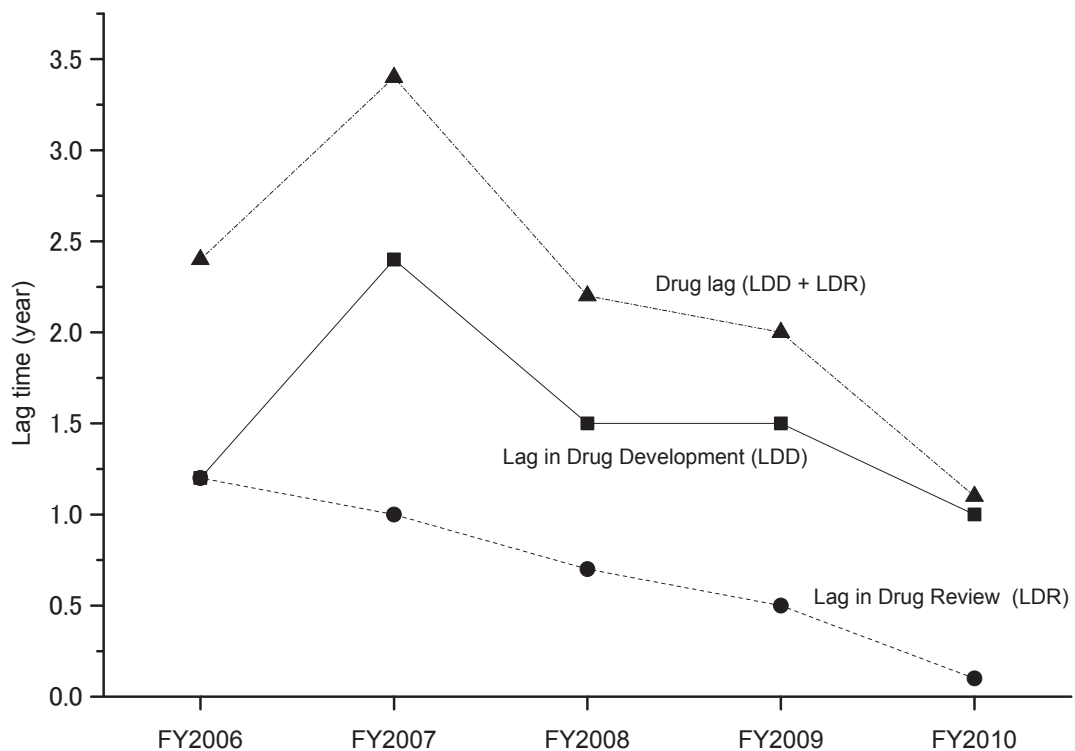


Figure 1-4 Drug lag in Japan from FY2006 to FY2010

FY, Fiscal year.

これまでに開発ラグに関する研究はいくつか報告されており、申請者の特徴、疾患領域などの要因と関連があると考えられている。<sup>20</sup>しかし、医薬品の臨床開発期間は日本での承認申請前に実施される国内試験、海外試験などの様々な臨床試験により変化し、開発ラグに影響を与えると考えられるにもかかわらず、実施された臨床試験の影響に関して詳細な調査は行われていない。また、GCTの実施により日本での臨床開発の期間が短縮することはすでに報告されているが<sup>21</sup>、開発ラグの解消にどの程度寄与するかは明らかにされていない。

本研究では、日本での新薬承認申請のための最適な開発戦略を明らかにすることを目的とし、2007年度から2012年度までに日本で承認された新有効成分含有医薬品を対象として臨床開発戦略（CDSs: Clinical development strategies）と開

発ラグの関係を調査した。さらに、申請された医薬品の対象疾患領域、日本での第Ⅱ相臨床試験の開始時期、医薬品のオリジン（Originator: 自社品あるいは導入品）および申請者の特徴と開発ラグの関係を調査した。得られた結果から、開発ラグに影響を与える要因を検討することで開発ラグを解消する方策について考察を行った。

## 第一章 分析方法

### 第一節 日本の承認医薬品の特定と関連するデータの収集

対象医薬品は PMDA の医療用医薬品の承認審査情報に関するデータベース (<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>) を利用し、2007 年度から 2012 年度まで (2007 年 4 月～2013 年 3 月) に新有効成分含有医薬品として日本で承認された医薬品とした。

対象医薬品に関する情報は PMDA (<http://www.pmda.go.jp/>)、米国食品医薬品局 (FDA: Food and drug administration) (<http://www.fda.gov/>)、Federal Register (<https://www.federalregister.gov/>)、世界保健機関 (WHO: World health organization) 解剖治療化学 (ATC: Anatomical therapeutic chemical) /規定一日用量 (DDD: defined daily dose) index ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)) および製薬企業のウェブサイトから 2013 年 7 月 23 日から 2013 年 8 月 2 日までに収集した。収集したデータは、一般名、販売名、日本と米国での申請日・承認日、医薬品市販承認取得者 (MAH: Marketing authorization holder) の種類 (日本企業もしくは海外企業)、対象疾患領域 (WHO の ATC 分類に基づいて分類)、日本と米国での医薬品開発の状況、および各臨床試験の被験者数とした。WHO による ATC 分類の詳細は下記のとおりである。

- A: 消化管および代謝作用
- B: 血液および造血器官
- C: 循環器系

- D: 皮膚科用薬
- G: 泌尿生殖器系および性ホルモン
- H: 全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く
- J: 全身用抗感染薬
- L: 抗悪性腫瘍薬および免疫調整薬
- M: 筋骨格系
- N: 神経系
- P: 抗寄生虫薬、殺虫剤および防虫剤
- R: 呼吸器系
- S: 感覚器
- V: その他

上記のデータソースで申請日・承認日が不明な場合は、公表論文<sup>22-25</sup>から引用した。申請日は新薬承認申請が規制当局（PMDA または FDA）により受け付けられた日と定義した。医薬品のオリジン（Originator: 自社品あるいは導入品）と日本と米国の医薬品開発の状況については、テクノミック社（東京、日本）が提供している商用データベース「明日の新薬」（<https://technomics-info.com/>）を利用して収集した。MAHにより発見、臨床開発された医薬品を「自社品」として分類し、その他の医薬品を「導入品」として分類を行った。対象疾患に対する臨床開発開始の指標として米国での臨床開発状況（開発中、中止・中断または未開発）と日本での第Ⅱ相試験が開始された時期に関する情報を収集した。

対象医薬品の数は、審査報告書に基づいて集計を行った。1つの審査報告書中に2種類以上の剤形が含まれている場合は1剤として集計した。複数の剤形のために複数の申請日が審査報告書中に記載されている場合は、最も早い日付を

分析に利用した。

## 第二節 開発ラグ

開発ラグは日米での新薬承認申請の時期の差と定義し、対象医薬品の FDA (米国) への申請日を PMDA (日本) への申請日から減じた日数とした。従って、日本での申請日の方が早い場合、開発ラグは負の値をとる。米国で承認されていない医薬品は開発ラグを 0 日として集計した。米国で承認されていない医薬品の中で、米国で臨床開発されていない品目は分析から除外した。これらの品目は、将来米国で承認される可能性が低いと考えられるため、分析に含めることにより開発ラグを低く見積もると考えられたためである。

## 第三節 臨床開発戦略の分類

CDSs は Key clinical trial 分類に基づいて行った (Table 2-1)。Key clinical trial は、臨床データパッケージから審査において特に重視された臨床試験を抽出するため、PMDA の審査報告書内で評価資料として承認審査に利用されている有効性の評価を目的とした臨床試験、と定義される。審査報告書内で参考資料とされている臨床試験は Key clinical trial と見なさなかった。また、医薬品の適用が小児および成人を対象とする品目の場合は、小児のみを組み入れた臨床試験を Key clinical trial から除外した。

Key clinical trial を、さらに探索的試験 (Exploratory trial) と検証的試験

(Confirmatory trial) に分類した。検証的試験は対照群をもつ無作為化された第Ⅲ相試験と定義し、シングルアーム試験などのその他の試験は探索的試験として分類した。検証的試験の CDSs の分類においては、より症例数の多い試験もしくは日本人症例が組み入れられた試験を優先した。CDSs の分類は著者と共同研究者である PMDA の研究員、三名 (T.U.、Y.A.および A.T.) により独立して集計され、異なる箇所は総意により調整した。

上記の基準に基づいて、集計医薬品の開発戦略を 20 種類の Style に分類した (Table 2-1)。さらに、これらの Style を 6 種類の CDSs に統合した。すなわち、”Local trial”、”Local and foreign trials”、”Bridging study”、”Global clinical trial” および”No efficacy/safety trial”である。Key clinical trial として Bridging study と GCT のいずれも含まれていた 3 つの審査報告書 (Insulin glulisine、fesoterodine fumarate および tofacitinib citrate) については、審査時に重視された日本人患者のデータが主に Bridging study に由来していたことから、CDS を”Bridging study”に分類した。各医薬品は 6 種類の CDSs のいずれかに分類され、2 種類以上の CDSs に重複して分類された品目はなかった。

本文中では、個々の臨床試験ではなく CDS を示す場合、ダブルクォーテーション (“) で囲うことにより表記した。(例えば、CDS としての”Global clinical trial”と表記するのに対して、個々の臨床試験は Global clinical trial と表記することで区別する。)



Table 2-1 Classification of clinical development strategy for new drug approval submission in Japan

Style	Clinical development strategy	Key clinical trial					
		Local trial			Global clinical trial		
		Exploratory	Confirmatory	Exploratory	Confirmatory	Exploratory	Confirmatory
1	"Local trial"	○	○	-	×	×	×
2		×	○	-	×	×	×
3		○	×	×	×	×	×
4	"Local and foreign trials"	○	○	-	○	×	×
5		×	○	-	○	×	×
6		○	×	-	○	×	×
7		○	×	○	×	×	×
8		○	○	-	○	×	×
9	"Bridging study"	×	○	-	○	-	-
10		○	×	-	○	-	-
11		×	×	-	○	○	×
12	"Global clinical trial"	○	○	-	×	-	○
13		○	×	-	-	-	○
14		○	×	-	○	○	×
15		×	×	-	○	-	○
16		×	×	-	×	-	○
17		×	×	○	×	○	×
18		×	×	-	○	×	×
19	"Foreign trial"	×	×	○	×	×	×
20		×	×	×	×	×	×
	"No efficacy/safety trial"	×	×	×	×	×	×

Table 2-1 (Continued)

CDS, Clinical development strategy; PMDA, Pharmaceuticals and medical devices agency.

