

新薬の臨床開発および承認審査の 国際化とその成果

○石橋 太郎^{1,2}、小野 俊介²

¹日本製薬工業協会医薬産業政策研究所、

²東京大学大学院薬学系研究科



OPIR
Office of Pharmaceutical Industry Research

背景、目的

- 背景

- 日本における新薬開発の実績を評価するにあたり、臨床開発、承認審査に要した期間は重要な指標となることから、医薬産業政策研究所と東京大学と共同で、新薬に関するデータを継続的に収集、分析

- 目的

- 2000～2008年に国内で承認された新薬の臨床開発期間、審査期間を分析し、期間に影響を与える因子を検討
- 臨床開発の効率化、承認審査制度の改善に向けた課題、解決策をデータに基づいて提言

期間の定義

1. 臨床開発期間: 初回治験計画届提出日～承認申請日
2. 審査期間: 承認申請日～承認日
3. 開発期間: 初回治験計画届提出日～承認日(上記1+2)

方法

- 調査方法

- 申請企業に対して毎年アンケートを実施し、品目、企業、臨床開発、承認審査に関するデータを収集
 - 対象：医薬品部会にて2000～2004年に審議、2005～2008年に審議・報告された品目
 - 2008年の回答率：98.7% (77/78)
- 審査報告書等の公表情報も収集

