

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）
氏名：岡 俊哉 印

【題目】

Effect of the emergence of new drugs on the number of patients diagnosed
(新薬登場が診断患者数に与える影響についての研究)

【背景・目的】

希少疾患等の認知度が低い疾患では、疫学データの精度が低いこと等により、報告される患者数が実際の患者数よりも少ない可能性がある。製薬企業が、報告される患者数に基づくビジネス評価で薬剤開発の可否を判断している場合、患者数が少ないことは負のビジネス評価に繋がり、薬剤開発を阻害している可能性がある。

疫学データでは、通院又は入院しており医師により診断された患者数（＝診断患者数）が報告される。診断患者数は生理学的な要因で変動するが、診断基準の変化、疾患認知度の変化と言った非生理学的な要因でも変動する可能性がある。いくつかの疾患では疾患認知度の向上と診断患者数増加の関係が考察されている。診断患者数に影響する要因として新薬登場の可能性が考えられる。注意欠陥多動性障害では、治療薬数の増加とともに診断患者数が増加したことが報告されている。しかしながら、これまでのところ、新薬登場が診断患者数に与える影響を複数疾患のデータに基づいて検討した報告はない。本研究では、新薬登場が診断患者数を増加させるかを複数疾患のデータを用いて分析することを目的とした。

本研究は3つの研究から成る。研究1では、難病データ（各年のデータあり）を用い、新薬登場と患者数増加率の関係を相関分析、多変量回帰分析により検討した。研究2では、研究1で調査したデータを基に、個別疾患（難病）の患者数推移に与える新薬登場の影響を検討した。研究3では、政府統計 患者調査データ（3年ごとのデータあり）を用い、難病より患者数が多い疾患における新薬登場と患者数の関係を記述的に検討した。

【方法】

<研究1>

同一条件でデータ収集されていた2004～2013年度の難病45疾患の患者数（性別、年齢別データもあり）を用い、患者数増加率（2013/2004年度患者数）、並びに2004年度患者数における男性割合、60歳以上割合及び20歳未満割合を算出した。薬剤数は当該疾患名を添付文書の効能効果欄に持つ薬剤の数とし（医療用医薬品を対象、後発品を除く）、一般名が同じ場合は用量、剤型の違いに関わらず1剤と数えた。これを基に、薬剤数増加率（2013年度までの累積薬剤数/2003年度までの累積薬剤数）、新薬数（2004～2013年度に承認された薬剤数）、既存薬数（2003年度までの累積薬剤数）を算出した。疾患認知度の指標となりうる論文数に着目し、当該疾患名を論文タイトルに持つ論文の数を医中誌webで検索した。これを基に論文数増加率（2013年までの累積論文数/2003年までの累積論文数）を算出した。2004～2013年度の診断基準と認定基準（難病と認定されるのに必要な基準）の変化を調査し、患者数に与える影響を-2～+2までの5段階でスコア化した。

これらを基に患者数増加率と各因子の相関係数を算出し、無相関検定を行った。有意な相関係数を示した因子に対し、診断基準、認定基準の影響を除いた偏相関係数を算出し無相関検定を行った。相関分析の結果、有意な関係が見出された因子と患者数増加率を対象に、データを前半（2004～2008年度）と後半（2009～2013年度）に分け、それぞれの期間における各因子を上述と同じ方法で算出した。前

半期間の因子を独立変数，後半期間の因子を従属変数とした多変量回帰分析を行った。統計学的検討の有意水準は p 値 0.05 未満とした。

<研究 2>

研究 1 の 45 疾患のうち，新薬登場前後を各 2 年間以上取るため，2006～2011 年度に新薬が登場した 18 疾患を対象とした。2004～2013 年度において初めて新薬が登場した年度を新薬登場年度とし，それ以前を新薬登場前，それ以後を新薬登場後とした。対象期間を疾患ごとに新薬登場前後が同一で最大となる期間とし，年間患者数増加率を（当年度/前年度患者数－1）× 100 の対象期間における平均値とした〔例：新薬登場が 2006 年度の場合，新薬登場前は（2005/2004－1）× 100 と（2006/2005－1）× 100 の平均値，新薬登場後は（2007/2006－1）× 100 と（2008/2007－1）× 100 の平均値〕。これを用い新薬登場前後の年間患者数増加率を Wilcoxon signed rank test で比較した。また，年間患者数増加率の差を従属変数，各因子を独立変数とした単回帰分析を行い，各因子と新薬登場後の患者数増加の関係を検討した。因子は，新薬登場年度，新薬数（新薬登場後の期間における新薬数），新有効成分薬あり（新薬登場年度に国内初承認の新薬が登場した場合），新作用機序薬あり（新薬登場年度に国内初承認且つ新規作用機序を持つ新薬が登場した場合）とし，これらに加え研究 1 で使用した既存薬数，診断基準，認定基準，2004 年度患者数，男性割合，60 歳以上割合，20 歳未満割合を用いた。統計学的検討の有意水準は p 値 0.05 未満とした。