A “Key clinical trial” was defined as an important clinical trial for efficacy evaluation in making an approval decision among “major sources for evaluation” as described in the PMDA review reports. The “Key clinical trial” was also classified into exploratory trial and confirmatory trial categories. The confirmatory trial was defined as a phase III trial that had a control arm with randomization, and the other trials such as single-arm studies were classified as exploratory trials. A trial that was designed as confirmatory, had larger sample size, or included Japanese patients was given higher priority for the classification of CDSs.

○: A clinical trial defined as a “Key clinical trial” was included in the clinical data package.

×: No clinical trial was included as the “major source for evaluation” in the review report.

-: Clinical trial data were either included or not included in the clinical data package of a new drug approval.

#### 第四節 臨床データパッケージに含まれる日本人症例の割合

承認申請における全症例数に占める日本在住の日本人症例数の割合を調査するために、臨床データパッケージに含まれる有効性および安全性に関する試験の日本人症例数と全症例数を審査報告書および申請資料概要（CTDs: Common technical documents）を利用して集計した。症例数は各臨床試験の投与症例数とした。投与症例数が明らかでない 5 品目については組み入れ症例数を症例数とした。投与症例数および組み入れ症例数が明らかでない 2 品目は分析から除外した。

#### 第五節 データ分析

各項目の開発ラグと全症例数に占める日本人症例数の割合を調査するため、中央値といくつかのパーセンタイル値（10th、25th、75th および 90th パーセンタイル値）を算出した。統計学的検定にはウィルコクソンの符号順位検定とウィルコクソンの順位和検定を使用し、 $P < 0.05$  を統計学的有意と見なした。データ分析にはデータ解析・統計解析ソフトウェア TIBCO Spotfire S+ 8.1J（TIBCO Spotfire、Somerville、MA、USA）を使用した。

## 第二章 結果

### 第一節 分析対象医薬品

2007年度から2012年度までに日本で218品目の新有効成分含有医薬品(NME: New molecular entity) が承認された。これら218品目の内、FDAへの申請日が明らかでなかった10品目、バイオ後続品4品目(申請区分は新有効成分含有医薬品として承認されていた) および日本でのみ承認されており米国では開発されていなかった21品目(\*)の計35品目は分析から除外した。従って、日米で承認されている、または、米国で開発中の183品目を分析対象として集計を行った(Figure 3-1)。

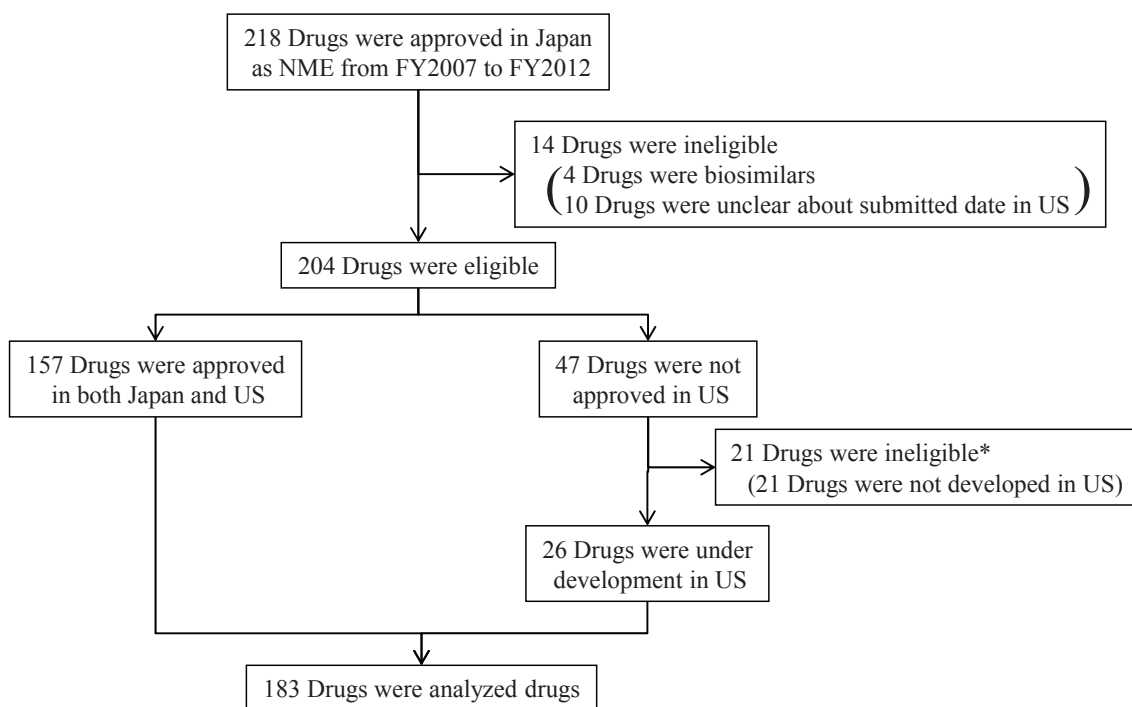


Figure 3-1 Selection of analyzed drugs

NME, New molecular entity.

\*Drugs which are not approved and developed in the United States.

分析対象 183 品目の特徴を Table 3-1 にまとめた。CDS が”Local trial”の品目が 69 品目、”Local and foreign trials”が 59 品目、”Bridging study”が 19 品目、”Global clinical trial”が 18 品目、”Foreign trial”が 13 品目、”No efficacy/safety trial”が 5 品目であった。183 品目の内、19% (n = 34) が米国と比較し日本で先に承認されていた。主な疾患領域は L (抗悪性腫瘍薬および免疫調整薬: 21%)、N (神経系: 16%)、A (消化管および代謝作用: 15%) および J (全身用抗感染薬: 13%) であった。日本では集計期間の間、年間 21 品目から 37 品目の新有効成分含有医薬品が承認されており、承認年度による承認品目数の大きな違いは認められなかった。医薬品のオリジンと MAH の分類について検討したところ、39% (n = 72) が日本企業により開発されていたが、全品目の 12% (n = 23) のみが自社品 (日本オリジン) であった。

Table 3-1 Summary of analyzed drugs

	Number of drugs (n = 183; %)
Clinical development strategy for NDA submission in Japan	
Local trial	69 (38%)
Local and foreign trials	59 (32%)
Bridging study	19 (10%)
Global clinical trial	18 (10%)
Foreign trial	13 (7%)
No efficacy/safety trial	5 (3%)
Time of approval	
First in Japan	34 (19%)
First in the United States	149 (81%)
Year of approval in Japan	
FY 2007	32 (17%)
FY 2008	27 (15%)
FY 2009	21 (11%)
FY 2010	33 (18%)
FY 2011	37 (20%)
FY 2012	33 (18%)
Therapeutic area (ATC classification)	
A (Alimentary tract and metabolism)	27 (15%)
B (Blood and blood-forming organs)	13 (7%)
C (Cardiovascular system)	8 (4%)
D (Dermatologicals)	2 (1%)
G (Genitourinary system and sex hormones)	6 (3%)
H (Systemic hormonal preparations)	5 (3%)
J (Antiinfectives for systemic use)	23 (13%)
L (Antineoplastic and immunomodulating agents)	38 (21%)
M (Musculoskeletal system)	3 (2%)
N (Nervous system)	30 (16%)
P (Antiparasitic products, insecticides and repellents)	1 (1%)
R (Respiratory system)	8 (4%)
S (Sensory organs)	9 (5%)
V (Various)	10 (5%)
Characteristics of originator and marketing authorization holder	
Japanese enterprise	72 (39%)
Self-developed by Japanese enterprise	23 (12%)
Licensed-in for development by Japanese enterprise	49 (27%)
Non-Japanese enterprise	111 (61%)
Self-developed by non-Japanese enterprise	82 (45%)
Licensed-in for development by non-Japanese enterprise	29 (16%)

ATC, Anatomical Therapeutic Chemical classification; FY, Fiscal year; NDA, New drug approval.