- 解析方法

- 主として月数の中央値、承認年(暦年)の推移を表示
- 統計解析ソフト：Stata/IC 10.1 for Windows

解析対象の内訳:2000~2008年承認品目

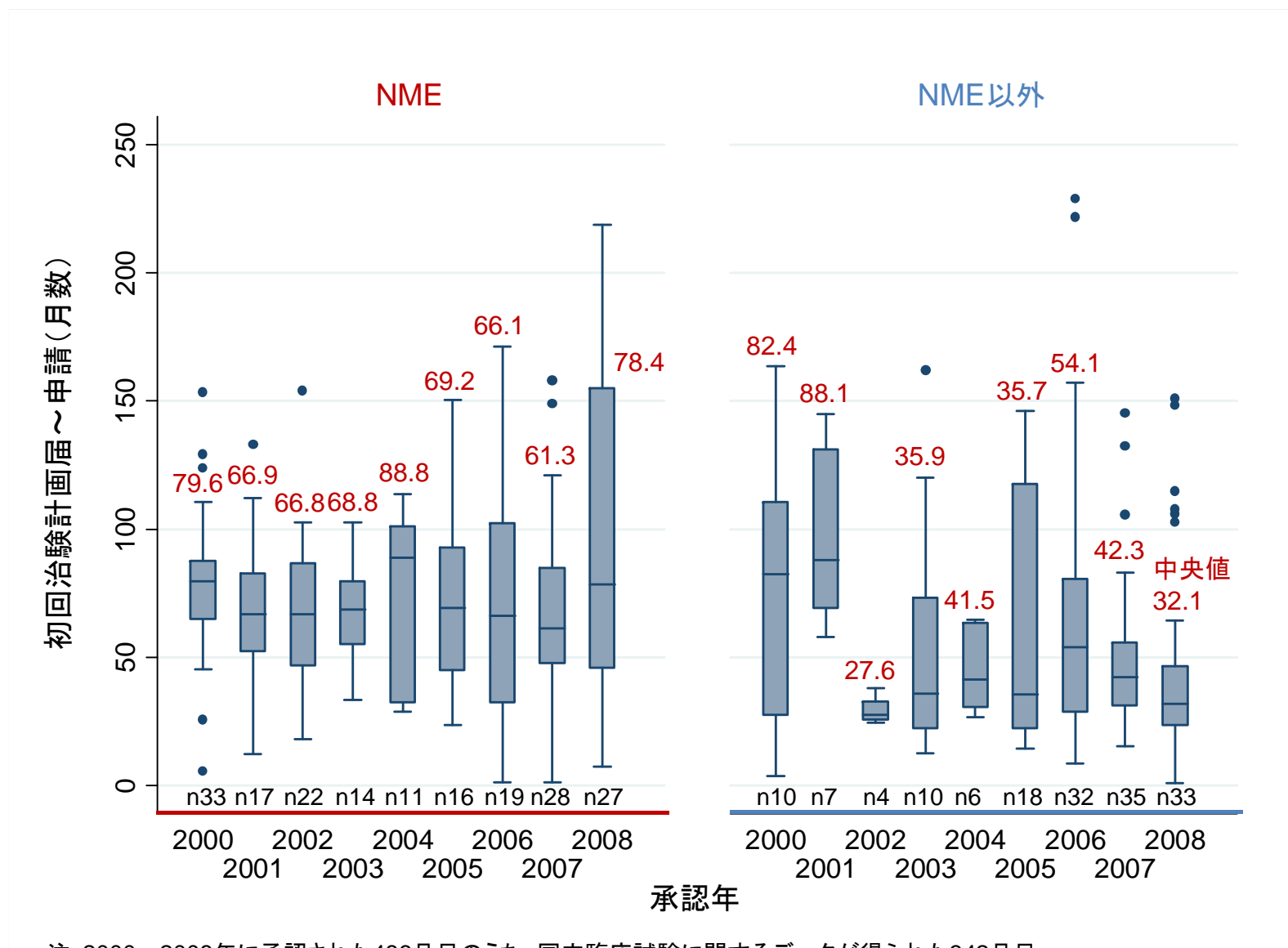
2008年は承認78、NME 34、優先審査品目35

品目特性		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	合計
申請 区分	新有効成分含有医薬品(NME)	40	22	24	15	16	21	23	35	34	230
	(%)	(59.7)	(56.4)	(55.8)	(51.7)	(57.1)	(44.7)	(31.9)	(42.2)	(43.6)	(47.3)
	新医療用配合剤	1	0	0	0	2	1	1	3	5	13
	新投与経路医薬品	4	6	3	1	5	3	8	4	4	38
	新効能医薬品	21	9	10	8	5	19	26	28	26	152
	新剤型医薬品	0	2	5	0	0	2	7	4	2	22
	新用量医薬品	1	0	1	5	0	1	4	8	6	26
	類似処方医療用配合剤	0	0	0	0	0	0	2	1	1	4
その他の医薬品	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
審査 区分	通常審査品目	51	25	29	24	17	23	42	52	40	303
	迅速処理品目	0	2	1	1	0	4	5	3	3	19
	希少疾病用医薬品(除HIV)	9	7	8	2	3	7	10	13	16	75
	HIV感染症治療薬	2	1	0	1	3	2	1	2	3	15
	希少疾病以外の優先審査品目	5	4	5	1	3	5	4	9	11	47
	適応外使用	0	0	0	0	1	6	10	4	5	26
	抗がん剤併用療法	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
優先審査品目	16	12	13	4	11	20	25	28	35	164	
(%)	(23.9)	(30.8)	(30.2)	(13.8)	(39.3)	(42.6)	(34.7)	(33.7)	(44.9)	(33.7)	
PMDA設立後(2004年4月以降)申請	0	0	0	0	4	12	42	70	76	204	
(%)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(14.3)	(25.5)	(58.3)	(84.3)	(97.4)	(42.0)	
バイオ医薬品	8	8	2	3	2	9	10	13	12	67	
(%)	(11.9)	(20.5)	(4.7)	(10.3)	(7.1)	(19.2)	(13.9)	(15.7)	(15.4)	(13.8)	
オリジン	自社品	51	26	30	21	19	29	59	61	49	345
	(%)	(76.1)	(66.7)	(69.8)	(72.4)	(67.9)	(61.7)	(81.9)	(73.5)	(62.8)	(71.0)
	導入品	14	10	11	7	7	17	12	21	29	128
不明	2	3	2	1	2	1	1	1	0	13	
企業 国籍	外資系	26	22	18	18	16	20	41	46	40	247
(%)	(38.8)	(56.4)	(41.9)	(62.1)	(57.1)	(42.6)	(56.9)	(55.4)	(51.3)	(50.8)	
合計		67	39	43	29	28	47	72	83	78	486

