

新薬の承認審査期間に関連する因子と 企業の申請戦略に関する分析

○石橋太郎^{1,2}, 福島達也², 杉山雄一¹, 小野俊介¹

¹東京大学大学院薬学系研究科,

²日本製薬工業協会医薬産業政策研究所



OPIR
Office of Pharmaceutical Industry Research

背景, 目的

- 背景

- 新薬へのアクセス改善を目的に, 外国臨床データの活用, 審査担当者の増員, 事前評価制度の導入等, 様々な施策が国内で実施および計画されているが, その成果の評価や効果の予測は十分ではない

- 目的

- 新薬の臨床開発, 承認審査に関するデータを収集して国内における新薬開発の実績を分析し, 臨床開発の効率向上, 承認審査制度の改善に向けた課題をデータに基づいて提示する
- 今回, 2000~2009年の承認品目を対象に審査期間の長さに関連する因子を探索的に検討した

調査方法, 対象

- 調査方法

- 東京大学と医薬産業政策研究所と共同で, 承認品目の申請企業に対してアンケート調査を実施し, 承認品目, 臨床開発, 承認審査, 申請企業等に関するデータを収集した
 - 2009年回答率:98%(92/94)
- 審査報告書等の公表情報も利用した

- 対象

- ① 2000～2009年に承認された新有効成分含有医薬品(NME)255品目のうち, 選択した目的変数, 説明変数に関するデータが得られた212品目(83%)
- ② 2004年4月以降PMDAに申請され, 2005～2009年に承認された294品目のうち, データが得られた239品目(81%)

解析方法

- 審査期間の長さに影響を与える因子を回帰分析にて推計した
 - 目的変数： 審査期間
 - 4つのステップに分割
 - 申請～初回照会事項の発出
 - 初回照会事項の発出～回答提出
 - 初回照会事項の回答提出～専門協議
 - 専門協議～承認
 - 説明変数： 承認品目, 臨床開発, 承認審査, 申請企業に関連する因子
 - モデル： 固定効果モデル(個別の企業を固定効果とした)
混合効果モデル(個別の企業を変量効果とした)

選択した変数では十分に説明できない
個別の企業固有の要因が存在する可能性を考慮

(審査期間の長さ) $_i =$

$$\alpha + \beta_1(\text{品目})_i + \beta_2(\text{臨床開発})_i + \beta_3(\text{審査})_i + \beta_4(\text{企業})_i + \beta_5(\text{トレンド})_i + \mu_i$$

i : 2000～2009年のNME / 2005～2009年の承認品目

説明変数

*ダミー変数(なし=0, あり=1)

承認品目

- NME以外*, 医薬品部会審議品目*, バイオ医薬品*, 同種同効薬あり*, 導入品*, 薬効分類(21分類)*

臨床開発

- 第2相終了後相談を実施*, 申請前相談を実施*, 評価資料としたP1~3試験数, 外国P2~3試験データを利用*, 当該疾患領域の開発経験あり*, 審査中に追加臨床試験を実施*, 追加臨床試験実施後に再申請*

