

Appendix Table Quarterly Beta (Continued)

Price	F13 Nikson	F14 Bifermin	F15 Toyota	F16 Chugai	F17 Valeoco	F18 Kaken	F19 Green	F20 Ebel	F21 Morishita	F22 Riken	F23 Rbnt	F24 Ono	F25 Nikken-Igaki
52. Q2.1988.RM	1.428	0.147	0.786	1.226	0.866	1.101	0.164	0.640	-0.281	-0.189	0.312	0.121	0.183
53. Q1.1988.RM	0.748	0.238	0.888	0.634	-0.104	0.774	0.941	0.735	-0.130	-0.170	0.599	0.846	0.464
54. Q4.1988.RM	1.032	0.621	1.329	1.047	0.208	1.582	1.315	0.982	0.645	-0.028	1.048	0.387	1.240
55. Q1.1990.RM	0.457	1.358	1.301	0.895	0.620	1.500	0.868	0.414	0.437	0.242	1.808	0.791	1.168
56. Q2.1990.RM	1.201	0.660	1.428	1.352	0.231	1.261	1.341	0.989	0.239	0.002	1.768	1.388	0.746
57. Q3.1990.RM	1.388	0.602	1.116	0.787	0.039	1.348	1.275	0.757	0.107	-0.018	1.252	1.362	1.010
58. Q4.1990.RM	1.908	0.997	1.300	0.851	0.892	1.418	1.208	0.545	0.212	0.248	1.193	1.081	1.216
59. Q1.1991.RM	1.308	0.367	1.423	1.423	0.159	1.086	1.629	0.353	0.305	-0.011	1.629	1.243	1.243
60. Q2.1991.RM	1.111	0.309	1.680	1.301	0.170	1.066	1.259	0.850	-0.032	0.080	1.352	1.160	0.543
61. Q3.1991.RM	1.093	0.251	0.860	0.726	-0.093	1.690	1.654	0.477	0.137	-0.011	0.853	1.390	0.724
62. Q4.1991.RM	1.524	-0.012	1.523	1.005	0.225	1.247	1.181	0.242	0.075	-0.068	0.608	1.356	0.871
63. Q1.1992.RM	1.133	0.574	1.553	0.911	0.030	1.911	1.172	0.764	0.018	0.054	1.097	1.164	1.083
64. Q2.1992.RM	1.030	0.159	1.288	0.978	-0.800	1.427	1.784	0.544	-0.019	0.080	0.890	0.812	1.147
65. Q3.1992.RM	0.602	0.188	1.244	0.610	0.045	0.818	1.122	0.390	0.007	0.082	0.756	0.512	1.288
66. Q4.1992.RM	0.434	0.219	0.894	0.728	-0.125	0.650	1.318	0.548	-0.413	-0.31	0.428	0.416	1.288
67. Q1.1993.RM	0.607	0.408	0.592	0.565	0.266	0.836	1.039	0.617	0.032	-0.068	0.762	0.355	0.943
68. Q2.1993.RM	0.980	0.028	0.971	0.766	0.266	0.811	0.248	0.489	0.064	-0.118	0.868	0.374	0.400
69. Q3.1993.RM	0.784	0.752	1.270	0.795	0.200	1.132	0.952	0.412	0.058	0.042	0.911	0.858	1.171
70. Q4.1993.RM	0.588	0.433	0.829	0.814	0.289	0.863	0.936	0.661	-0.008	0.089	1.045	0.609	0.886
71. Q1.1994.RM	0.794	0.300	0.785	0.594	0.474	0.668	0.718	0.390	-0.128	0.155	0.599	0.324	0.861
72. Q2.1994.RM	0.692	0.003	1.147	0.751	0.070	0.528	1.280	0.590	0.092	0.001	0.874	0.599	0.860
73. Q3.1994.RM	0.749	0.236	0.992	1.069	0.381	1.048	0.890	0.675	0.974	-0.300	-0.301	0.641	1.156
74. Q4.1994.RM	0.912	0.298	0.994	0.892	-0.128	0.817	0.729	0.538	0.057	0.067	0.647	0.281	0.717
75. Q1.1995.RM	0.884	0.080	0.881	0.825	0.068	0.903	0.941	0.612	0.446	0.064	0.380	0.393	1.272
76. Q2.1995.RM	0.801	0.080	1.091	0.166	0.167	0.621	0.806	0.544	-0.354	0.094	0.575	0.471	0.871
77. Q3.1995.RM	0.560	-0.040	0.457	0.688	0.102	-0.048	-0.048	0.357	-0.354	0.094	0.719	0.115	0.337
78. Q4.1995.RM	0.234	0.234	0.785	0.407	0.188	0.291	0.634	0.772	0.122	0.431	0.122	0.536	0.337
79. Q1.1996.RM	0.822	-0.019	1.088	0.474	0.204	0.515	0.618	0.452	0.732	-0.018	0.433	0.608	0.728
80. Q2.1996.RM	0.686	0.202	0.636	0.422	-0.227	0.730	0.801	0.839	0.200	0.437	0.890	0.516	0.886
81. Q3.1996.RM	0.881	0.660	0.811	0.376	-0.043	0.783	0.284	0.547	0.519	0.004	0.564	0.533	0.551
82. Q4.1996.RM	0.238	0.185	0.903	0.297	0.003	0.791	0.468	0.434	-0.065	0.004	0.390	0.787	0.839
83. Q1.1997.RM	0.213	0.155	1.286	0.568	-0.278	0.812	0.801	0.650	0.188	-0.101	0.285	0.302	0.846
84. Q2.1997.RM	0.420	-0.095	1.075	0.614	0.133	0.912	0.350	0.705	0.191	0.358	0.278	0.351	0.468
85. Q3.1997.RM	0.472	0.089	1.151	0.662	0.082	1.220	0.808	0.702	-0.333	0.218	0.591	1.252	1.069
86. Q4.1997.RM	0.488	0.368	1.756	0.934	0.283	1.989	1.087	0.808	-0.333	0.218	0.629	0.547	1.160
87. Q1.1998.RM	1.343	0.485	1.487	0.320	0.174	1.398	0.589	0.825	-0.023	0.109	0.224	0.700	1.160
88. Q2.1998.RM	0.959	0.727	1.006	0.605	0.078	1.052	0.000	0.834	0.948	0.653	0.315	0.813	1.164
89. Q3.1998.RM	0.182	0.259	0.872	0.385	0.659	1.393	0.000	0.625	0.258	0.258	0.192	0.527	0.713
90. Q4.1998.RM	0.882	0.077	0.704	0.592	0.201	0.646	0.000	0.345	0.414	0.750	0.759	0.352	0.836
91. Q1.1999.RM	0.822	0.098	0.770	0.457	-0.075	1.192	0.000	1.385	0.193	0.214	0.482	0.589	0.713
92. Q2.1999.RM	0.263	0.770	0.623	0.497	0.382	0.621	0.000	0.129	0.014	0.581	-0.220	0.648	0.503
93. Q3.1999.RM	-0.027	0.239	-0.093	0.349	0.359	0.388	0.000	0.129	0.438	0.054	0.859	-0.264	0.145
94. Q4.1999.RM	0.463	0.463	0.509	0.011	0.279	0.307	0.000	-0.041	0.379	-0.137	0.111	0.434	-0.102
95. Q1.2000.RM	0.474	0.184	0.388	0.350	0.272	0.882	0.000	0.250	0.558	0.703	0.143	0.636	0.143
96. Q2.2000.RM	1.158	0.804	1.358	0.310	0.070	1.084	0.000	0.825	0.665	1.200	0.465	0.517	1.108
97. Q3.2000.RM	0.272	-0.016	0.504	0.526	0.514	0.610	0.000	0.925	0.980	0.634	0.323	0.052	0.495
98. Q4.2000.RM	0.365	0.181	0.106	0.485	0.281	0.113	0.000	0.706	0.804	0.472	0.438	0.538	0.631
99. Q1.2001.RM	0.024	0.024	0.069	0.069	0.291	0.315	0.000	0.392	0.447	0.031	0.311	0.652	0.951
100. Q2.2001.RM	0.024	0.374	0.729	0.488	0.533	0.744	0.000	0.650	1.339	0.410	0.915	0.538	0.631
101. Q3.2001.RM	0.371	0.006	0.575	-0.069	0.633	0.610	0.000	0.684	0.354	0.288	0.182	0.378	0.951
102. Q4.2001.RM	0.459	-0.003	0.847	0.564	-0.192	0.528	0.000	0.574	0.256	0.173	0.166	0.460	0.806
103. Q1.2002.RM	0.415	0.239	0.593	0.347	0.413	0.755	0.000	0.716	0.981	0.151	-0.060	0.391	0.804
104. Q2.2002.RM	0.487	0.138	0.695	0.413	0.076	0.424	0.000	0.651	0.403	0.163	0.443	0.665	1.120
105. Q3.2002.RM	0.846	-0.014	1.198	0.660	-0.176	0.865	0.000	0.893	2.193	0.282	0.498	0.688	1.142
106. Q4.2002.RM	1.148	-0.038	0.284	1.054	0.069	0.723	0.000	1.009	0.713	0.155	0.188	0.661	1.274
107. Q1.2003.RM	0.570	0.064	0.318	0.758	0.059	0.597	0.000	0.682	-0.170	-0.204	0.142	0.787	0.767
108. Q2.2003.RM	0.468	0.408	0.100	0.395	0.214	0.387	0.000	0.329	-0.170	-0.204	0.142	0.787	0.767
109. Q3.2003.RM	0.468	0.148	0.384	0.360	0.214	0.445	0.000	0.329	0.367	-0.071	0.190	0.395	0.255
110. Q4.2003.RM	0.411	0.029	0.789	0.360	-0.078	0.606	0.000	0.485	0.768	0.068	0.071	0.363	-0.103
111. Q1.2004.RM	0.648	-0.006	0.836	0.207	0.059	0.424	0.000	0.523	0.121	0.416	0.226	0.230	0.589
112. Q2.2004.RM	0.875	0.147	0.750	0.430	0.199	0.684	0.000	0.562	1.284	0.419	0.468	0.562	0.456
113. Q3.2004.RM	0.810	-0.090	0.952	0.653	0.020	0.623	0.000	0.584	0.895	0.083	0.518	0.562	0.456
114. Q4.2004.RM	0.875	0.216	0.950	0.626	-0.022	0.748	0.000	0.907	0.401	0.448	0.384	0.861	0.716
115. Q1.2005.RM	0.545	-0.019	0.943	0.943	0.048	1.040	0.000	0.931	0.659	0.327	0.327	0.836	0.817
116. Q2.2005.RM	0.609	-0.037	0.528	0.497	-0.006	0.720	0.000	0.867	0.669	0.150	0.712	0.594	0.907
117. Q3.2005.RM	0.243	0.178	1.630	0.481	-0.024	0.666	0.000	0.610	0.191	-0.188	0.582	0.164	0.462
118. Q4.2005.RM	1.112	0.088	2.520	0.481	0.668	0.756	0.000	0.628	0.006	0.027	0.310	0.330	0.802
119. Q1.2006.RM	0.586	0.069	1.165	0.350	-0.341	0.489	0.000	0.504	0.018	0.311	0.276	0.123	1.133
120. Q2.2006.RM	0.566	0.206	1.509	0.822	0.843	0.641	0.000	0.638	0.018	-0.029	0.718	0.242	0.026
121. Q3.2006.RM	0.617	0.027	1.197	0.385	0.815	0.488	0.000	0.318	0.040	-0.142	0.758	0.438	0.000