注:複数の申請区分に該当する品目は、上位の区分に含めた

臨床開発期間の推移：NME/NME以外

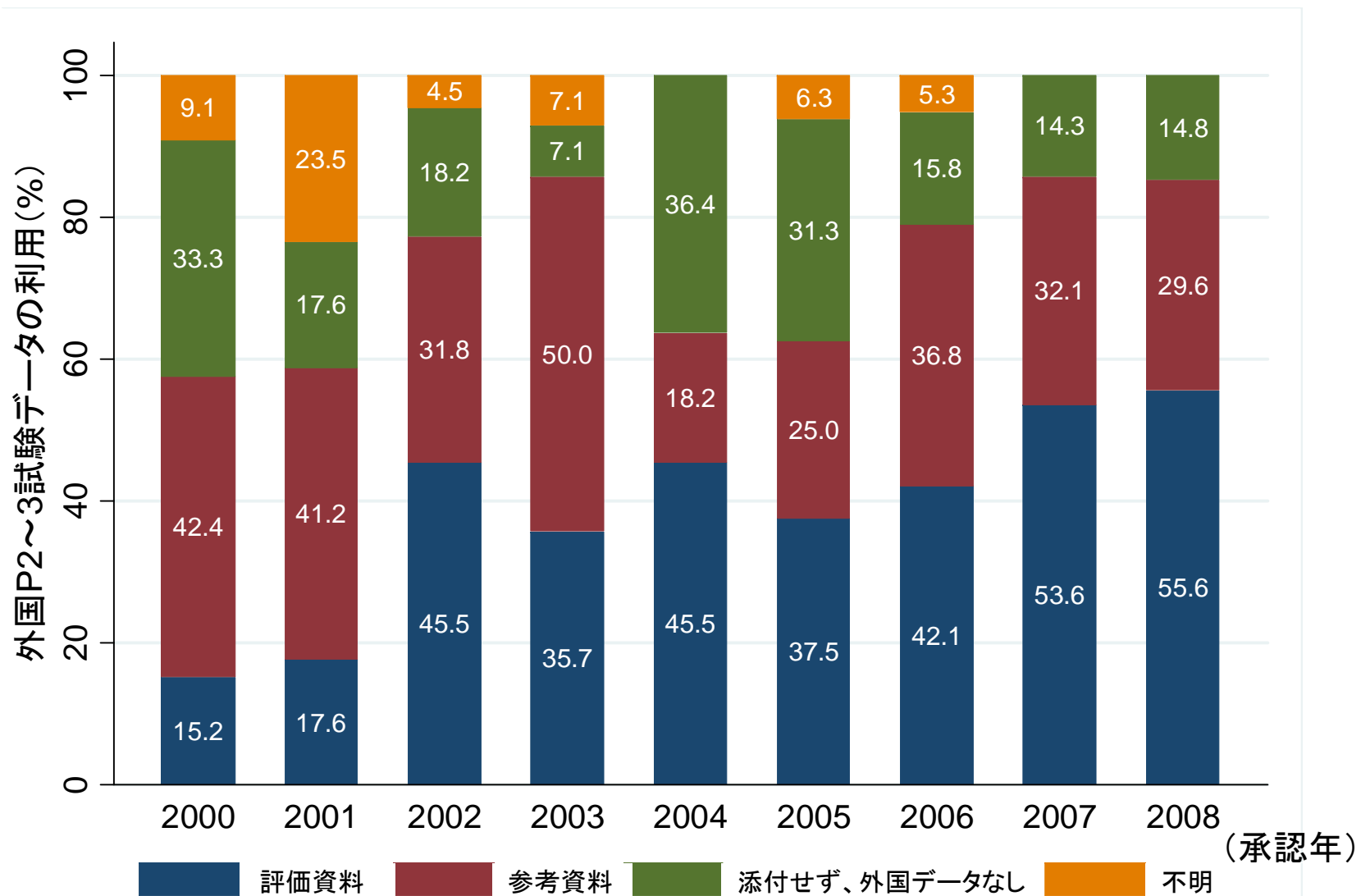
開発戦略の多様化を反映して変動、ばらつき大



注：2000～2008年に承認された486品目のうち、国内臨床試験に関するデータが得られた342品目

NMEにおける外国Phase 2～3試験データの利用

2007年、2008年は50%以上で評価資料として添付



注：2000～2008年に承認され、国内臨床試験に関するデータが得られた342品目

評価資料：新薬の品質、有効性、安全性の根拠として承認申請書に添付する臨床試験成績等の資料

参考資料：承認審査の参考となる資料

外国臨床データ利用と臨床開発期間

NMEの臨床開発期間を有意に短縮

- NME

- 外国臨床データを添付した品目は、臨床開発期間が有意に短かった(t検定、 $p < 0.01$)

- NME以外

- 外国臨床データを利用した品目は利用しなかった品目と比べて中央値、平均値ともに小さかったが、その差は有意ではなかった

外国データの 利用	全体				NME				NME以外			
	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD
なし	205	65.7	72.0	44.2	104	75.9	82.6	39.0	101	42.2	61.2	46.7
あり	120	49.5	58.7	37.7	72	59.2	64.9	36.8	48	34.9	49.4	37.6
不明	17	79.1	67.4	38.5	11	79.1	72.0	35.8	6	55.3	59.0	45.3
合計	342	59.5	67.1	42.1	187	70.8	75.1	38.7	155	40.0	57.5	44.1