承認年度別の CDSs の推移を Figure 3-1 に示した。2009 年度以降、“Global clinical trial”の数が 1 件（2009 年度）から 8 件（2012 年度）まで増加しており、2012 年度には全体の 24%（33 品目中 8 品目）を占めていた。

承認年度別の開発ラグは 2007 年度以降 789 日（2007 年度, 中央値）から 1470 日（2009 年度, 中央値）の間を推移しており短縮傾向は認められなかった (Figure 3-2)。

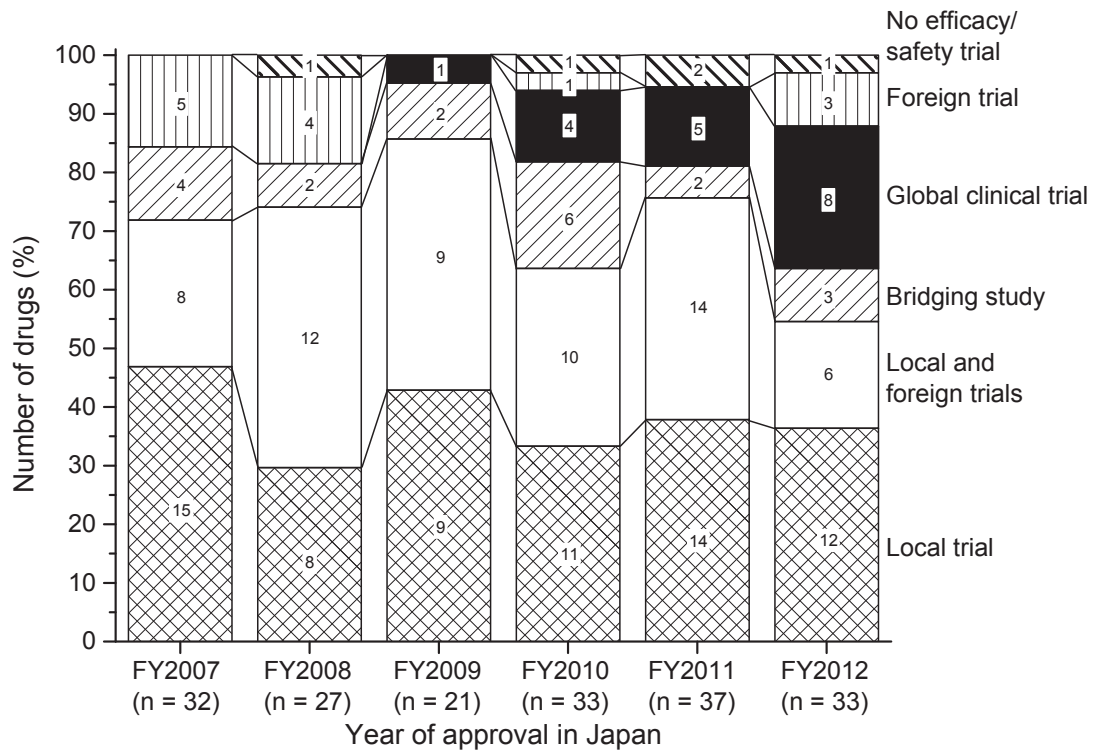


Figure 3-1 Transition of clinical development strategy from FY2007 to FY2012  
FY, Fiscal year.

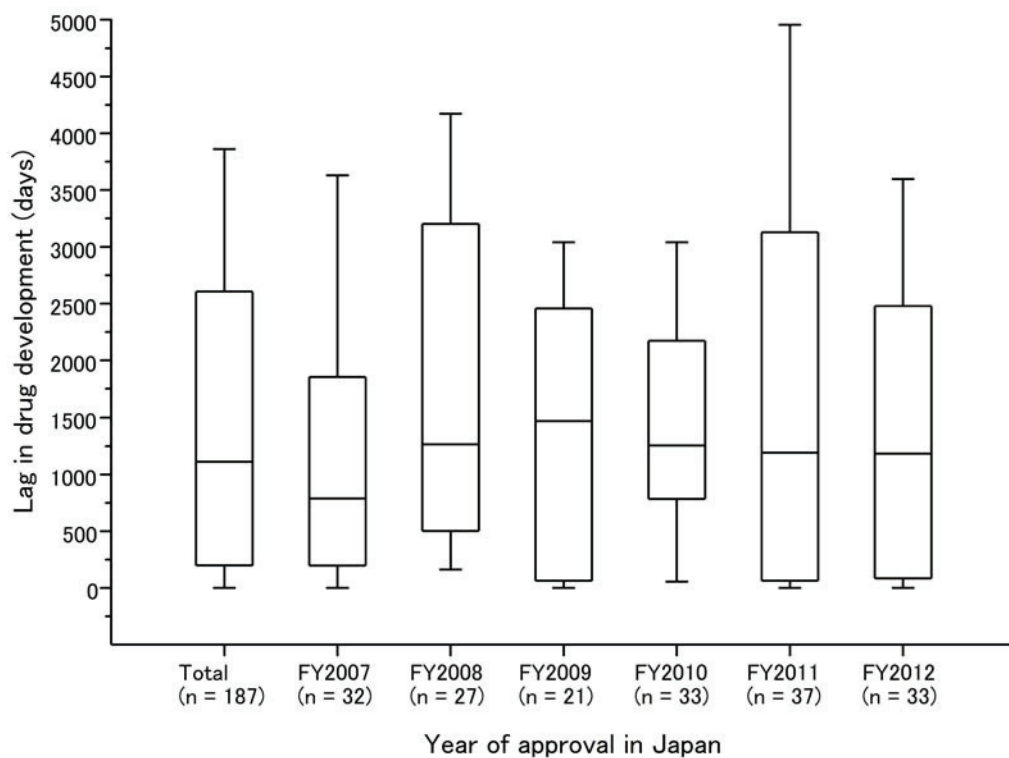


Figure 3-2 Lag in drug development by analyzed drugs

The lag in drug development (LDD) is shown for each fiscal year (FY) of approval in Japan. In this box plot, the top, the middle, and the bottom represent the 75th percentile, the median and the 25th percentile, respectively. Error bars represent the 90th and the 10th percentiles.



## 第二節 医薬品の臨床開発戦略と開発ラグの関係

CDSsの違いによる日米間の開発ラグを Figure 3-3 に示した。全品目 (n = 183) の開発ラグの中央値は 1111 日であった。"Global clinical trial" (中央値: 90 日) および "Foreign trial" (中央値: 560 日) は全品目の開発ラグ (中央値: 1111 日) と比較して有意に短く ( $P < 0.05$ )、"Local trial" (中央値: 1870 日) は有意に長かった ( $P < 0.01$ )。"No efficacy/safety trial" の開発ラグも統計学的に有意ではないが長い傾向が認められた。"No efficacy/safety trial" の品目は特殊な医薬品開発計画により承認されている品目を含んでおり、例えば「放射性物質による体内汚染の軽減」や「マラリアの治療および予防」を適応とする国内臨床試験の実施が困難な品目が含まれていた。

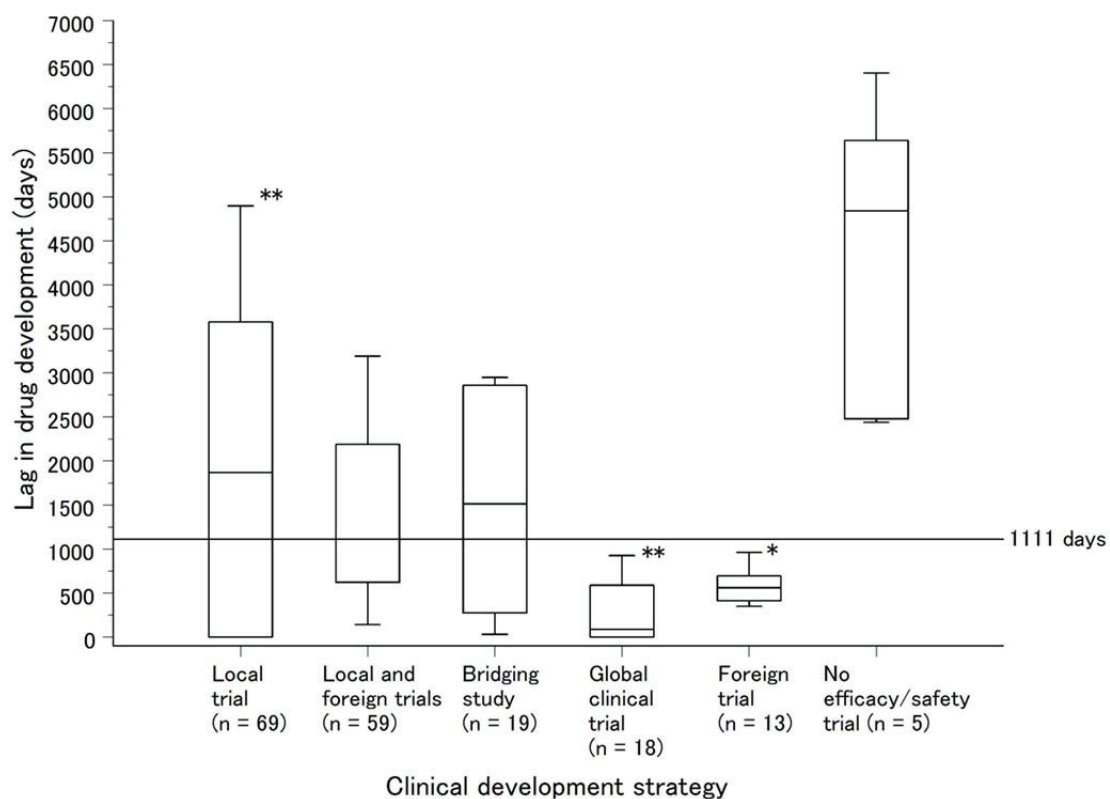


Figure 3-3 Lag in drug development for different clinical development strategies used for submission of NDAs in Japan.

The lag in drug development (LDD) is shown for each indicated clinical development strategy. In this box plot, the top, the middle, and the bottom represent the 75th percentile, the median and the 25th percentile, respectively. Error bars represent the 90th and the 10th percentiles. For analysis, each category was compared with the median LDD value (1111 days) by using the Wilcoxon signed-rank test. \*P < 0.05, \*\*P < 0.01.