Appendix Table Quarterly Beta (Continued)

Variable	F26 Hisamitsu	F27 Yukigasei	F28 Tokyotanabe	F29 Mochida	F30 Taisyo	F31 Santen	All Firms	Large Firms	Middle Firms	OTC Firms
Price Reduction (%)	Coef	Coef	Coef	Coef	Coef	Coef				
Adjusted R-squared	0.083	0.039	0.062	0.128	0.129	0.054	0.092	0.159	0.129	0.041
Mean of Dependent Variables	0.076	-0.176	1.761	1.328	1.429	-0.403	0.961	1.527	1.010	0.059
Std Error of Dependent Variables	2.336	0.694	0.509	0.698	1.783	0.700	1.074	1.829	1.288	0.059
Standard Error of Estimate	2.237	0.468	0.484	0.602	1.325	0.834	0.976	1.629	1.170	2.462
Regression F	6.900	0.477	0.315	0.602	0.973	0.934	0.976	1.598	1.245	2.410
Log Likelihood	-17.361	-19.665	-19.886	-19.233	-15.553	-17.291	-526.778	85.600	222.2	31.1
Durbin-Watson Statistic	2.089	2.000	2.157	2.001	2.228	2.128	2.053	-109.007	-220.614	-193.682
								2.111	2.085	1.893
1. Constant	0.074	0.063	0.045	0.048	0.041	0.072	0.053	0.045	0.054	0.056
2. Q4.1976 RM	1.981	-0.176	1.761	1.328	1.429	-0.403	0.961	1.527	1.010	0.059
3. Q1.1977 RM	0.953	0.694	0.509	0.698	1.783	0.700	1.074	1.829	1.288	0.059
4. Q2.1977 RM	0.441	0.468	0.484	0.602	1.325	0.834	0.976	1.629	1.170	0.332
5. Q3.1977 RM	0.849	0.477	0.315	0.602	0.973	0.934	0.976	1.598	1.245	0.251
6. Q4.1977 RM	2.007	0.874	1.233	1.787	0.489	1.166	1.353	1.397	1.791	0.806
7. Q1.1978 RM	1.452	0.763	0.969	0.983	1.203	1.911	1.533	2.097	1.627	1.063
8. Q2.1978 RM	0.503	1.116	2.393	2.700	1.220	3.989	2.502	2.896	2.827	1.865
9. Q3.1978 RM	3.195	0.931	1.922	0.935	1.199	1.767	1.928	1.573	1.607	0.843
10. Q4.1978 RM	0.982	0.207	1.008	1.405	0.770	1.339	1.150	1.445	1.455	0.602
11. Q1.1979 RM	1.239	1.154	0.761	0.615	0.787	1.584	1.230	1.663	1.398	0.755
12. Q2.1979 RM	2.136	0.872	1.479	1.968	1.199	0.645	1.525	1.774	2.016	0.786
13. Q3.1979 RM	1.059	0.477	0.700	1.462	0.255	0.190	0.932	1.349	1.108	0.458
14. Q4.1979 RM	0.829	0.778	0.737	0.145	0.170	1.325	0.942	0.879	1.341	0.447
15. Q1.1980 RM	0.489	-0.401	1.448	1.084	-0.004	1.902	0.685	1.071	0.765	0.372
16. Q2.1980 RM	0.145	-0.271	1.145	3.070	-0.005	0.950	1.593	2.774	2.037	0.318
17. Q3.1980 RM	0.047	1.772	1.190	-0.035	-0.137	0.962	0.569	1.191	0.577	0.169
18. Q4.1980 RM	-0.315	-0.354	1.386	1.091	-0.036	1.762	0.743	1.762	0.619	0.248
19. Q1.1981 RM	0.434	0.228	0.270	1.498	0.111	0.299	0.531	1.033	0.564	0.173
20. Q2.1981 RM	-0.026	-0.161	-0.050	-0.002	0.462	-0.205	0.342	0.774	0.458	-0.070
21. Q3.1981 RM	0.319	0.313	0.819	0.819	0.546	0.365	0.694	1.315	0.770	0.210
22. Q4.1981 RM	-0.039	-0.066	0.922	0.740	0.539	1.052	1.054	1.603	1.349	0.956
23. Q1.1982 RM	0.407	0.133	0.133	0.745	0.895	0.106	0.642	1.307	0.717	0.130
24. Q2.1982 RM	0.388	2.579	0.288	0.681	0.464	0.593	0.870	1.435	0.880	0.499
25. Q3.1982 RM	-0.236	-0.809	0.809	0.825	0.475	-0.089	0.632	1.432	0.639	0.114
26. Q4.1982 RM	0.139	0.635	0.774	0.455	0.464	0.970	0.846	1.378	0.821	0.538
27. Q1.1983 RM	0.128	-0.339	0.043	0.590	0.484	-0.049	0.167	0.441	0.256	-0.111
28. Q2.1983 RM	0.598	0.457	0.945	1.655	0.809	2.444	0.888	1.246	0.990	0.540
29. Q3.1983 RM	0.729	0.460	0.822	2.787	0.696	1.041	0.822	0.656	0.803	0.703
30. Q4.1983 RM	-0.042	-0.093	0.851	0.851	0.339	-0.522	0.316	0.317	0.320	0.912
31. Q1.1984 RM	0.085	-0.126	0.298	1.084	1.116	0.999	0.790	0.928	0.864	0.495
32. Q2.1984 RM	-0.109	-0.170	-0.162	-0.117	0.422	0.310	0.340	0.880	0.393	-0.068
33. Q3.1984 RM	0.227	1.391	0.815	1.757	0.298	0.530	0.461	0.456	0.646	0.245
34. Q4.1984 RM	-0.633	-0.240	-0.240	-1.031	0.597	0.978	0.681	0.681	0.029	0.159
35. Q1.1985 RM	0.685	1.325	0.707	1.760	2.768	1.816	1.324	1.557	1.557	0.760
36. Q2.1985 RM	-0.236	-1.034	0.184	0.212	0.994	0.721	0.185	0.355	0.164	0.101
37. Q3.1985 RM	-0.258	-0.425	-0.004	0.709	0.208	-0.344	0.071	0.216	-0.011	0.077
38. Q4.1985 RM	-0.081	-0.572	-0.643	-0.141	0.592	0.067	0.224	0.888	0.179	-0.147
39. Q1.1986 RM	0.899	-0.451	1.524	1.36	0.523	-0.020	0.472	0.693	0.484	0.316
40. Q2.1986 RM	0.529	-0.115	0.432	0.065	0.567	-0.066	0.434	0.875	0.494	0.083
41. Q3.1986 RM	0.655	0.200	0.310	-0.176	0.552	0.442	0.496	0.650	0.521	0.370
42. Q4.1986 RM	0.190	0.960	0.517	-0.410	0.208	0.403	0.261	0.376	0.197	0.264
43. Q1.1987 RM	-0.012	0.286	0.298	0.339	0.468	0.341	0.702	0.642	0.366	0.592
44. Q2.1987 RM	0.212	0.286	0.477	0.586	0.736	0.441	0.441	0.943	0.666	0.592
45. Q3.1987 RM	0.983	1.032	0.798	0.992	1.180	0.588	0.916	1.089	1.085	0.806
46. Q4.1987 RM	0.481	0.608	0.608	0.502	0.466	0.395	0.539	0.571	0.693	0.455
47. Q1.1988 RM	0.055	0.260	0.539	0.448	0.448	-0.084	0.542	1.014	0.632	0.136
48. Q2.1988 RM	0.763	0.081	0.124	0.572	0.464	-0.305	0.427	0.637	0.532	0.170
49. Q3.1988 RM	0.216	0.077	0.129	1.368	0.651	0.360	0.542	0.763	0.714	0.197
50. Q4.1988 RM	0.492	0.500	-0.013	0.981	0.862	0.776	0.539	0.617	0.730	0.263
51. Q1.1989 RM	0.340	0.978	0.138	-0.028	1.170	0.133	0.370	0.610	0.316	0.280

Appendix Table Quarterly Beta (Continued)

