

岐阜薬科大学博士（薬科学）学位論文

日本単独開発と国際共同開発の比較を用いた
ドラッグラグの研究

牛嶋 智

2021 年度

目次

序論	5
第一章 方法	14
第一節 対象医薬品の特定	14
第二節 データ収集	15
第三節 データ解析	17
第二章 結果	18
第一節 調査対象の医薬品とその特性	18
第二節 日本と米国間のドラッグラグ	21
第三節 開発戦略の違いによるドラッグラグ	25
(一) 開発開始から申請までのラグ	25
(二) 開発開始から申請までのラグの時期別評価	31
(三) 開発期間	33
(四) 審査期間	37
第四節 Local 開発と MRCT 開発による第 3 相試験の違い	41
(一) 第 3 相試験期間	41
(二) 第 3 相試験症例数	45
第三章 考察	50
第一節 日米間のドラッグラグの現状	51
第二節 Local 開発と MRCT 開発の違いが開発開始から承認までに与える影響	53
第三節 Local 開発と MRCT 開発の違いが開発期間と審査期間に与える影響	58
第四節 Local 開発と MRCT 開発の違いが第 3 相試験に与える影響	61
第五節 Local 開発と MRCT 開発の選択	63

第六節 本研究の制限	67
総括	70
謝辞	72
略語一覧	73
引用文献	74
主論文の基礎となる公表論文	85

序論

新しい医薬品の開発には莫大な時間と費用が必要であり、さらに各国の求める厳しい薬事規制に準拠する必要があるが[1, 2]、その成功確率の低さから医薬品産業はハイリスク・ハイリターンのビジネスと言われている[3, 4]。米国の医薬品市場規模は世界市場の 40%を超えるシェアを有しており、続く第 2 位の中国 11%、第 3 位の日本 7%と比較して圧倒的に巨大な市場である[5]。したがって、医薬品の開発に要した巨額の投資を効率よく回収するには、米国で開発を行い、速やかに承認を取得して、出来るだけ長い独占販売期間を確保することが最も効果的であり、製薬企業の医薬品ビジネスとして非常に重要な戦略となっている。これまでに多くの医薬品が、米国での臨床試験実施と承認取得を最優先に開発され[6]、実際に世界で発売された医薬品の 64%が最初に米国で発売されている。一方で、日本で最初に開発され発売された医薬品はわずか 5%に過ぎなかった(Figure 1)[7]。

この米国最優先の開発計画では、米国では既に承認されていながら日本では未承認の医薬品、若しくは米国で承認されてから日本で承認されるまでに時間を要した医薬品が生じ、日米間に新薬承認までのタイムラグが引き起こされる場合がある[8, 9]。こういった地域間で生じる医薬品の承認に関するタイムラグはドラッグラグと呼ばれており、日本における新薬のドラッグラグは公衆衛生上の問題とされてきた[10]。ドラッグラグは主に「臨床開発開始時期」、「申請時期」及び「承認時期」という 3 つの時間差とその間の「臨床開発期間」及び「審査期間」によって構成されている(Figure 2)[11]。日本におけるドラッグラグの主な原因は、米国と比べて臨床試験の着手が遅いことであると報告されており[12, 13]、その理由の一つとして、民族的要因や薬事規制の違いによる地域差に

よって開発初期段階の日本人の安全性への影響が懸念され、海外の臨床試験データを日本人にそのまま応用することに慎重であったことが指摘されている[14, 15]。さらに近年は、海外のアカデミアや新興バイオ医薬品企業に由来する医薬品が増えてきたことによって、日本での開発を担うはずの日本法人や国内治験管理人を持たないことによる開発着手の遅れも指摘されている[16, 17]。

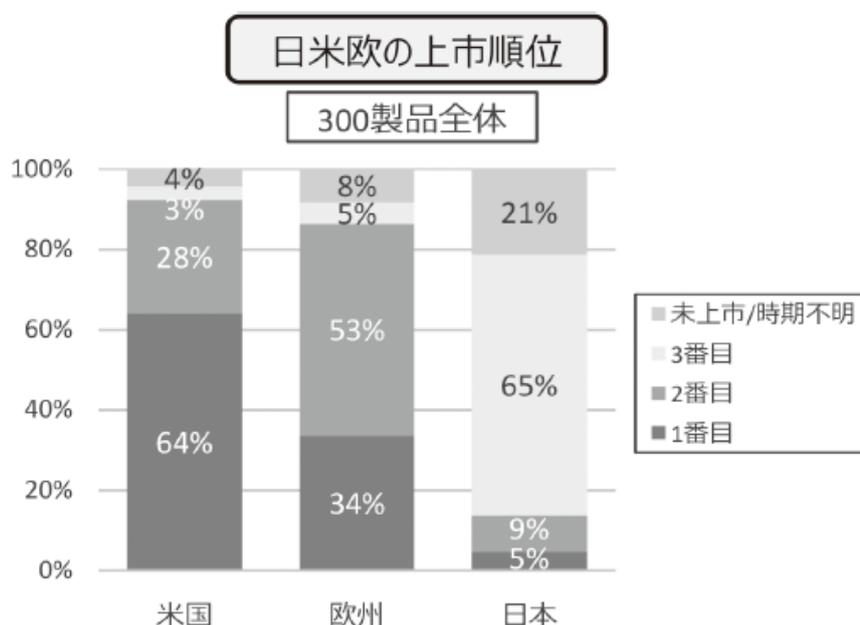


Figure 1 売上高上位 300 製品の日米欧の上市順位

Evaluate Pharma®のデータベースを用い、2017 年度の世界売上高上位 300 製品の上市順位を示した。米国で最初に承認された医薬品は全体の 64%を占め、日本で最初に承認された医薬品は 5%であった。

(出典：世界の売上高上位 300 製品の上市状況の日米欧比較ードラッグラグの解消は進んでいるのかー＜政策研ニュース No.57 (2019年7月)＞、22 頁、
「出所：Evaluate Pharma ®のデータベースより作成」、[7])

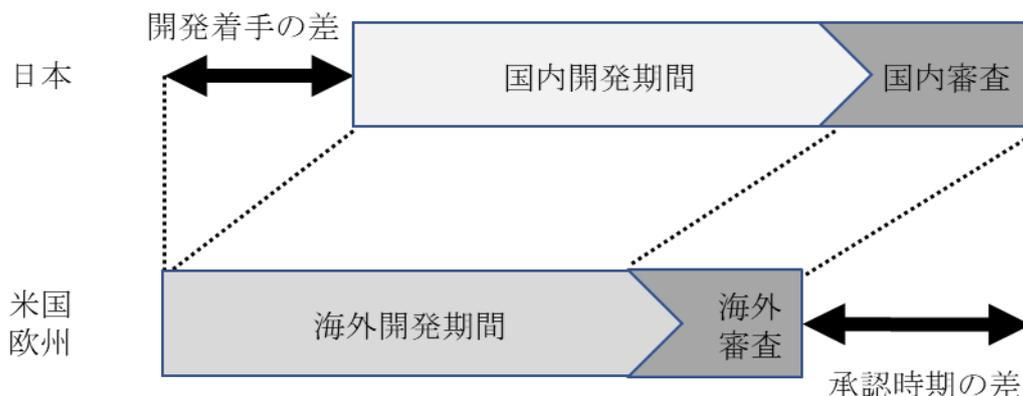


Figure 2 ドラッグラグとその構成要素

臨床開発段階以降に発生するラグに着目すると、ドラッグラグは、日米間の「開発着手時期」、「申請時期」、「承認時期」という3つの時間差とその間の「臨床開発期間」、「審査期間」によって構成されている。

日本におけるドラッグラグは、国民が最新の治療法にアクセスすることができず、患者に不利益をもたらす倫理的な問題でもある[18]。生命を脅かす疾患や不可逆的な病勢進行を引き起こす疾患の場合は、海外には最新の治療法が存在するという希望があるにもかかわらず、日本ではまだその治療を受けられないという現実の中で、闘病を続けることになる[19]。また、小児疾患や希少疾患の場合は、日本で医薬品開発を促進させるためのインセンティブが乏しいため、海外の治療法が日本で開発されるのを待つ時間が長期化しドラッグラグになりやすい傾向がある[20-22]。さらに、日本における医薬品開発の開始が遅れるということは、臨床試験が日本だけ開始されないということでもあり、上記のような患者に対して、臨床試験に参加することで得られるはずの最新の治療法を受ける機会を喪失させることにもなっている。

国際共同臨床試験(Multi-regional clinical trials; MRCT)は、同一の臨床試験

実施計画書を用いて複数の地域で実施される臨床試験であり、近年の医薬品開発で広く利用されている標準的な医薬品開発の手法である[23, 24]。また、MRCTは主に第3相試験で実施されることが多く[25]、その目的は世界中の医療機関に第3相試験を展開し、MRCTに参加した地域で得られた臨床データをもとに世界中で同時に承認を取得することである。特に、市場規模の大きい地域（米国、欧州、中国及び日本）で同一の臨床試験を計画し、同時に承認を取得することは、ドラッグラグを回避し、患者に対して最新の治療法を早期提供するとともに、製薬企業に対して重複した臨床試験を回避させて研究開発の生産性を向上させ、特許期間に基づく独占販売期間を最大化させて収益性を上げることを可能にする[26]。したがって、MRCTは日本がドラッグラグを回避するための有力な戦略の一つになる。

医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA)は、海外臨床試験によって医薬品の有効性と安全性が外国人データで証明されていたとしても、有効性と安全性に影響する民族差の懸念から、日本人データ収集のために日本で臨床試験を行うことを推奨していた[15]。しかし、医薬品規制調和国際会議(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH)が1998年に発表したICH E5ガイドラインとそのQ&A以降は[27-29]、日本の開発時期を海外と同調させてドラッグラグを解消することと日本人データによる薬事審査を両立させるために、MRCTを日本で促進させるためのガイドラインを整備してきた(Table 1)。その中でも、PMDAがICHに対して発案したことにより作成が開始されたICH E17ガイドライン(2017年に発表)は、MRCTで得られたデータが医薬品の承認を得るための主たる臨床データとして多くの地域の規制当局に受け入れてもらうために、MRCTの計画及びデザインに関する一般原則を示

したものである[30]。ICH E17 ガイドラインに従って適切に設計および実施された MRCT は、医薬品の効率的なグローバル開発を促進し、世界中で同時期に承認申請を行うことを可能にしている。このことは、先に述べたように患者にとってはドラッグラグの解消が、製薬企業にとっては研究開発の生産性向上と販売収益の最大化が期待できるだけでなく、規制当局にとっては多様な集団に対する治療の適用可能性を地域間で連携して審査することが可能となる(Figure 3)。Table 1 に示した PMDA によるこれらの取り組みによって MRCT の活用が日本でも広がってきたが、MRCT の実施には言語の統一などの国際的な協調体制の構築が必須であり、現在日本で計画される臨床試験に占める MRCT の割合ははまだ半数程度にとどまっているのが現状である[31]。

Table 1 MRCT の促進に影響を与えた日本のガイドライン・通知

発出時期	ガイドライン・通知名<作成者>
1998年 8月	外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針 (ICH E5)<医薬安全局審査管理課長発、医薬審第 672 号> [27]
2003年 4月	全国治験活性化 3 カ年計画<文部科学省・厚生労働省> [32]
2004年 2月	「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関する Q&A<厚生労働省医薬食品局審査管理課発、事務連絡> [28]
2006年 10月	「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関する Q&A (その 2) <厚生労働省医薬食品局審査管理課発、事務連絡> [29]
2007年 3月	新たな治験活性化 5 カ年計画<文部科学省・厚生労働省> [33]
2007年 4月	革新的医薬品・医療機器創出のための 5 か年戦略<内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省> [34]
2007年 9月	国際共同治験に関する基本的考え方について<厚生労働省医薬食品局審査管理課長発、薬食審査発第 0928010 号> [35]
2012年 3月	臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012<文部科学省・厚生労働省> [36]
2012年 9月	「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について<厚生労働省医薬食品局審査管理課発、事務連絡> [37]
2014年 10月	「国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方」について<厚生労働省医薬食品局審査管理課発、事務連絡> [38]
2018年 6月*	国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて(ICH E17)<厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長薬生薬審発 0612 第 1 号> [30] *ICH published in 2017
2019年 12月	臨床研究・治験の推進に関する今後の方向性について (2019 年版) とりまとめ<医政局研究開発振興課治験推進室> [39]

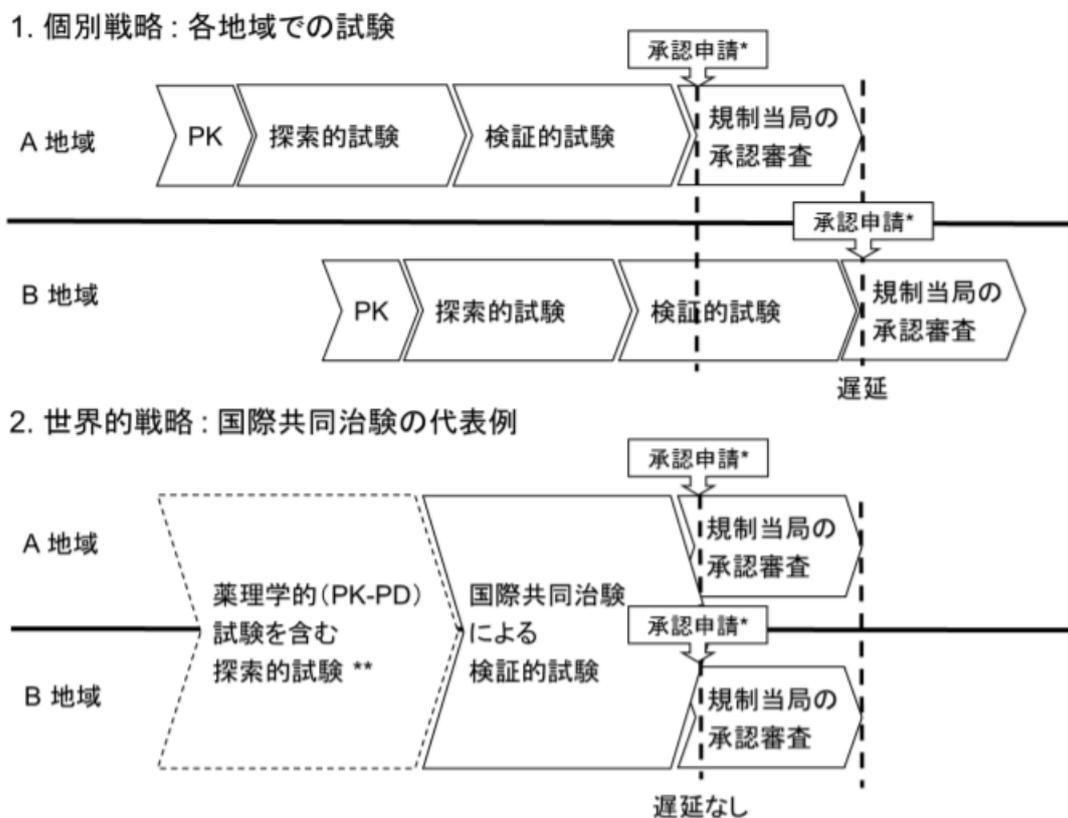


Figure 3 個別戦略及び世界的戦略に基づく医薬品申請と薬事審査のための多地域にわたる医薬品臨床開発ワークフローの説明図

検証的試験の段階のみならず、探索的な段階での一つの選択肢として、医薬品開発プログラムの全体的なデザインの中での国際共同治験の利用を例示している。

*：新規承認申請又は承認事項一部変更承認申請

**：単一地域での試験を並行して複数実施する、又は国際共同治験として実施することが可能

(出典：国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて<厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長，薬生薬審発0612第1号>、7頁、[30])

PK: Pharmacokinetics, PD: Pharmacodynamics

日本における承認が米国よりも大きく遅れることを解消し、日本で医薬品の早期承認を達成するための主要な解決策は、日本単独の臨床試験を用いた開発（Local 開発）を早期に開始し日本の承認申請を早めるか、MRCT を用いた開発（MRCT 開発）に参加し世界同時申請に日本を含めるかの何れかである。医薬品開発の計画段階において、日本を MRCT に含めないで日本単独の Local 開発が企画された場合、日本の開発は後回しにされドラッグラグが大きくなると考えられる一方、日本を含む MRCT 開発が企画された場合、日本人のための初期検討が速やかに開始されることによって開発開始も早くなり、ドラッグラグが小さくなることが想定される[13, 40, 41]。しかしながら、MRCT 開発によって日本の開発開始をどのくらい早めることができるのか、ドラッグラグの解消にどのくらい貢献したのかを検討した報告はなく、Local 開発によって日本の開発開始をどのくらい後回しにしたのか、その結果日本にドラッグラグがどのくらい発生したのかを検討した報告も存在しない。