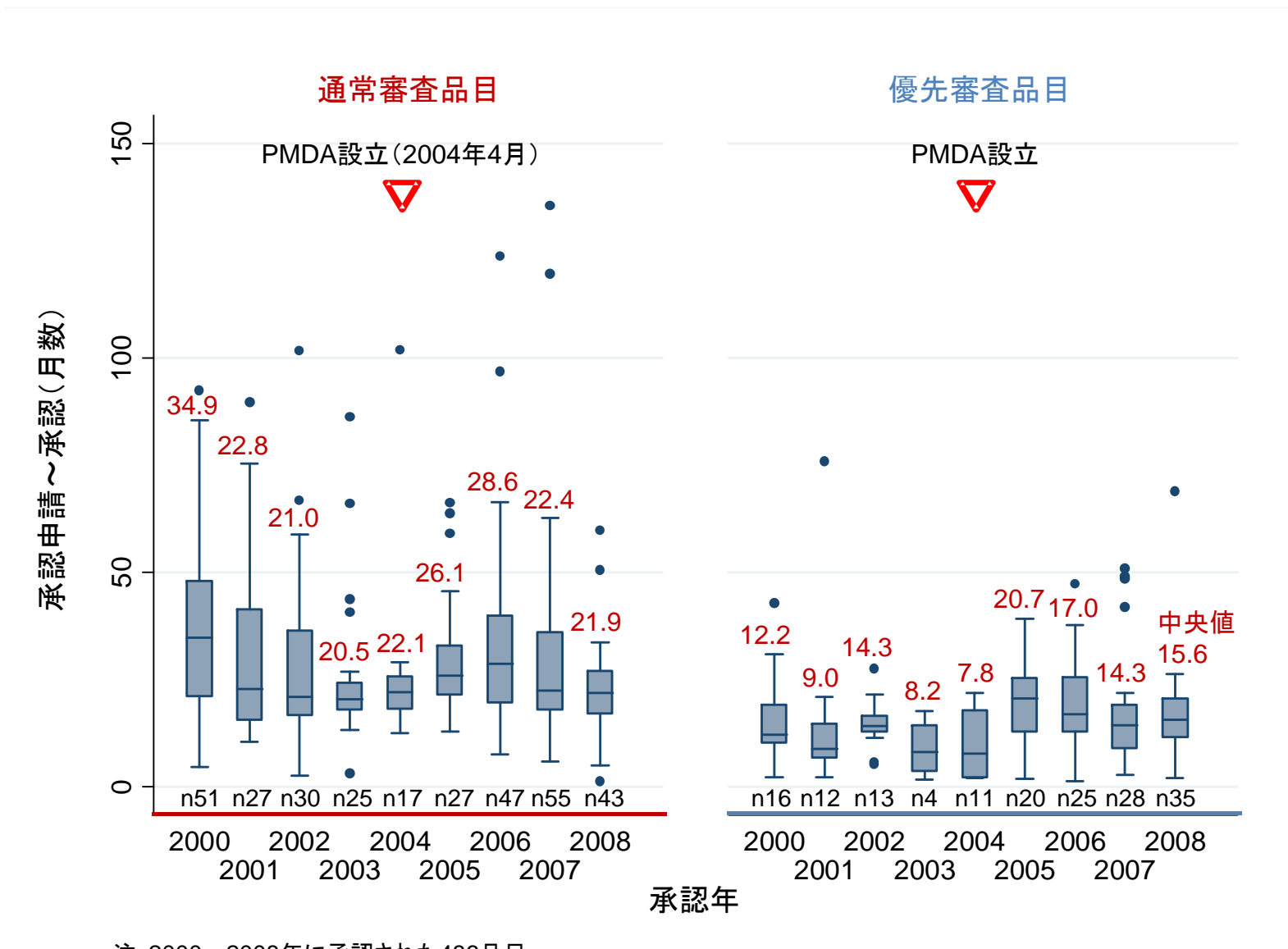
注：2000～2008年に承認され、国内臨床試験に関するデータが得られた342品目；

外国P2～3試験成績を評価資料とした場合を「あり」とした

(月数)