	P26 Hsiamitau	P27 Yukigasei	F28 Tokyotaneba	F28 Mochida	F30 Taiyoo	F31 Santen	All Firms	OTC Firms
	Price	Price	Price	Price	Price	Price	Price	Price
	Reduction (%)	Reduction (%)	Reduction (%)	Reduction (%)	Reduction (%)	Reduction (%)	Reduction (%)	Reduction (%)
52. Q2.1989 RM	0.260	0.288	0.230	0.516	0.470	1.541	0.585	0.685
53. Q3.1989 RM	1.142	-0.074	0.930	1.015	0.948	0.719	0.590	0.793
54. Q4.1989 RM	1.228	0.045	0.711	1.045	0.763	0.608	0.812	0.793
55. Q1.1990 RM	1.286	1.006	0.480	1.101	0.730	0.790	0.826	0.578
56. Q2.1990 RM	1.231	0.804	0.521	1.181	0.985	0.824	1.008	0.731
57. Q3.1990 RM	1.090	0.184	0.400	1.553	0.728	0.683	0.852	0.505
58. Q4.1990 RM	1.200	0.850	0.540	1.176	0.686	0.608	0.787	0.780
59. Q1.1991 RM	0.882	0.957	1.460	1.362	0.533	0.633	0.842	0.634
60. Q2.1991 RM	0.460	0.377	1.779	1.288	0.478	0.928	0.852	0.498
61. Q3.1991 RM	0.432	0.335	0.997	1.807	0.740	0.548	0.817	0.445
62. Q4.1991 RM	0.410	0.197	0.499	1.674	0.593	0.763	0.820	0.451
63. Q1.1992 RM	0.714	0.623	0.515	1.089	0.673	0.582	0.848	0.524
64. Q2.1992 RM	0.623	0.408	0.593	1.359	0.626	0.790	0.928	0.594
65. Q3.1992 RM	0.681	0.488	0.700	1.428	0.516	0.578	0.850	0.507
66. Q4.1992 RM	0.891	0.748	0.811	1.033	0.716	0.471	0.684	0.585
67. Q1.1993 RM	1.080	1.183	0.911	0.474	0.171	0.240	0.694	0.352
68. Q2.1993 RM	1.080	0.792	0.865	0.949	0.542	0.602	0.814	0.807
69. Q3.1993 RM	1.116	0.608	0.955	1.722	0.573	0.511	0.817	0.634
70. Q4.1993 RM	0.844	0.608	0.807	1.192	0.318	0.511	0.748	0.584
71. Q1.1994 RM	1.051	0.788	0.444	0.528	0.781	0.268	0.655	0.451
72. Q2.1994 RM	1.051	-0.058	0.100	1.183	0.785	0.783	0.628	0.808
73. Q3.1994 RM	0.820	0.957	1.711	1.269	1.187	0.615	0.825	0.567
74. Q4.1994 RM	0.585	0.009	0.933	0.933	0.696	0.470	0.587	0.451
75. Q1.1995 RM	0.779	0.110	0.851	0.748	0.592	0.752	0.688	0.513
76. Q2.1995 RM	0.226	0.168	0.785	0.848	0.300	0.254	0.585	0.402
77. Q3.1995 RM	0.260	0.040	0.115	0.709	0.300	0.202	0.383	0.175
78. Q4.1995 RM	0.260	0.218	0.984	0.652	0.709	0.288	0.604	0.405
79. Q1.1996 RM	0.911	0.186	0.293	0.666	0.840	0.101	0.632	0.317
80. Q2.1996 RM	1.142	0.359	0.818	0.908	0.840	0.101	0.701	0.485
81. Q3.1996 RM	0.565	-0.382	0.578	0.767	0.782	0.350	0.722	0.363
82. Q4.1996 RM	0.411	0.081	0.218	0.357	0.552	0.295	0.407	0.259
83. Q1.1997 RM	0.655	0.784	0.430	0.849	0.900	0.185	0.580	0.347
84. Q2.1997 RM	0.644	-0.087	0.942	1.026	0.688	1.007	0.580	0.624
85. Q3.1997 RM	0.555	0.258	0.473	1.285	0.743	0.556	0.754	0.369
86. Q4.1997 RM	0.704	1.530	1.281	1.080	0.780	0.781	0.840	0.710
87. Q1.1998 RM	0.758	0.590	1.006	0.671	0.362	0.218	0.646	0.341
88. Q2.1998 RM	0.310	0.562	1.046	0.873	0.718	0.371	0.716	0.680
89. Q3.1998 RM	0.310	0.562	1.046	0.873	0.718	0.371	0.716	0.680
90. Q4.1998 RM	0.480	-0.046	0.419	1.236	0.570	0.259	0.704	0.445
91. Q1.1999 RM	0.660	0.727	1.159	0.988	0.241	0.189	0.665	0.419
92. Q2.1999 RM	0.520	0.302	0.343	0.515	0.600	0.113	0.487	0.309
93. Q3.1999 RM	0.311	0.343	0.385	0.164	0.244	-0.028	0.187	0.285
94. Q4.1999 RM	0.311	-0.308	3.381	0.092	-0.238	-0.172	0.092	0.125
95. Q1.2000 RM	0.484	0.478	0.093	0.093	0.492	-0.175	0.433	0.325
96. Q2.2000 RM	0.741	0.884	0.925	0.925	1.138	0.406	0.728	0.730
97. Q3.2000 RM	-0.354	0.086	0.648	0.648	0.389	-0.218	0.330	0.404
98. Q4.2000 RM	0.448	0.014	0.782	0.782	0.898	0.189	0.508	0.371
99. Q1.2001 RM	0.382	0.185	0.169	0.169	0.254	0.189	0.278	0.157
100. Q2.2001 RM	0.432	1.388	1.334	1.334	0.475	0.327	0.688	0.809
101. Q3.2001 RM	0.389	0.245	0.810	0.810	0.275	0.589	0.404	0.340
102. Q4.2001 RM	0.647	0.689	0.797	0.797	0.582	0.364	0.508	0.303
103. Q1.2002 RM	0.645	1.140	0.810	0.810	0.459	0.550	0.624	0.446
104. Q2.2002 RM	0.561	0.684	0.721	0.721	0.786	0.550	0.537	0.446
105. Q3.2002 RM	0.392	0.782	1.209	0.997	0.796	0.356	0.823	0.489
106. Q4.2002 RM	0.714	0.801	1.444	1.444	0.804	0.363	0.695	0.645
107. Q1.2003 RM	0.313	0.051	0.682	0.777	0.363	0.241	0.722	0.408
108. Q2.2003 RM	0.188	-0.086	0.557	0.777	0.337	0.419	0.444	0.174
109. Q3.2003 RM	0.258	0.695	0.937	0.937	0.419	0.390	0.856	0.214
110. Q4.2003 RM	0.378	0.288	0.485	0.485	0.014	0.288	0.481	0.248
111. Q1.2004 RM	0.378	0.352	0.474	0.474	0.474	0.288	0.414	0.248
112. Q2.2004 RM	0.326	1.092	0.916	0.916	0.474	0.288	0.528	0.337
113. Q3.2004 RM	0.618	0.450	0.916	0.916	0.474	0.450	0.468	0.618
114. Q4.2004 RM	0.771	0.552	0.988	0.988	1.122	0.409	0.859	0.500
115. Q1.2005 RM	1.041	1.125	0.988	0.988	0.988	0.409	0.707	0.329
116. Q2.2005 RM	0.381	0.288	0.883	0.883	0.773	0.714	0.843	0.515
117. Q3.2005 RM	0.537	0.174	0.085	0.085	0.545	0.356	0.435	0.273
118. Q4.2005 RM	0.743	0.740	1.148	1.148	0.930	0.468	0.440	0.570
119. Q1.2006 RM	0.426	0.584	1.083	1.083	0.734	1.285	0.774	0.808
120. Q2.2006 RM	0.520	0.448	0.575	0.575	0.416	0.515	0.412	0.255
121. Q3.2006 RM	0.448	0.648	0.836	0.836	0.648	0.770	0.574	0.690
122. Q4.2006 RM	0.789	0.958	1.200	1.200	0.547	0.785	0.584	0.442

(資料2)

世界の医薬品承認の長期動向分析
—日本の医薬品承認のタイムラグの原因—

慶應義塾大学大学院経営管理研究科

姉川知史

2008年

1. はじめに

この研究の課題は医薬品が各国にどのように承認されているか、その傾向を明らかにすることである。医薬品の承認内容、承認時期は長期的に変化している。医薬品の研究開発が年を追うごとに困難となり、医薬品承認数は世界全体として、減少傾向にある。その例外として、バイオテクノロジーによる医薬品については近年増加し、今後の医薬品開発の中核となることが期待される。また、医薬品をその薬効別に見ると、研究開発が行われる疾患領域は大きく変化している。たとえば抗菌剤は 1970 年代に開発が進み、1980 年代には循環器官用薬、1990 年代には糖尿病、神経疾患用の医薬品の開発が増大している。このように医薬品承認は、時期と薬効領域において大きく変化しているが、これに加えて、国別の相違という要因が重要である。医薬品はその成分、剤型、用量、薬効等の属性によって区別され、その販売承認は各国政府によって個別になされる。そのため、承認内容、承認時期は国別に異なる。この点については次のような一般的傾向が指摘されることが多い。まず、アメリカ合衆国の医薬品承認数自体は日本やヨーロッパに比較して少ない。しかし、世界市場の 2 分の 1 近くの医薬品市場があるため、画期的新薬や国際的新薬は、アメリカ合衆国で早い時期に承認が行われる。これに対して、日本では 1980 年代に数多くの医薬品が開発、承認されたが、その中には日本等の少数の国でのみ承認される、いわゆるローカル・ドラッグが多かった。また、1990 年代に治験制度が厳格化され、国内における医薬品開発・承認に費用と時間がかかるようになり、欧米に比較して、医薬品の日本承認が時期的に遅れるという、いわゆるドラッグ・ラグが生じている。ヨーロッパ各国はイギリス、フランス、ドイツ、イタリア、スイス等のように各国別に異なり、1980 年代までは、医薬品が、医薬品を開発した企業の本拠を置く国でまず承認されるという傾向があった。しかし、これらの企業が多国籍化し、さらにアメリカ合衆国の市場規模が拡大するにつれ、医薬品はアメリカ合衆国でも、ヨーロッパの他の国でも、ほぼ同時期に開発・承認される傾向が強くなった。その結果、ヨーロッパ各国とアメリカ合衆国の承認内容、承認時期は互いに似てきた。このような医薬品承認の国別の傾向は、各国の消費者の利用できる医薬品を決定する。したがって、これが実際のところどのように相違するかを明らかにすることが課題となる。

2. 既存研究

Schweitzer et al. (1996) はアメリカ合衆国の医薬品承認が依然として世界で最も速いことを明らかにした。また、Danzon et al. (2003) は各国の医薬品承認を比較して、低価格が設定され、市場規模が小さい市場では、医薬品が導入されず、あるいは医薬品の承認まで時間のかかることを示した。Grabowski et al. (2006) はアメリカ合衆国の医薬品承認が他の国に比べて速く、とりわけバイオテクノロジー製品、抗癌剤において速いことを示した。Tsuji et al. (2008) は日本、アメリカ合衆国、EU の 3 極の 1998 - 2006 年の医薬品承認を比較し、日本の承認の遅れを示した。

3. 研究方法

医薬品の承認について IMS 社の提供するデータベース IMS Lifecycle (March 2006) を利用した。その "New Product Focus" によって、"New Chemical Entity" として 1982 - 2005 年に世界各国で承認された医薬品 1200 件ほどを特定し、新規医薬品としてその属性データを整理した。New Chemical Entity をキーワードとして検索することで、世界で最初に承認された国における医薬品の承認情報が得られる。このうち、新規医薬品がいかなる化学物質を成分とするかを、その CAS Registry Number によって特定する¹。新規医薬品の一部にはこの CAS Registry Number がないが、全体の 8 割ほどの医薬品は 1 個の CAS Registry Number が付与されている。そこでこの CAS Registry Number をキーワードとして、"New Product Focus" を再度検索し、それを成分として含む医薬品が世界各国においてどのように承認されたかについてデータを取得。ここで医薬品には薬効コードが付与され、IMS では各医薬品の薬効分類として、独自の Anatomical Therapeutic Code (ATC) の分類を行っている²。そこで、上 2 桁の ATC と、CAS

¹この CAS Registry Number は American Chemical Society の一部門の活動として行われる分類方法であり、情報開示されたすべての化学物質を固有の整理番号を付与する。例えば、58-08-2 i の CAS Registry Number は caffeine の番号である。すべての化学物質を網羅し、1 物質に 1 番号が付与されるため、特定が容易であり、研究、規制、データベース等に広く利用されている。

²IMS Lifecycle では 3 桁分類を使用しているが、1980 年代を中心に、過去の新薬については上 2 桁分類を使用している。

Registry Number が一致する医薬品を「同一医薬品グループ」と定義した。例えば CAS Number 51762-05-1, Class Code J1 の医薬品は同一医薬品グループとし、その各国の承認データを収集し、整理した。このように定義した同一医薬品グループは、各国別に、開発企業、販売承認企業、その時期等のデータが得られる。この承認は、特許権を持つ企業が開発し、販売承認を得た場合、特許権を持たない企業が特許権を持つ企業からライセンスを得て、販売する場合、特許権が終了したあとに、他社が販売承認を得てジェネリック医薬品の販売承認を得る場合が含まれる。医薬品グループの国別の承認時期はその国で最初に承認を得た時期とした。国については IMS のデータを使用し、その定義にしたがったが、次の修正を行った。プエルトリコで最初に承認された医薬品グループが数十件あったが、これをアメリカ合衆国で承認されたとみなした。また、西ドイツはドイツとした。医薬品が最初にどこで開発されたかについては、最初の承認時期を基準にして、それから 1 年以内に承認を得た場合は、同時期に開発が進められたものとして、それぞれを開発国として定義した。

以上のようにして取得したデータを整理して、データベースを作成し、以下の点を明らかにする分析を行った。第 1 は、医薬品の承認の各国別の長期的動向である。医薬品の開発、承認は各国別の規制に影響されるため、各国別の承認のパターンが異なる。