日本の医薬品開発を Local 開発とするのか、MRCT 開発とするのかという開発戦略と日本のドラッグラグの関係を正確に捉え、ドラッグラグに影響する要因を同定できれば、今後より有効なドラッグラグ回避の対策を講じることが可能となる。また、開発戦略の違いが日本における医薬品開発の開始時期にどのくらいの影響を与えているのか、開発開始の遅れを途中の開発期間や審査期間の短縮によって挽回することは可能なのかを研究することによって、日本を MRCT に参加させることの重要性を明らかにすることは、世界中で展開されている MRCT を日本に呼び込み、医薬品開発の空洞化とドラッグラグを回避するための一助となることができる。

そこで本研究では、開発戦略の違いによる開発開始時期とドラッグラグの関係を調査することを目的として、MRCT の割合が増加し始めた過去 5 年間に承

認された医薬品を対象に、日本と米国で実際に発生した開発開始日と承認日の日米差を比較検討した。さらに、開発開始から承認までの途中マイルストーンとして、開発戦略の違いによる第 3 相試験開始日と申請日及び製薬企業による開発期間と当局による審査期間の日米差も調査した。また、MRCT に関するガイドランスが日本での開発開始にどのような影響を与えているのかの検討と、MRCT が最も活用されている第 3 相試験に注目した検討を行った。さらに、疾患領域や薬事的背景、企業背景などの違いによる開発開始とドラッグラグへの影響も評価した。最後に本研究における開発戦略の違いによるドラッグラグの 5 つの構成要素への影響についての議論を行い、ドラッグラグ回避に向けた MRCT 開発と Local 開発の長所と短所、およびこの研究の限界についても検討した。

第一章 方法

第一節 対象医薬品の特定

2016年7月から2020年6月までの5年間に日本で承認された医薬品を調査対象とした。ただし、次の医薬品は対象から除外した。1)適応症を決めずに開発が開始されたことから開発開始時期を特定することが困難な抗腫瘍薬、2)健康ボランティアを被験者としているワクチン、3)国内製品だけである輸血製剤、4)日本で臨床試験を行わずに承認された医薬品、5)米国で承認されていない医薬品、6)米国における承認が古く、必要となるデータが取得できなかった医薬品。調査対象医薬品は、医療用医薬品の承認情報に関するPMDAのデータベース[42]から特定し、各医薬品の米国における承認状況は米国食品医薬品局(U.S. Food and Drug Administration; FDA)の承認医薬品のデータベースであるDrugs@FDA[43]を利用し特定した。

対象医薬品のLocal開発、MRCT開発の特定は、上記PMDAのデータベースを利用し、審査報告書及び申請資料概要[44]から詳細情報を調査して行った。海外臨床試験の結果と日本人だけの臨床試験を用いてLocal開発された医薬品をLocal群とし、日本人を含むMRCTを用いて開発された医薬品をMRCT群とした。

第二節 データ収集

対象医薬品の日本及び米国における申請日、承認日、開発開始日、第3相試験開始日は、第一節に記載したデータベース、ClinicalTrials.gov[45]、一般財団法人日本医薬情報センター(JAPIC)[46]、企業からの公開情報（インタビューフォームなど）または公表論文より収集した。医薬品の開発開始日、第3相試験開始日は、開発している適応症の患者を対象とした臨床試験と第3相試験をそれぞれの国で最初に開始した日として定義した。このとき、年月が特定されたが正確な日付が特定されなかった場合、日付は各月の1日とした。

対象となった医薬品の日本及び米国における開発期間・第3相試験期間は、各国での申請日から各国での開発開始日・第3相試験開始日を減じて算出した。同じく審査期間は、承認日から申請日を減じて算出した。日本と米国の開発開始日の差、第3相試験開始日の差、申請日の差及び承認日の差は、米国の開発開始日、第3相試験開始日、申請日及び承認日を日本の開発開始日、第3相試験開始日、申請日及び承認日からそれぞれ減じた日数として算出した。したがって、日本での開発開始日等の日付が米国より早い場合、これらの差は負の値を取ることになる。また、これらの差をそれぞれ、開発開始ラグ、第3相試験開始ラグ、申請ラグ、承認ラグと定義した(Figure 4)。承認ラグは、日米間の承認日の差であり、日米間のドラッグラグと同義である。

第3相試験の症例数は、PMDAの審査報告書に引用された全ての第3相試験の症例数合計とし、その中から日本人症例を集計して日本人症例数とした。

サブグループの集計に用いた背景因子は、疾患領域による違いを検討するために国際疾病分類第11回改訂版(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-11; ICD-11)を用い、ドラッグラグに影響を与える因子として薬事規制上の違い（希少疾病用医薬品、小児用医薬品、新

有効成分医薬品及び新有効成分医薬品以外の医薬品)、モダリティの違い (バイオ医薬品及び低分子医薬品)、ドラッグラグに影響を与える企業属性として企業所在地 (日本に本社がある内資系及び海外に本社がある外資系) と企業規模 (2020 Pharm Exec 50 における 2019 年の医薬品売上ランキングを基にした分類) [47]を用いることとした。企業規模は世界売上ランキングをもとに、上位 10 社をグローバルメガファーマ、11 位から 20 位を中堅のメガファーマ、21 位以下をその他として分類した。これら背景因子は、上記データベースや公開情報から収集・分類した。

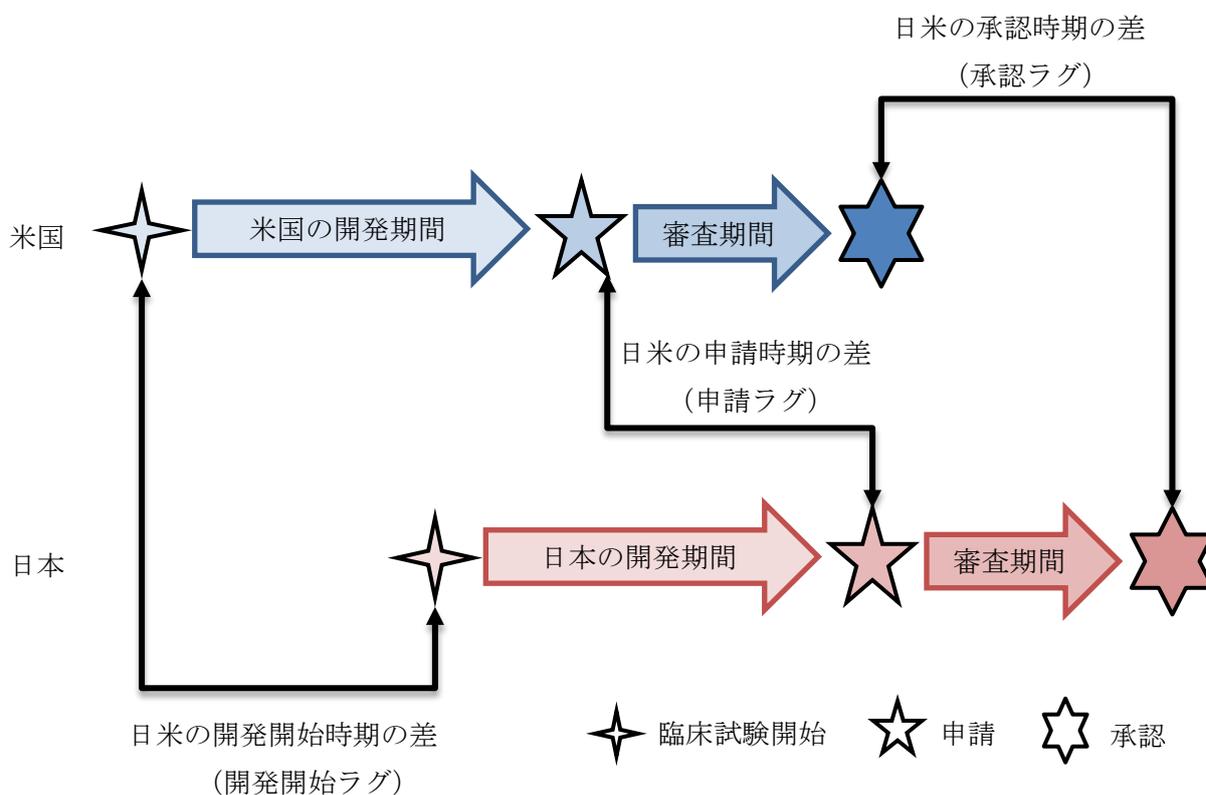


Figure 4 開発開始、申請、承認の日米間のラグ

各星印はドラッグラグに関わる各マイルストーンを、矢印は各期間を示している。本研究では、それぞれのラグは、米国の当該日から日本の当該日を減ずることによって算出した。

第三節 データ解析

日本の開発戦略の違いが日本の開発開始、第3相試験開始、申請、承認時期に及ぼす影響の検討の解析には、それぞれの日米差の中央値を順位データとしてマン・ホイットニーのU検定を行った。また、日本におけるMRCTの拡大に強く影響した2017年の国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドライン(ICH E17)[30]と2014年の国際共同治験開始前の日本人での第1相試験の実施に関する基本的考え方のガイドライン[38]に基づいて、開発開始時期別に3つの期間に分類した対象医薬品に対してマン・ホイットニーのU検定を行った。日米の開発期間、第3相試験期間、Local群とMRCT群による日米の開発期間、日本の審査期間及び第3相試験の症例数の解析には、それぞれの平均値を正規分布する連続量としてスチューデントのT検定を行った。いずれも有意水準は5%とし、すべての統計解析はR (Version 3.6.1)のグラフィカルユーザーインターフェイスであるEZR (Version 1.41)を使用した[48]。

ドラッグラグに影響を与える可能性が高いと考えられた開発開始ラグ、第3相試験開始ラグ、申請ラグ、承認ラグ、開発期間と審査期間、及び第3相試験症例数は、第二節に示した背景因子を用いてサブグループの集計を行った。

第二章 結果

第一節 調査対象の医薬品とその特性

2016年7月から2020年6月までの5年間に日本で承認された医薬品483品目のうち、開発開始日の特定が困難な抗腫瘍薬（144品目）、輸血製剤（7品目）、ワクチン（5品目）の計156品目、さらに日本で臨床試験を行わずに承認された医薬品36品目、米国で承認されていない医薬品104品目、米国における承認が古く、必要となるデータが取得できなかった医薬品13品目を除外した、合計174品目を調査対象とした。調査対象医薬品のうち、Local開発を行ったLocal群が87品目、MRCT開発を行ったMRCT群が87品目であった(Figure 5)。また、これらの背景情報をTable 2に示した。最も多かった疾患領域はICD-11でEndocrine, nutritional or metabolic diseases領域で26品目であった。薬事分類では、Orphan drugが42品目、Pediatric drugが33品目、New drug applicationが87品目、Supplemental new drug application（新有効成分含有医薬品以外の医薬品）が87品目であった。モダリティでは、Biologic drugが63品目とChemical molecular drugが111品目、企業所在地はJapan（内資系企業）が48品目とForeign（外資系企業）が126品目、企業規模ではTop10が64品目、Top11-20が37品目、Top20未満が73品目であった。

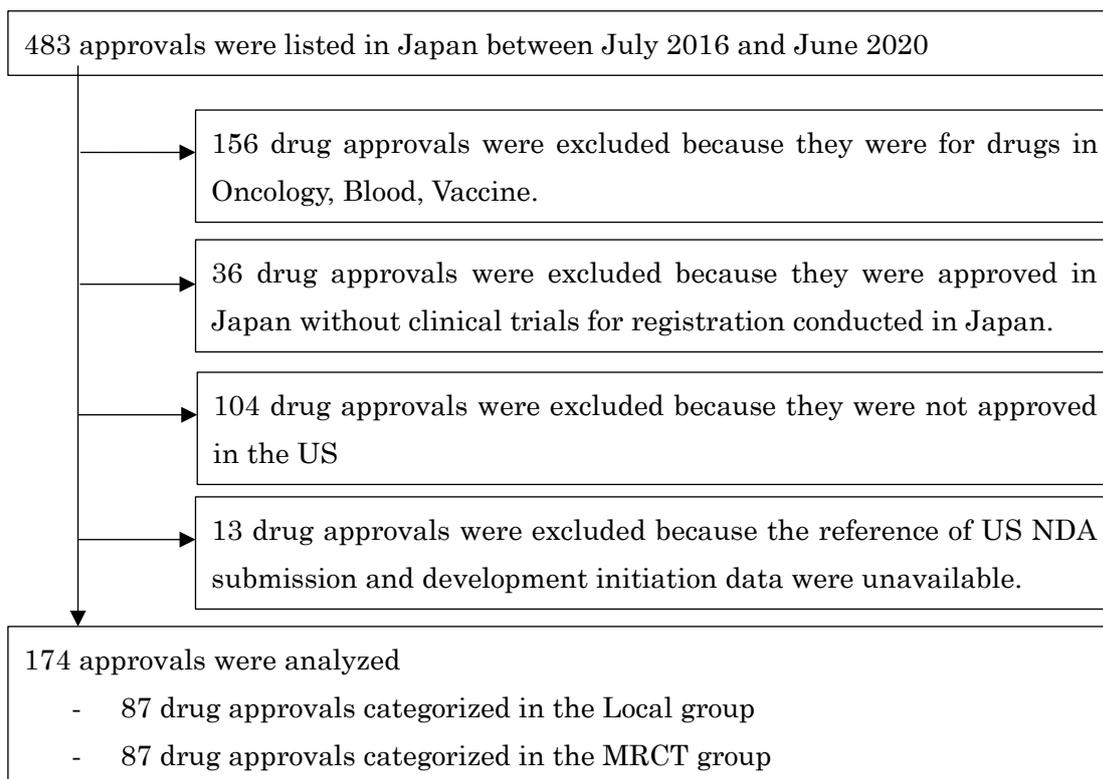


Figure 5 Derivation of the analysis dataset

Of the 483 drug approvals in Japan for 5 years, 174 drug approvals were analyzed. Of the 174 drug approvals, 87 drugs were approved by local development and the remaining 87 were approved by MRCT development. MRCT: Multi Regional Clinical Trial, NDA: New Drug Application, US: The United States of America.

Table 2 Background information of drug analyzed

	Local Group	MRCT Group	Total
Therapeutic area (ICD-11 classification)			
01 Certain infectious or parasitic diseases	12	9	21
02 Neoplasms	0	0	0
03 Diseases of the blood or blood-forming organs	8	12	20
04 Diseases of the immune system	8	11	19
05 Endocrine, nutritional or metabolic diseases	15	11	26
06 Mental, behavioral or neurodevelopmental disorders	7	2	9
07 Sleep-wake disorders	0	1	1
08 Diseases of the nervous system	3	8	11
09 Diseases of the visual system	1	2	3
10 Diseases of the ear or mastoid process	0	0	0
11 Diseases of the circulatory system	6	3	9
12 Diseases of the respiratory system	1	8	9
13 Diseases of the digestive system	11	4	15
14 Diseases of the skin	4	4	8
15 Diseases of the musculoskeletal system or connective tissue	5	10	15
16 Diseases of the genitourinary system	3	1	4
17 Conditions related to sexual health	0	0	0
18 Pregnancy, childbirth or the puerperium	0	0	0
19 Certain conditions originating in the perinatal period	0	0	0
20 Developmental anomalies	0	0	0
21 Symptoms, signs or clinical findings, not elsewhere classified	0	0	0
22 Injury, poisoning or certain other consequences of external causes	0	0	0
23 External causes of morbidity or mortality	0	0	0
24 Factors influencing health status or contact with health services	3	1	4
25 Codes for special purposes	0	0	0
26 Supplementary Chapter Traditional Medicine Conditions - Module I	0	0	0

	Local Group	MRCT Group	Total
(Continued)			
Regulatory background			
Orphan drug	17	25	42
Pediatric drug	11	22	33
New drug application	40	47	87
Supplemental new drug application	47	40	87
Modality			
Biologic drug	21	42	63
Chemical Molecular drug	66	45	111
Capital style			
Japan	41	7	48
Foreign	46	80	126
Sales ranking (2020)			
Top 10	30	34	64
Top 11 -20	13	24	37
Top 21+	44	29	73

ICD-11: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-11, MRCT: Multi Regional Clinical Trial

第二節 日米間のドラッグラグ

日米間のドラッグラグの現状を調査するために、日米間の開発開始ラグ、第3相試験開始ラグ、申請ラグ、承認ラグの中央値と四分位範囲(interquartile range; IQR)を Table 3 に示した。

日米間の医薬品開発の開発開始ラグの中央値は 1323.5 日(IQR; 54.0-2648.0)であり、第3相試験開始ラグの中央値は 715.5 日(IQR; 0.0-2092.5)、申請ラグの中央値は 777.0 日(IQR; 98.0-1731.5)、承認ラグの中央値は 665.0 日(IQR; 150.5-1693.3)であった。開発開始ラグが 1323.5 日(3.6年)と最も大きく、医