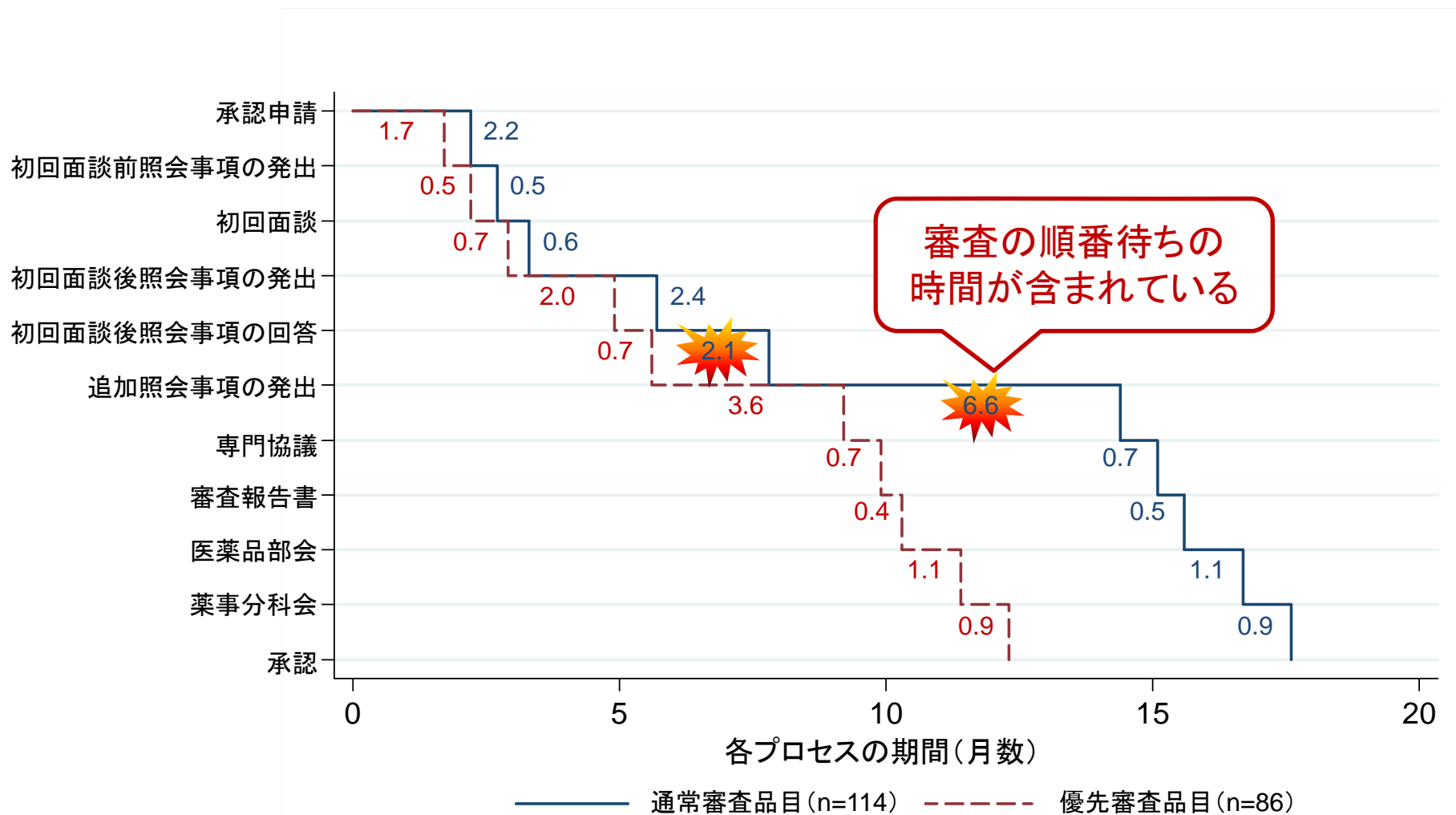
審査期間の推移：通常/優先審査

2006年以降、短縮傾向にあり、ばらつきも減少



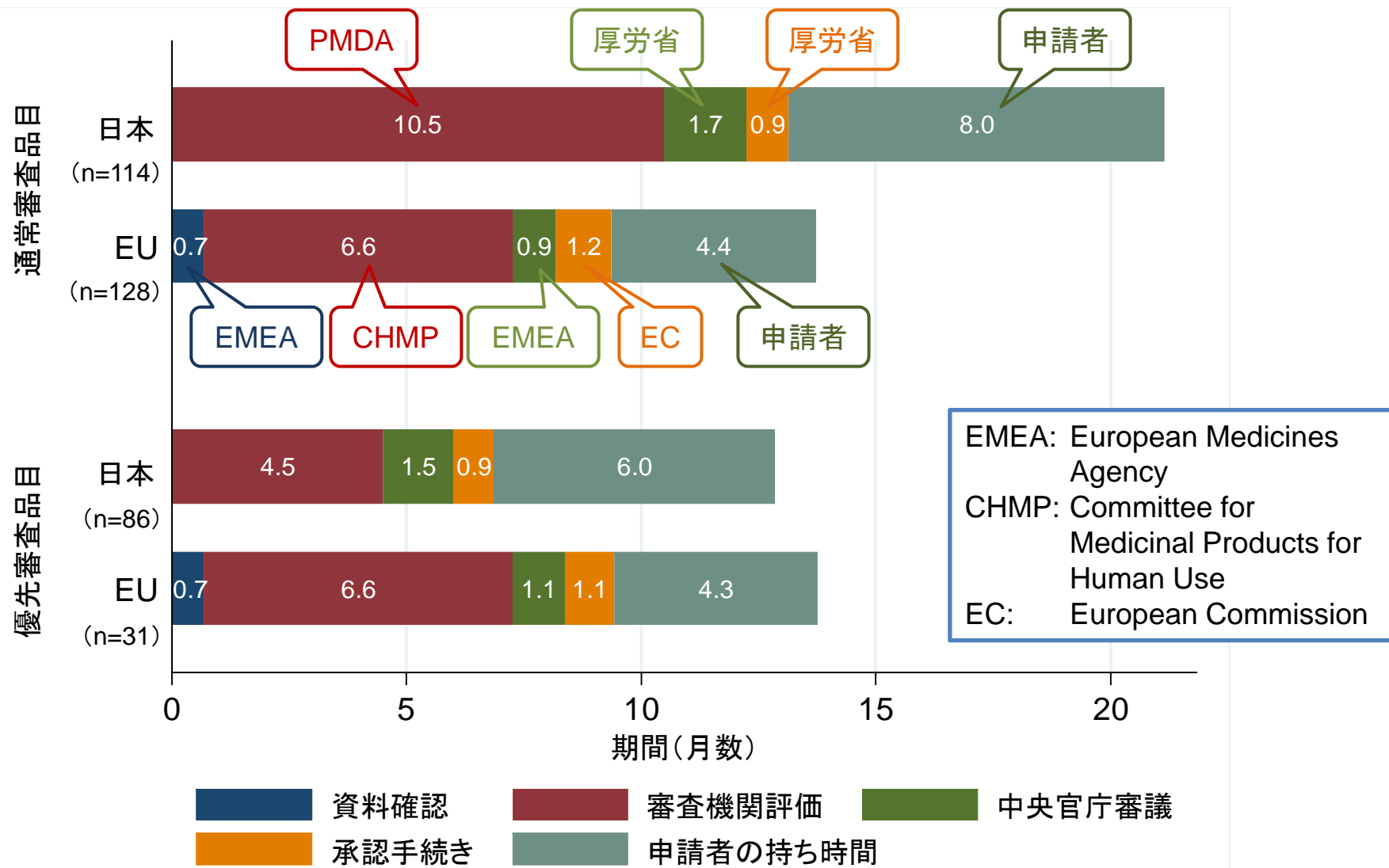
審査プロセスごとの期間

初回面談後照会事項回答～追加照会～専門協議が長い



日本、EUにおける審査期間の比較

日本の優先審査品目とEUがほぼ同じ



注: 日本は2004年4月以降に申請され、2005～2008年に承認された200品目、EUは2005～2008年に中央審査方式にて承認された159品目；各プロセスの中央値を累積して示しているため、審査期間の中央値とは異なる

開発期間に影響を与える因子の検討

- 臨床開発期間、審査期間、開発期間の長さに影響を与える因子を回帰分析にて検討
 - － 被説明変数：
各期間の長さ(月数)
 - － 説明変数：
承認品目、申請企業、臨床開発、承認審査に関わる右記の因子
 - － 解析方法：
最小2乗法にて、各期間に有意な影響を与える因子を推計

分類	説明変数
品目	申請区分(NME/NME以外)
	薬効分類
	化学合成品/ バイオテクノロジー応用医薬品
申請企業	同種同効薬の有無
	企業国籍(国内/外国)
	自社開発品/他社導入品
臨床開発	当該疾患領域における開発経験の有無
	第2相試験終了後相談実施の有無
承認審査	申請前相談実施の有無
	PMDA設立前後の申請
	審査区分(通常審査/優先審査)
	評価資料とした臨床試験数
	外国臨床データの利用
	学会・患者団体の要望書の有無
	承認条件の有無