4. 分析結果

New Chemical Entity として 1982 年から 2005 年に、世界全体で 1,002 件の新規医薬品の承認がなされた。そのうち CAS Entry Number と ATC 分類が入手可能かつ、同一医薬品グループとして特定されるものが 819 件である³。これがこの研究のサンプルである。Figure1 はこの医薬品グループの各国別の医薬品グループ承認数の経年変化である。世界全体の承認数は 1987 年の 52 件をピークにして、その後、増減を繰り返すが、長期的傾向としては減少し、2005 年には 20 件程度になっている。とりわけ 1998 年からの減少が顕著である。この現象は研究開発の枯渇(depletion)と言われる。国別には傾向が顕著に異なる。日本は 1980 年代に多数の新薬承認が行われ、世界でも最大であったが、それが 1990 年代から傾向として減少し、とりわけ 1997 年以来、減少が明らかである。これは 1997 年の薬事法の改正により、治験の規制強化が進み、日本における医薬品開発が停滞したことが原因の 1 つと考えられる。他方、アメリカ合衆国とイギリスは 1994 年以降、増加させた。この日本とアメリカ合衆国の場合は 1990 年代の研究開発費の増加が反映している。また、イギリスを始めとするヨーロッパ各国の承認数の動向は、1994 年以降、互いに似てきて、国別の差がなくなる(Figure2)⁴。ヨーロッパ各国とアメリカ合衆国とも傾向が類似するようになった。これはヨーロッパとアメリカ合衆国の医薬品の同時開発が進んでいることを反映していたためと考えられる。しかし、この点についてはより詳細な分析が必要である。

次に、薬効別の承認数を見る。日本の医薬品承認数は 1990 年までは他の国よりも多かった。1982-1989 年には「C:循環器官用剤」、「J:一般的全身性抗感染剤」の承認数がそれぞれ 30 件を超えて、他の国を大きく上回っていた。その傾向は 1990-1997 年にも継続する。その背景には日本で開発された医薬品が、日本市場でのみ承認される医薬品が多かったものと考えられる。1997-2005 年になると日本の承認数は、すべての領域で減少する。他方、アメリカ合衆国の承認数は 1990-1997 年、とりわけ「J:一般的全身性抗感染剤」、「L:抗腫瘍剤及び免疫調節剤」、「N:中枢神経系用剤」が増加する。この傾向は 1998-2005 年にも続き、アメリカ合衆国の医薬品承認数は、他国を上回る。イギリス、フランスはアメリカ合衆国と同様に、「J:一般的全身性抗感染剤」、「L:抗腫瘍剤及び免疫調節剤」、「N:中枢神経系用剤」が増加する。この結果、日本はアメリカ合衆国、ヨーロッパ各国の医薬品数をほとんどの領域で下回るようになる。

次に承認の時間的遅れを検討する。医薬品を最初に承認された国によって、日本(jp)、アメリカ合衆国(usa)、イギリス(uk)、フラ

³CAS Registry Number と Class Code がいない場合には、同一医薬品として特定する基準がないため、世界各国での承認情報が比較できない。

⁴ここで、EU の統一的な審査手続きとして、1995 年から開始された、EMA(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)の影響が考えられる。この制度は、医薬品や医療機器の承認について、EC で共通して審査するための制度で、統一的な手続きが適用され、EC が認めれば、EU 各国、EEA/EFTA states (Iceland, Liechtenstein and Norway)においても承認されるという制度である。これはバイオテクノロジー製品や、いくつかの重要な領域から開始されたが、徐々に拡大されている。この制度が EC 各国における医薬品承認を容易にし、承認数を増加させると考えられるが、現時点ではその効果は明らかでない。

ンス(fra), ドイツ(ger), イタリア(ita), スイス(swi)に分類する。さらにフランス(fra), ドイツ(ger), イタリア(ita), スイス(swi)のいずれかの国で最初に承認された場合にはこれを EU と表示する。次に最初に承認された年によって 82_89(1982-1989), 90_97(1990-1997), 98_05(1998-2005)の3期間に分類した。各国の承認期日と最初の承認期日の差を日数で表示した lag を各国別に表示したのが、Figure 4-7である。ここでFigure4の日本で最初に承認された医薬品を対象とすると、1982-1989年には他の国では承認時期に大きなタイムラグがあった。とりわけ、フランス、ドイツ、イタリア、スイスではそれぞれ平均1,500日以上の遅れがあった。ところがこのタイムラグは徐々に短期化し、1998-2005年にはほとんど遅れがなくなっている。もちろん日本で承認されても、各国で承認されていない医薬品はサンプルに含まれないという留保が必要である。アメリカ合衆国で最初に承認された医薬品も1982-1989年にはイギリスを除いて、その他の国で承認されるまでには平均1,000日ほどの遅れがあった。これが1990年以降は大きく削減され、日本以外では平均1年内に発売されることが多くなった。イギリスで最初に承認された医薬品の傾向はアメリカ合衆国で最初に承認された医薬品と同じであり、EUもイギリスほど絵はないが、同様の傾向を示している。このように、世界の医薬品承認時期は1990年代以降、日本を除いては世界各国で遅れが縮小し、「同時承認」の傾向が強まっている。したがって、日本も遅れの縮小は進んでいるが、その程度が、アメリカ合衆国やイギリス、ヨーロッパ各国ほどではないということが、これらの分析結果から言える。

Figure9-11ではアメリカ合衆国で世界で最初に承認された医薬品をサンプルとして、その期日を横軸とし、日本ならびに比較対象国での承認タイムラグを縦軸として表示した散布図である。日本の承認は1997年前後から2000年にかけて承認された医薬品について、タイムラグが大きい。イギリスのタイムラグは数件を除いて、大半は1,000日以内に収まる。フランス、ドイツも、1994年頃からタイムラグが縮小している。ここでも日本が世界の例外となっていることが示される。さらにアメリカ合衆国で2000年以降承認された医薬品が他の国では承認されているにもかかわらず、日本では未承認であることも示される。

次に、疾患領域別のタイムラグを見る。Figure 13は日本で承認された医薬品の中ではM(骨格筋用), N(中枢神経系用剤)の承認タイムラグが2000年代に入っても依然として大きい。アメリカ合衆国やイギリスは1990年代後半以降、承認タイムラグが全部の疾患領域で減少している。アメリカ合衆国で最初に承認された医薬品をサンプルして、日本とイギリスにおける承認タイムラグを見ると、C(循環器用剤), L(抗腫瘍剤及び免疫調節剤), M(骨格筋用), N(中枢神経系用剤)の領域で日本のタイムラグがイギリスより大きいことがわかる。また、アメリカ合衆国、イギリスで2000年以降承認された医薬品の相当数がL(抗腫瘍剤及び免疫調節剤)等を中心に、日本では承認されていない。

5. 結論

1982-2005年に世界のいずれかで承認された New Chemical Entity を対象にし、併せて CAS registry number と疾患領域分類 ATC の上2桁が共通の819件の同一医薬品グループを定義し、その世界各国の承認時期、その他の情報を収集してデータベースを作成した。このデータベースを利用して、世界の医薬品承認を分析した。世界において初めて承認された新薬数は1987年をピークにして2005年には半減して、研究開発の機会が枯渇しつつあることが示された。1982-1989, 1990-1997, 1998-2005に期間を分けて世界の医薬品承認のタイムラグをみると、1982-1989年にはヨーロッパ各国、日本ともタイムラグが大きかった。しかし、日本の医薬品承認は1980年代は世界でも最も多く、それは日本で開発され、日本においてまず、承認され、アメリカ合衆国やヨーロッパ各国では承認されないか、承認が大幅に遅れるものが多かったことを示している。これが1990年代末になると、アメリカ合衆国やヨーロッパ各国の医薬品承認はほぼ同じ時期になされるようになり、承認対象の医薬品も似通ってきた。これはイギリス等のヨーロッパ各国の医薬品承認が迅速化し、アメリカ合衆国と同様の承認パターンをとるようになったことに基づく。これに対して、日本の医薬品承認も速くなっているが、ヨーロッパ各国ほどではないことで、相対的にその遅れが目立つようになっている。これには1997年の薬事法改正による治験の遅れ、審査主体の人的資源の不足等、医薬品承認に関わる社会資本の蓄積の遅れが理由として考えられる。しかし、薬価低下政策により、医薬品の日本市場への導入の利益率が低下し、医薬品企業が治験を実施せず、開発を行わないという需要側の要因も大きい。

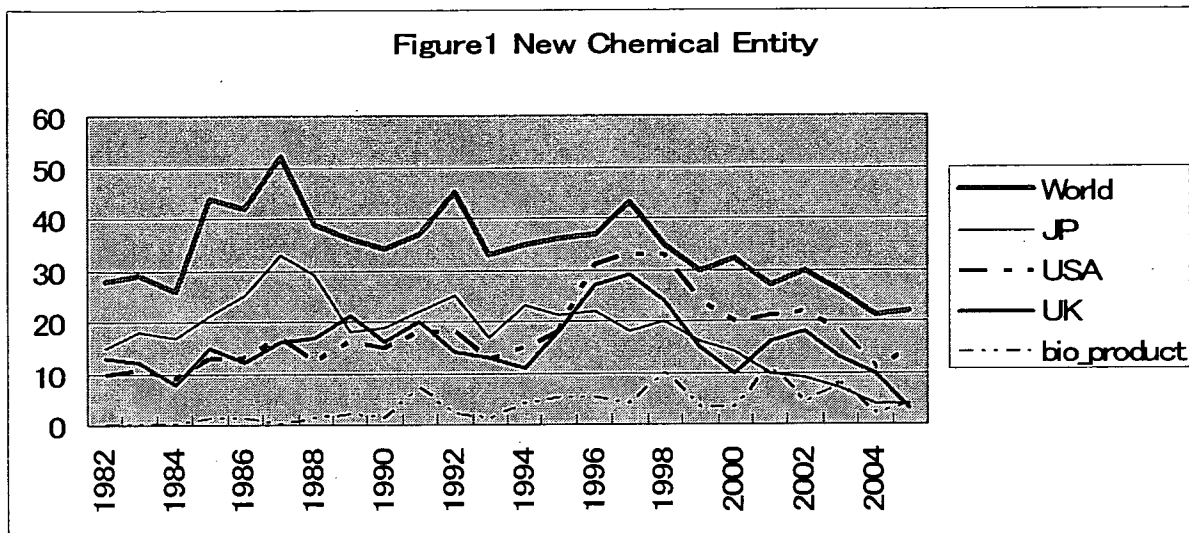
文献

- Danzon, Patricia M., Y. Richard Wang, and Liang Leon Wang, "The Impact of Price Regulation on the Launch Delay of New Drugs - Evidence from Twenty-Five Major Markets in the 1990s", July 2003, *NBER Working Paper* No. W9874
- Grabowski, Henry, G. and Y. Richard Wang, "The Quantity and Quality of Worldwide New Drug Introduction, 1982-2003," *Health Affairs*, 25, No.2, 2006: 452-460.
- Schweitzer, Stuart O. and Maurice E. Schweitzer, Marie-Jo Sourty-Le Guellec, "Is there a U.S. Drug Lag? The Timing of New Pharmaceutical Approvals in the G-7 Countries and Switzerland" *Medical Care Research and Review*, Vol. 53, No. 2, 162-178 (1996)
- Tsuji, K. and K Tsutani, "Approval of new biopharmaceuticals 1999-2006: Comparison of the US, EU and Japan situations," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008