薬品開発が進むにつれて各ラグは縮小していく傾向を示し、最後の承認ラグが665.0日（1.8年）で最も小さかった。

各ラグのサブグループ解析の結果を Table 4 に示した。領域別のサブグループ解析では、開発開始ラグが最も大きかったのは、Diseases of the genitourinary system 領域の 2342.5 日であり、最も小さかったのは Diseases of the musculoskeletal system or connective tissue 領域の 0.0 日であった。承認ラグが最も大きかったのは、Mental, behavioral or neurodevelopmental disorders 領域の 2505.0 日であり、最も小さかったのは Diseases of the immune system 領域の 160.0 日であった。Chemical molecular drug よりも Biologic drug のほうが、内資系企業よりも外資系企業のほうが、開発開始ラグ、承認ラグともに小さかった。

Table 3 Lags of development initiation, Phase 3 initiation, NDA submission and approval between Japan and the US

Lags between Japan and the US (Days)	Mean	Median	the first quartile	the third quartile
Development Initiation Lag	1679.6	1323.5	54.0	2648.0
Phase 3 initiation Lag	1277.3	715.5	0.0	2092.5
NDA Submission Lag	1177.7	777.0	98.0	1731.5
Approval Lag	1115.1	665.0	150.5	1693.3

NDA: New Drug Application, US: The United States of America

Table 4 Subgroup analysis for lags of development initiation, Phase 3 initiation, NDA submission and approval between Japan and the US

	Lags between Japan and US (Median Days)				Total Number of Drug
	Development Initiation Lag	Phase 3 Initiation Lag	NDA submission Lag	Approval Lag	
Therapeutic area (ICD-11 classification)					
01 Certain infectious or parasitic diseases	1187.0	153.0	329.0	281.0	21
03 Diseases of the blood or blood-forming organs	107.5	0.0	495.0	472.5	20
04 Diseases of the immune system	903.0	638.0	343.0	160.0	19
05 Endocrine, nutritional or metabolic diseases	1588.0	977.5	829.5	665.0	26
06 Mental, behavioral or neurodevelopmental disorders	2192.0	2192.0	2531.0	2505.0	9
08 Diseases of the nervous system	1371.0	1767.0	878.0	542.0	11
09 Diseases of the visual system	906.0	232.0	85.0	170.0	3
11 Diseases of the circulatory system	1651.0	1673.0	1904.0	1897.0	9
12 Diseases of the respiratory system	912.0	0.0	556.0	554.0	9
13 Diseases of the digestive system	1431.0	1853.0	1399.0	1449.0	15
14 Diseases of the skin	760.5	107.0	181.0	275.0	8
15 Diseases of the musculoskeletal system or connective tissue	0.0	0.0	153.0	195.0	15
16 Diseases of the genitourinary system	2342.5	3517.5	2918.0	1444.5	4

	Lags between Japan and US (Median Days)				Total Number of Drug
	Development Initiation Lag	Phase 3 Initiation Lag	NDA submission Lag	Approval Lag	
(Continued)					
24 Factors influencing health status or contact with health services	1537.0	1095.5	747.0	773.0	4
Regulatory background					
Orphan drug	1522.0	561.0	355.0	386.5	42
Pediatric drug	613.0	304.0	361.0	483.0	33
New drug application	1218.0	184.0	517.0	514.0	87
Supplemental new drug application	1369.0	1036.0	987.0	843.0	87
Modality					
Biologic drug	638.0	0.0	341.0	312.0	63
Chemical Molecular drug	1553.0	1339.0	1174.0	1092.0	111
Capital style					
Japan	2268.5	1990.5	1702.5	1668.5	48
Foreign	1171.5	153.0	369.0	414.0	126
Sales ranking (2020)					
Top 10	1186.5	708.0	626.5	548.0	64
Top 11 -20	1218.0	92.0	360.0	348.0	37
Top 21+	1491.0	806.0	955.0	843.0	73

ICD-11: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-11, MRCT: Multi Regional Clinical Trial, NDA: New Drug Application, US: The United States of America

第三節 開発戦略の違いによるドラッグラグ

(一) 開発開始から申請までのラグ

開発戦略の違いがドラッグラグに与える影響を調査するために、第二節で示した日本の開発開始ラグ、第3相試験開始ラグ、申請ラグ、承認ラグを Local 群と MRCT 群に分けて解析した結果を Figure 6 に示した。

開発開始ラグの中央値は Local 群 2345.0 日 (IQR; 1142.0-3727.0)、MRCT 群 549.0 日 (IQR; 0.0-1385.0) であり、Local 群の開発開始は MRCT 群よりも 1796.0 日 (4.9 年) 遅れて開始されていた。同様に第3相試験開始ラグの中央値は Local 群 1853.0 日 (IQR; 881.5-3424.0)、MRCT 群 0.0 日 (IQR; 0.0-238.0) であり、その差は 1853.0 日 (5.1 年) であった。申請ラグの中央値は Local 群 1441.0 日 (IQR; 707.0-2611.0)、MRCT 群 153.0 日 (IQR; 69.0-862.5) であり、その差は 1288.0 日 (3.5 年) であった。承認ラグの中央値は Local 群 1377.0 日 (IQR; 679.0-2558.0)、MRCT 群 205.0 日 (IQR; 84.0-625.0) であり、Local 群であることによって MRCT 群と比べて追加で発生するドラッグラグは、1172.0 日 (3.2 年) であった。4 つのラグ全てにおいて、Local 群は MRCT 群よりも有意に長いラグを有していた ($P < 0.001$)。

各ラグのサブグループ解析の結果を Table 5 に示した。領域別のサブグループ解析では、Diseases of the respiratory system 領域を除く全ての領域において、Local 群の開発開始ラグは MRCT 群に比べて大きく、Local 群の開発開始は MRCT 群よりも遅れていることが示された。第3相試験の開始ラグは、MRCT 群において米国と同時に開始されているグループが多かった。申請ラグと承認ラグは、Mental, behavioral or neurodevelopmental disorders 領域と Factors influencing health status or contact with health services 領域以外において、

MRCT 群が Local 群よりも小さかった。承認ラグが小さい領域は、MRCT 群の Diseases of the genitourinary system 領域の-824.0 日であり、この領域においては日本の開発開始のラグがほとんどなく、第 3 相試験開始、申請、承認は日本のほうが米国よりも早かった。

Pediatric drug は、Local 群の開発開始ラグが 3773.0 日で最も大きく、承認ラグは 2776.0 日であったが、MRCT 群の開発開始ラグは 0.0 日であり、承認ラグは 239.0 日であった。Orphan Drug は、MRCT 群でも開発開始ラグが 1369.0 日と大きかったが、承認時のラグは 192.0 日まで短縮していた。Chemical molecular drug よりも Biologic drug のほうが、内資系企業よりも外資系企業のほうが、開発開始ラグ、承認ラグは小さく、Local 群と MRCT 群比較では MRCT 群の開発開始ラグ、承認ラグは小さかった。また、企業規模に関わらず、MRCT 群の開発開始ラグ、承認ラグは小さかった。

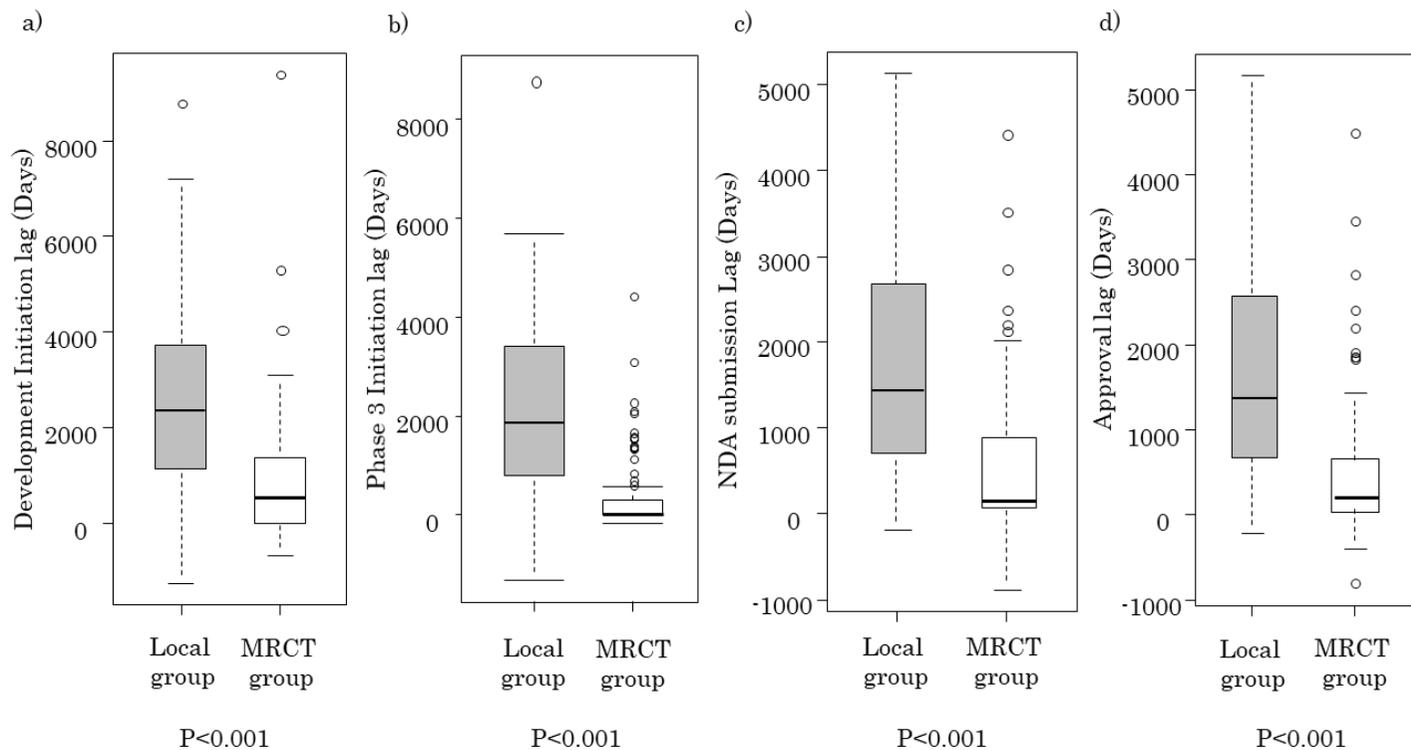


Figure 6 Difference of lags between Japan and US by Local group and MRCT group

Each of a) Development initiation Lag, b) Phase 3 Initiation Lag, c) NDA submission Lag, d) Approval Lag were shown by Box plot, MRCT group showed smaller lags than Local group with a statistically significant difference. Mann-Whitney U test was conducted.

MRCT: Multi Regional Clinical Trial, NDA: New Drug Application, US: The United States of America

Table 5 Subgroup analysis for lags of development initiation, Phase 3 initiation, NDA submission and approval between Japan and the US by Local group and MRCT group

	Lags between Japan and US (Median Days)								Number of drugs		
	Development Initiation Lag		Phase 3 Initiation Lag		NDA submission Lag		Approval Lag				
	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Total
Therapeutic area (ICD-11 classification)											
01 Certain infectious or parasitic diseases	1537.0	0.0	959.5	0.0	1153.0	80.0	1148.0	135.0	12	9	21
03 Diseases of the blood or blood-forming organs	2293.0	0.0	2293.0	0.0	1756.0	300.0	1539.0	206.5	8	12	20
04 Diseases of the immune system	2891.5	0.0	1553.5	0.0	1323.0	56.0	1304.5	105.0	8	11	19
05 Endocrine, nutritional or metabolic diseases	1623.0	820.0	1491.0	0.0	1339.0	290.0	1220.0	312.0	15	11	26
06 Mental, behavioral or neurodevelopmental disorders	2891.0	1051.0	2891.0	684.5	2531.0	2843.5	2505.0	2808.5	7	2	9
08 Diseases of the nervous system	2923.0	1354.0	2923.0	821.5	1029.0	593.0	913.0	512.5	3	8	11
09 Diseases of the visual system	2907.0	102.0	2419.0	116.0	2530.0	80.5	2532.0	62.0	1	2	3

	Lags between Japan and US (Median Days)								Number of drugs		
	Development Initiation Lag		Phase 3 Initiation Lag		NDA submission Lag		Approval Lag				
	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Total
(Continued)											
11 Diseases of the circulatory system	2514.5	1278.0	3910.5	1584.0	3064.0	1903.0	3112.0	1854.0	6	3	9
12 Diseases of the respiratory system	912.0	1082.0	912.0	0.0	951.0	339.0	953.0	413.5	1	8	9
13 Diseases of the digestive system	2694.0	0.0	2252.0	0.0	1658.0	62.5	1572.0	77.0	11	4	15
14 Diseases of the skin	1719.5	669.5	639.5	0.0	627.5	167.0	628.5	200.5	4	4	8
15 Diseases of the musculoskeletal system or connective tissue	2557.0	0.0	1613.5	0.0	1048.0	88.0	1071.0	178.0	5	10	15
16 Diseases of the genitourinary system	3528.0	21.0	3624.0	-999.0	3328.0	-888.0	2527.0	-824.0	3	1	4
24 Factors influencing health status or contact with health services	1583.0	1491.0	1338.0	853.0	56.0	1438.0	113.0	1433.0	3	1	4
Regulatory background											
Orphan drug	3073.0	1369.0	2130.0	0.0	1303.0	142.0	1203.0	192.0	17	25	42
Pediatric drug	3773.0	0.0	3773.0	0.0	3134.0	250.0	2766.0	239.0	11	22	33
New drug application	2405.0	903.0	1813.5	0.0	1364.0	207.0	1287.5	208.0	40	47	87

	Lags between Japan and US (Median Days)								Number of drugs		
	Development Initiation Lag		Phase 3 Initiation Lag		NDA submission Lag		Approval Lag				
	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Total
(Continued)											
Supplemental new drug application	2192.0	0.0	1853.0	0.0	1523.0	111.0	1449.0	197.5	47	40	87
Modality											
Biologic drug	1706.0	0.0	1341.0	0.0	1048.0	140.0	1071.0	200.0	21	42	63
Chemical Molecular drug	2465.5	1096.0	2149.5	0.0	1609.0	165.0	1548.5	273.0	66	45	111
Capital style											
Japan	2694.0	944.0	2419.0	0.0	1854.0	308.0	1828.0	483.0	41	7	48
Foreign	1678.5	503.0	1568.0	0.0	1329.0	147.5	1211.5	202.5	46	80	126
Sales ranking (2020)											
Top 10	1674.5	852.5	1735.0	0.0	1354.5	132.0	1303.5	182.5	30	34	64
Top 11 -20	1887.0	411.0	1523.0	0.0	1523.0	112.0	1391.0	106.5	13	24	37
Top 21+	2671.0	0.0	2366.0	0.0	1591.5	329.0	1413.0	431.0	44	29	73

ICD-11: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-11, MRCT: Multi Regional Clinical Trial, NDA: New Drug Application, US: The United States of America

(二) 開発開始から申請までのラグの時期別評価

調査対象期間の医薬品の開発戦略に影響を与えたと考えられる 2 つのガイドラインの発出年を用いて(Table 1)、2013 年以前と 2017 年以降の 3 つの時期に分類した、開発開始ラグの時期別解析の結果を Table 6 に示した。

Local 群の開発開始ラグが中央値で 1735.0 日 (2013 年以前) から 4161.0 日 (2017 年以降) にガイドラインの前後で拡大していく中、MRCT 群の開発開始ラグは 578.5 日 (2013 年以前) からは 0.0 日 (2017 年以降) に縮小した。Local 群と MRCT 群における各時期の開発開始ラグの差は Local 群で有意に大きく、その群間差は調査対象期間中に 1156.5 日から 4161.0 日に拡大した。申請時期のラグに関しては、Local 群において 1609.0 日から 707.0 日に縮小しながらも 2017 年以降も 2 年近い申請ラグが残存するのに対し、MRCT 群の申請ラグは 275.0 日から 31.0 日になった。承認ラグに関しても、Local 群は 1514.5 日から 705.0 日に、MRCT 群は 357.0 日から 114.0 日であった。

Table 6 Lags between Japan and the US by time period

	Lags between Japan and US (Days) (Median)							
	Development Initiation Lag		Phase 3 Initiation Lag		NDA submission Lag		Approval Lag	
	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group
Before 2013	1735.0	578.5	1846.5	0.0	1609.0	275.0	1514.5	357.0
N	34	48	34	48	34	48	34	48
Difference	1156.5		1846.0		1334.0		1157.5	
P value	P=0.001		P<0.001		P<0.001		P<0.001	
2014-2016	2466.5	671.5	1813.0	0.0	1407.5	94.5	1360.5	167.0
N	48	32	48	32	48	32	48	32
Difference	1795.0		1813.0		1313.0		1193.5	
P value	P<0.001		P<0.001		P<0.001		P<0.001	
Later 2017	4161.0	0.0	2419.0	0.0	707.0	31.0	705.0	114.0
N	5	7	5	7	5	7	5	7
Difference	4161.0		2419.0		676.0		591.0	
P value	P=0.043		P=0.012		P=0.030		P=0.018	