### 第三節 医薬品の対象疾患領域と開発ラグおよび臨床開発戦略の関係

医薬品の対象疾患領域と開発ラグの関係を Figure 3-4 に示した。疾患領域の分類は WHO による ATC 分類に従って行った。開発ラグは医薬品の対象疾患領域により異なっていた。全品目の開発ラグ（1111 日）と比較すると、L（抗悪性腫瘍薬および免疫調整薬）は中央値 778 日（ $n = 38$ ）と有意に短く（ $P < 0.05$ ）、N（神経系）は中央値 2725 日（ $n = 30$ ）と有意に長かった（ $P < 0.01$ ）。C（循環器系）、J（全身用抗感染薬）および R（呼吸器系）では開発ラグの中央値が短い傾向が認められた。

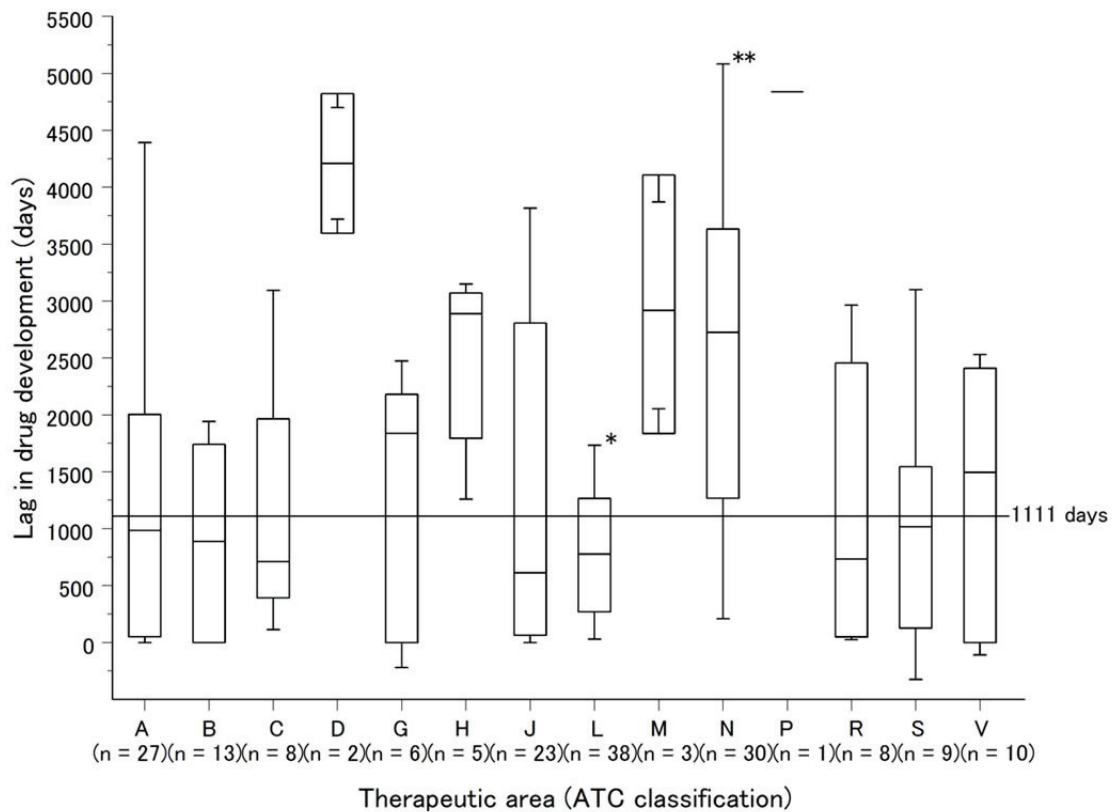


Figure 3-4 Lag in drug development in each therapeutic area

Lags in drug development (LDDs), categorized according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification, are shown for the following therapeutic areas: (A) alimentary tract and metabolism (n = 27), (B) blood and blood-forming organs (n = 13), (C) cardiovascular system (n = 8), (D) dermatologicals (n = 2), (G) genitourinary system and sex hormones (n = 6), (H) systemic hormonal preparations (n = 5), (J) anti-infectives for systemic use (n = 23), (L) antineoplastic and immunomodulating agents (n = 38), (M) musculoskeletal system (n = 3), (N) nervous system (n = 30), (P) antiparasitic products, insecticides and repellents (n = 1), (R) respiratory system (n = 8), (S) sensory organs (n = 9) and (V) various (n = 10). In this box plot, the top, the middle, and the bottom represent the 75th percentile, the median, and the 25th percentile, respectively. Error bars represent the 90th and the 10th percentiles. For analysis, each category was compared with the median LDD value (1111 days) by using the Wilcoxon signed-rank test. \*P < 0.05, \*\*P < 0.01.

疾患領域に基づく CDSs の分布 (Table 3-2) に関しては、”Global clinical trial” の品目の割合が B (血液および造血器官、13 品目中 3 品目)、L (抗悪性腫瘍薬および免疫調整薬、38 品目中 8 品目)、R (呼吸器系、8 品目中 2 品目) に高い傾向が認められた。L の 38 品目中抗悪性腫瘍薬は 28 品目であった。開発ラグが C (循環器系) で比較的短く、N (神経系) で長いにも関わらず、”Global clinical trial” と ”Foreign trial” のどちらも C (循環器系) と N (神経系) の品目では認められなかった。

Table 3-2 Each therapeutic area in clinical development strategy

	Clinical development strategy							Total
	Local trial	Local and foreign trials	Bridging study	Global clinical trial	Foreign trial	No efficacy/safety trial	Total	
Number of drugs								
Therapeutic area (ATC classification)								
A (Alimentary tract and metabolism)	16	4	2	2	3	0	27	
B (Blood and blood-forming organs)	6	4	0	3	0	0	13	
C (Cardiovascular system)	4	4	0	0	0	0	8	
D (Dermatologicals)	2	0	0	0	0	0	2	
G (Genitourinary system and sex hormones)	3	0	3	0	0	0	6	
H (Systemic hormonal preparations)	1	2	2	0	0	0	5	
J (Anti-infectives for systemic use)	3	9	0	2	7	2	23	
L (Antineoplastic and immunomodulating agents)	5	20	4	8	1	0	38	
M (Musculoskeletal system)	2	0	1	0	0	0	3	
N (Nervous system)	18	7	5	0	0	0	30	
P (Antiparasitic products, insecticides and repellents)	0	0	0	0	0	1	1	
R (Respiratory system)	2	3	0	2	1	0	8	
S (Sensory organs)	4	3	1	1	0	0	9	
V (Various)	3	3	1	0	1	2	10	
Total							183	

ATC, Anatomical Therapeutic Chemical classification; NDA, New drug approval.

#### 第四節 日本での第Ⅱ相試験開始時期と開発ラグの関係

開発ラグに影響を与える要因として、日本での第Ⅱ相臨床試験の開始時期を検討した (Figure 3-5)。CDS の種類に関わらず、日本での第Ⅱ相臨床試験の開始時期が米国への申請より前の場合は、後の場合と比較して、開発ラグの中央値は有意に短いことが認められた。米国申請前と申請後の開発ラグの中央値は、”Local trial”で 0 日と 3023 日 ( $P < 0.01$ )、”Local and foreign trials”で 637 日と 1856 日 ( $P < 0.01$ )、”Bridging study”で 231 日と 1866 日 ( $P < 0.01$ ) および”Global clinical trial”で 84 日と 1162 日 ( $P < 0.01$ ) であった。日本での第Ⅱ相臨床試験が米国への申請より後に開始されている品目について CDS 間の開発ラグの中央値の違いを”Local trial” (3023 日) と比較すると、”Local and foreign trials” (1856 日、 $P < 0.01$ )、”Bridging study” (1866 日、 $P < 0.05$ ) および”Global clinical trial” (1162 日、 $P < 0.01$ ) は有意に短かった。4 種類の CDS の中で開発ラグの最も短かった”Global clinical trial”の品目は 3 品目中 2 品目でアジア地域のみ GCT が実施されていた。