ATC

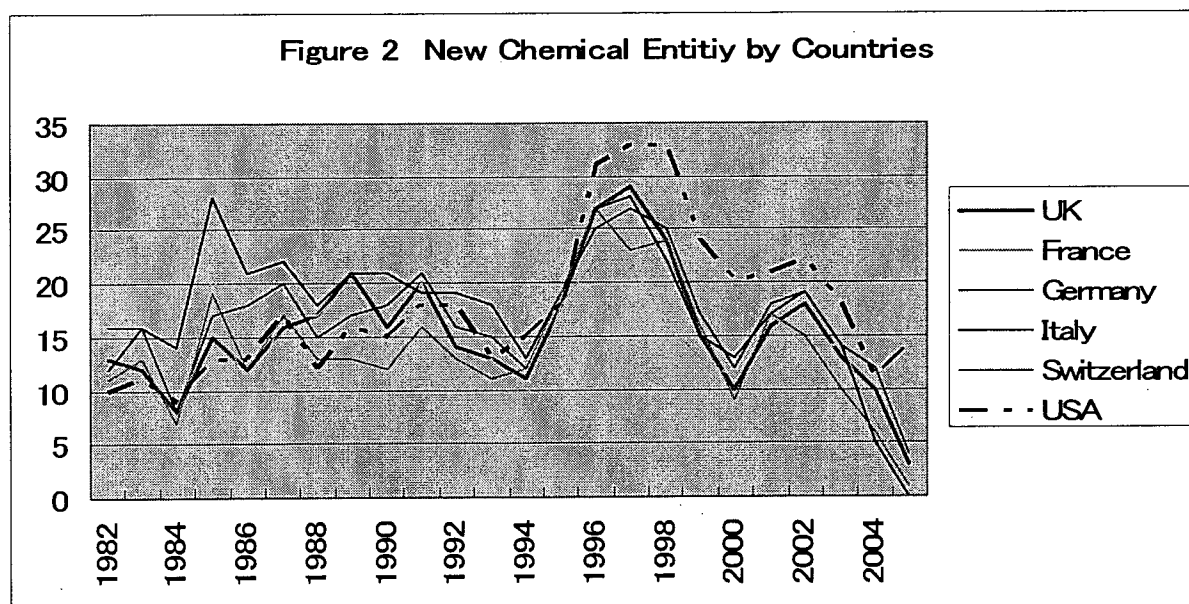
A	ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	消化器官用剤及び代謝性医薬品
B	BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	血液及び体液用剤
C	CARDIOVASCULAR SYSTEM	循環器官用剤
D	DERMATOLOGICALS	皮膚科用剤
G	GENITOURINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	泌尿, 生殖器官用剤及び性ホルモン
H	HORMONES	全身性ホルモン剤; 性ホルモン剤を除く
J	SYSTEMIC ANTI-INFECTIVES	一般的全身性抗感染剤
K	HOSPITAL SOLUTIONS	輸液剤
L	ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	抗腫瘍剤及び免疫調節剤
M	MUSCULOSKELETAL SYSTEM	骨格筋用
N	CENTRAL NERVOUS SYSTEM	中枢神経系用剤
P	PARASITICIDES	寄生虫用剤
R	RESPIRATORY SYSTEM	呼吸器官用剤
S	SENSORY ORGANS	感覚器官用剤
T	DIAGNOSTIC AGENTS	診断薬
V	VARIOUS	その他

Figure1 New Chemical Entity



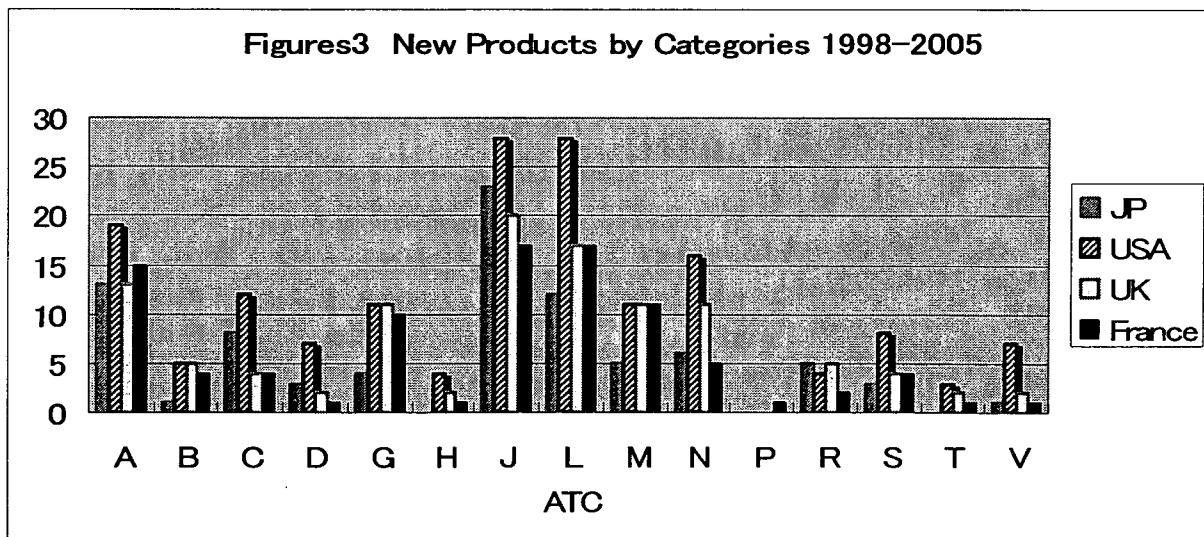
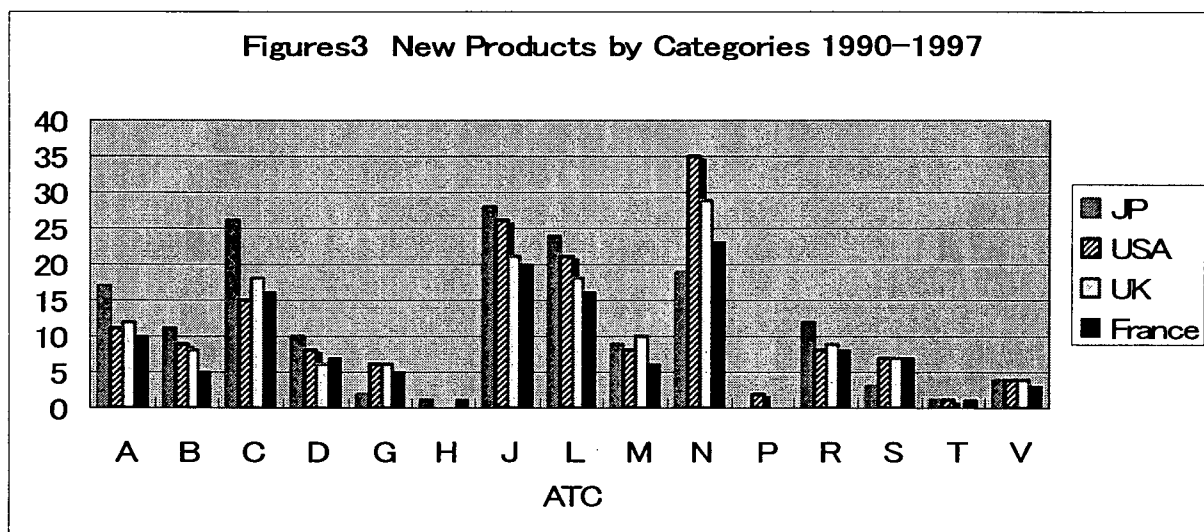
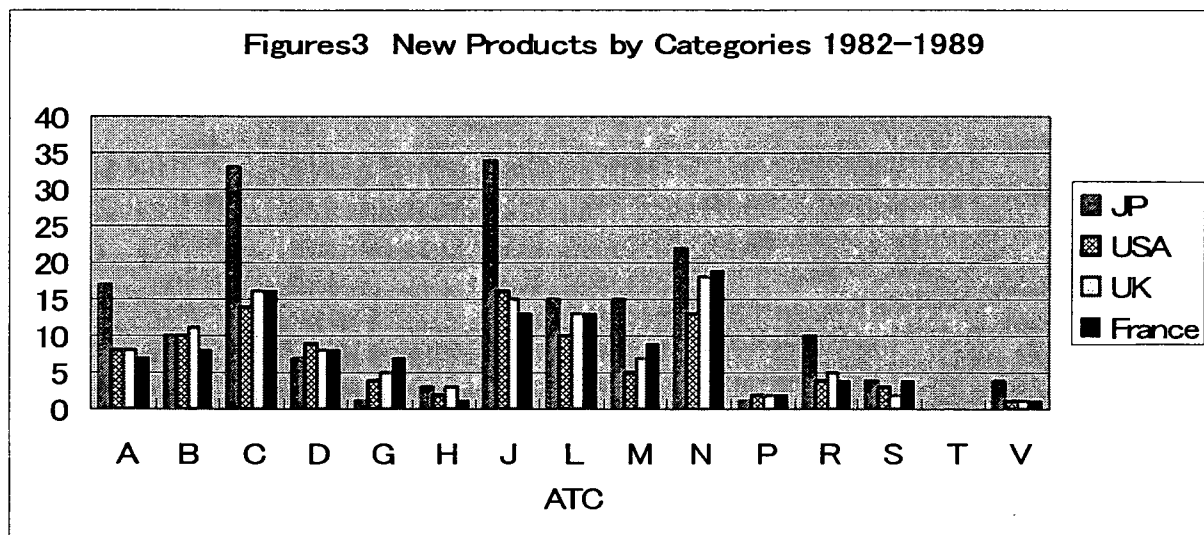
Note: Author's calculation based on IMS life cycle data base . New Chemical Entity Group is defined by CAS registry number and IMS ATC.