被説明変数、説明変数の基本統計量

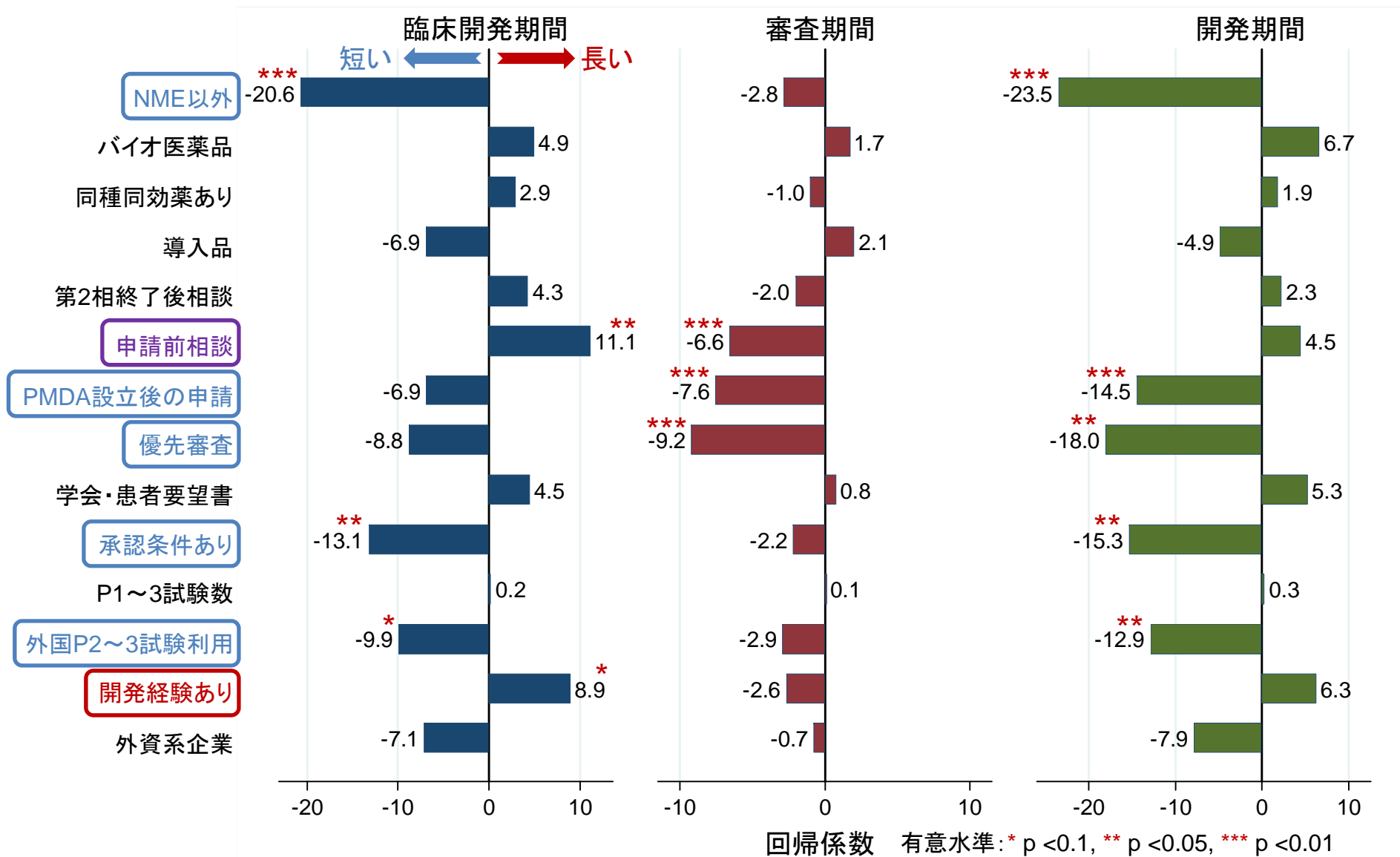
変数	平均値	SD	最小	最大	薬効分類	N (%)
被説明変数					中枢神経	21 (6.9)
臨床開発期間(月数)	67.9	42.7	0.9	228.8	解熱鎮痛消炎	2 (0.7)
審査期間(月数)	26.8	18.5	1.4	135.4	末梢神経	5 (1.6)
開発期間(月数)	94.6	47.7	10.3	253.5	眼科・耳鼻科	14 (4.6)
説明変数 ^{*1}					抗アレルギー	11 (3.6)
新有効成分含有医薬品 (NME) 以外	0.46	0.50	0	1	循環器	29 (9.5)
バイオ医薬品	0.14	0.34	0	1	呼吸器	6 (2.0)
同種同効薬あり	0.73	0.45	0	1	消化器	11 (3.6)
導入品	0.28	0.45	0	1	消化性潰瘍	4 (1.3)
第2相終了後相談を実施	0.38	0.49	0	1	ホルモン剤	21 (6.9)
申請前相談を実施	0.46	0.50	0	1	泌尿生殖器	8 (2.6)
2004年4月 (PMDA設立) 以降の申請	0.45	0.50	0	1	外皮用	8 (2.6)
優先審査	0.23	0.42	0	1	代謝性	47 (15.4)
学会・患者団体の要望書あり	0.34	0.48	0	1	抗悪性腫瘍	35 (11.4)
承認条件あり	0.36	0.48	0	1	放射性医薬品	3 (1.0)
評価資料としたP1~3試験の数	11.40	13.36	1	93	抗生物質	13 (4.3)
外国P2~3試験を利用	0.36	0.48	0	1	化学療法剤	26 (8.5)
当該疾患領域の開発経験あり	0.50	0.50	0	1	生物学的製剤	20 (6.5)
外資系企業	0.53	0.50	0	1	駆虫薬	1 (0.3)
N数 ^{*2}	306				造影剤・診断薬	9 (2.9)
					その他	12 (3.9)
					合計	306 (100.0)