MRCT: Multi Regional Clinical Trial, N: number of subjects, NDA: New Drug Application, US: The United States of America

(三) 開発期間

開発戦略の違いが日米の開発期間に及ぼす影響を評価するために、最初の臨床試験開始日から申請日までの期間を開発期間とし、日米の開発期間を解析した。次に、この開発期間における Local 群と MRCT 群の違いについて検討した結果を Figure 7 に示した。

日本と米国における開発期間の平均値±標準偏差(SD)はそれぞれ 1429.0±909.4 日と 1930.9±1304.0 日であり、日本の開発期間は米国の開発期間と比べて有意に短かった($P<0.001$)。Local 群と MRCT 群における日本の開発期間の平均値±SD は、Local 群が 1237.7±912.8 日、MRCT 群が 1620.3±869.6 日であり、Local 群の日本の開発期間は MRCT 群よりも有意に短かった($P=0.005$)。Local 群と MRCT 群における米国の開発期間の平均値±SD は、Local 群が 1892.8±1383.6 日、MRCT 群が 1969.1±1226.2 日であり、Local 群と MRCT 群の米国の開発期間に有意差は認められなかった($P=0.701$)。

開発期間のサブグループ解析の結果を Table 7 に示した。日本の開発期間は、Diseases of the musculoskeletal system or connective tissue 領域と Factors influencing health status or contact with health services 領域以外で Local 群のほうが短く、薬事規制、モダリティ、企業所在地、企業規模別でも Local 群のほうが短かった。米国の開発期間には、Local 群と MRCT 群の違いによる一定の傾向は認められなかった。

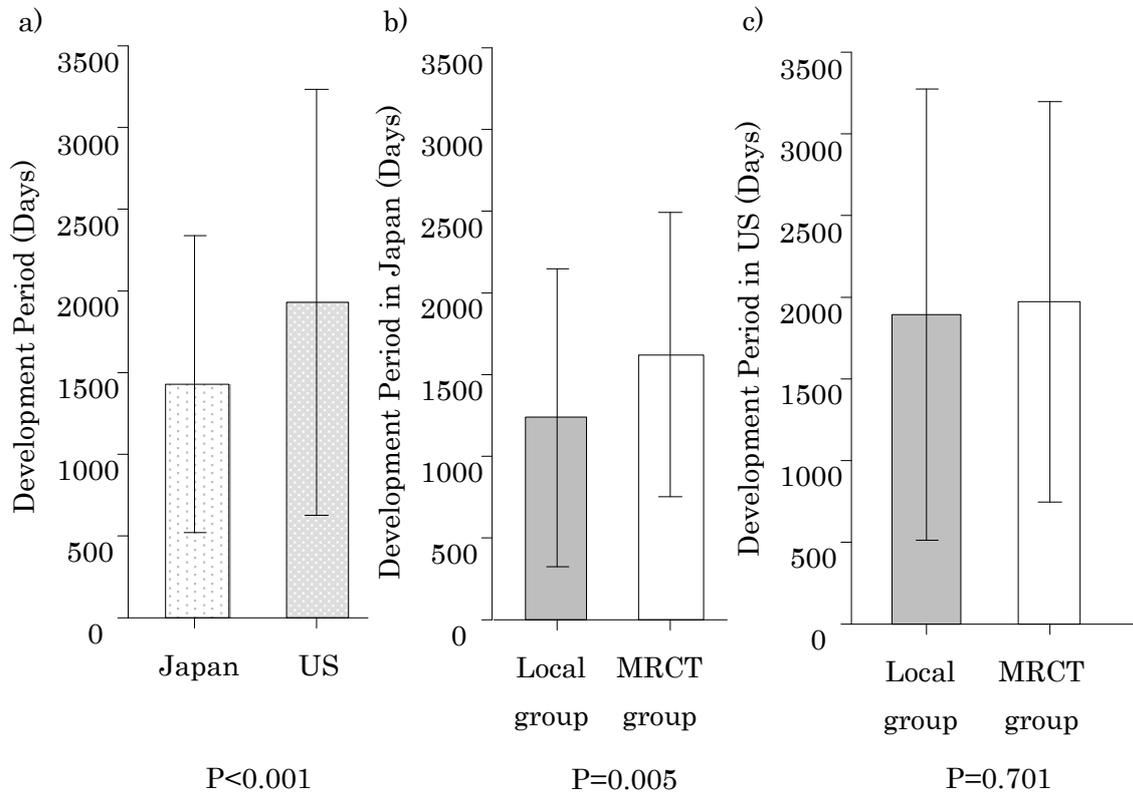


Figure 7 Difference of development period by countries and development strategy

Each of a) Development period in Japan and the US, b) Development period in Japan by Local group and MRCT group, c) Development period in the US by Local group and MRCT group were shown by Bar chart. Development period in Japan and Local group of Japan were shorter with statistically significant difference than other groups. Development period of the US in Local and MRCT group was not shown statistically significant difference . T test was conducted.

MRCT: Multi Regional Clinical Trial, US: The United States of America.

Table 7 Subgroup analysis for development period between Japan and US

	Development period (Mean Days)				Number of drugs		
	Japan		US				
	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Total
Therapeutic area (ICD-11 classification)							
01 Certain infectious or parasitic diseases	883.3	950.0	1,352.2	2469.6	12	9	21
03 Diseases of the blood or blood-forming organs	900.8	1678.0	1,597.9	1618.5	8	12	20
04 Diseases of the immune system	1,013.5	1488.5	1,910.8	1682.9	8	11	19
05 Endocrine, nutritional or metabolic diseases	795.7	1509.5	2,021.9	2156.4	15	11	26
06 Mental, behavioral or neurodevelopmental disorders	1,622.0	3984.5	1,382.4	2192.0	7	2	9
08 Diseases of the nervous system	1,047.7	1574.1	2,626.7	2061.1	3	8	11
09 Diseases of the visual system	615.0	2073.5	992.0	2095.0	1	2	3
11 Diseases of the circulatory system	1,859.8	2923.7	1,913.2	2008.0	6	3	9
12 Diseases of the respiratory system	821.0	1457.1	782.0	1861.9	1	8	9
13 Diseases of the digestive system	1,559.4	2050.8	2,237.1	2061.5	11	4	15
14 Diseases of the skin	1,232.8	1695.8	2,228.5	1947.8	4	4	8
15 Diseases of the musculoskeletal system or connective tissue	2,047.8	1449.0	2,239.4	1872.9	5	10	15
16 Diseases of the genitourinary system	1,721.0	2373.0	1,380.7	3282.0	3	1	4

	Development period (Mean Days)				Number of drugs		
	Japan		US		Local Group	MRCT Group	Total
	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group			
(Continued)							
24 Factors influencing health status or contact with health services	1,940.0	1463.0	3,157.7	1516.0	3	1	4
Regulatory background							
Orphan drug	996.5	1591.1	2,745.2	2423.0	17	25	42
Pediatric drug	1,235.5	1507.9	1,736.9	1872.2	11	22	33
New drug application	1,234.5	1693.4	2,098.7	2021.4	40	47	87
Supplemental new drug application	1,240.5	1534.5	1,717.5	1907.6	47	40	87
Modality							
Biologic drug	1,141.2	1655.7	2,298.5	1767.0	21	42	63
Chemical Molecular drug	1,268.4	1587.3	1,763.7	2157.6	66	45	111
Capital style							
Japan	1,496.9	1956.1	2,047.3	1868.9	41	7	48
Foreign	1,006.7	1591.0	1,755.0	1977.8	46	80	126
Sales ranking (2020)							
Top 10	1,231.8	1707.1	1,773.1	2037.7	30	34	64
Top 11 -20	1,014.9	1335.1	1,633.5	1650.3	13	24	37
Top 21+	1,307.6	1754.7	2,051.0	2152.4	44	29	73

ICD-11: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-11,

MRCT: Multi Regional Clinical Trial, US: The United States of America

(四) 審査期間

開発戦略の違いが日本の審査期間に及ぼす影響を評価するために、日米の審査期間と Local 群と MRCT 群の違いにおける日本の審査期間について検討を行った結果を Figure 8 に示した。

日本と米国における審査期間の平均値±SD は、それぞれ 311.4 ± 83.3 日と 373.9 ± 335.7 日であり、日本の審査期間は米国の審査期間と比べて有意に短かった ($P=0.018$)。Local 群と MRCT 群における日本の審査期間の平均値±SD は、Local 群が 321.3 ± 75.1 日、MRCT 群が 301.5 ± 90.0 日であった。Local 群と MRCT 群の日本の審査期間に有意差はなく ($P=0.118$)、日本の開発戦略の違いが日本の審査期間に及ぼす影響は認められなかった。

日本の審査期間のサブグループ解析の結果を Table 8 に示した。Orphan drug は、標準審査期間が 9 か月になる薬事制度上の特性から審査期間が短くなる傾向があったが、それ以外の開発戦略の違いによる日本の審査期間への影響に一定の傾向は認められなかった。

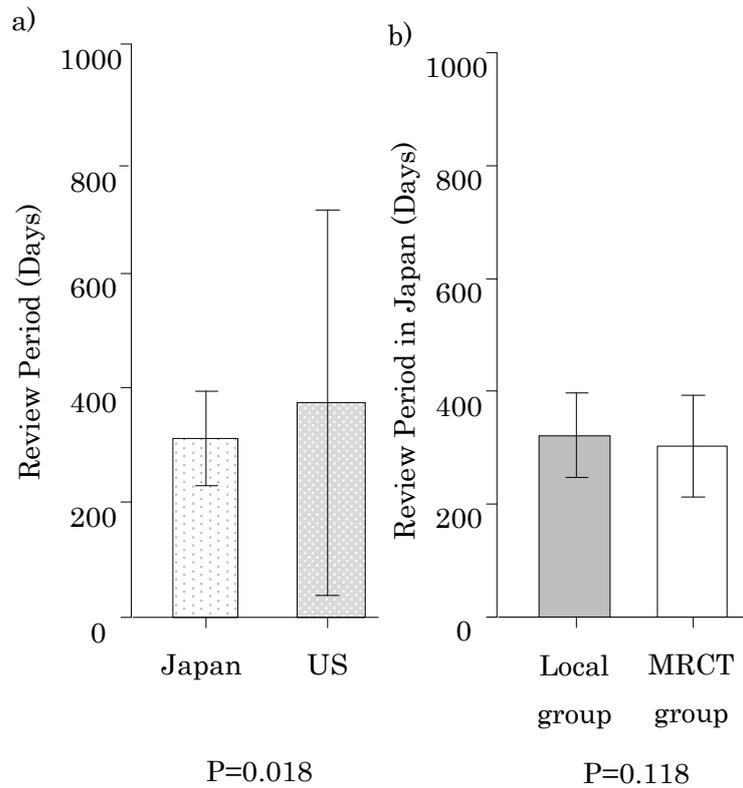


Figure 8 Difference of review period by countries and development strategy Each of a) Review period in Japan and the US, b) Review period in Japan by Local group and MRCT group were showed by Bar chart. Review period in Japan was shorter with statistically significant difference than that US, review period of Japan between Local group and MRCT group was not shown statistically significant difference. T test was conducted.

MRCT: Multi Regional Clinical Trial, US: The United States of America.

Table 8 Subgroup analysis for review period in Japan

	Japan		Number of drugs		
	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Total
Therapeutic area (ICD-11 classification)					
01 Certain infectious or parasitic diseases	292.5	209.4	12	9	21
03 Diseases of the blood or blood-forming organs	326.2	282.9	8	12	20
04 Diseases of the immune system	305.0	302.0	8	11	19
05 Endocrine, nutritional or metabolic diseases	321.8	293.7	15	11	26
06 Mental, behavioral or neurodevelopmental disorders	399.9	297.5	7	2	9
08 Diseases of the nervous system	362.7	354.0	3	8	11
09 Diseases of the visual system	306.0	285.0	1	2	3
11 Diseases of the circulatory system	286.0	320.7	6	3	9
12 Diseases of the respiratory system	304.0	307.5	1	8	9
13 Diseases of the digestive system	327.7	357.3	11	4	15
14 Diseases of the skin	331.3	331.5	4	4	8
15 Diseases of the musculoskeletal system or connective tissue	295.6	318.5	5	10	15
16 Diseases of the genitourinary system	325.3	357.0	3	1	4
24 Factors influencing health status or contact with health services	321.0	359.0	3	1	4
Regulatory background					
Orphan drug	267.6	243.9	17	25	42
Pediatric drug	361.8	263.1	11	22	33
New drug application	321.6	309.6	40	47	87
Supplemental new drug application	320.0	291.9	47	40	87
Modality					
Biologic drug	312.4	314.6	21	42	63
Chemical Molecular drug	324.1	289.3	66	45	111
Capital style					
Japan	335.4	287.0	41	7	48

	Japan		Number of drugs		
	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Total
(Continued)					
Foreign	308.6	302.8	46	80	126
Sales ranking (2020)					
Top 10	304.7	306.9	30	34	64
Top 11 -20	321.8	309.9	13	24	37
Top 21+	332.4	288.2	44	29	73

ICD-11: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-11,

MRCT: Multi Regional Clinical Trial

第四節 Local 開発と MRCT 開発による第 3 相試験の違い

MRCT が最も活用されているのは、必要症例数が多く、評価期間が長期になることが多い第 3 相試験である[49, 50]。さらに、第 3 相試験の開始の遅れと必要症例数の増加による試験期間の延長は日本の承認時期に直接影響し、ドラッグラグの原因となる可能性が高い。そのため、第 3 相試験は特に効率的な試験実施が求められる。そこで本節では、Local 開発と MRCT 開発の違いにおける第 3 相試験の試験期間、症例数を効率化の指標として検討した。

(一) 第 3 相試験期間

最初の第 3 相試験開始日から申請日までの期間を第 3 相試験期間とし、日本及び米国での第 3 相試験期間を算出した。次に、開発戦略の違いが日本の第 3 相試験期間に及ぼす影響を評価するために、Local 群と MRCT 群の違いによる第 3 相試験期間を検討した結果を Figure 9 に示した。

日本と米国における第 3 相試験期間の平均値±SD はそれぞれ 1260.6 ± 774.5 日と 1360.2 ± 907.6 日であり、日本と米国の第 3 相試験期間に有意な差は認められなかった($P=0.271$)。Local 群と MRCT 群における日本の第 3 相試験期間の平均値±SD は、Local 群が 1029.3 ± 675.5 日、MRCT 群が 1491.9 ± 801.4 日であった。Local 群の日本の第 3 相試験期間は MRCT 群よりも有意に短かった($P<0.001$)。

第 3 相試験期間のサブグループ解析の結果を Table 9 に示した。日本の第 3 相試験期間は、Diseases of the musculoskeletal system or connective tissue 領域以外で MRCT 群よりも Local 群のほうが短かった。米国の第 3 相試験期間のサブグループに Local 群と MRCT 群の違いによる一定の傾向はなく、日本の開発戦略の違いが第 3 相試験期間に与える影響は認められなかった。

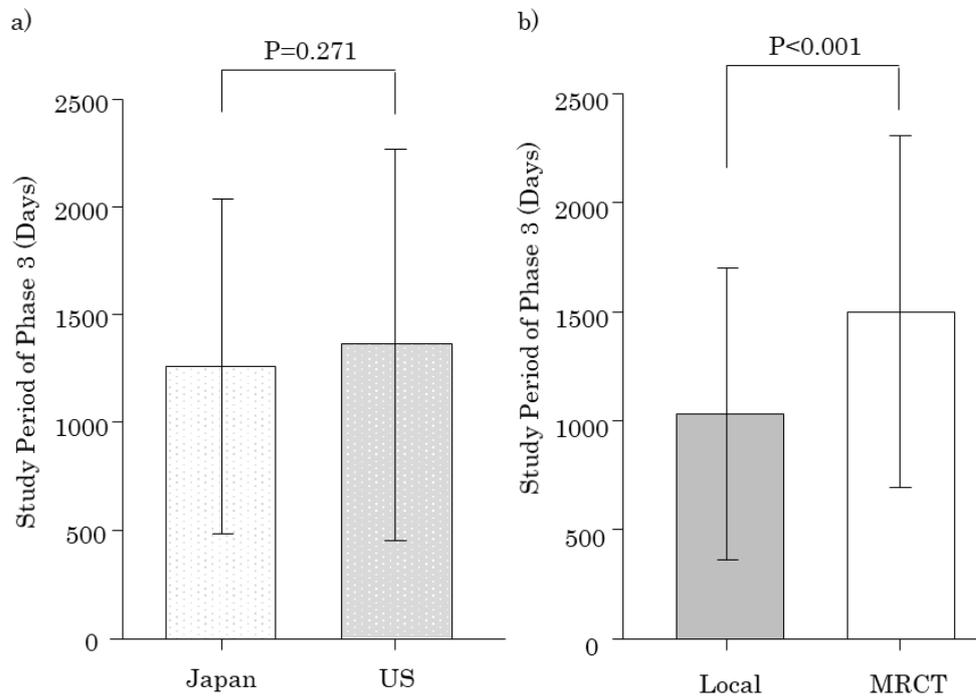


Figure 9 Difference of Phase 3 study period by countries and development strategy

Each of a) Phase 3 study period in Japan and the US, b) Phase 3 study period in Japan by Local group and MRCT group were showed by Bar chart. Phase 3 study period between Japan and US was not shown statistically significant difference, Phase 3 study period of Japan in Local group was shorter with statistically significant difference than that in MRCT group. T test was conducted.