Figure2 New Chemical Entity by Countries (European Countries)



Note: Author's calculation

Figure 3 New Products by Categories, 1982-1989, 1990-1997, 1998-2005



Note: Author's calculation

Figure 4. Launch Lag (Products first introduced in Japan)

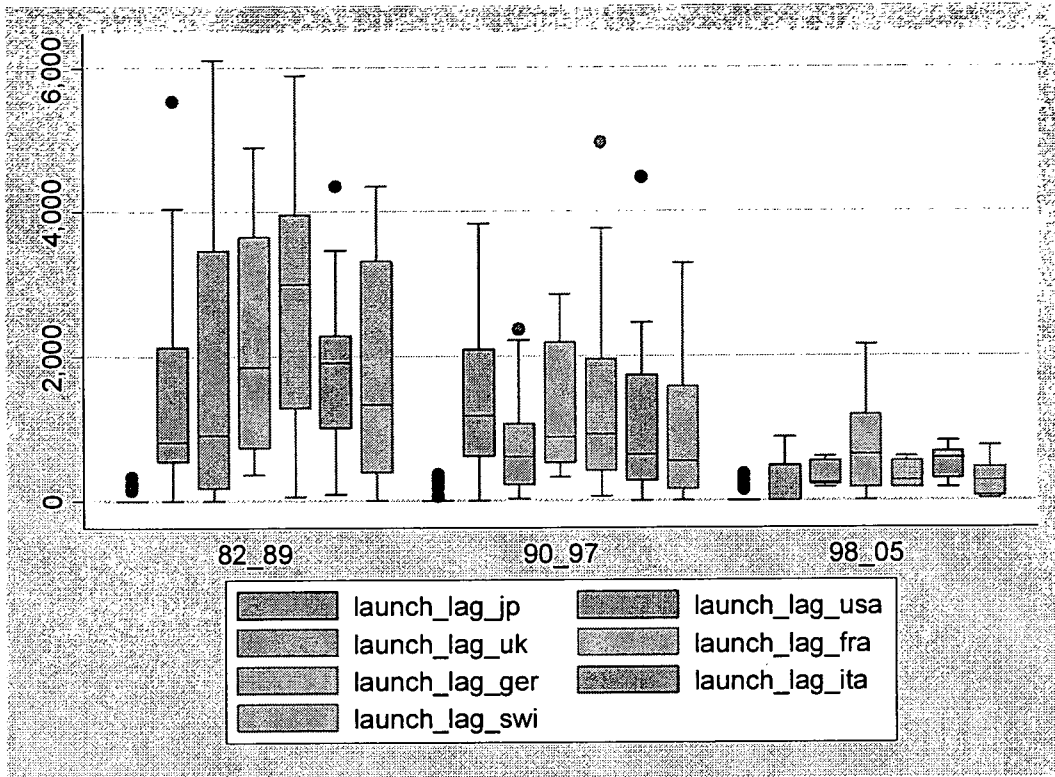


Figure 5. Launch Lag (Products first introduced in the USA)

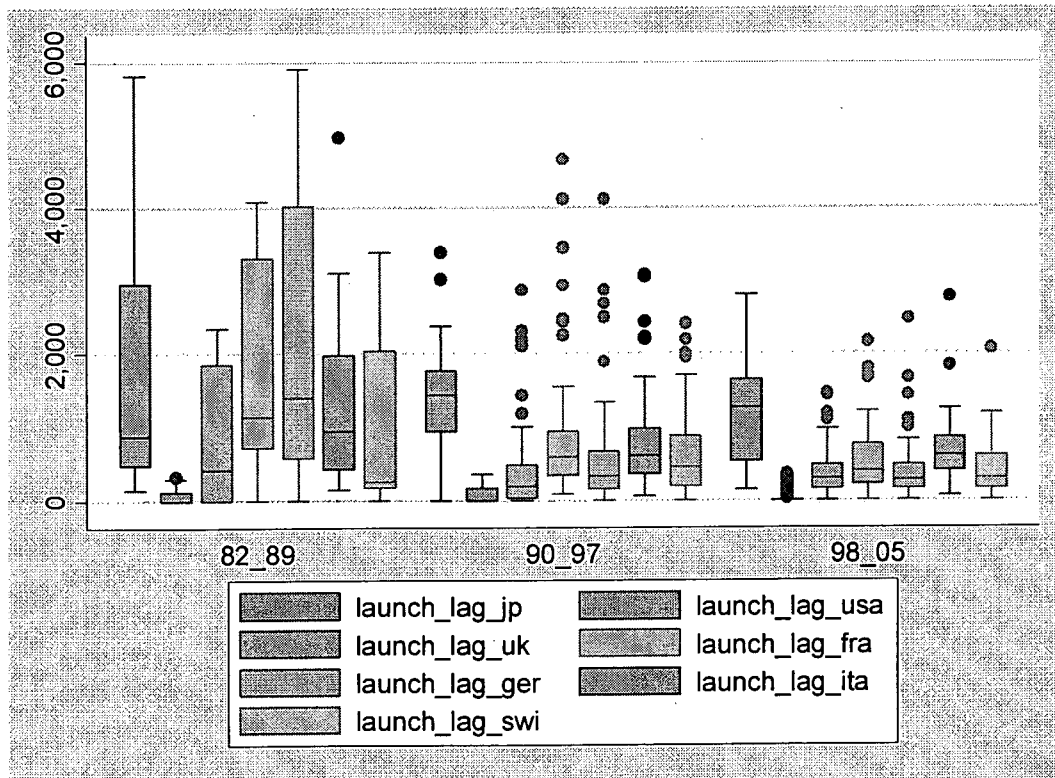


Figure 6. Launch Lag (Products first introduced in the UK)

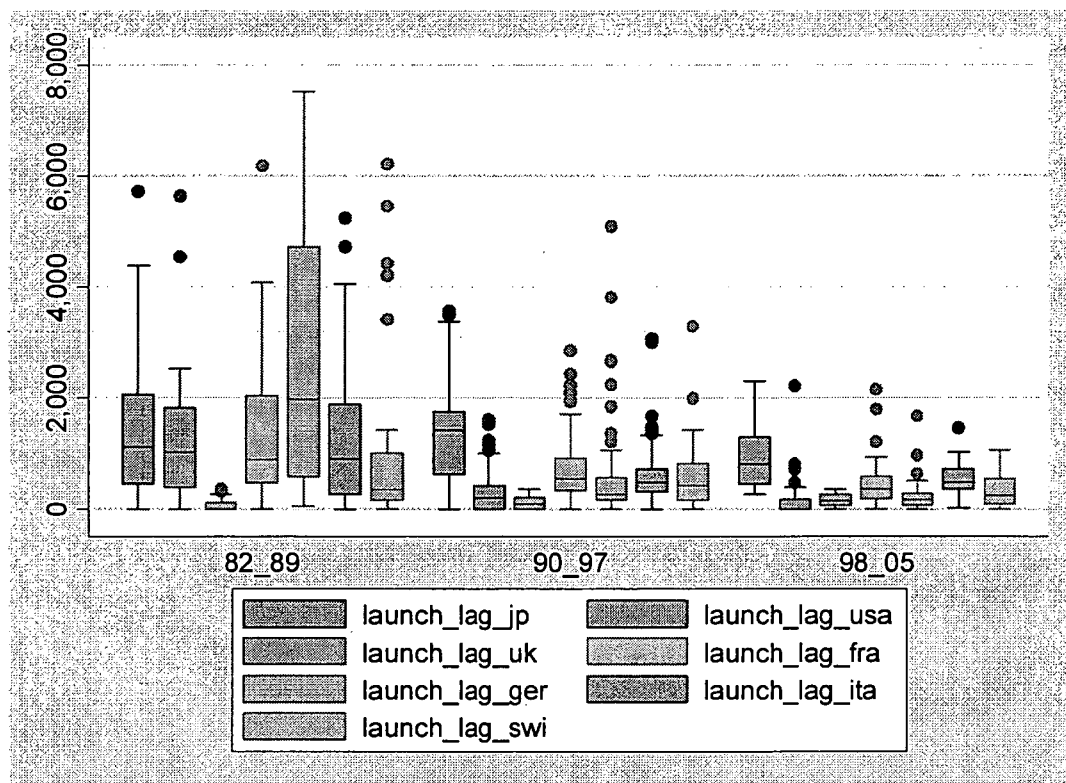
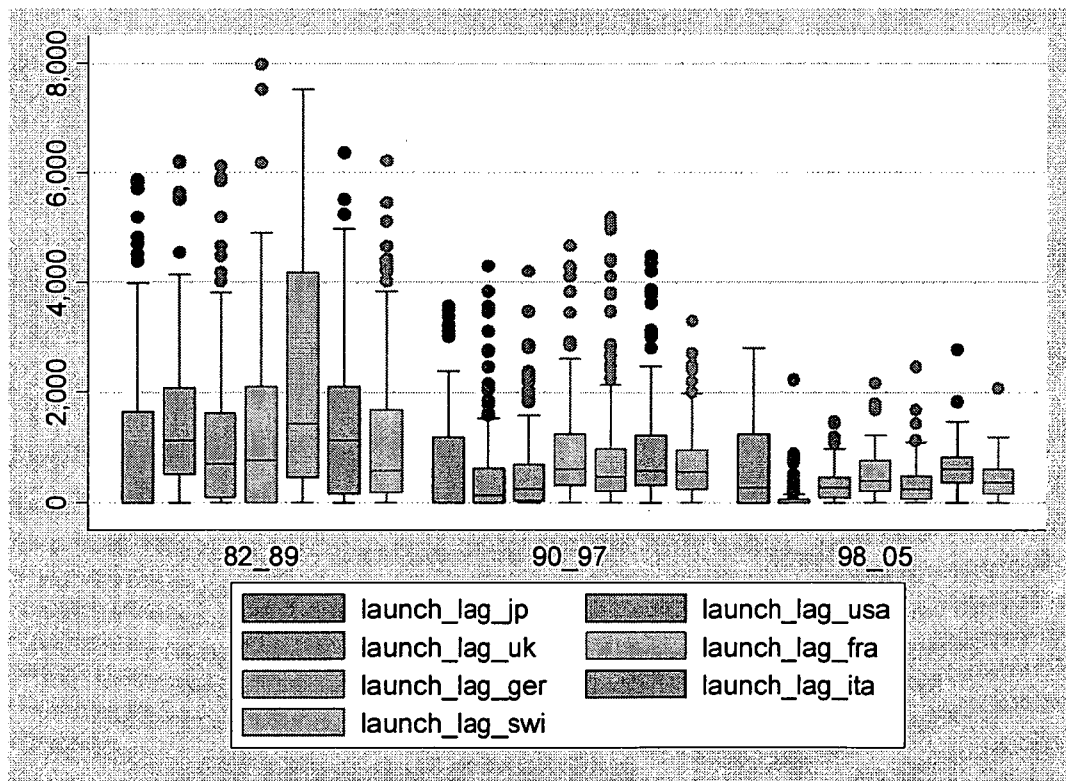


Figure 7. Launch Lag (Products first introduced in the EU)



Note: Developed in European countries are first launched either in France, Germany, Italy, or Switzerland.

Figure 8. Launch Lag in Japan (First Launch is USA)

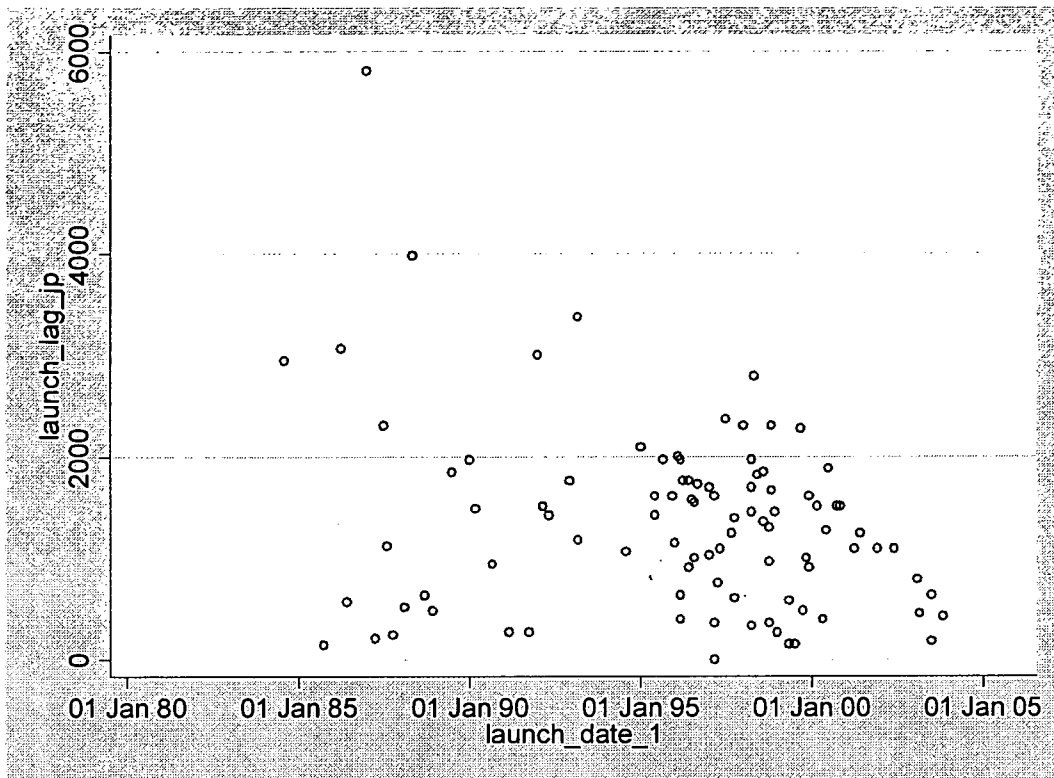


Figure 9. Comparison of Launch Lag Japan and UK (First Launch is USA)