<研究 3>

政府統計 患者調査「総患者数，性・年齢階級 × 傷病小分類別」の 1996～2017 年度データを用い，患者数推移と新薬登場（新薬数，新薬登場時期，新薬の種類）の関係を記述的に検討した。「患者数 20 万人以上」，「傷病小分類が疾患名で他疾患・症状の混在の可能性が低い」，「新薬登場が無い期間・有る期間が各 3 年間以上ある」を全て満たす疾患を対象とした。新薬関連データは研究 1，2 と同じ方法で調査した。

【結果】

<研究 1>

患者数増加率と各因子の相関係数，偏相関係数を表 1 に，患者数増加率と薬剤数増加率の散布図を図 1 に示した。薬剤数増加率，論文数増加率は，いずれも患者数増加率との間に統計学的に有意な相関係数を示し，この関係に診断基準，認定基準の変化の影響はなかった。新薬数の相関係数も統計学的に有意であったが，薬剤数増加率に比べて相関係数は低かった。認定基準の相関係数も統計学的に有意であったが，相関係数自体は低かった。その他の因子に有意な相関関係は認められなかった。

表 1：各因子と患者数増加率との相関/偏相関係数

因子	相関係数	偏相関係数 ¹
薬剤数増加率	0.5528**	0.5497** 0.5274**
新薬数	0.2954*	-
論文数増加率	0.6033**	0.6003** 0.5742**
診断基準	-0.1446	-
認定基準	0.3153*	-
2004 患者数	-0.0613	-
男性割合（2004）	-0.0332	-
60 歳以上割合（2004）	0.0345	-
20 歳未満割合（2004）	-0.1670	-
既存薬数	-0.1602	-
1: 上: 診断基準，下: 認定基準の影響を除く		
* < .05, ** < .01		

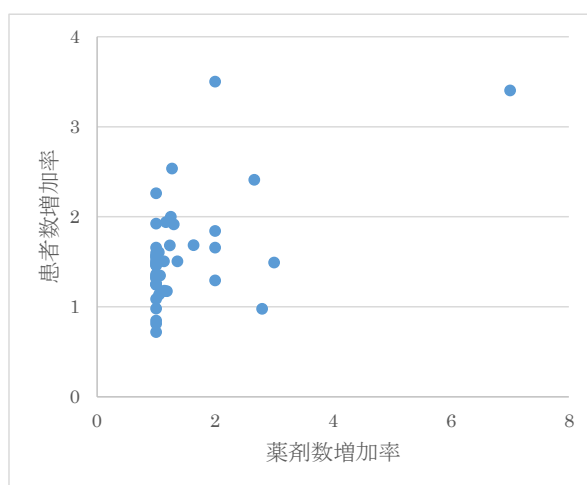


図 1：患者数増加率と薬剤数増加率の散布図

患者数増加率、薬剤数増加率、論文数増加率の3因子について、時期を前半と後半に分けたデータを用いた多変量回帰分析（後半の1因子を従属変数、前半の3因子を独立変数）を行った。その結果を表2に示した。患者数増加率（後半）を従属変数とした分析では、薬剤数増加率（前半）と患者数増加率（前半）が統計学的に有意な因子であった。薬剤数増加率（後半）を従属変数とした分析では、いずれの因子も関連が認められなかった。論文数増加率（後半）を従属変数とした分析では、論文数増加率（前半）のみが統計学的に有意な因子であった。

表2：多変量回帰分析結果

従属変数 (2009-2013)	患者数増加率	薬剤数増加率	論文数増加率
切片	-0.041(0.158)	0.628(0.549)	-0.392(0.183)*
患者数増加率 (2004-2008)	0.662(0.135)**	-0.073(0.469)	0.278(0.156)
薬剤数増加率 (2004-2008)	0.143(0.042)**	0.115(0.146)	-0.044(0.049)
論文数増加率 (2004-2008)	0.249(0.126)	0.438(0.438)	1.075(0.146)**
R ²	0.679	0.046	0.682
補正R ²	0.656	-0.024	0.659
有意F	< 0.01	> 0.05	< 0.01
回帰係数（標準誤差），* <.05, ** <.01			