MRCT: Multi Regional Clinical Trial, US: The United States of America.

Table 9 Subgroup analysis for Phase 3 development period between Japan and US

	Development period (Mean Days)				Number of drugs		
	Japan		US		Local Group	MRCT Group	Total
	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group			
Therapeutic area (ICD-11 classification)							
01 Certain infectious or parasitic diseases	883.3	916.1	987.4	889.9	12	9	21
03 Diseases of the blood or blood-forming organs	830.1	1515.7	1345.5	1195.0	8	12	20
04 Diseases of the immune system	1013.5	1449.7	1194.0	1436.5	8	11	19
05 Endocrine, nutritional or metabolic diseases	771.4	1528.8	1530.7	1317.2	15	11	26
06 Mental, behavioral or neurodevelopmental disorders	1517.4	3392.0	1378.1	1233.0	7	2	9
08 Diseases of the nervous system	1047.7	1323.3	2393.3	1585.6	3	8	11
09 Diseases of the visual system	615.0	1736.0	504.0	1771.5	1	2	3
11 Diseases of the circulatory system	1160.2	2821.7	1573.5	2008.0	6	3	9
12 Diseases of the respiratory system	821.0	1270.9	782.0	906.9	1	8	9
13 Diseases of the digestive system	1074.5	2050.8	1470.4	1765.0	11	4	15
14 Diseases of the skin	813.8	1269.0	866.5	1065.0	4	4	8
15 Diseases of the musculoskeletal system or connective tissue	1792.0	1470.4	1904.5	1401.2	5	10	15

	Development period (Mean Days)				Number of drugs		
	Japan		US		Local Group	MRCT Group	Total
	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group			
(Continued)							
16 Diseases of the genitourinary system	767.7	821.0	1380.7	710.0	3	1	4
24 Factors influencing health status or contact with health services	1377.3	1463.0	2731.3	878.0	3	1	4
Regulatory background							
Orphan drug	851.6	1508.2	2130.9	1422.9	17	25	42
Pediatric drug	1169.0	1333.6	1526.7	1220.6	11	22	33
New drug application	1050.5	1512.6	1507.4	1233.4	40	47	87
Supplemental new drug application	1011.2	1467.6	1359.8	1363.4	47	40	87
Modality							
Biologic drug	980.0	1529.5	1428.3	1305.1	21	42	63
Chemical Molecular drug	1045.0	1456.8	1427.1	1282.0	66	45	111
Capital style							
Japan	1235.1	1552.0	1715.4	844.9	41	7	48
Foreign	845.9	1486.6	1170.6	1332.4	46	80	126
Sales ranking (2020)							
Top 10	1015.6	1646.1	1280.9	1485.7	30	34	64
Top 11 -20	921.2	1217.1	1125.6	1101.2	13	24	37
Top 21+	1070.6	1538.4	1616.4	1226.3	44	29	73

ICD-11: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-11, MRCT: Multi Regional Clinical Trial, US: The United States of America

(二) 第3相試験症例数

Local 群と MRCT 群における第3相試験の症例数と日本人症例数を集計した結果を Figure 10 に示した。

Local 群と MRCT 群における第3相試験の症例数の平均値±SD はそれぞれ 1174.1 ± 1941.7 人と 2122.0 ± 4915.4 人であり、Local 群の症例数は MRCT 群のおよそ半数であったが、有意差は認められなかった ($P=0.096$)。Local 群と MRCT 群における日本人症例数の平均値±SD は、それぞれ 267.8 ± 298.7 人と 206.8 ± 362.4 人であり、Local 群と MRCT 群の日本人症例数に有意な差は認められなかった ($P=0.228$)。

第3相試験の症例数と日本人症例数のサブグループ解析の結果を Table 10 に示した。Diseases of the blood or blood-forming organs 領域、Diseases of the nervous system 領域、Diseases of the skin 領域、Diseases of the musculoskeletal system or connective tissue 領域以外で、Local 群の総症例数は MRCT 群よりも少なかったが、日本人症例数は Local 群のほうが MRCT 群よりも多かった。また、MRCT 群の日本人の症例数は、第3相試験の全体症例数の 10%程度を占めているケースが多かった。しかしながら、内資系企業が MRCT に組み入れた症例数（第3相試験の総症例数 1434.7 人、日本人症例数 612.3 人）は、外資系企業が組み入れた症例数（総症例数 2182.1 人、日本人症例数 171.3 人）と比べて、多くの日本人が臨床試験に組み入れられていた。

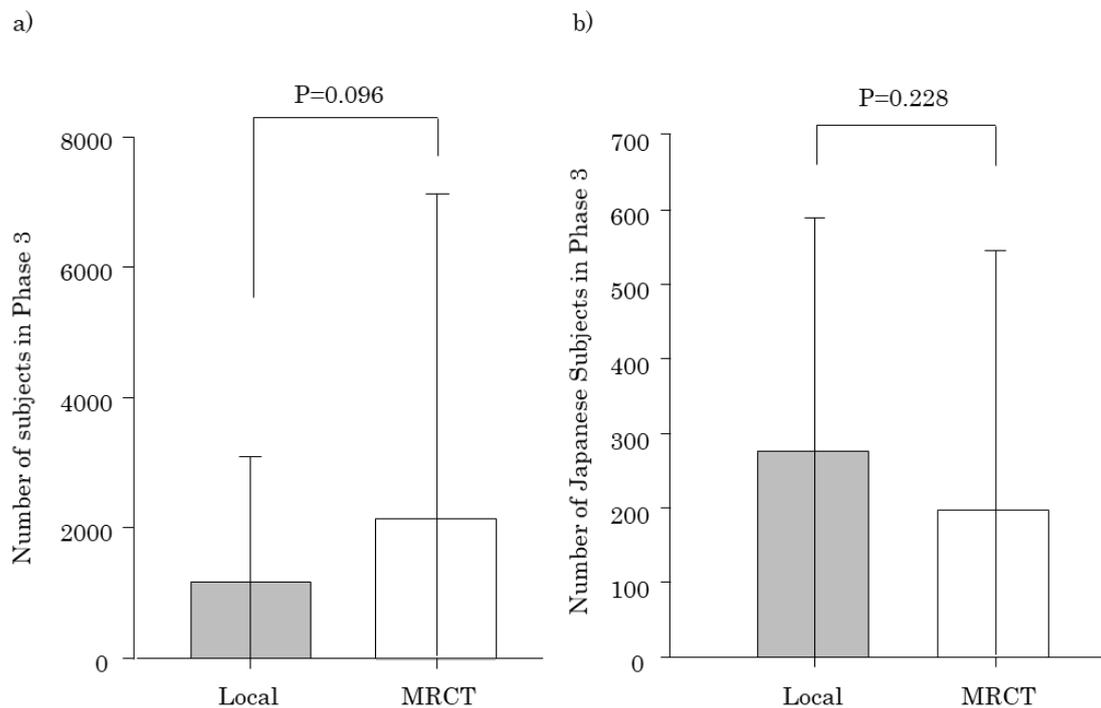


Figure 10 Difference of number of subjects and Japanese subjects in Phase 3 study by development strategy

Each of a) Number of subjects in Phase 3 studies, b) Number of Japanese subjects in Phase 3 studies were shown by Bar chart. Number of subjects in Phase 3 study and number of Japanese subjects in Phase 3 study did not show statistically significant difference between Local group and MRCT group. T test was conducted.

MRCT: Multi Regional Clinical Trial

Table 10 Subgroup analysis for number of subjects of Phase 3 studies in Japan

	Number of subjects of the Phase 3 studies in Japan (Mean)						Number of drugs		
	Total		Japanese		% of Japanese				
	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Total
Therapeutic area (ICD-11 classification)									
01 Certain infectious or parasitic diseases	1260.8	1393.9	310.3	98.9	24.6%	7.1%	12	9	21
03 Diseases of the blood or blood-forming organs	449.8	205.5	62.4	14.0	13.9%	6.8%	8	12	20
04 Diseases of the immune system	589.8	1277.9	123.4	107.2	20.9%	8.4%	8	11	19
05 Endocrine, nutritional or metabolic diseases	1076.3	2056.2	405.5	389.5	37.7%	18.9%	15	11	26
06 Mental, behavioral or neurodevelopmental disorders	592.7	2406.5	248.0	1064.0	41.8%	44.2%	7	2	9
08 Diseases of the nervous system	1553.7	959.1	558.0	67.5	35.9%	7.0%	3	8	11
09 Diseases of the visual system	778.0	1111.0	778.0	87.5	100.0%	7.9%	1	2	3
11 Diseases of the circulatory system	3094.7	19109.7	90.8	651.0	2.9%	3.4%	6	3	9
12 Diseases of the respiratory system	620.0	3899.0	371.0	430.9	59.8%	11.1%	1	8	9
13 Diseases of the digestive system	725.4	1634.8	278.6	129.5	38.4%	7.9%	11	4	15
14 Diseases of the skin	3550.3	2366.3	228.5	169.5	6.4%	7.2%	4	4	8

	Number of subjects of the Phase 3 studies in Japan (Mean)						Number of drugs		
	Total		Japanese		% of Japanese				
	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Total
(Continued)									
15 Diseases of the musculoskeletal system or connective tissue	1887.8	1008.8	186.6	63.9	9.9%	6.3%	5	10	15
16 Diseases of the genitourinary system	452.7	1232.0	452.7	1232.0	100.0%	100.0%	3	1	4
24 Factors influencing health status or contact with health services	268.0	421.0	209.7	0.0	78.2%	0.0%	3	1	4
Regulatory background									
Orphan drug	372.9	499.0	24.1	26.3	6.5%	5.3%	17	25	42
Pediatric drug	443.9	658.5	190.4	65.7	42.9%	10.0%	11	22	33
New drug application	1261.4	2781.4	205.8	253.9	16.3%	9.1%	40	47	87
Supplemental new drug application	1099.8	1347.1	320.5	151.5	29.1%	11.2%	47	40	87
Modality									
Biologic drug	827.5	1027.9	108.0	71.4	13.1%	6.9%	21	42	63
Chemical Molecular drug	1284.4	3143.1	318.6	333.2	24.8%	10.6%	66	45	111

	Number of subjects of the Phase 3 studies in Japan (Mean)						Number of drugs		
	Total		Japanese		% of Japanese				
	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Local Group	MRCT Group	Total
(Continued)									
Capital style									
Japan	1085.9	1434.7	262.2	612.3	24.2%	42.7%	41	7	48
Foreign	1252.7	2182.1	272.8	171.3	21.8%	7.9%	46	80	126
Sales ranking (2020)									
Top 10	1244.2	2047.9	253.3	185.6	20.4%	9.1%	30	34	64
Top 11 -20	1328.9	3986.7	410.3	318.8	30.9%	8.0%	13	24	37
Top 21+	1080.5	665.7	235.5	139.0	21.8%	20.9%	44	29	73

ICD-11: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-11, MRCT: Multi Regional Clinical Trial,
NDA: New Drug Application, US: The United States of America

第三章 考察

2007年に内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省より発出された「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」[33]以降、序論に記載したようにMRCTに関する様々なガイドランスが作成され、その活用が拡大してきた。近年はMRCTを活用した治験届とMRCTを用いて承認された医薬品の数も増加傾向であることが報告され[31, 49]、ドラッグラグの解消が期待されている。一方で、医薬品の開発は特に米国での承認取得を最優先にして行われ、およそ64%の医薬品が米国において世界で初めて承認されている現実がある。世界同時開発によって米国から遅れることなく日本でも医薬品の開発開始、申請が行われ、承認を取得するためには、MRCTの更なる活用が期待されている。

本研究では、2016年7月から2020年6月までの5年間に日米で承認された医薬品を対象に、日米間の開発開始時期やドラッグラグの現状を調査した後、日本におけるLocal開発とMRCT開発の違いが、ドラッグラグとその構成要素に与える影響を評価した。その結果、MRCTを用いた開発に参加することで、日本の開発着手が早まり、ドラッグラグの解消に貢献できる可能性が示された。さらに、医薬品開発の期間と費用の大きな部分を占める第3相試験の試験期間、症例数を効率化の指標として評価した。本章では、ドラッグラグの現状及び開発戦略の違いがドラッグラグとその構成要素に与える影響を考察し、MRCT開発の長所を検討した。しかしながら、全ての医薬品開発がMRCTを活用すべきであるとは限らない。過去の報告で検討された、MRCTが日本人の用量設定や安全性に及ぼす影響などを含めてさらに詳細な考察を行い、MRCT開発の長所と短所をLocal開発と比較検討した。

第一節 日米間のドラッグラグの現状

医薬品開発の重要なマイルストーンである、患者での臨床試験の開始、第 3 相試験開始、申請、承認における日米差をそれぞれのラグとして最初に評価した。

開発開始ラグ（平均値 1679.6 日、中央値 1323.5 日）が最も大きく、第 3 相試験開始ラグ（平均値 1277.3 日、中央値 715.5 日）、申請ラグ（平均値 1177.7 日、中央値 777.0 日）を経て、承認ラグ（平均値 1115.1 日、中央値 665.0 日）が最小であった。日本にはドラッグラグがいまだ存在することが確認されたが、日米の医薬品開発の各マイルストーンを比べると、開発開始ラグが最も大きく、開発が進むにつれてその差が縮小する傾向が認められた。

序論でも示した通り、日本のドラッグラグの原因は開発開始ラグの影響が大きいと報告がされており [12, 13]、本研究の結果においても同じ傾向を示したと考えられる。本研究では、さらに開発開始時点から Local 群と MRCT 群に層別した検討を行っており、詳細な考察は第二節に記載した。

最近の PMDA の報告では、日本のドラッグラグは解消に向かいつつあることが示されている。この報告は新有効成分含有医薬品のみのデータであり、効能追加等の品目の承認を含む本研究とは母集団が異なるが、近年の申請ラグは 0.7 年（2018 年）、0.5 年（2019 年）、承認ラグは 0.9 年（2018 年）、0.6 年（2019 年）であったと公表されている [51]。一方、PMDA の別の報告では、日本が世界最初の承認国になった医薬品は 20%程度であり、残りの 80%の医薬品は日本以外の地域で最初に承認され（米国が 50%、EU が 20%、その他の地域が 10%）、ドラッグラグは完全には解消されていないことが示されている [18]。本研究においても、New drug application の承認ラグは 514.0 日（1.4 年）、Supplemental new drug application は 843.0 日（2.3 年）であったことから、日本におけるドラッグラグの存在と新有効成分含有医薬品のほうがドラッグラグは小さいこと

が示されており、PMDA の報告と同様の傾向であると考えられた。

日本のドラッグラグの原因は、開発の着手が遅いことによる影響が大きいことから、開発の着手を早め、ドラッグラグを解消し、世界で最先端の医薬品を最も早く日本に導入することを目指して、2015年に先駆け審査指定制度が新たに開始され、2020年からは先駆的医薬品指定制度として運用されている[52, 53]。これらは生命に重大な影響がある重篤な疾患等に対して極めて高い有効性が期待され、日本で早期から開発し世界に先駆けて日本で申請する（世界同時申請を含む）予定の医薬品を対象とし、薬事承認に関する相談・審査で優先的な取扱いを行うことで、製薬企業の日本における開発着手を促し、開発期間と当局の審査期間を短縮することを目的とした制度である[54]。このような新しい薬事制度下で、世界に先駆けて日本で医薬品の開発・申請・承認が行われるようになるための重要な戦略の一つが MRCT の活用であり、両者の組み合わせによって更なるドラッグラグ解消も期待される。しかしながら、同じような薬事制度が米国では Breakthrough Therapy[55]、欧州では PRIority Medicines[56]、中国では画期的治療薬、若しくは新薬 Category1[57]として制度化されており、世界的な新薬開発競争は激しい。2021年6月時点において、PMDA は 35 品目に先駆け審査指定制度に基づく指定を、1 品目に先駆的医薬品指定制度に基づく指定を与え、15 品目を承認しているが[58]、FDA は Breakthrough Therapy に指定された 200 以上の品目を承認しており[59, 60]、その差は大きい。Tanaka らの報告によると、米国の Expedited program、特に Breakthrough Therapy に指定された医薬品は、日本での開発も加速されると報告しており[61, 62]、FDA の影響力の大きさを示している。しかしながら、本研究の調査対象となった先駆け審査制度の指定品目（バロキサビルマルボキシール、タファミジスメグルミン、ビルトラルセン）はいずれも米国よりも早く日本で承認を受けており、こうした薬事上の