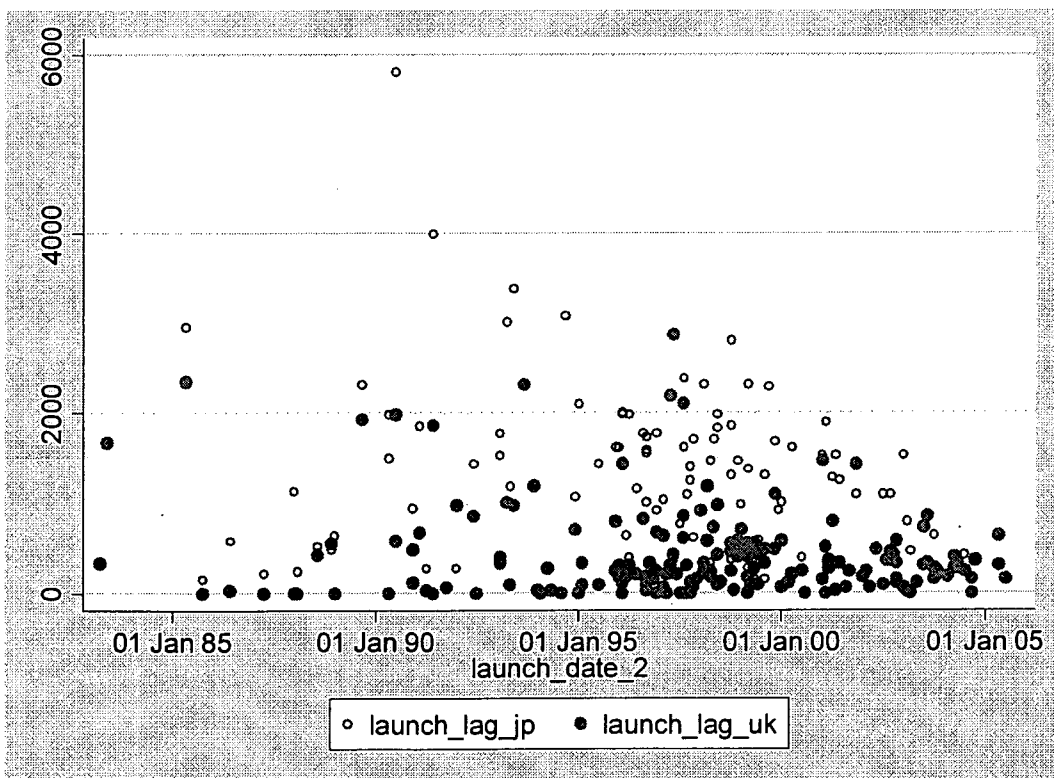


Figure 10. Comparison of Launch Lag Japan and France (First Launch is USA)

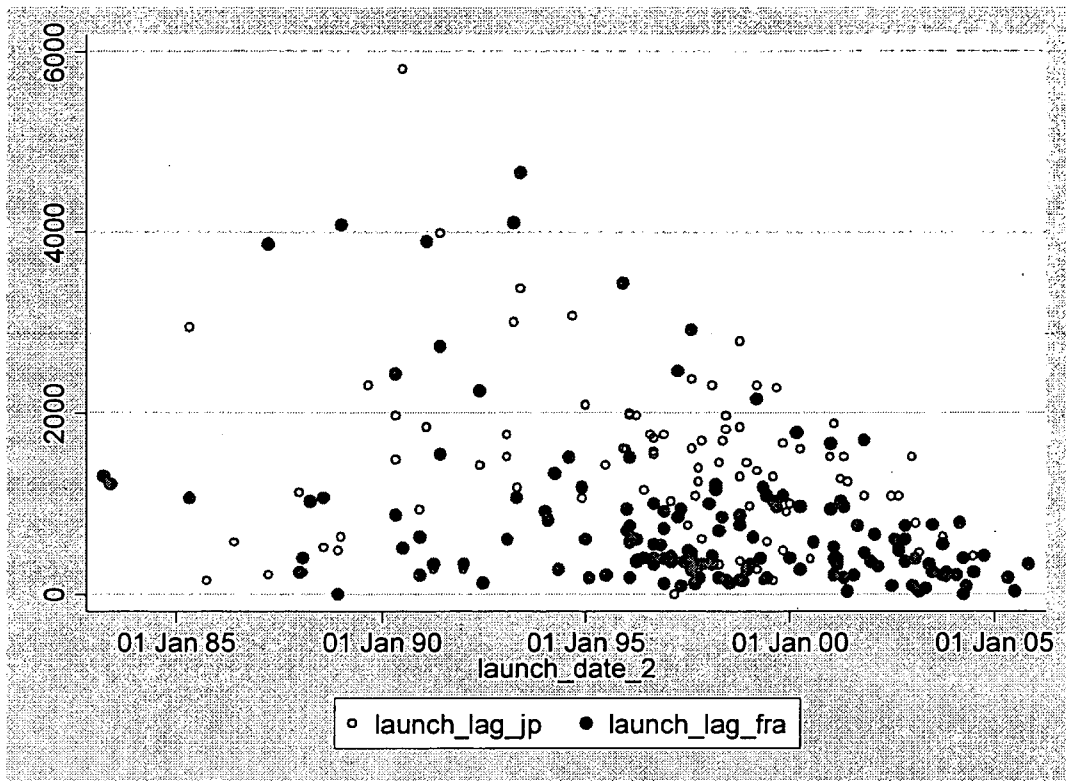


Figure 11. Comparison of Launch Lag Japan and Germany (First Launch is USA)

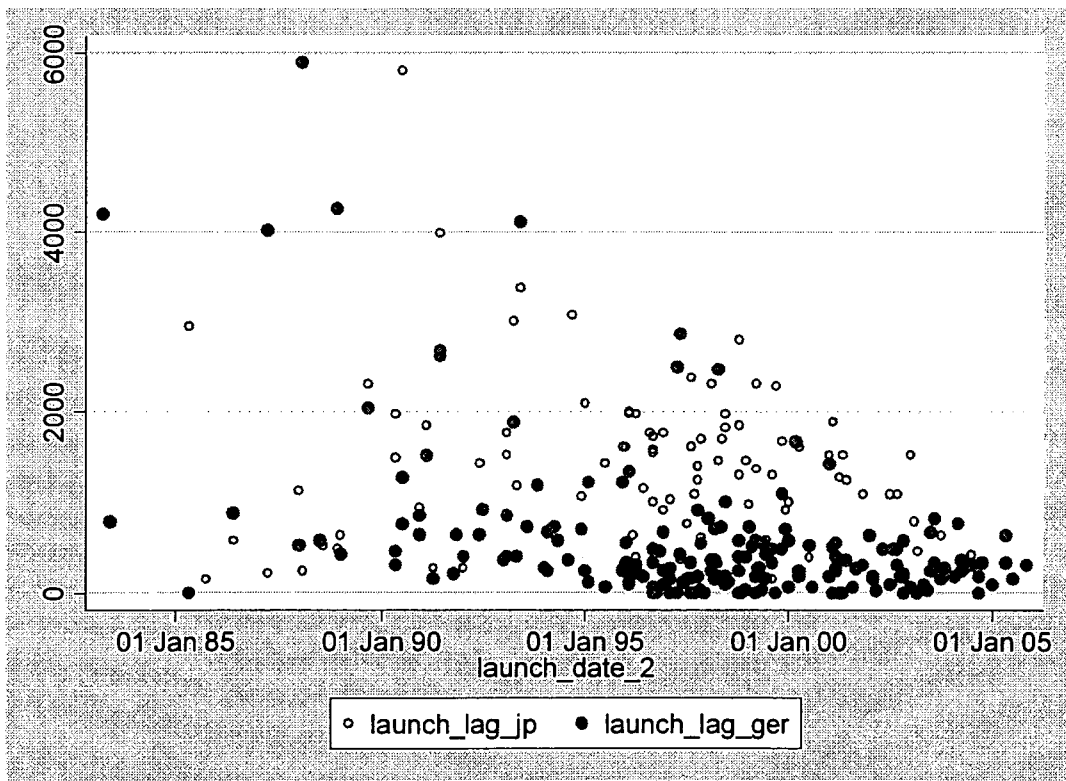


Figure 12. Comparison of Launch Lag Japan and Switzerland (First Launch is USA)