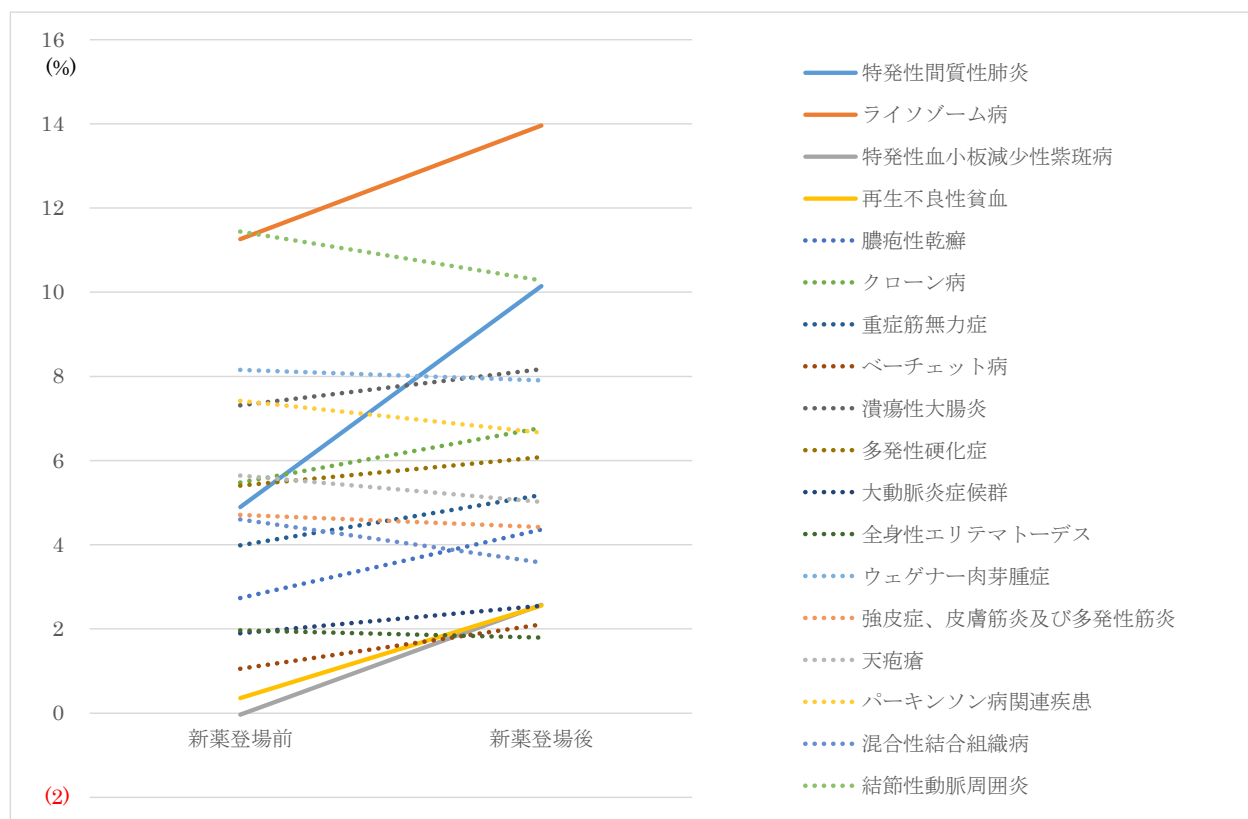
<研究2>

新薬登場前後の年間患者数増加率を図2に示した。新薬登場後の年間患者数増加率は、新薬登場前の増加率より統計学的に有意に上昇していた（ $p=0.035$ ）。新有効成分薬あり、新作用機序薬ありは、年間患者数増加率の上昇と統計学的に有意に関連があった。新作用機序薬ありの4疾患は、年間患者数増加率が上昇した上位4疾患と一致した。その他の因子に有意な関連は認められなかった。

<研究3>

アルツハイマー病などが条件を満たした。アルツハイマー病では既存薬が無い中、1999年度に新薬（新作用機序薬）が登場し、以降2017年度まで患者数が増加し続けた。また、新作用機序薬の登場以降に、それよりも前の期間より患者数増加率（前調査年度からの増加率）が上昇していた。

図 2：年間患者数増加率



実線：新作用機序薬ありの疾患，点線：その他

【考察】

難病 45 疾患における分析において、薬剤数増加率と患者数増加率の間に統計学的に有意な相関関係が認められ、多変量回帰分析では 2004～2008 年度の薬剤数増加率が次の期間（2009～2013 年度）の患者数増加率を上昇させる統計学的に有意な因子であった。多変量回帰分析にて患者数増加率が次の期間の薬剤数増加率に影響しなかったことを踏まえると、新薬登場により以降の期間に患者数が増加することが示唆された。個別疾患の患者数推移においても、新薬登場後に年間患者数増加率が統計学的に有意に上昇しており、新薬登場により以降の期間に患者数が増加することが示唆された。1 疾患の事例であるが、難病よりも患者数の多い疾患において新薬登場（特に新作用機序薬）により患者数が増加したと考察できる事例があった。

新薬登場効果の理由として、患者にとって治療機会の増加となり新規来院が増加すること、治療機会の増加が診断環境の整備や医師の診察時における意識向上に繋がり診断が増加することが考えられた。また、製薬企業の各種プロモーションが患者及び医師の疾患認知度向上に繋がり、これらを強化することが考えられた。

さらに、新薬数よりも薬剤数増加率の方が患者数増加率との相関係数が大きく、既存薬の少ない疾患ほど新薬登場の効果が大きいことが示唆された。また、新作用機序薬が登場した疾患ほど年間患者数増加率の上昇が大きかった。これらは、より新規性が高い条件で新薬が登場するほど効果が大きいことを示唆し、薬剤の新規性が高いほど疾患認知度向上に繋がると考えられることから、疾患認知度向上を介した患者数増加の可能性が示唆された。

以上、新薬登場により以降の期間に診断患者数が増加することが複数疾患データを用いた解析により示された。今後、製薬企業において、新薬登場効果（患者数増加）を踏まえて薬剤開発の可否が判断されるようになることを期待したい。

以上