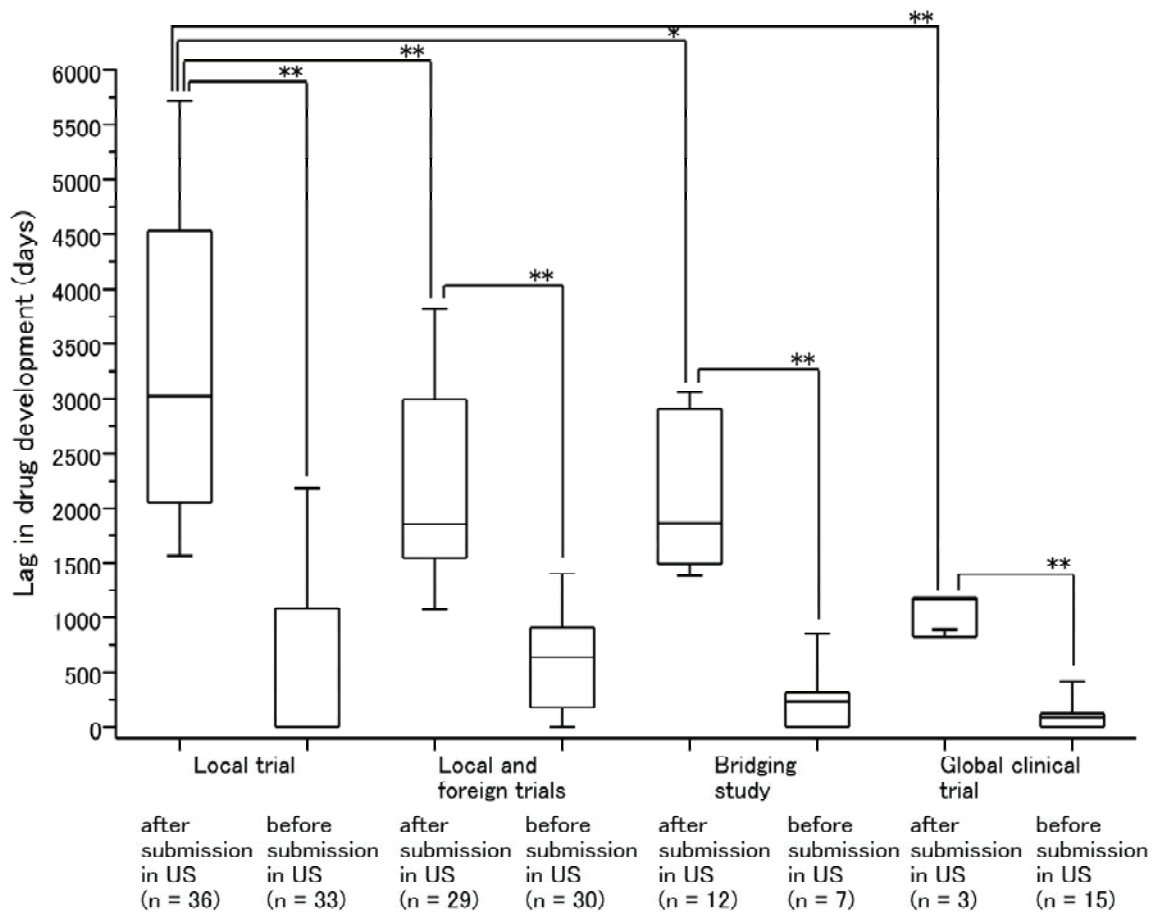


Figure 3-5 Effects of timing of initiation of the phase II clinical trial in Japan on the lag in drug development

The lag in drug development (LDD) was compared for the clinical development strategy and timing of initiation of the phase II clinical trial in Japan before or after the submission of the new drug application (NDA) in the United States. In this box plot, the top, the middle, and the bottom represent the 75th percentile, the median and the 25th percentile, respectively. Error bars represent the 90th and the 10th percentiles. For analysis, data for the after-submission stage in each category were compared with those for the “Local trial” by using the Wilcoxon rank-sum test. For each strategy, comparison was carried out between the data for the stages before and after NDA submission. \*P<0.05, \*\*P<0.01.



## 第五節 医薬品のオリジンおよび医薬品市販承認取得者と開発ラグの関係

医薬品のオリジン (Originator: 自社品あるいは導入品) および MAH と開発ラグとの関係を調査した。日本企業による自社開発品の開発ラグ (中央値: 0 日、n = 23) は全品目の中央値 1111 日と比較して有意に短く ( $P < 0.01$ )、日本企業による導入開発品の開発ラグ (中央値: 2380 日、n = 49) は有意に長かった ( $P < 0.01$ ) (Figure 3-6)。日本企業による自社開発品では 23 品目中 17 品目が米国より先に日本で申請されており、17 品目中 3 品目のみが米国で承認されていた。

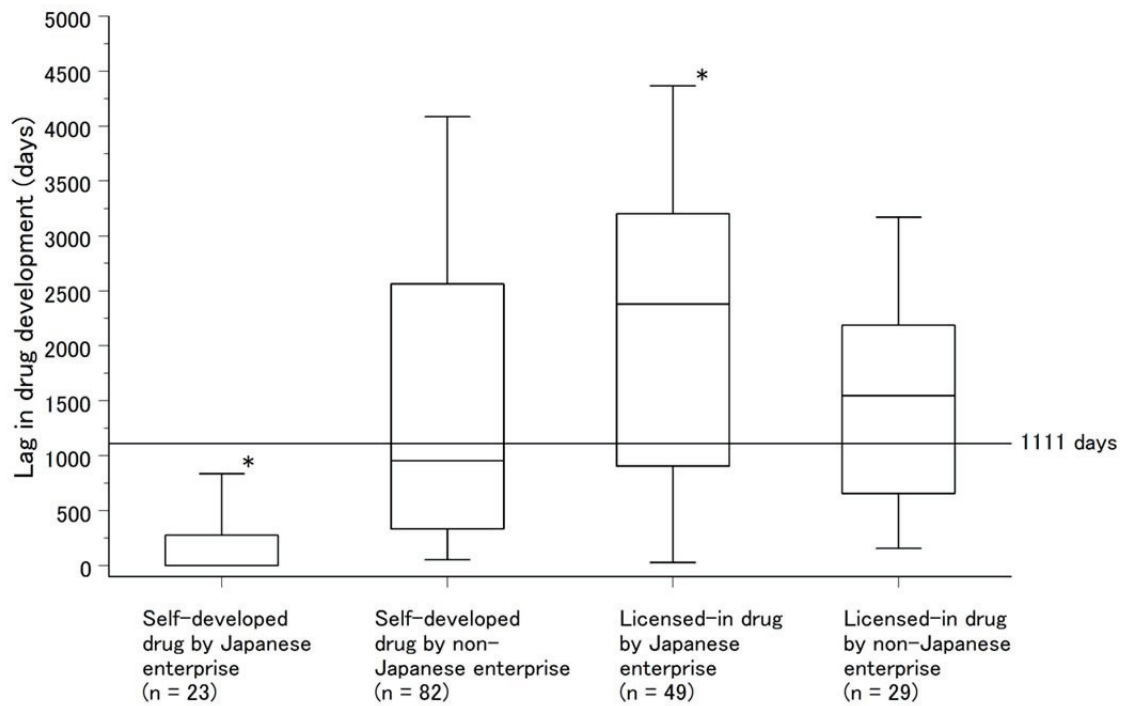


Figure 3-6 Relationship between the originator/marketing authorization holder of a drug and lag in drug development

The lag in drug development (LDD) was analyzed on the basis of various types of originator and marketing authorization holder of a drug. In this box plot, the top, the middle, and the bottom represent the 75th percentile, the median, and the 25th percentile, respectively. Error bars represent the 90th and the 10th percentiles. For analysis, each category was compared with the median LDD value (1111 days) by using the Wilcoxon signed-rank test. \*P<0.01.

## 第六節 医薬品の臨床開発戦略と日本人症例割合の関係

Figure 3-7 は CDSs の種類と承認申請における日本人症例の割合との関係を示している。全症例数に占める日本人症例数の割合は”Local trial”（中央値: 100%）であり、”Local trial”と比較して他の CDS は”Local and foreign trials”（中央値: 13%、 $P < 0.01$ ）、”Bridging study”（中央値: 16%、 $P < 0.01$ ）、”Global clinical trial”（中央値: 11%、 $P < 0.01$ ）および”Foreign trial”（中央値: 0%、 $P < 0.01$ ）と有意に低かった。

”Global clinical trial”（ $n = 18$ ）での割合は臨床試験の実施地域によりばらつきが認められた。アジア地域のみで実施された GCT の日本人症例数の割合は中央値 41%（ $n = 6$ ）でアジア地域以外の国・地域を含んだ GCT の中央値 10%（ $n = 12$ ）と比較して高い傾向を示した。

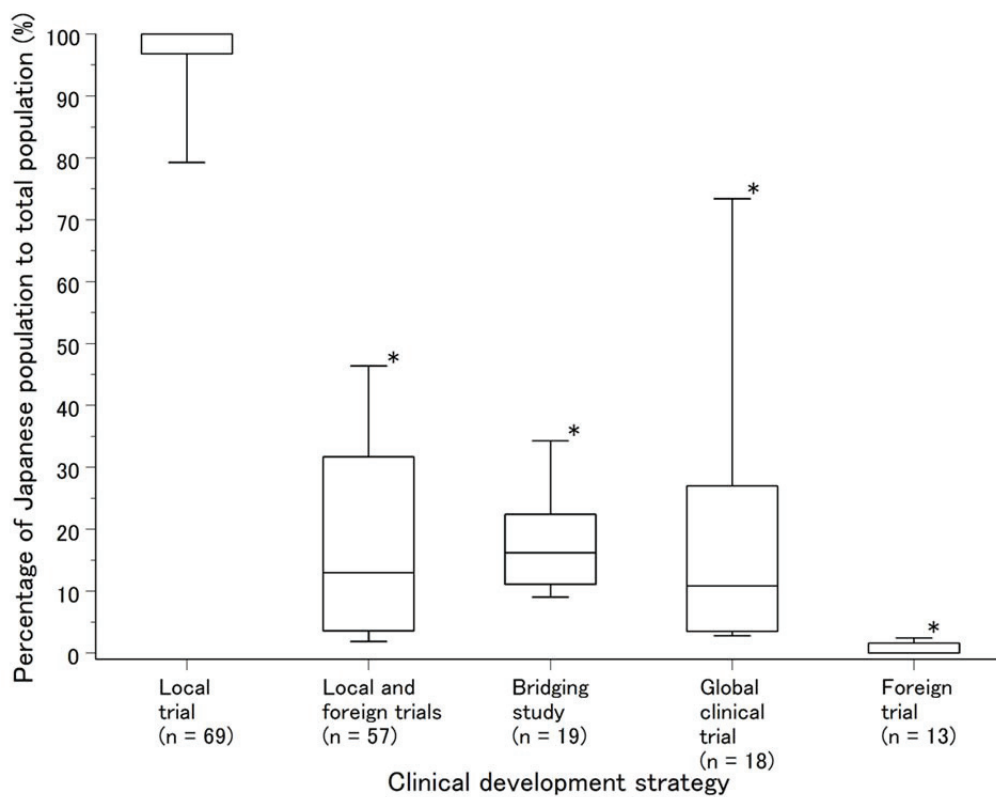


Figure 3-7 Ratio of Japanese to total subjects in efficacy/safety evaluation trials

The ratio between Japanese patients and total patients in the efficacy/safety clinical trials is shown in terms of percentage value for each category. In this box plot, the top, the middle, and the bottom represent the 75th percentile, the median, and the 25th percentile, respectively. Error bars represent the 90th and the 10th percentiles. For analysis, each category was compared with the “Local trial” category by using the Wilcoxon rank-sum test. \*P<0.01.