*1: なし=0, あり=1

*2: 2000~2008年に承認された486品目のうち、国内試験を実施し、上記変数が得られた306品目

臨床開発期間、審査期間、開発期間に影響を与える因子

申請前相談は審査期間が短い反面、臨床開発期間が長い



まとめ(1)

- 臨床開発期間

- 2008年の中央値は、NME 78.4ヵ月(6.5年)、NME以外32.1ヵ月(2.7年)であり、開発戦略の多様化を反映して変動、ばらつきが大きかった
- 外国臨床データを評価資料として利用する品目が増加しており、期間短縮に貢献していた

- 審査期間

- 2008年は通常審査21.9ヵ月(1.8年)、優先審査15.6ヵ月(1.3年)であり、近年短縮傾向にあった
- 初回面談後照会事項の回答～専門協議に時間を要しており、この間に審査の順番待ちの時間が含まれると推察された
- 日本の優先審査品目とEU中央審査方式における審査機関よる評価と申請者の持ち時間を合算値(約11ヵ月)はほぼ同じであった。この値は、ひとつの品目を申請資料と照会事項に基づいて評価するのに必要な時間の目安になると考えられる

まとめ(2)

- 各期間に影響を与える因子

- 臨床開発期間は、NME以外、承認条件あり、外国臨床データを利用した品目で有意に短く、開発経験ありの場合に長いことが示唆された
- 審査期間は、PMDA設立後の申請、優先審査品目で有意に短かった
- 申請前相談は、審査期間が有意に短い反面、臨床開発期間が長かった

- 展望

- 申請企業、行政ともに治験相談、外国臨床データ、開発経験、審査実績等を効果的に活用することによって、臨床開発や審査プロセスのさらなる効率化が可能と考えられる
- 審査期間は短縮傾向にあるものの、2011年度の目標値(通常審査12ヵ月、優先審査9ヵ月)や外国との差は依然として大きい。よって、審査期間の短縮、審査プロセスの平準化および透明化に向けて、現在進行中のPMDA職員の増員、事前評価相談制度等に加えて、標準タイムラインの設定、照会事項の効率化といった施策を検討することが望まれる

公表資料、問い合わせ先

- 公表資料

- 「日本における新医薬品の臨床開発と承認審査」
医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズNo. 47
(2009年10月)
- 「審査タイムラインの標準化に関する提案
– 2005～2008年承認品目の実績とEUとの比較 –」
政策研ニュースNo. 29(2009年12月発行予定)
- 「日本における新医薬品の臨床開発の動向」
政策研ニュースNo. 28(2009年8月)
- 「日本における新医薬品の審査期間－2008年承認品目－」
政策研ニュースNo. 27(2009年3月)

- 問い合わせ先

日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所 石橋太郎

E-mail: tishibashi-opir@jpma.or.jp

<http://www.jpma.or.jp/opir/intro/index.html>