優遇制度が日本での開発着手を促し、ドラッグラグの解消に貢献できることが示唆されている。世界に負けない魅力的な薬事制度の整備を進めて日本におけるドラッグラグの解消を進めるだけでなく、その次のステップとして「新薬開発で日本が世界に先駆ける」ために、日本の製薬業界が新薬開発力を強化して国際的な薬剤開発を主導するようになることと、PMDA が国際的な協調体制を主導して世界に先駆ける新薬の承認審査を行うようになることが期待される。

第二節 開発戦略の違いが開発開始から承認までに与える影響

開発戦略の違いがドラッグラグに与える影響を調査するために、Local 群と MRCT 群による日米間の開発開始ラグ、第 3 相試験開始ラグ、申請ラグ、承認ラグを比較検討した。

開発開始ラグの中央値は Local 群 6.4 年、MRCT 群 1.5 年となり、Local 群の開発開始は MRCT 群よりもさらに 4.9 年遅れていた。さらに、Local 群の第 3 相試験開始ラグは 5.1 年であり、この 5 年を超える第 3 相試験開始日の日米差はほとんどの海外の第 3 相試験期間（平均 3.7 年）を超えると推測され、日本の第 3 相試験失敗リスクの回避のためにこの海外第 3 相試験の結果を待って Local 開発が開始された可能性がある。よって、日本単独の Local 開発が選択された場合、海外での第 3 相試験の成功、若しくは申請や承認を確認した後に日本での開発が開始されていると考えられ、これがドラッグラグの一因になると考えられた。また、Local 群の開発開始時のラグ 6.4 年は、開発が進むにつれて承認時のラグ 3.8 年までに短縮されたことから、開発期間と審査期間を短縮することで途中のラグを縮小させることは可能であったが、最初に生じた開発開始ラグを大きく挽回することは困難であり、開発開始ラグがドラッグラグの主な原因であったと考えられた（開発期間と審査期間に関する考察は第三章第三節を参

照)。一方で、MRCT 群の開発開始ラグは 1.5 年、第 3 相試験開始ラグは 0.0 日であり、第 3 相試験での MRCT 参加に向けて、日本での開発を速やかに開始したと考えられた。それらの結果、MRCT 群の承認ラグは、205.0 日であった。本研究では、ドラッグラグの原因は開発開始ラグの影響が最も大きいものの、MRCT を用いた開発戦略によって開発開始ラグは減少すると想定しており、本解析の結果はこの想定を支持していた。Ueno らの報告では、MRCT の活用と米国申請前に日本開発を開始することが日本の早期申請に重要であることを示しているが[13]、その期間は明らかになっていない。本研究では日本における Local 群と MRCT 群の開発開始の差が 4.9 年も存在し、その差は MRCT に関するガイドラインの前後で拡大したことを示している。したがって、MRCT は日本で早期の開発着手を 5 年近くも加速させ、ドラッグラグの解消に有効であったことを示すものであった。

薬事分類別のサブグループ解析においては、Pediatric drug の Local 群における開発開始ラグが 3773.0 日、承認ラグが 2766.0 日と大きく、MRCT 群との差も大きかった。序論に示した通り、小児用医薬品はドラッグラグの発生が特に懸念される領域でもあり、MRCT を活用して早期開発を検討する余地が大きいと考えられる。また、Pediatric drug と Supplemental new drug application の MRCT 群の開発開始ラグは 0.0 日、さらに Biologic drug の MRCT 群の開発開始ラグも 0.0 日であることから、先行する疾患や小児患者に先行した成人患者の臨床試験データによって日本人薬物動態に関する情報がすでに得られている医薬品や、民族差に関する懸念が小さいバイオ医薬品の場合では、MRCT を用いた日本での開発が速やかに開始されている可能性が考えられる。一方で、Orphan drug や New drug Application の MRCT 群の開発開始ラグは、それぞれ 1369.0 日と 903.0 日であったことから、投与経験の少ない希少疾患や日本人

患者への治験薬の初回投与（いわゆる **First in Japanese Patients**）の場合では、**MRCT** を用いた開発計画であっても、慎重な開発計画が立案され、米国よりもあえて試験開始が遅れている可能性が示された。

企業規模別のサブグループ解析では、ランキング **Top10** 企業の開発開始ラグは、**Local** 群 **1674.5** 日、**MRCT** 群 **852.5** 日、**Top11-20** の企業の開発開始ラグは、**Local** 群 **1887.0** 日、**MRCT** 群 **411.0** 日、**21** 位未満の企業の開発開始ラグは、**Local** 群 **2671.0** 日、**MRCT** 群 **0.0** 日であった。企業規模が小さいほど **Local** 群の開発開始時期が遅く **MRCT** の開発開始が早いことから、企業規模が小さい会社であっても、日本での早期開発開始に対する **MRCT** の重要性を認識していると考えられた。一方、**MRCT** の経験が豊富にあると考えられる企業規模の大きい会社ほど、**MRCT** 群の開発開始は遅くなる傾向が認められたことから、そうした企業の中では、日本における開発の優先順位が米国・欧州に並ぶ位置づけではなく、別の優先順位（例えば、薬事的、民族的な要因から日本、中国を含むアジアグループとして欧米とは別の優先順位）になっている可能性がある。企業所在地別のサブグループ解析では、**Local** 群の内資系企業による開発開始ラグは **2694.0** 日であり、外資系企業の **1678.5** 日より大きい開発開始ラグを有していた。これらのことは、規模の小さい製薬企業や日本の製薬企業でさえ米国での開発開始を優先していた可能性を示唆している。近年では、医薬品開発の専門知識を持つグローバルな医薬品開発業務受託機関 (**Contract Research Organization; CRO**) の発展に伴い、**MRCT** として世界中の数百の施設が参加する大規模な臨床試験でさえ、アウトソーシングが積極的に活用されている [63-65]。こうしたグローバル **CRO** は、開発を委託する製薬企業の所在地、規模、専門知識に関係なく、米国のベンチャー企業や日本の老舗企業であったとしても、**MRCT** を米国、欧州、アジアなど多くの地域に同時展開し、管理すること

が可能である。このことが、製薬企業の規模や所在地に関わらず、医薬品ビジネス最大化のために米国最優先の開発計画を可能にしている理由の一つと考えられる。

Rokuda らは、日本が MRCT に参加する潜在的要因として、「呼吸器系医薬品」「バイオ医薬品」「外資系企業の医薬品」などを報告している[49]。本研究でも、Local 開発と MRCT 開発の品目数は、呼吸器系医薬品で 1 品目と 8 品目、バイオ医薬品で 21 品目と 42 品目、外資系企業で 46 品目と 80 品目となっており、MRCT 開発が選ばれる因子として近い傾向を示していると考えられた。

開発開始に関する時期別解析では、2014 年と 2017 年のガイドラインの前後で、MRCT 群の開発開始ラグが 2013 年以前の 578.5 日から 2017 年以降の 0.0 日に縮小した一方、Local 群の開発開始ラグは 2013 年以前の 1735.0 日から 2017 年以降の 4161.0 日と拡大傾向であった。申請に関する時期別解析では、Local 群の申請ラグは 2016 年までおよそ 4 年前後であり、2017 年以降は中央値では 2 年前後に縮小しているが、平均値では 2016 年以前と同じ 4 年超のラグが確認された。承認ラグも同様の傾向であった。2017 年以降に日本で開発が開始されて承認取得に至った医薬品は 12 品目（Local 群 5 品目、MRCT 群 7 品目）とまだ少数であるため、この傾向が継続するのか、今後の研究課題である。

医薬品の開発開始時期と開発実施国は、製薬企業が策定する開発と販売の全体戦略に基づいて決定されている。開発計画の初期段階において、日本を MRCT 実施国の 1 つとして製薬企業が認識し、早期開発に着手して MRCT に参加させ、世界同時申請を目指すことは、世界第 3 位である日本の市場規模を考慮すると、Local 開発で重複した臨床試験を行うことに比べて合理的な戦略である。これにより、開発開始ラグをなくしてドラッグラグを回避し、独占販売期間の最大化と Local 開発に対する追加投資リスクの最小化が期待される。しかしなが

ら、日本が MRCT 実施国の 1 つに選択されるかどうかは、製薬企業の戦略と裁量に委ねられているところが大きい。いくつかの報告では、開発を企画する製薬企業の所在地や企業規模、あるいは日本で期待される収益性や必要な開発コストなどはドラッグラグの要因ではなく、日本での承認取得のためにどの臨床試験を用いて申請データを構築するのか、海外臨床データをどう活用するのか、といった申請戦略（例えば、日本単独申請、ブリッジングによる申請、世界同時申請など）が、日本でドラッグラグを引き起こすかどうかの重要な要因であると報告されている[66, 67]。したがって、日本の医薬品開発をブリッジングによる申請や他の製薬企業にライセンスアウトして日本単独申請にしてしまうよりも、日本を米国とともに最初から MRCT に参加させて世界同時申請に含めることが、重複した臨床試験を回避して最も効率的な医薬品開発になると多くの関係者（製薬企業、医療関係者、行政当局）に認知してもらうことがドラッグラグの回避に重要であると考えられる。序論にも示した通り、近年は海外のアカデミアや新興バイオ医薬品企業に由来する医薬品が増えてきたことによって、日本での開発を担うはずの日本法人や国内治験管理人が存在せず、日本での開発が後回しになる可能性が高まっている。本研究は、そうした医薬品を開発する海外の製薬企業を中心に、医薬品開発に関係する医療関係者、行政当局に対して、開発初期から日本を含めた世界同時申請計画の重要性を認識させ、日本を早期開発計画段階から MRCT に組み込むことを促す一助となる。

そのほかにも、日本が引き続き MRCT の実施国としての価値を示し世界同時申請に参加するためには、最新で合理的な薬事規制やガイドラインの整備[39]、患者の声を活かした医薬品開発[68, 69]、Decentralized Clinical Trial(DCT)[70]と呼ばれる分散化臨床試験、バーチャル臨床試験などを利用した最先端のテクノロジーへの対応、及び世界最高水準の医療環境を維持し、MRCT を呼び込む

ための競争力のある試験環境を整えておくことが引き続き重要である。特に、DCTは、Coronavirus Disease 2019によるパンデミック後の世界に急速に広まりつつあり、日本がDCTに対応できない場合はMRCTに参加することができなくなる恐れがある。こうした新しいテクノロジーが新たなドラッグラグの要因にならないよう、医薬品開発の関係者は特に注意が必要である。

第三節 開発戦略の違いが開発期間と審査期間に与える影響

序論に示したドラッグラグの5つの構成要素のうち、開発戦略の違いが開発開始時期以外の要因でドラッグラグに与える影響を調査するために、日米の開発期間と審査期間、及びLocal群とMRCT群による開発期間と審査期間を検討した。

日本の平均開発期間（1429.0日）が米国の平均開発期間（1930.9日）よりも短期間であった理由は、日本での開発計画を決定する際に、米国など海外で実施された臨床試験の結果が既に利用可能となっている場合があり、それらのデータを活用して日本の開発計画を最小の試験数と症例数とし、開発期間が最短になるように効率化された影響があったと考えられた。これは、Local群の開発開始がMRCT群に比べて5年近く遅く、ほとんどの海外の臨床試験結果を日本の開発計画に活用できることや、Local群の開発期間がMRCT群に比べて短かったことによって日本の開発期間が米国よりも短くなったことから推測できる。また、複数の第3相試験によって適応症の対象患者をカバーする必要がある場合、海外の終了した臨床試験データによって日本の対象患者集団の大部分をカバーし、日本人で計画する第3相試験は対象患者集団の一部だけをカバーして申請データパッケージを構築することがある。このような戦略の場合、日本で実施される第3相試験の数を最小化することが可能である。さらに、既に海外で

有効性と安全性が検証された医薬品の臨床試験に参加することは、日本の患者や試験担当医にとって大きな懸念や負担を感じる可能性は小さく、被験者登録が想定よりも早くなった可能性もある。これらのことから、日本の開発期間、特に Local 群の開発期間は短くなったと考えられる。

しかしながら、この Local 群において日本で実施された第 3 相試験は、過去に海外で実施された臨床試験のいずれかと同じような試験デザインであった可能性が高い。PMDA は、日本人患者による用量設定と第 3 相試験への参加を製薬企業に求めることが多いため、MRCT に参加できなかった場合、日本で海外と似たデザインの臨床試験を繰り返す必要がある[18]。目的が同じ臨床試験を繰り返すことは、開発費用の増加を引き起こし、更なるプラセボ群への割り付けなどの倫理的な問題を生じさせる。そのため、開発期間が短縮されたという本研究の結果のみに基づいて、Local 群の医薬品開発は効率化されていると結論することは困難である。

米国の開発期間は、日本が米国での開発に参加していない Local 群と参加した MRCT 群の間に差は認められなかった。このことは、日本が MRCT に参加しても、米国の開発期間を延長させたり短縮したりすることもなく、大きな影響を与えていないと考えられた。C 型肝炎や胃がんなどのアジアに多い疾患を除いて、検証的な MRCT における日本人被験者数は、総被験者数の約 15% に設定することを PMDA は推奨している[35, 37]。したがって、日本から多くの被験者を MRCT に登録することで試験期間短縮に貢献しているとは言えなかった。また、日本が MRCT に参加することによって被験者登録の期間が伸び、米国での開発期間延長を引き起こしている可能性も小さいと考えられた。

次に、日米の審査期間についても検討した。審査期間の平均値±SD は日本 311.4±83.3 日と米国 373.9 日±335.7 日であり、Local 群と MRCT 群における

日本の審査期間の平均値±SDは、それぞれ 321.3 ± 75.1 日と 301.5 ± 90.0 日であった。日本の平均審査期間は米国の平均審査期間よりも短かったが、その理由の一つとして、日本では審査期間が2年を超えた医薬品は存在しなかったのに対し、米国では審査期間が1,000日（最大3,259日）を超えた医薬品が複数存在したことがその平均値と標準偏差に影響を与えたと考えられた。日米の審査期間の中央値は、日本308.5日、米国304.0日であり、両国の間に差は認められなかった。日本の審査期間は、PMDAが審査員を増員し当局相談の活用を製薬企業に促すことによって、FDAの審査期間とほぼ同じになっていることが報告されている[71]。本研究においても、中央値などを考慮すれば日米の審査期間に差があるとは認められず、開発戦略の違いによる日本の審査期間への影響は小さいと考えられた。

本研究の結果として、日本の開発期間は米国よりも短く、Local群の開発期間は開発計画や試験デザインの工夫などによってさらに開発期間を短縮した可能性が考えられた。MRCT群の開発期間は米国と同程度であり、日本と米国の審査期間に大きな差は認められなかった。Local群の開発期間は短縮されたが、それによって開発開始の遅れを挽回することは困難であった。よって、開発戦略の違いが日本の開発期間と審査期間を短縮することによって、ドラッグラグを小さくさせる効果は小さいと考えられた。このことから、Local開発におけるドラッグラグの要因は、大部分が開発開始ラグ由来であると考えられた。なお、MRCT群における審査期間が延長する傾向は認められなかったが、承認ラグ(205.0日)は申請ラグ(153.0日)よりもわずかに大きくなったことから、米国申請後に必要とされる日本の申請資料の準備、英語から日本語への翻訳、PMDAからの照会対応とその翻訳などの影響によって、審査期間中にわずかにドラッグラグが拡大している可能性が考えられた。

第四節 開発戦略の違いが第3相試験に与える影響

第3相試験は、開発計画全体の中で占める期間と症例数の割合が最も大きく、日本の申請時期、承認時期に与える影響は大きい。さらに、試験期間と症例数は正の比例関係によって症例数が増えれば試験期間も長くなり、開発費用も増大する。そのため、日本において Local 開発された医薬品と MRCT 開発された医薬品の第3相試験の試験期間と症例数を効率化の指標として、第3相試験の開始時期と関連させて考察した。

日米間の第3相試験開始ラグの中央値（715.5日）は、開発開始ラグ（1323.5日）よりも縮小していた。特に MRCT 群の第3相試験開始ラグは0日であったことから、日本は米国と同じ MRCT に参加していた可能性が高いと考えられる。疾患領域別のサブグループ解析では、Mental, behavioral or neurodevelopmental disorders 領域、Diseases of the nervous system 領域、Diseases of the visual system 領域、Diseases of the circulatory system 領域以外の疾患領域において、MRCT 群の第3相試験開始ラグは0日以下であった。また、MRCT に参加した場合の日本の第3相試験期間は米国と同程度であった。一方で、Local 群の第3相試験期間は MRCT 群よりも有意に短かったことから、日本での Local 開発に向けて、個々の試験においても効率化のための工夫が導入されていると考えられた。例えば、実薬対照群や複数用量群の設定を無くすことによる症例数の削減、海外の試験結果を参照してリスクを取って最小化した症例数設計、サロゲートエンドポイントを用いた評価期間の短縮、来院頻度・採血ポイントの簡略化による患者負担と施設負担の軽減、海外の有効性・安全性の結果を用いた組み入れ促進策の活用などが考えられる。こうした工夫により、Local 開発では試験期間の短縮による第3相試験の効率化が進んでいたと考えられるが、この場合の第3相試験の開始は、MRCT 開発の場合に比べて5年以