## 第七節 米国未開発の品目の特徴

分析対象から除外した米国未開発の 21 品目（Figure 3-1 の\*の品目）の特徴を調査した（Table 3-3）。CDS は”Local trial”（n = 19）および”Local and foreign trials”（n = 2）のみであった。承認年度別の品目数は 2~7 品目であり、承認年度によるばらつきは認められなかった。疾患領域では 52%（n = 11）の品目が J（全身用抗感染薬）であり、その内 10 品目はワクチンであった。医薬品のオリジンと MAH の分類に関しては、日本企業による自社開発品が約半数（n = 11、52%）を占めていた。

Table 3-3 Summary of drugs which are not developed in the United States

	Number of drugs (n = 21; %)
<b>Clinical development strategy for NDA submission in Japan</b>	
Local trial	19 (90%)
Local and foreign trials	2 (10%)
<b>Year of approval in Japan</b>	
FY 2007	4 (19%)
FY 2008	2 (10%)
FY 2009	4 (19%)
FY 2010	4 (19%)
FY 2012	7 (33%)
<b>Therapeutic area (ATC classification)</b>	
A (Alimentary tract and metabolism)	1 (5%)
B (Blood and blood-forming organs)	1 (5%)
G (Genitourinary system and sex hormones)	2 (10%)
J (Anti-infectives for systemic use)	11 (52%)
L (Antineoplastic and immunomodulating agents)	3 (14%)
M (Musculoskeletal system)	1 (5%)
N (Nervous system)	1 (5%)
R (Respiratory system)	1 (5%)
<b>Characteristics of originator and marketing authorization holder</b>	
Japanese enterprise	19 (90%)
Self-developed by Japanese enterprise	11 (52%)
Licensed-in for development by Japanese enterprise	8 (38%)
Non-Japanese enterprise	2 (10%)
Self-developed by non-Japanese enterprise	2 (10%)
Licensed-in for development by non-Japanese enterprise	0 (0%)

ATC, Anatomical Therapeutic Chemical classification; FY, Fiscal year; NDA, New drug approval.

## 第三章 考察

### 第一節 医薬品の臨床開発戦略による開発ラグへの影響

日本では、海外と比較して医薬品の承認・上市が遅れている状態であるドラッグラグが長年、医薬品開発における問題となってきた。ドラッグラグは審査ラグおよび開発ラグに分類され、審査ラグは様々な対策によりほぼ解消したと言える。一方で、開発ラグは現在も解消しているとは言えず、開発ラグがドラッグラグ解消に向けての重大な障害となっている。

開発ラグ解消の方策が求められている中で、本研究により開発ラグが”Global clinical trial”で有意に短いことが示された (Figure 3-3)。この結果から、日本の臨床試験実施施設を含む国際共同治験 (GCT) の実施を推進することで開発ラグを短縮し、ドラッグラグを解消できると考えられた。”Foreign trial”の開発ラグも短いことが認められたが、主にヒト免疫不全ウイルス (HIV: Human immunodeficiency virus) 治療薬といった希少疾病用薬が含まれており、日本での申請に”Foreign trial”を利用することは一般的な臨床開発計画ではないと考えられた。

全品目の開発ラグの中央値は 1111 日 (約 37 ヶ月) であった。承認年度別では、2007 年度 (中央値: 789 日) と比較して 2012 年度の中央値は 1183 日であり、開発ラグに短縮傾向は認められなかった (Figure 3-2)。本研究の全品目の開発ラグは約 37 ヶ月で、先行研究<sup>14,26</sup>の 12~20 ヶ月と比較すると長かった。この要因として、一つには対象となる医薬品が本研究では全疾患領域の新有効成分含有医薬品を対象としているのに対して、Yonemori らの報告では疾患領域を抗悪性腫瘍薬に限定していること<sup>25</sup>が考えられた。もう一つの要因として、本研究では 2007 年度から 2012 年度までを

対象期間としているのに対して、Yonemori らの報告では 2000 年から 2009 年までの品目<sup>25</sup>を、PMDA の報告では 2006 年度から 2010 年度の品目を対象としており<sup>14</sup>、異なる期間を対象としているためと考えられた。本研究と先行研究の開発ラグに差が認められたものの、本研究の結果は依然として開発ラグは解決しなければならない問題であることを示していた。

本研究に含まれている”Global clinical trial”の品目数は 2009 年度以降徐々に増加しているものの、現時点では限られた品目数（183 品目中 18 品目）であった（Table 3-1 および Figure 3-1）。しかし、近年 GCT の実施および GCT に基づいた申請・承認は増加傾向にあると報告されている。<sup>9,27,28</sup>GCT の実施の促進のためには、開発早期に各品目に適した CDSs を立案することが重要であると考えられる。さらに、日本の臨床試験は症例集積性が低いこと、臨床試験の実施に必要な人材が十分ではないことなどが知られている<sup>18</sup> ことから、臨床試験の支援体制を改善することにより日本を含む GCT の実施を推進させることができると考えられる。

## 第二節 医薬品の対象疾患領域による開発ラグへの影響

CDS と同様に、医薬品の対象疾患領域により開発ラグに差があることが示された（Figure 3-4）。開発ラグは対象疾患領域により様々であり、N（神経系）の品目の開発ラグ（中央値: 2725 日）は全品目の中央値 1111 日と比較して有意に長かった。分析対象となった N の医薬品中には、GCT を実施した品目が含まれていなかったことから、GCT を実施することで開発ラグを短縮できる可能性があると考えられた（Table 3-2）。実際に、”Global clinical trial”の割合の高い傾向（38 品目中 8 品目）が見られた L（抗悪性腫瘍薬および免疫調整薬）の医薬品では開発ラグ（中央値: 778 日）が中央



値 1111 日と比較して有意に短く、L の医薬品 38 品目の中で 28 品目が抗悪性腫瘍薬と認められた。

本研究では L の医薬品の開発ラグが短かったが、2006 年の福原の報告では抗悪性腫瘍薬はドラッグラグの長い疾患領域とされていた。<sup>29</sup>L のドラッグラグが短縮した要因は、2005 年に公表された「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>30</sup>により、GCT を実施する上で障害と考えられたエンドポイントなどの承認要件<sup>31</sup>の国際的なハーモナイゼーションが進められたためと考えられる。これが契機となり、抗悪性腫瘍薬の GCT の実施が推進され、臨床試験の実施状況の改善に寄与した可能性がある。従って、国際共同開発を見据えた臨床評価ガイドラインの作成は、他の疾患領域においても GCT の推進に役立つと考えられる。

対象疾患領域が C（循環器系）の医薬品では、GCT は実施されていないが開発ラグは短い傾向にあった。循環器系の疾患領域では日本人症例を多く集積できるため国内臨床試験の実施が容易であり、被験者の組み入れが GCT と同程度の早さで行うことができるためと考えられた。従って、そのような疾患領域では”Local trial”も開発ラグを短縮させるための有効な選択肢の一つとなり得る。さらに、福島報告<sup>32</sup>にあるとおり、日本での臨床試験に関わる人材の充実を含めた臨床試験実施施設の更なる改善は臨床開発期間を短縮させるために不可欠と考えられる。

### 第三節 日本での第 II 相試験開始時期による開発ラグへの影響

日本での第 II 相臨床試験の開始時期が開発ラグに影響を与えていることが明らかとなった (Figure 3-5)。“Local trial”、“Local and foreign trials”、“Bridging study”および”Global clinical trial”において、米国への新薬承認申請より前に日本での第 II 相臨床

試験が開始された品目の開発ラグは後に開始された品目と比較して有意に短かった。これまで医薬品開発を開始する時期はドラッグラグの要因の一つとして報告されている。<sup>26</sup> 今回の結果は、どのような開発戦略を選択するかのみならず、日本での第Ⅱ相試験の開始時期が、開発ラグ短縮のために重要である可能性を示唆している。さらに、日本での第Ⅱ相試験が米国への申請より後に開始された場合でも、“Local and foreign trials”、“Bridging study”および“Global clinical trial”で“Local trial”と比較して有意に開発ラグが短いことが示された (Figure 3-5)。特に、“Global clinical trial”の開発ラグは、日本での第Ⅱ相試験が米国への申請よりも後に開始された場合でも全てのCDSs 中で最も短いことが認められた。従って、日本での第Ⅱ相試験の開始時期が遅れた場合（例えば、日本が米国への申請のための臨床試験に参加できなかった）でも、“Global clinical trial”は開発ラグを短縮させるために有効な開発戦略となり得ると考えられる。

#### 第四節 医薬品のオリジンおよび医薬品市販承認取得者による開発ラグへの影響

日本企業による自社開発品の開発ラグは全品目の中央値 1111 日よりも有意に短く、それに対して、日本企業による導入開発品は有意に長かったため、医薬品のオリジンおよび MAH の関係が重要であると考えられた (Figure 3-6)。自社開発品において、日本企業では開発ラグが 0 日 (中央値) であったが、海外企業の開発ラグは 954 日 (中央値) であった。製薬企業の本社のある国・地域で優先的に医薬品の開発が行われる傾向が報告されている。<sup>33</sup> 従って、日本の患者に医薬品をより迅速に届けるためには、日本の産官学が一体となって、新しい候補化合物を発見して、新薬を開発する能力を