承認審査

- 優先審査*, 学会・患者団体の要望書あり*, 承認条件あり*, 承認年の審査担当者数, 前年の審査チームの審査中品目数, 審査報告書等の総ページ数

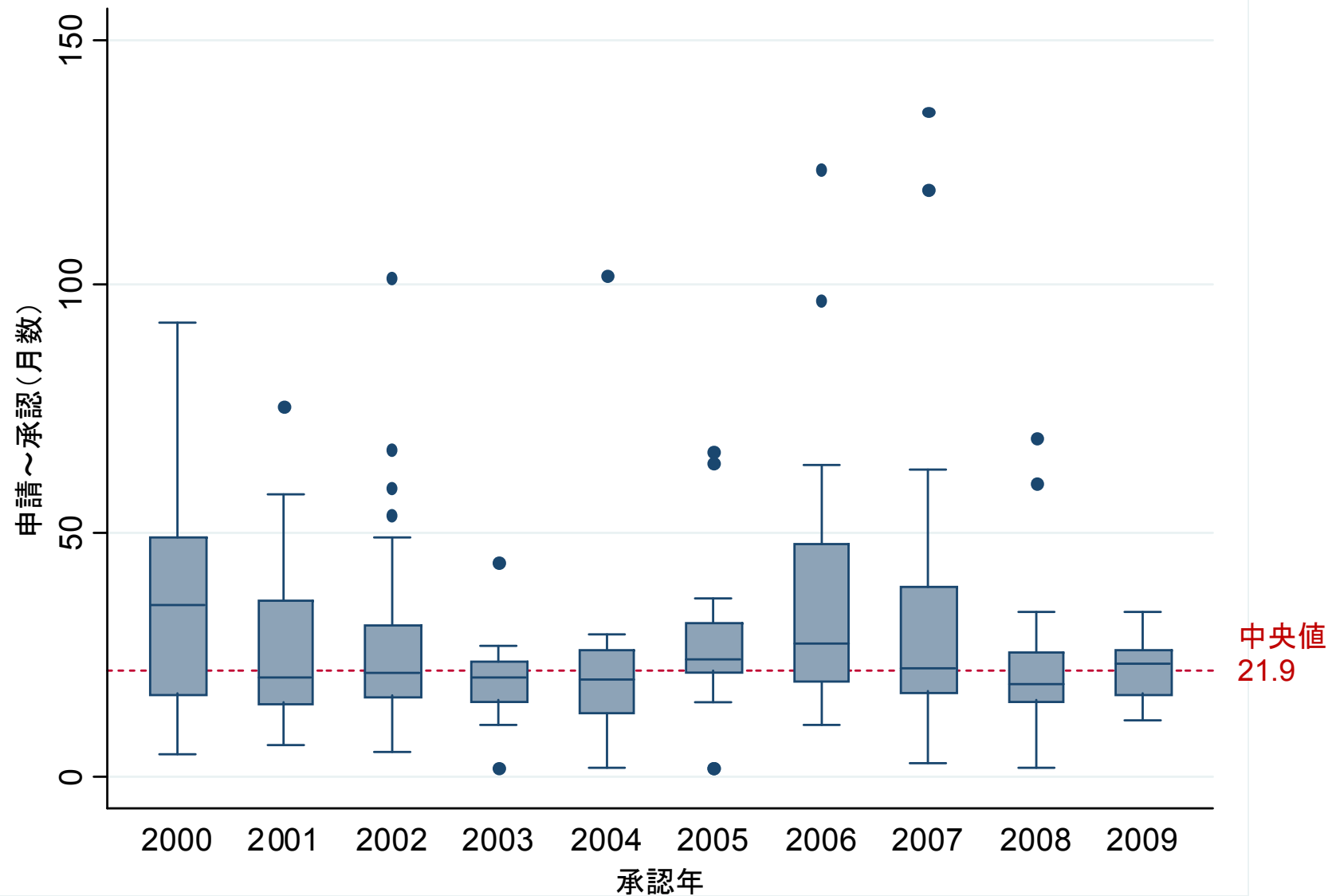
申請企業

- 個別の企業*

トレンド

- 承認年
- 安全性に関するイベント(医薬品の安全性に関する問題発生後12ヵ月間に, 同じ薬効分類で承認された品目を「あり」とした)*
 - troglitazone(肝障害, 2000), gefitinib(間質性肺炎, 2002), 薬害肝炎(2002), gatifloxacin(血糖異常, 2003), leflunomide(間質性肺炎, 2004), rofecoxib(心血管イベント, 2004), oseltamivir(異常行動, 2007)