上遅くなっていた。

第 3 相試験期間のサブグループ解析においても、日本の Local 群の試験期間は MRCT 群よりも短かったグループがほとんどであった。また、内資系企業の Local 群の開発期間は、MRCT 群と比べて 316.9 日短かったのに対し、外資系企業の Local 群の開発期間は、MRCT 群と比べて 640.7 日短かった。よって、外資系企業のほうが、上記の工夫を多く取り入れて、日本での開発期間を効率化していると考えられた。

第 3 相試験の試験期間と試験費用に大きな影響を与える症例数の平均値は、Local 群 1174.1 人と MRCT 群 2122.0 人であり、日本人症例数の平均値は、それぞれ 267.7 人と 206.8 人であった。Local 群の第 3 相試験の症例数が MRCT 群の半数程度であったことは、上述した実薬対照群や複数用量群の削除に加えて、審査された第 3 相試験の数に違いがある可能性が考えられた。FDA は 2 つ以上の第 3 相試験を求めることが多く、例えば、糖尿病や高血圧の治療薬であれば、日本は血糖値や血圧をエンドポイントにした第 3 相試験が実施されるが、欧米では追加で心・脳血管障害系イベントの発症抑制効果を評価する第 3 相試験が計画されることがある。また、リウマチや抗がん剤では、単剤、併用薬剤ごとの第 3 相試験が実施されることが多いが、日本はその全ての組み合わせの第 3 相試験に参加するわけでない。特に Local 開発を行い日本人集団だけで有効性安全性の検証を行った場合、日本人データの審査に重点が置かれ、海外の臨床試験データの審査が少なかった可能性がある。このことが、審査報告書で評価された第 3 相試験の症例数の違いに影響していると考えられた。

日本人症例数に関しては、Local 群と MRCT 群の間に有意な差は認められなかった。すなわち、MRCT を用いた開発だからと言って、必ずしも第 3 相試験で必要な日本人症例数を削減できるわけではないことが示された。Rokuda らの

報告では、日本人症例数は疾患領域によって大きく異なることが報告されており、本研究でも領域別サブグループ解析の結果からは、疾患領域によって違いがあることが確認された[72]。

企業所在地別のサブグループ解析では、内資系企業の MRCT 群の日本人症例数は 612.3 人であり、外資系企業の MRCT 群の日本人症例数は 171.3 人より多かった。内資系企業は、日本を含む MRCT を計画した場合には、その地の利から日本の施設を多く MRCT に参加させるなど、日本で MRCT を積極的に実施していると考えられた。

第五節 開発戦略の選択

本節では、Local 開発と MRCT 開発の選択について、研究結果全体を踏まえた考察を行った。本研究では、Local 群の日米間の開発開始ラグと承認ラグは、MRCT 群に比べてそれぞれ 4.9 年、3.2 年追加で発生していることを示しており、ドラッグラグの主要因は開発開始ラグであること、MRCT への参加がドラッグラグの解消に重要であることを示している。しかし、日本の患者が置かれた医療環境や民族差を考慮すると、開発する医薬品の特性によっては MRCT 開発が最善のアプローチではない可能性もある[73]。日本は民族的に同質性が高く、比較的均一な国内医療環境を有するために海外との違いについて注目されやすいが、様々な人種や民族から構成されている米国では、民族的要因や医療環境が医薬品開発に与える影響について、必ずしも関心は高くなかったと言われている[74]。そのため、日本の患者や製薬企業にとって、MRCT による多地域での医薬品開発と日本の医療環境に最適化させた日本単独での医薬品開発の間には、トレードオフの関係が存在すると考えられる。

MRCT は、臨床試験データを複数の地域で同時に収集することから、医薬品

のベネフィットとリスクを様々な地域や民族に対して同時に評価することで臨床試験の数を集約し、ドラッグラグの解消を可能にする。しかし、各国の医療環境や民族的要因が異なることによって、民族間あるいは地域間で医薬品の有効性や安全性に差異が生じる可能性が指摘されており、そうした民族的要因の影響を考慮した MRCT が求められている[75]。したがって、MRCT を用いた開発であっても、上記のような要因を事前に検討するための早期開発開始が重要であり、MRCT に参加する各国の事情に配慮した、安全で倫理的な臨床試験を計画する必要がある。特に小児や希少疾病、致死的な疾患などでは、各国で許容可能なリスクと期待するベネフィットのバランスに対する考え方が異なる可能性があるため、それらの事情を踏まえた事前検討が特に重要と考えられる。また、近年は非常に高額な治療法が承認されており、試験実施地域間の患者の費用負担に対する違いに起因する症例登録バイアスが懸念されている。日本は国民皆保険制度により、承認された医薬品へのアクセスは全国民に保証されているため、治療薬が存在する疾患の臨床試験に日本の患者が参加するインセンティブが薄く、例えばプラセボ群の設定された臨床試験に参加する動機や必要性が必ずしも高くないことが指摘されている[18, 76]。こうした医療環境の違いが、日本が参加しようとする臨床試験のデザインや患者の意思決定に影響する可能性が考えられる。

Local 開発では、日本での開発の着手が遅れ、ドラッグラグの原因となることが本研究で示されたが、民族差に配慮した日本の患者と医療環境に最適化された医薬品開発を実施することが可能になる。米国とは別の臨床試験で開発された日本の医薬品の承認用量は、米国の承認用量よりも低いことが多かったが[77]、世界同時開発を行った医薬品の承認用量は米国と同じになる傾向があることが報告されている[78]。さらに、日本の患者で慎重に Local 開発された医薬品は、

日本人にとって重要な安全性情報を開発期間中に発見し、市販後の適正使用に貢献したことが報告されている[79-81]。興味深いことに、バリシチニブの場合、日本を含む多地域で MRCT 開発が行われた結果、血栓リスクを考慮した FDA 承認用量(2 mg)は、日本の承認用量(4 mg)の半分であった[82]。これは上記とは逆のケースであり、最適な医薬品開発が、民族的要因や各国の医療環境、および医薬品の特性に応じてケースバイケースのプロセスであること、さらにリスクとベネフィットのバランスに対する考え方は国によって異なることを表していると考えられる[83, 84]。

このような事例が示す通り、いくつかの条件下の医薬品開発では、MRCT が常に最適な開発計画になりえないと思われる。MRCT 開発による効率的なグローバルでの承認取得と Local 開発による各国に最適化された承認取得のメリットを比較検討して、各医薬品に最適な開発アプローチを決定する必要がある。しかしながら、Local 開発の場合、日本での開発開始が遅れ、ドラッグラグを引き起こし、最新治療へのアクセスを遅延させ、独占販売期間を短縮させる可能性がある。日本の患者、特に日本で承認された治療法がない患者や承認された治療法が無効になった患者にとっては、新規治療の臨床試験に参加する機会を失い、承認までの間に不可逆的な病勢の進行を招いてしまうリスクがある。製薬企業にとっては、グローバル開発とは別に必要となる日本 Local 開発のための開発資金と日本の市場規模から期待される利益を天秤にかけ、日本での医薬品開発によって生じる損益を計算するかもしれない。科学的には、海外の第 3 相試験と同じ目的の第 3 相試験を日本で繰り返す必要性はほとんどない。また、承認申請に必要な症例数の確保が日本だけでは困難である場合も考えられる。MRCT 開発の場合、日本での開発開始の遅れを小さくし、ドラッグラグの解消も期待できることから、日本の患者の治療機会の損失を最小化することができる。また、

MRCT 開発に必要な投資額と市場規模の関係性は、MRCT 参加国の個々の収益性よりも世界全体での収益性が投資の決定に重要であるため、Local 開発の時ほどは日本単独の収益性を心配する必要はないと考えられる。さらに、症例数の確保の観点では、開発地域が増えるごとに対象疾患の患者数は増えることから、Local 開発の時ほど症例数確保に対する懸念は小さくなると思われる。近年では、少数民族を MRCT に参加させ、臨床試験での患者集団の多様性を確保することが推奨されており [74]、MRCT は、これらの問題を解決するための最良のアプローチの 1 つであると考えられる。

日本の患者の安全性確保を最優先として、日本を MRCT に含めずに開発することは可能であるが、上述した Local 開発と MRCT 開発の長所と短所を十分に検討した上で、開発計画を決定する必要がある。患者の視点からは、日本における治療選択肢が存在するかどうか重要であり、画期的な新薬ほど先駆的医薬品指定制度などを活用しつつ早くから MRCT に参加するメリットは大きいと考えられる。また、製薬企業の日本における医薬品開発の選択肢は、「日本を含めた MRCT 開発」、「日本を MRCT に含めずに Local 開発」及び「日本で開発しない」の 3 つであり、Local 開発用の追加投資を避けるために、日本での開発をしないことが優先されてしまう可能性がある。また、本研究では、外資系企業の Local 開発は 46 品目（MRCT 開発が 80 品目）も認められていたが、製薬企業が Local 開発を選択した場合、自社開発、共同開発、ライセンスビジネスなど多様な選択肢の中から投資リスクの最小化と企業利益の最大化を考慮せねばならず、日本で開発に着手するためのハードルが上がってしまうことを理解しておく必要がある。特に日本に開発拠点のない外資系企業（海外の新興バイオ医薬品企業など）においては、開発計画の初期段階において日本を MRCT の実施の国の 1 つとして認識し、CRO と連携して早期に開発着手できないかを検討するこ

とが、日本に MRCT を呼び込み、日本での早期承認取得とドラッグラグ回避にとって重要であると考えます。また、今回の研究対象の医薬品は、日米で承認された品目のみを対象としており、例えば海外の新興バイオ医薬品企業等が海外のみで開発・承認取得した医薬品は研究対象から除外されている。近年の創薬は、こうした企業群から創出されることが増えてきたを考慮すると、日本が MRCT に参加できず開発が放置され、潜在的なドラッグラグになっている重要な医薬品が存在すると考えられる。よって本研究は、すべての医薬品の開発において、「日本は MRCT に参加すべきである」と強固に主張するものではないが、日本が MRCT に参加した場合の長所を正しく認識し、日本が MRCT に参加しない場合には、患者にとっては治療機会の損失やドラッグラグが、製薬企業にとっては追加の開発投資や独占販売期間の損失による販売収益の低下が起こりうることを認識しておく必要がある。そのうえで、MRCT 開発と Local 開発の長所と短所と比較し、最終的な開発戦略を決定することが重要である。

第六節 本研究の制限

本研究にはいくつかの制限がある。

第一に、本研究は日本と米国の両方で承認された医薬品のみを調査対象としており、開発が中止された医薬品や日本あるいは米国で承認されていない医薬品は調査対象に含まれていない。本来であれば、このような片方の国で未承認の医薬品もドラッグラグの一部として評価されるべきであるが、開発中止の理由や未承認の原因、開発に着手しない理由などの情報を入手することはできなかった。また、どちらかの国で未承認の医薬品は、承認日などのデータがまだ存在しないために解析することはできなかった。また、日米間以外のラグ、例えば日本と欧州のラグについては、更なる研究が必要である。

第二に、医薬品の開発開始、開発期間、および規制当局による審査期間と承認は様々な因子の影響を受けるが、本研究においては、ドラッグラグの解消に重要な因子の一つであると報告されている MRCT 開発とその対極にある Local 開発に焦点を当てて、開発開始から承認までのドラッグラグの構成因子に及ぼす影響を評価した。実際の医薬品開発は、開発戦略以外にも科学技術や医療技術の進歩、臨床試験の実施環境、薬事規制、疾患領域毎の特性や患者数、評価項目、開発競合品あるいは製薬企業のビジネス戦略や開発資金など、様々な要因の影響を受ける。本研究では、医薬品開発に影響を及ぼす他の要因との関連についての検討を行っておらず、今後の検討課題である。

第三に、本研究から抗腫瘍薬、ワクチン、輸血製剤を除外した。抗腫瘍薬の開発スタイルは、他の領域と異なることが多い。抗腫瘍薬の一般的な臨床試験は、あらゆる種類の末期がん患者を All comer として第 1 相試験に登録し、その中で有効性を示したがん腫に対して、投与期間の延長、バイオマーカーを用いた Proof of Mechanism の調査、Proof of Concept の確立などを同じ第 1 相試験の中で拡大パートとして実施することが多い。このような試験デザインでは、承認品目毎の開発開始や開発期間のデータを正確に特定することは困難である。一方で抗腫瘍薬は、主要評価項目が民族的要因の影響を受けにくいことから MRCT の活用が進んでいる疾患領域でもあり、今後の検討が必要である。本研究では、抗腫瘍薬を除外したことから、結果の解釈は抗腫瘍薬以外に限られ、解釈を医薬品全体に一般化するには限界がある。また、ワクチンと輸血製品の開発計画は、安全性に対する考え方や安定供給に対する各国の政治政策に影響されるため除外した。

第四に、本研究の結果は医薬品の承認申請に自国民の臨床データを必要としない国には該当しない。海外の臨床データのみで申請・承認が可能な国々では、

MRCT に参加するかどうかはほとんど問題になっていない。しかしながら、各国の医薬品承認制度の変更により、現在は自国民の臨床データを不要としている国々においても、将来は MRCT への参加と自国民臨床データの提出が必要となる場合が考えられる。これら日本以外の国々のドラッグラグに対する MRCT の影響の程度を明らかにするためには、各国でのさらなる研究が必要である。

第五に、本研究はレトロスペクティブで行われた研究であるため、結果の頑健性には限界がある。

総括

巨大市場である米国で医薬品開発を行い承認取得することは、製薬企業にとって重要なビジネス戦略である。この米国最優先の開発計画では、日本における新薬が米国から遅れて承認されるドラッグラグが発生する可能性がある。ドラッグラグは主に「臨床開発開始時期」、「申請時期」及び「承認時期」の3つの時間差とその間の「開発期間」及び「審査期間」によって構成されており、患者が最新治療を受ける機会の損失につながることから社会問題となってきた。

MRCT は複数の地域で同一の臨床試験を行うことで、重複した臨床試験を実施することなく多地域で同時に承認申請を行うことが可能になる、今日では標準的な医薬品開発の手法である。すなわち、倫理的にもまたドラッグラグを回避するためにも有効な開発戦略である。しかしながら、MRCT の実施は言語などの国際的な協調が必須であり、日本で実施される臨床試験に占めるMRCT の割合はいまだ半数程度でしかない。

開発戦略とドラッグラグの現状を正確に捉え、影響する要因を同定できれば、今後より有効なドラッグラグ回避の対策を講じることが可能となる。そこで、本研究ではMRCT の割合が増加し始めた過去5年間に注目して日米両国で承認された医薬品を対象に、日本単独のLocal 開発とMRCT 開発の違いが医薬品開発の開始時期、及びドラッグラグとその構成要素に与える影響を調査し、日本にとってMRCT 開発を選択した際の長所と短所を比較検討した。

1. 日米間のドラッグラグは未だ存在し、665.0日（1.8年）であった。最も大きな時間差は開発開始ラグで、1323.5日（3.6年）であった。
2. Local開発の開始、申請、承認時期は、MRCT開発に比べてそれぞれ4.9年、3.5年、3.2年遅く、開発開始ラグが最も大きかった。MRCT開発は、日本での開発開始を早め、ドラッグラグの解消に重要であることを示した。

3. Local開発の開発期間はMRCT開発に比べて短く、審査期間に差がなかったことから、開発戦略の違いが日本の開発期間と審査期間を長期化させてドラッグラグの要因となることは否定された。よって、開発開始ラグが開発戦略の違いによるドラッグラグの主要因であると考えられた。
4. 医薬品開発の期間と費用の多くを占める第3相試験期間は、Local開発のほうがMRCT開発に比べて短かったが、第3相試験の開始はLocal開発で遅かった。

以上、日本がMRCT開発に参加することで、日本の開発開始を早めドラッグラグの解消が期待できることを明らかにした。Local開発は、第3相試験を効率化し開発期間を短縮できる可能性を示したが、日本での開発着手が遅くなり、ドラッグラグの要因になる可能性が示された。しかしながら、MRCT開発が全ての医薬品開発にとって最適なわけではない。開発する医薬品の薬学的特性や開発する地域の医療環境によっては、Local開発を実施することが、当該地域の患者の安全性確保に重要である場合も存在する。したがって、日本は早期から開発計画に関与し、適切にデザインされたMRCTに参加する機会を出来るだけ増加させて、Local開発の機会を必要最小限にすることが、ドラッグラグの解消に貢献すると同時に、医薬品開発の生産性向上が期待されるだろう。