維持することが重要だと考えられる。

このような背景に基づき、日本では医薬品開発の推進を目的として、レギュラトリーサイエンス（RS: Regulatory science）やアカデミアや研究機関などの基礎研究の成果を非臨床・臨床試験での検証を通じて新規の医薬品や医療技術として実用化へつなげる研究であるトランスレーショナルリサーチ<sup>34</sup>の促進や従来にも増した産官学の強固な連携が求められている。<sup>35-37</sup>特にRSの重要性は近年強く訴えられている。<sup>38,39</sup>

RSとは1987年に当時、国立衛生試験所（現、国立医薬品食品衛生研究所）の副所長であった内山充博士により提唱された科学である。<sup>40</sup>内山博士は、RSを「我々の身の回りの物質や現象について、その成員や機構、量的と質的な実態、および有効性や有害性の影響を、よりの確に知るための方法を編み出す科学であり、次いでその成果を用いてそれぞれを予測し、行政を通じて国民の健康に資する科学」であるとした。2011年に閣議決定された第4期科学技術基本計画において、RSは「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく的確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」と定義され、日本におけるライフイノベーションの推進において必要不可欠な領域であると位置づけられた。<sup>38</sup>RSの重要性は日本のみならず欧米においても認識されている。<sup>41-44</sup>RSの発展により、様々な政策の意思決定が根拠に基づき、その成果を科学的に評価されることが期待される。

製薬企業は、PMDAと治験相談を実施することで適切な試験デザイン、サンプルサイズの臨床試験や承認申請のために不足しているデータなどに関する助言を得ることができる。開発早期に治験相談を実施することは日本での医薬品開発の問題の解決を助け<sup>10</sup>、医薬品のオリジンとMAHとの良好な関係を形成することにつながり、開発早期に各品目に適した開発戦略の立案が可能になると考えられる。

## 第五節 医薬品の臨床開発戦略による日本人症例割合への影響

”Global clinical trial”の実施により、開発ラグを減少させることが示された。しかし、規制当局は日本での申請時点において、どの程度日本人のデータが集積されているかも重視しており、開発計画を立案する際には、組み入れることができる日本人症例数についても考慮すべきである。<sup>27</sup> 例えば、GCT を実施する際には、日本人症例と全症例の結果の一貫性を示すために十分な日本人症例数が組み入れられていなければならない。<sup>11,13</sup> その他にも、日本人症例数が少ないことはデータの評価、特に安全性評価を限定されたものにしてしまう可能性がある。医薬品の承認までに集積された日本人のデータが非常に限られたものであった場合、安全性評価を目的とした全例調査など追加の市販後調査が求められる可能性がある。<sup>45</sup> もし、新薬承認申請が行われても日本で承認されなければ、そのような開発戦略はたとえ開発ラグが生じない場合でも適した開発戦略とは言えない。

本研究では、日本人症例の割合が”Local trial”と比較して”Local and foreign trials”、”Bridging study”、”Global clinical trial”および”Foreign trial”で有意に低いことが示された (Figure 3-7)。”Global clinical trial”の品目での日本人症例の割合にばらつきが認められたことは注目すべき点である (Figure 3-7)。アジア治験での日本人症例の割合は”Bridging study”およびアジア治験以外の”Global clinical trial”の割合より高い傾向が認められた。本結果は、CDS が”Global clinical trial”の場合でも、アジア治験を実施することでそれ以外の”Global clinical trial”と比較して十分な日本人症例を組み入れることができ、日本人症例数を大幅に減らすことなく、日本人の有効性・安全性に関するデータを集積できる可能性を示している。

## 第六節 本研究の制限

本研究から得られた結果にはいくつかの制限がある。第一に、日本で承認された新有効成分含有医薬品を対象として米国のみと比較している点である。従って、米国以外の国・地域と比較を行った場合、結果が異なる可能性がある。

第二に、米国で承認されていない医薬品の開発ラグを0日と推定している点である。従って、米国で現在は承認されていない品目が今後、実際に承認された場合には開発ラグは本研究の結果より短くなると考えられる。

## 総 括

本研究では、開発ラグ短縮のための最適な臨床開発戦略を明らかにすることを目的とし、開発ラグに影響を与える要因を調査した。その結果、4つの要因が明らかとなった。

1つ目の要因は、日本での申請のために実施された臨床開発戦略である。"Global clinical trial"が全品目の開発ラグの中央値 1111 日より有意に短いことが示され、日本の臨床実施施設が参加し日本人症例を組み入れた GCT の実施が開発ラグの短縮には有効な方策であると考えられた。

2つ目の要因は、医薬品の対象疾患領域である。特に神経系（ATC 分類: N）の医薬品の開発ラグが長い、今後 GCT を実施することにより開発ラグの短縮が可能と考えられた。一方で、循環器系（ATC 分類: C）の領域では"Global clinical trial"が含まれていないにも関わらず、開発ラグは短い傾向が見られ、疾患領域に適した CDS の選択が重要であることが示された。

3つ目の要因は、日本での第Ⅱ相試験の開始時期である。同一の CDS にも関わらず、米国への新薬承認申請よりも前に日本での第Ⅱ相試験が開始された品目の開発ラグは、後に開始された品目よりも有意に短いことが示された。これは、どのような開発戦略を選択するかのみならず、国内第Ⅱ相試験の開始時期が開発ラグ短縮のために極めて重要である可能性を示唆している。さらに、日本での第Ⅱ相試験が米国への申請よりも後に開始された場合でも、"Local and foreign trials"、"Bridging study"および"Global clinical trial"の開発ラグは"Local trial"と比較して有意に短いことが示された。特に"Global clinical trial"の品目が最も短い傾向が認められた。従って、GCT の実施は、日本での第Ⅱ相試験開始が遅れた場合でも開発ラグを短縮させるために有効な

開発戦略になり得ると考えられた。

4つ目の要因は、医薬品のオリジンと MAH の関係である。日本企業による自社開発品の開発ラグが全品目の開発ラグの中央値 1111 日より有意に短いことが示された。特に、自社開発品に関して比較したところ、日本企業の開発ラグは短く、海外企業の開発ラグは長い傾向が認められた。従って、日本の産官学が一体となって、新しい医薬品候補を発見し新薬を開発する能力を維持することが重要である可能性が示唆された。

さらに、各医薬品の日本人症例の割合を調査した結果、“Local trial”以外の CDS は、“Local trial”と比較して日本人症例の割合が有意に低いことが示された。しかし、“Global clinical trial”において、アジア治験の日本人症例割合は、それ以外の GCT と比較して高い傾向が認められたため、アジア治験の実施により日本人症例の割合を大幅に減少させることなく日本人のデータを集積できる可能性が示された。

日本での医薬品開発において、様々な臨床開発戦略 (“Local trial”、“Local and foreign trials”、“Bridging study”、“Global clinical trial”、“Foreign trials”および“No efficacy/safety trial”) の選択が可能であるが、日本での開発ラグを最小とするためには開発早期に各品目に適した開発戦略を立案することが重要となる。とりわけ、日本の臨床試験実施施設を含む GCT の実施を積極的に検討すべきであると考えられた。特に国内試験の実施が困難な疾患領域において GCT の実施が求められる。加えて、日本の産官学が連携し、新しい候補化合物を発見して、新薬を開発する能力・体制を強化することも、顕著な開発ラグを発生させず日本の患者に革新的な医薬品を提供するために重要であると考えられた。

最後に、今後は従来の医薬品と比較して、医薬品の適応対象となる患者が限定された個別化医療<sup>46</sup>が推進されていくと考えられるため、医薬品のみならずコンパニオン診断薬<sup>47, 48</sup>についても適切な臨床開発戦略を考えていく必要がある。従って、今

後の臨床開発戦略は、本研究の分類よりも更に多様化していく可能性がある。コンパニオン診断薬も含めた新薬承認申請のための規制要件について更なる議論がなされ、国際的なハーモナイゼーションが実施されることが、今後の医薬品開発において開発ラグを最小化するために必要不可欠であると考えられる。



## 謝 辞

本研究の遂行ならびに本研究を纏めるのに際し、終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜りました独立行政法人医薬品医療機器総合機構 宇山佳明博士に深甚なる謝意を表します。

本研究の遂行にあたり、御懇切なる御助言と御指導を賜りました独立行政法人医薬品医療器総合機構 朝比奈泰子博士、田中あゆみ修士ならびに飛田英祐博士に深謝致します。

本研究に際し、御指導と御鞭撻を賜りました独立行政法人医薬品医療機器総合機構兼岐阜薬科大学連携大学院 山田博章客員教授に深謝致します。

本論文の御高閲と御指導を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座医薬品情報学研究室 中村光浩准教授に深謝致します。

本研究の機会を与えて頂きました医薬品医療機器総合機構 丸山浩前上席審議役、中野恵審議役、レギュラトリーサイエンス推進部 倉持憲路前部長、丈達泰史部長、研究課 細木るみこ課長、岐阜薬科大学 勝野眞吾学長、生体機能解析学講座薬効解析学研究室 原英彰教授ならびに薬物送達学大講座製剤学研究室 竹内洋文教授に深謝致します。

また、本研究中御協力を賜りました医薬品医療機器総合機構レギュラトリーサイエンス推進部、新薬審査第四部ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座医薬品情報学研究室諸氏に感謝致します。

## 略語一覧

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification (解剖治療化学分類)
CDS	Clinical development strategy (臨床開発戦略)
CTD	Common technical document (国際共通化資料)
EU	European union (欧州連合)
FDA	Food and drug administration (米国食品医薬品局)
FY	Fiscal year (会計年度)
GCT	Global clinical trial (国際共同治験)
ICH	International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (日米 EU 医薬品規制調和会議)
LDD	Lag in drug development (開発ラグ)
LDR	Lag in drug review (審査ラグ)
MAH	Marketing authorization holder (医薬品市販承認取得者)
NDA	New drug approval (新薬承認申請)
NME	New molecular entity (新有効成分含有医薬品)
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency (医薬品医療機器総合機構)
RS	Regulatory science (レギュラトリーサイエンス)
US	United States (アメリカ合衆国)
WHO	World health organization (世界保健機関)