審査期間の推移: 2000~2009年NME

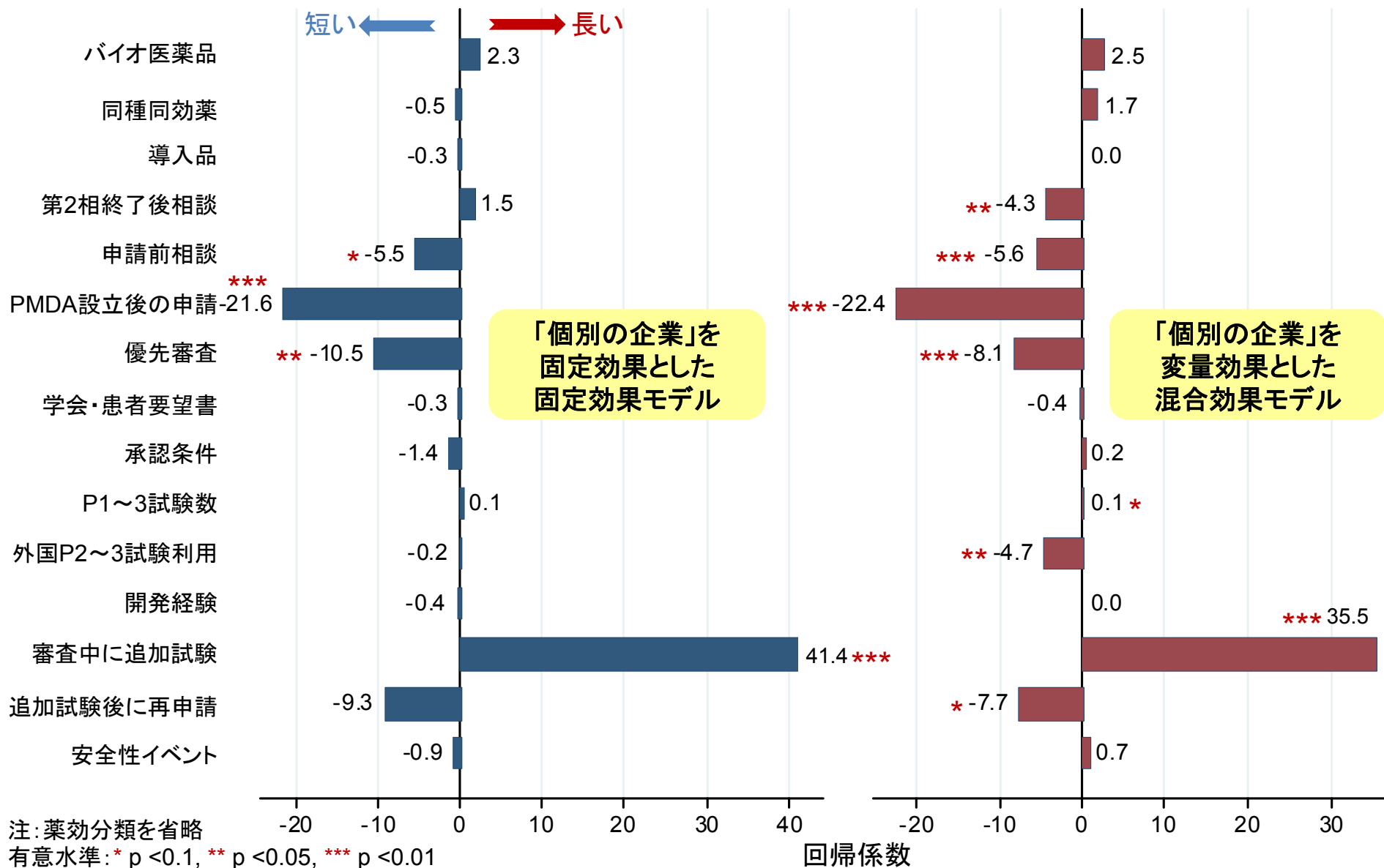


目的変数, 説明変数の基本統計量: 2000~2009年NME

変数	N数	平均値	SD	最小	最大	薬効分類*	N (%)
目的変数(月数)						中枢神経	22 (10.4)
審査期間	212	28.4	21.7	1.7	135.4	解熱鎮痛消炎	3 (1.4)
説明変数						末梢神経	2 (0.9)
バイオ医薬品*	212	0.18	0.38	0	1	眼科・耳鼻科	13 (6.1)
同種同効薬あり*	212	0.72	0.45	0	1	抗アレルギー	5 (2.4)
導入品*	212	0.31	0.46	0	1	循環器	21 (9.9)
第2相終了後相談を実施*	212	0.30	0.46	0	1	呼吸器	3 (1.4)
申請前相談を実施*	212	0.46	0.50	0	1	消化器	5 (2.4)
PMDA設立後の申請*	212	0.42	0.49	0	1	消化性潰瘍	2 (0.9)
優先審査*	212	0.29	0.45	0	1	ホルモン剤	13 (6.1)
学会・患者団体の要望書あり*	212	0.30	0.46	0	1	泌尿生殖器	5 (2.4)
承認条件あり*	212	0.48	0.50	0	1	外皮用	4 (1.9)
評価資料としたP1~3試験の数	212	16.04	15.16	0	93	代謝性	28 (13.2)
外国P2~3試験データを利用*	212	0.46	0.50	0	1	抗悪性腫瘍	23 (10.9)
当該疾患領域の開発経験あり*	212	0.40	0.49	0	1	放射性医薬品	3 (1.4)
審査中に追加臨床試験を実施*	212	0.09	0.29	0	1	抗生物質	10 (4.7)
追加臨床試験実施後に再申請*	212	0.05	0.21	0	1	化学療法剤	23 (10.9)
安全性に関するイベント(承認年x薬効領域)*	212	0.06	0.24	0	1	生物学的製剤	16 (7.6)
外資系企業*	212	0.62	0.49	0	1	駆虫薬	1 (0.5)
個別の企業*	91 firms					造影剤・診断薬	5 (2.4)
承認年*	2000-2009					その他	5 (2.4)
薬効分類*	21 therapeutic areas					合計	212 (100.0)
N数			212				