謝辞

本稿を終えるに臨み、本研究の遂行ならびに本研究を纏めるに際し、終始ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました、岐阜薬科大学大学院 薬学研究科 グローバルレギュラトリーサイエンス研究室 塚本 桂 教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の遂行ならびに本研究を纏めるに際し、終始ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました、岐阜薬科大学大学院 薬学研究科 グローバルレギュラトリーサイエンス研究室 松丸 直樹 講師に心から感謝致します。

本研究を進める過程で多くの助言を頂いた、岐阜薬科大学大学院 薬学研究科 グローバルレギュラトリーサイエンス研究室 同級生の田島 玄太郎 氏と井塚 俊介 氏に深謝致します。

博士後期課程進学のお機会を与えていただきましたアステラス製薬株式会社 開発本部 田中 茂樹 本部長、プロジェクト推進部 北川 峰丈 部長、日本・アジア臨床開発第1部 石倉 宏明 部長に深く御礼申し上げます。また、本研究に際し、貴重なご助言をいただいたアステラス製薬株式会社の田中 誠 博士、六田 光洋 博士、ご支援いただいたアステラス製薬株式会社の皆様に心より感謝の意を表します。

最後に、研究活動を応援し、支えてくれた家族に心から感謝致します。

略語一覽

CRO	Contract Research Organization (医薬品開発業務受託機関)
DCT	Decentralized Clinical Trial (分散化臨床試験)
FDA	U.S. Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
ICD	International Classification of Diseases (国際疾病分類)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (医薬品規制調和国際会議)
IQR	interquartile range (四分位範囲)
JAPIC	Japan Pharmaceutical Information Center (一般財団法人日本医薬情報センター)
MRCT	Multi-regional clinical trials (国際共同治験)
NDA	New Drug Application (新薬承認申請)
PD:	Pharmacodynamics (薬物動態)
PK	Pharmacokinetics (薬力学)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構)
SD	standard deviation (標準偏差)
US	The United states of America (米国)

引用文献

- 1 Kaitin K.I. Deconstructing the drug development process: the new face of innovation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010;87:356-361.
- 2 Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8:959-968.
- 3 厚生労働省. 医薬品産業ビジョン 2021 (資料編) . <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000831974.pdf>. Accessed 7 Jan 2022.
- 4 伊藤勝彦. 我が国の医薬品産業の現状と将来. *都薬雑誌.* 2011;33:4-7.
- 5 IQVIA. Global medicine spending and usage trends:outlook to 2025. 2021. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-medicine-spending-and-usage-trends-outlook-to-2025>. Accessed 7 Jan 2022.
- 6 澁口朋之. (目で見る製薬産業) ドラッグ・ラグ: 国内 NME 承認品目の上市状況ー米国・欧州との上市時期比較ー. *政策研ニュース.* 2021;63:71-75.
- 7 栗村眞一郎. (目で見る製薬産業) 世界の売上高上位 300 製品の上市状況の日米欧比較ードラッグ・ラグの解消は進んでいるのかー. *政策研ニュース.* 2019;57:22-26.
- 8 Wardell W. Therapeutic implication of the drug lag. *Clin Pharmacol Ther.* 1974;15:73-96.
- 9 Tsuji K, Tsutani K. Approval of new drugs 1999-2007:comparison of the US, the EU and Japan situations. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35:289-301.
- 10 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ー日本の

- 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・シリーズ. No.31. 2006. https://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_031/pb1snq000000v3f-att/pdf_article_031_01.pdf. Accessed 7 Jan 2022.
- 11 石橋慶太. ドラッグ・ラグ短縮に向けて取り組むべき課題－製薬企業アンケートに基づく分析－ 政策研ニュース. 2008;24:17-20.
 - 12 Poirier AF. Closing the drug lag for new drug submission and review in Japan: An industry perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98:486-488.
 - 13 Ueno T, Asahina Y, Tanaka A, et al. Significant differences in drug lag in clinical development among various strategies used for regulatory submissions in Japan. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95:533-541.
 - 14 安原一. 薬効と薬物動態の個人差・人種差のポイント. *Jpn J Clin Pharmacol Ther.* 1995;26:625-630.
 - 15 厚生労働省. 「外国で実施された医薬品等の臨床試験データの取扱いについて」1985. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta7049&dataType=1&pageNo=1. Accessed 7 Jan 2022.
 - 16 西角文夫. 〈目で見える製薬産業〉 新規創薬標的分子の数の推移. 政策研ニュース. 2017;52:61-67.
 - 17 吉田昌生. 〈目で見える製薬産業〉 ドラッグ・ラグ：国内未承認薬の状況とその特徴. 政策研ニュース. 2021;63:60-70.
 - 18 Tanaka M, Idei M, Sakaguchi H, et al. Evolving landscape of new drug approval in Japan and lags from international birth dates: retrospective regulatory analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109:1265-1273.
 - 19 武田薬品工業. 日本における希少疾病の課題. 希少疾病患者を支えるエコシステムの共創に向けて. 2020. <https://www.takeda.co.jp/patients/rd-suppo>

[rt/wp/images/RD_WhitePaper.pdf](#). Accessed 7 Jan 2022.

- 20 Saitou H, Nakatani D, Myoui A, et al. Pediatric drug development in Japan: Current issues and perspectives. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020; 29:1-7.
- 21 Murakami M, Narukawa M. Matched analysis on orphan drug designations and approvals: cross regional analysis in the United States, the European Union, and Japan. *Drug Discov Today*. 2016;21:544-549.
- 22 中村秀文. 我が国における小児の未承認薬・適応外薬・剤形変更問題 解決に向けての取り組み. *薬剤学*. 2015;75:9-14.
- 23 Seung Yeon Song, Deborah Chee, Kim EY. Strategic inclusion of regions in multiregional clinical trials. *Clinical Trials*. 2019;16:98-105.
- 24 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*. 2010; 87:362-366.
- 25 加賀山貢平、小野俊介. 新薬の国際共同治験実施状況と症例数－新薬の臨床開発と承認審査期間調査より－. *政策研ニュース*. 2016;48:34-37.
- 26 Shenoy P. Multi-regional clinical trials and global drug development. *Perspective in Clinical Research*. 2016;7:62-67.
- 27 International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data. 1998. <https://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf>. Accessed 7 Jan 2022.
- 28 厚生労働省. 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因につ

- いての指針」に関する Q&A について. 2004. <https://www.pmda.go.jp/files/000156938.pdf>. Accessed 7 Jan 2022.
- 29 厚生労働省. 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関する Q&A について (その 2). 2006. <https://www.pmda.go.jp/files/000156024.pdf>. Accessed 7 Jan 2022
- 30 International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline: general principle on planning and designing multi-regional clinical trials. ICH E17. 2017. https://database.ich.org/sites/default/files/E17EWG_Step4_2017_1116.pdf. Accessed 7 Jan 2022.
- 31 Kondo H, Shimada Y, Ozawa T. Promotion of Japan's participation in global clinical trials. *Drug Discovery Today*. 2019;24:939-942.
- 32 文部科学省&厚生労働省. 全国治験活性化 3 カ年計画. 2003. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0329-13i.pdf>. Accessed 7 Jan 2022
- 33 文部科学省&厚生労働省. 新たな治験活性化 5 カ年計画. 2007. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0330-5a.pdf>. Accessed 7 Jan 2022.
- 34 Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT), Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), Ministry of Economy, Trade and Industry (METI). 5-Year Strategy for the Creation of Innovative Pharmaceuticals and Medical Devices. 2007. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuu/shinkou/dl/03.pdf>. Accessed 7 Jan 2022.
- 35 Japan Ministry of Health Labour and Welfare. Basic principles on

- global clinical trials. 2007. <https://www.pmda.go.jp/files/000157900.pdf>. Accessed 7 Jan 2022.
- 36 文部科学省&厚生労働省. 臨床研究・治験活性化 5 力年計画 2012. http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120403_3.pdf. Accessed 7 Jan 2022.
- 37 Japan Ministry of Health Labour and Welfare. Basic principles on global clinical trials (reference cases). 2012. <https://www.pmda.go.jp/files/000208185.pdf>. Accessed 7 Jan 2022.
- 38 Japan Ministry of Health Labour and Welfare. Basic principles for conducting phase I trials in the Japanese population prior to global clinical trials. 2014. <https://www.pmda.go.jp/files/000157777.pdf>. Accessed 7 Jan 2022.
- 39 厚生科学審議会臨床研究部会. 臨床研究・治験の推進に関する今後の方向性について. 2019. <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000495223.pdf>. Accessed 7 Jan 2022.
- 40 Nakajima K, Dagher R, Strawn L, et al. The relationship between development start lag and approval lag in oncology drug development in Japan. *Ther Innov Regul Sci*. 2015;49:911-919.
- 41 Honig P.K. Recent trends and success factors in reducing the lag time to approval of new drugs in Japan. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2014;95:467-469.
- 42 医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品の承認情報. <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html>. Accessed 7 Jan 2022.
43. U.S. Food and Drug administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs.

- <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Accessed 7 Jan 2022.
- 44 医薬品医療機器総合機構. 審査報告書・申請資料概要. <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0020.html>. Accessed 7 Jan 2022.
- 45 U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>. Accessed 7 Jan 2022.
- 46 Japan Pharmaceutical information center. iyakuSearchPlus. <https://database.japic.or.jp/is/top/index.jsp>. Accessed 7 Jan 2022.
- 47 PharmExec.com. 2020 Pharm Exec 50 UNITED FRONT. 2020;40:15-19. <https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/pharmexec/332ba044948a113f58643f994e6db276f7532ec4.pdf>. Accessed 7 Jan 2022.
- 48 Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013;48:452-458.
- 49 Rokuda M, Matsumaru N, Tsukamoto K. Identification of Drug Characteristics for Implementing Multiregional Clinical Trials Including Japan. Clinical Therapeutics. 2018;40:284-295.
- 50 西田ちとせ, 荒井美由紀, 佐藤 弘之. 本邦における開発プロジェクトの現状と国際共同治験実施状況の分析. RSMP. 2016;6:21-31.
- 51 医薬品医療機器総合機構. ドラッグラグの試算について. <https://www.pmda.go.jp/files/000238010.pdf>. Accessed 7 Jan 2022.
- 52 厚生労働省. 医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品の先駆け審査指定制度について. 2014. <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000094368.html>. Accessed 7Jan 2022.

- 53 厚生労働省. 先駆的医薬品指定制度について. 2020. <https://www.mhlw.go.jp/content/000731956.pdf>. Accessed 7 Jan 2022.
- 54 Kondo, H, Hata, T, Ito, K, et al. The Current Status of Sakigake Designation in Japan, PRIME in the European Union, and Breakthrough Therapy Designation in the United States. *Ther Innov Regul Sci.* 2017;51:51-54.
- 55 U.S. Department of Health and Human Services, F.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics. 2014. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM358301.pdf>. Accessed 7 Jan 2022.
- 56 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRiority Medicines (PRIME). 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/enhanced-early-dialogue-facilitate-accelerated-assessment-priority-medicines-prime_en.pdf. Accessed 7 Jan 2022.
- 57 Xu, L, Gao, H, Kaitin, K, et al. Reforming China's drug regulatory system. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17:858–859.
- 58 医薬品医療機器総合機構. 先駆的医薬品等指定制度、先駆け審査指定制度の対象品目一覧表. 2021. <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/0003.html>. Accessed 7Jan 2022.
- 59 U.S. Food and Drug administration. Breakthrough Therapy

Approvals. <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/breakthrough-therapy-approvals>. Accessed 7 Jan 2022.

- 60 U.S. Food and Drug administration. CBER Approvals for Breakthrough Therapy Designated Drugs. <https://www.fda.gov/regulatory-information/food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act-fdasia/cber-approvals-breakthrough-therapy-designated-drugs>. Accessed 7 Jan 2022
- 61 Tanaka M, Matsumaru N, Tsukamoto K. Influence of Expedited Programs in the United States on Oncology Drug Development in Japan. *Ther Innov Regul Sci*. 2019;53:199-206.
- 62 Tanaka M, Matsumaru N, Tsukamoto K. Influence of Breakthrough Therapy Designation in the United States on Oncology Drug Development Timelines in Japan. *Pharmaceut Med*. 2018;32:201-207.
- 63 Bart L. Evolving outsourcing landscape in pharma R&D: Different collaborative models and factors to consider when choosing a contract research organization. *J. Med. Chem*. 2020;63:11362-11367.
- 64 Esther L. The rise of outsourcing. *Nature*. 2018;556:263-265.
- 65 Global Market Insights. Contract research organization (CRO) market size by service type, by therapeutic area, by end-use, industry analysis report, regional outlook, application potential, price trends, competitive market share & forecast, 2021-2027. 2021. <https://www.gminsights.com/toc/detail/contract-research-organization-cro-market>. Accessed 7 Jan 2022.
- 66 Hirai Y, Kinoshita H, et al. Delays in new drug applications in Japan and

- industrial R&D strategies. Clin Pharmacol Ther. 2010;87:212-218.
- 67 Ohwaki K, Nakabayashi T. Relationship between drug lag and factors associated with clinical trials in Japan. J Clin Pharm Ther. 2014;39:649-652.
- 68 International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline: GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL STUDIES. ICH E8(R1). 2019. <https://www.pmda.go.jp/files/000230977.pdf>. Accessed 7 Jan 2022.
- 69 日本製薬工業協会. 医薬品評価委員会 臨床評価部会. 患者の声を活かした医薬品開発-製薬企業による Patient Centricity. 2018. <https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc0000005m95-att/patient-centricity.pdf>. Accessed 7 Jan 2022.
- 70 日本製薬工業協会. 医薬品評価委員会 臨床評価部会. 医療機関への来院に依存しない臨床試験手法の導入及び活用に向けた検討. 2020. http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc0000005jr6-att/tf3-cdt_00.pdf. Accessed 7 Jan 2022
- 71 Ichimaru K, Toyoshima S, Uyama Y. PMDA's Challenge to Accelerate Clinical Development and Review of New Drugs in Japan. Clin. Pharmacol. Ther. 2010;88:454-457.
- 72 六田光洋. 日本を含む国際共同治験実施に寄与する因子に関する研究. 2018. https://gifu-pu.repo.nii.ac.jp/?action=pages_view_main&active_action=repository_view_main_item_detail&item_id=13407&item_no=1&page_id=13&block_id=51. Accessed 7 Jan 2022.

- 73 Asano K, Tanaka A, Sato, T, et al. Regulatory challenges in the review of data from global clinical trials: the PMDA perspective. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013;94:195-198.
- 74 U.S Food & Drug Administration. Enhancing the diversity of clinical trial populations - eligibility criteria, enrollment practices, and trial designs guidance for industry. 2020. <https://www.fda.gov/media/127712/download>. Accessed 7 Jan 2022
- 75 Ramamoorthy A, Pacanowski MA, Bull J, et al. Racial/ethnic differences in drug disposition and response: Review of recently approved drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97:263-273.
- 76 Takayama A, Narukawa M. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement in Japan: For Faster, More Complete Access to New Drugs. *Ther Innov Regul Sci.* 2016;50:361-367.
- 77 Malinowski H, Westelinck A, Sato J, et al. Same Drug, Different Dosing: Differences in Dosing for Drugs Approved in the United States, Europe, and Japan. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:900-908.
- 78 Arnold F L, Fukunaga S, Kusama M, et al. Assessment of Factors Associated With Dose Differences Between Japan and the United States. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95:542-549.
- 79 Okubo TK, Ono S. Exploratory Analysis of Associations Between Postmarketing Safety Events and Approved Doses of New Drugs in Japan. *Clin Transl Sci.* 2017;10:280-286.
- 80 Kawamura T, Ono S. Analysis of global drug development pathways and post-marketing safety in Japan: local studies may reduce drug-related

deaths. Citation: *Clin. Transl. Sci.* 2019;12:408-415.

- 81 Yamada T, Kusama M, Hirai Y, et al. Analysis of pharmaceutical safety-related regulatory actions in japan: do tradeoffs exist between safer drugs and launch delay? *Ann Pharmacother.* 2010;44:1976-1985.
- 82 Mogul A, Corsi K, McAuliffe L. Baricitinib: The second FDA-approved JAK inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother.* 2019;53:947-953.
- 83 Huang S M, Temple R. Is this the drug or dose for you? Impact and consideration of ethnic factors in global drug development, regulatory review, and clinical practice. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008;84:287-294.
- 84 Tanaka M, Idei M, Sakaguchi H, et al. Rationales of delay and difference in regulatory review by Japan, the USA and Europe among new drugs first approved in Japan. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:3279-3291.

主論文の基礎となる公表論文

1. Ushijima S. Matsumaru N. and Tsukamoto M. Evaluation of Drug Lags in Development Initiation, New Drug Application and Approval Between Japan and the USA and the Impact of Local Versus Multi-Regional Clinical Trials. *Pharmaceutical Medicine*, 2021, volume 35, pages 253-260.