## 引用文献

1. 長野哲雄, 夏莉英昭 & 原博 編. *創薬化学*. 1 edn. (東京化学同人: 2004).
2. 日本製薬工業協会. *DATA BOOK 2013* (医薬出版センター: 2013).
3. Munos, B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat. Rev. Drug Discov.* **8**, 959-68 (2009).
4. Kaitin, K.I. Deconstructing the drug development process: the new face of innovation. *Clin. Pharmacol. Ther.* **87**, 356-61 (2010).
5. Scannell, J.W., Blanckley, A., Boldon, H. & Warrington, B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat. Rev. Drug Discov.* **11**, 191-200 (2012).
6. 文部科学省 & 厚生労働省. *全国治験活性化3ヶ年計画*.  
<<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0329-13i.pdf>> (2003). Accessed 13 December 2013.
7. 江口武志 & 大久保昌美. アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発・承認状況. *政策研ニュース* **34**, 21-6 (2011).
8. 石橋慶太. 日本におけるドラッグ・ラグに関する調査—製薬企業アンケートに基づく現状と課題—. *医薬産業政策研究所リサーチペーパー* **40**, (2008).
9. Ichimaru, K., Toyoshima, S. & Uyama, Y. Effective global drug development strategy for obtaining regulatory approval in Japan in the context of ethnicity-related drug response factors. *Clin. Pharmacol. Ther.* **87**, 362-6 (2010).
10. Ichimaru, K., Toyoshima, S. & Uyama, Y. PMDA's challenge to accelerate clinical development and review of new drugs in Japan. *Clin. Pharmacol. Ther.* **88**, 454-7 (2010).

11. 厚生労働省. 国際共同治験に関する基本的考え方について.  
<[http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/new\\_drug/kokusai-kyoudou-chiken.pdf](http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/new_drug/kokusai-kyoudou-chiken.pdf)> (2007). Accessed 13 December 2013.
12. 文部科学省 & 厚生労働省. 新たな治験活性化5ヶ年計画.  
<<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0330-5a.pdf>> (2007). Accessed 13 December 2013.
13. 厚生労働省. 国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例).  
<[http://www.jmacct.med.or.jp/plan/files/tuchi\\_240905.pdf](http://www.jmacct.med.or.jp/plan/files/tuchi_240905.pdf)> (2012). Accessed 13 December 2013.
14. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. *PMDA current situation and aim for the future*.  
<[http://www.pmda.go.jp/regulatory/file/english\\_presentation/executives/EX-B-77kon-do.pdf](http://www.pmda.go.jp/regulatory/file/english_presentation/executives/EX-B-77kon-do.pdf)> (2012). Accessed 28 August 2013.
15. 田宮憲一. 政府の政策 日本初の革新的新薬の早期創出のために. *Drug Deliv. Syst.* **26**, 126-34 (2011).
16. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data*. <[http://www.pmda.go.jp/ich/e/e5r1\\_98\\_8\\_11e.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e5r1_98_8_11e.pdf)> (1998). Accessed 13 December 2013.
17. 文部科学省, 厚生労働省 & 経済産業省. 革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略. <<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/dl/h0427-3b.pdf>> (2007). Accessed 13 December 2013.
18. 文部科学省 & 厚生労働省. 臨床研究・治験活性化5か年計画2012.  
<[http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120403\\_3.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120403_3.pdf)> (2012).

Accessed 13 December 2013.

19. 医薬品医療機器総合機構. *医療イノベーションを踏まえたPMDAにおける承認審査等の取組み*.  
<[http://www.pmda.go.jp/regulatory/file/presentation/new\\_drug/ND-12sato.pdf](http://www.pmda.go.jp/regulatory/file/presentation/new_drug/ND-12sato.pdf)>  
(2012). Accessed 17 January 2014.
20. Hirai, Y., Kinoshita, H., Kusama, M., Yasuda, K., Sugiyama, Y. & Ono, S. Delays in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. *Clin. Pharmacol. Ther.* **87**, 212-8 (2010).
21. 長谷藤信五 & 小野俊介. 日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績—2000～2011年承認品目—. *医薬産業政策研究所リサーチペーパー* **55**, (2012).
22. Kaitin, K.I., DiCerbo, P.A. & Lasagna, L. The new drug approvals of 1987, 1988, and 1989: trends in drug development. *J. Clin. Pharmacol.* **31**, 116-22 (1991).
23. Kaitin, K.I. & Healy, E.M. The new drug approvals of 1996, 1997, and 1998: drug development trends in the user fee era\*. *Drug Inf. J.* **34**, 1-14 (2000).
24. Kaitin, K.I. & Manocchia, M. The new drug approvals of 1993, 1994, and 1995: trends in drug development. *Am. J. Ther.* **4**, 46-54 (1997).
25. Kaitin, K.I., Manocchia, M., Seibring, M. & Lasagna, L. The new drug approvals of 1990, 1991, and 1992: trends in drug development. *J. Clin. Pharmacol.* **34**, 120-7 (1994).
26. Yonemori, K. *et al.* The notorious "drug lag" for oncology drugs in Japan. *Invest. New Drugs* **29**, 706-12 (2011).
27. Ando, Y. & Uyama, Y. Multiregional clinical trials: Japanese perspective on drug development strategy and sample size for Japanese subjects. *J. Biopharm. Stat.* **22**,

- 977-87 (2012).
28. Asano, K., Tanaka, A., Sato, T. & Uyama, Y. Regulatory challenges in the review of data from global clinical trials: the PMDA perspective. *Clin. Pharmacol. Ther.* **94**, 195-8 (2013).
  29. 福原浩行. 医薬品の世界初上市から各国における上市までの期間—日本の医薬品へのアクセス改善に向けて—. *医薬産業政策研究所リサーチペーパー* **31**, (2006).
  30. 厚生労働省. *抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン*.  
<<http://www.pref.chiba.lg.jp/yakumu/iyakubugaihin/documents/aku.pdf>> (2005).  
Accessed 13 December 2013.
  31. Girman, C.J. *et al.* Impact of different regulatory requirements for trial endpoints in multiregional clinical trials. *Drug Inf. J.* **45**, 587-94 (2011).
  32. 福島達也. 医療機関、臨床開発モニターの治療パフォーマンスの現状—アジア主要地域との比較—. *政策研ニュース* **34**, 36-44 (2011).
  33. Kyle, M.K. The role of firm characteristics in pharmaceutical product launches. *Rand J. Econ.* **37**, 602-18 (2006).
  34. 大野隆之, 永井洋士 & 福島雅典. 本邦におけるトランスレーショナルリサーチのあゆみと今後の展望. *日薬理誌* **135**, 190-3 (2010).
  35. 文部科学省. *橋渡し研究支援推進プログラム*.  
<<http://www.tr.mext.go.jp/first/index.html>> (2007). Accessed 18 December 2013.
  36. 文部科学省. *橋渡し研究加速ネットワークプログラム*.  
<<http://www.tr.mext.go.jp/index.html>> (2012). Accessed 18 December 2013.
  37. 厚生労働省. *医薬品産業ビジョン2013*.  
<[http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iryuu/shinkou/dl/vision](http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/shinkou/dl/vision)>

- \_2013a.pdf> (2013). Accessed 13 December 2013.
38. 文部科学省. 第4期科学技術基本計画.  
<[http://www.mext.go.jp/component/a\\_menu/science/detail/\\_icsFiles/afieldfile/2011/08/19/1293746\\_02.pdf](http://www.mext.go.jp/component/a_menu/science/detail/_icsFiles/afieldfile/2011/08/19/1293746_02.pdf)> (2011). Accessed 13 December 2013.
39. 日本学術会議. 国民の健康増進を支える薬学研究—レギュラトリーサイエンスを基盤とした医薬品・医療機器の探索・開発・市販後研究の高度化を目指して—. <<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-21-t130-8.pdf>> (2011).  
Accessed 17 January 2014.
40. 内山充. Regulatory science. 衛試支部ニュース **272**, 1 (1987).
41. Food and Drug Administration. *Advancing regulatory science for public health*.  
<<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/UCM228444.pdf>> (2010). Accessed 13 December 2013.
42. Food and Drug Administration. *The strategic plan for regulatory science*.  
<<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/UCM268225.pdf>> (2011). Accessed 17 January 2014.
43. European Medicines Agency. *Road map to 2015*.  
<[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/01/WC500101373.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101373.pdf)> (2011). Accessed 13 December 2013.
44. FitzGerald, G.A. Regulatory science: what it is and why we need it. *Clin. Pharmacol. Ther.* **89**, 291-4 (2011).
45. 厚生労働省. 医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査及び市販直後調査に関するQ&Aについて.  
<<http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/file/h210907.pdf>> (2009). Accessed 13 December 2013.

46. 南雲明. 個別化医療の基盤となる国際プロジェクト. *政策研ニュース* **37**, 17-23 (2012).
47. 林邦彦. コンパニオン診断薬の現状と課題. *政策研ニュース* **34**, 27-31 (2011).
48. 厚生労働省. コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る留意事項について.  
<<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/companion/companion20130701-10.pdf>>  
(2013). Accessed 13 December 2013.



## 主論文の基礎となる公表論文

1. Takahiro Ueno, Yasuko Asahina, Ayumi Tanaka, Hiroaki Yamada, Mitsuhiro Nakamura, Yoshiaki Uyama, “Significant differences in drug lag in clinical development among various strategies used for regulatory submissions in Japan”, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, in press (2014).