*ダミー変数(なし=0, あり=1)

回帰分析の結果: 2000~2009年NME



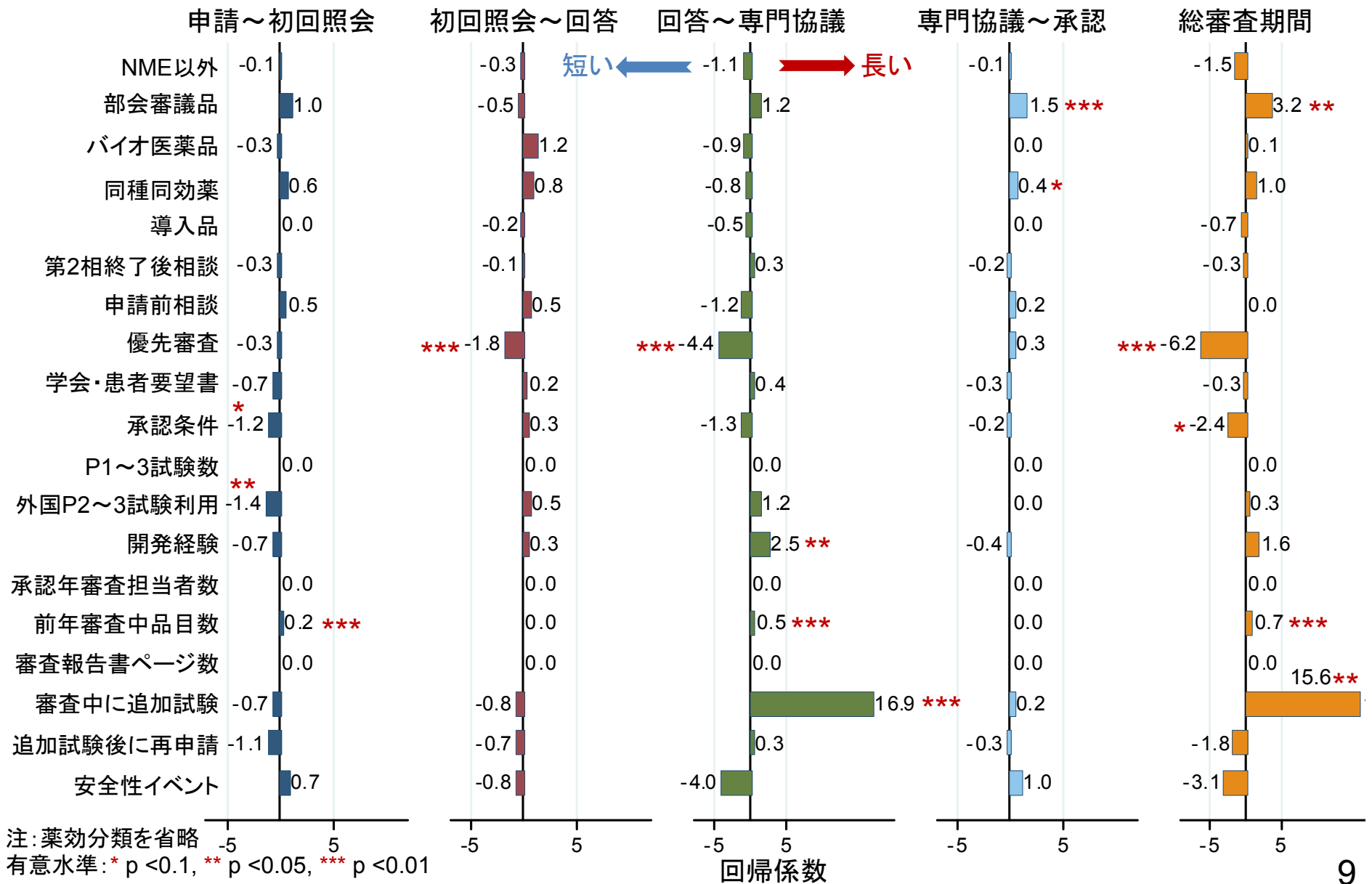
目的変数, 説明変数の基本統計量: 2005~2009年承認品目

変数	N数	平均値	SD	最小	最大	薬効分類*	N (%)
目的変数(月数)						中枢神経	14 (5.9)
申請~初回照会事項の発出	239	3.4	3.3	-16.7	21.6	解熱鎮痛消炎	1 (0.4)
初回照会事項の発出~回答提出	239	3.0	2.7	0.1	24.9	末梢神経	4 (1.7)
初回照会事項の回答提出~専門協議	239	9.8	6.6	-10.0	32.1	眼科・耳鼻科	12 (5.0)
専門協議~承認	239	3.1	1.4	0.7	15.0	抗アレルギー	4 (1.7)
総審査期間	239	19.3	8.1	1.9	50.7	循環器	17 (7.1)
説明変数						呼吸器	8 (3.4)
新有効成分含有医薬品(NME)以外*	239	0.67	0.47	0	1	消化器	7 (2.9)
医薬品部会審議品目*	239	0.67	0.47	0	1	消化性潰瘍	1 (0.4)
バイオ医薬品*	239	0.17	0.37	0	1	ホルモン剤	19 (8.0)
同種同効薬あり*	239	0.70	0.46	0	1	泌尿生殖器	7 (2.9)
導入品*	239	0.28	0.45	0	1	外用	4 (1.7)
第2相終了後相談を実施*	239	0.40	0.49	0	1	代謝性	40 (16.7)
申請前相談を実施*	239	0.43	0.50	0	1	抗悪性腫瘍	34 (14.2)
優先審査*	239	0.28	0.45	0	1	放射性医薬品	3 (1.3)
学会・患者団体の要望書あり*	239	0.44	0.50	0	1	抗生物質	12 (5.0)
承認条件あり*	239	0.30	0.46	0	1	化学療法剤	25 (10.5)