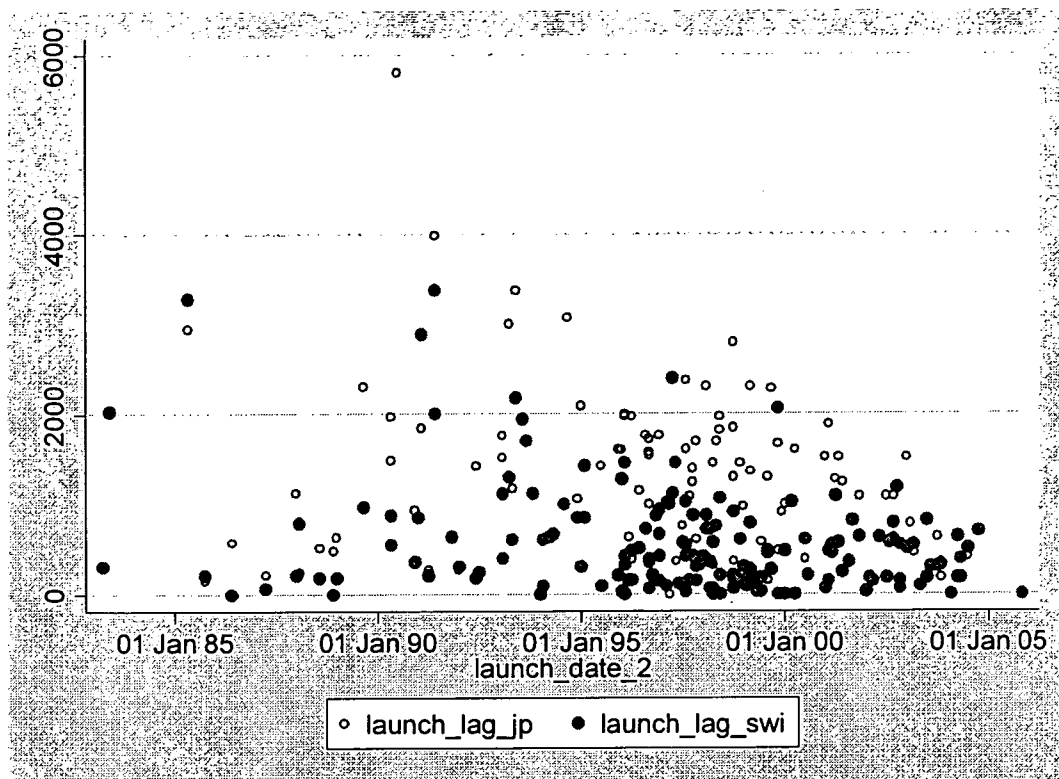


Figure 13. Launch Lag of Japan by Categories

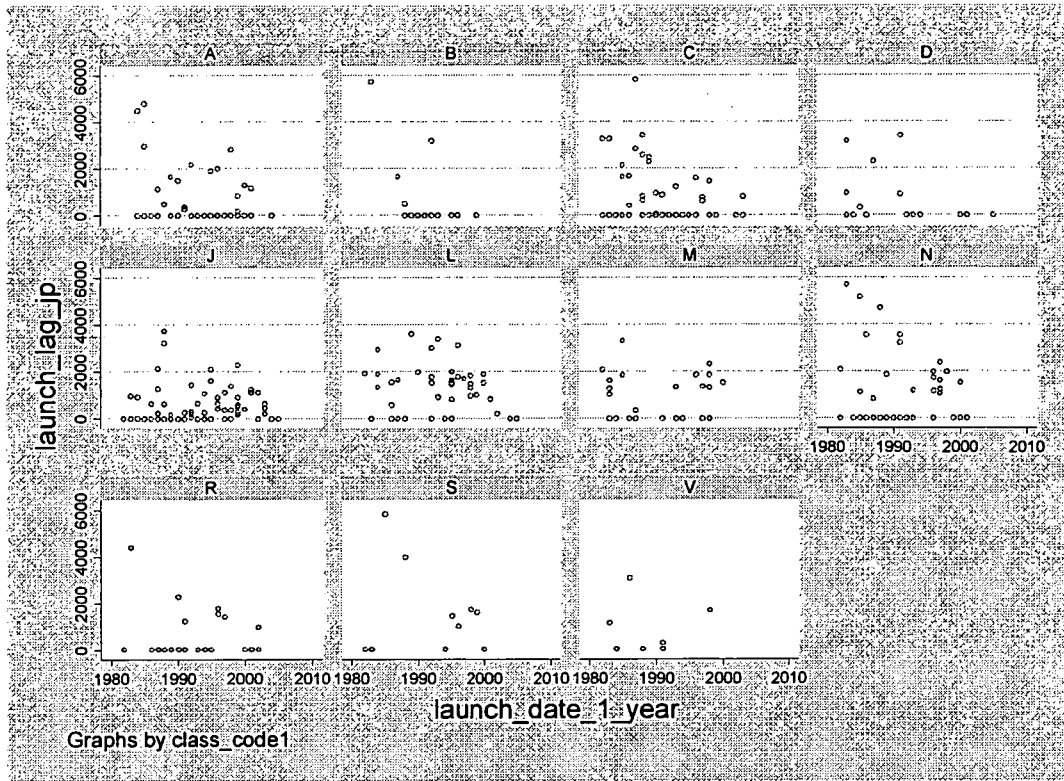


Figure 14. Launch Lag of the USA by Categories

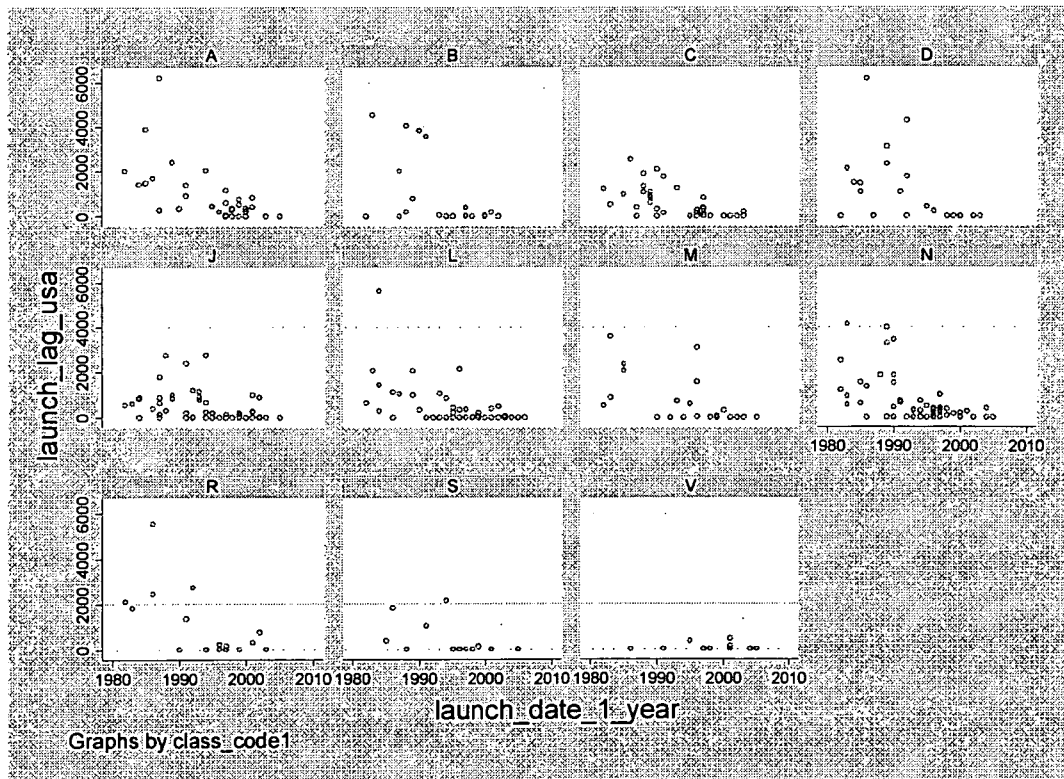


Figure 15. Launch Lag of UK by Categories

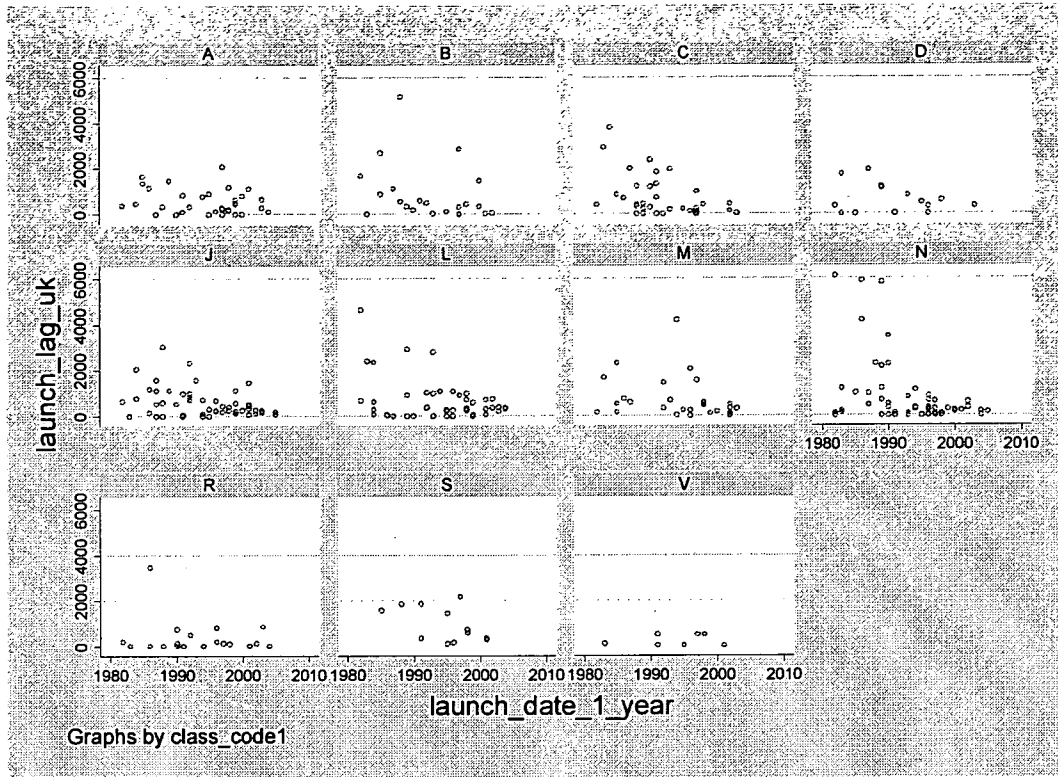
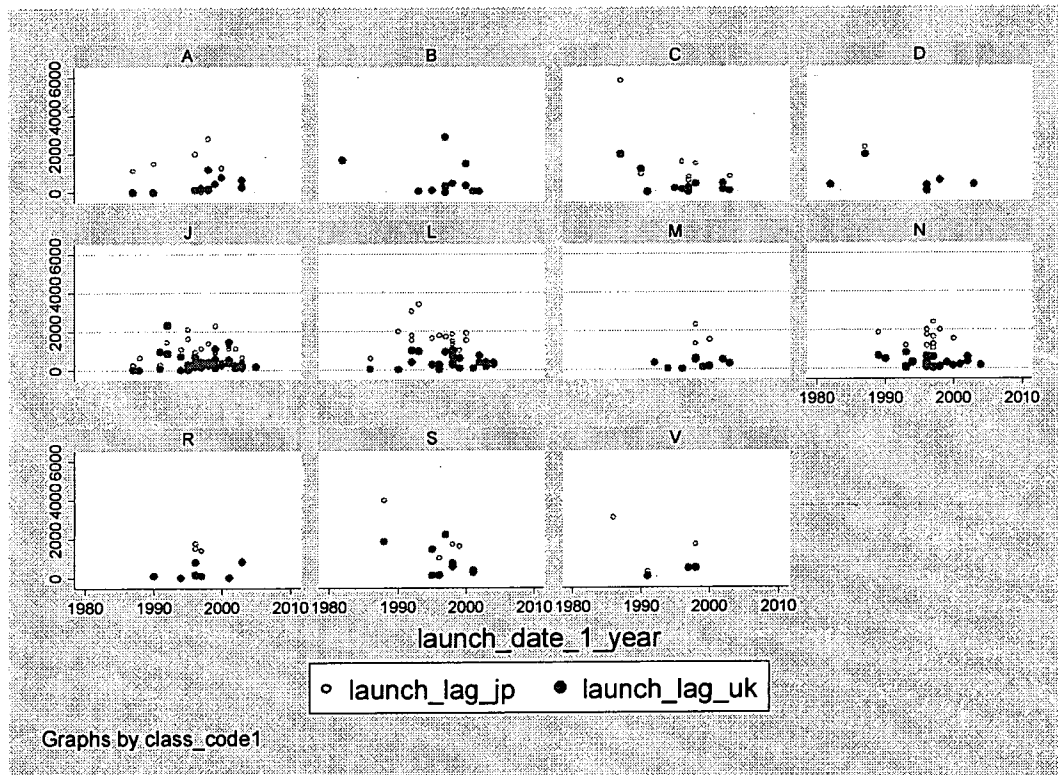


Figure 16 Launch Lag of Japan and UK (First Launch is USA)



別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

刊行準備中