評価資料としたP1~3試験の数	239	8.31	10.28	0	68	生物学的製剤	13 (5.4)
外国P2~3試験データを利用*	239	0.41	0.49	0	1	駆虫薬	0 (-)
当該疾患領域の開発経験あり*	239	0.59	0.49	0	1	造影剤・診断薬	7 (2.9)
承認年の審査担当者数	239	275.59	62.80	178	346	その他	7 (2.9)
前年の審査チームの審査中品目数	239	12.09	5.34	0	21	合計	239 (100.0)
審査報告書等の総ページ数	239	49.19	23.84	13	138		
審査中に追加臨床試験を実施*	239	0.00	0.06	0	1		
追加臨床試験実施後に再申請*	239	0.08	0.26	0	1		
安全性に関するイベント(承認年x薬効領域)*	239	0.02	0.14	0	1		
外資系企業*	239	0.54	0.50	0	1		
個別の企業*	68 firms						
承認年*	2005-2009						
薬効分類*	21 therapeutic areas						
N数					239		

「個別の企業」を
固定効果とした
固定効果モデルを用いた

*ダミー変数(なし=0, あり=1)

回帰分析の結果: 2005~2009年承認品目



考察：2000～2009年NME(1)

- 企業を固定効果とした固定効果モデルでは、「PMDA設立後の申請」、「優先審査」、「申請前相談あり」は審査期間が有意に短く、「審査中に追加試験実施」は有意に長いことが示された
 - 「PMDA設立後の申請」、「優先審査」、「審査中に追加試験実施」は実態を反映している
 - 「申請前相談あり」は、2000～2009年の全承認品目を対象とした前報¹でも審査期間が有意に短く、説明力が向上した今回のモデルでも短いことから、事前に審査上の課題を協議、解決することは期間短縮につながると考えられる
 - 前報¹と異なり、「申請前相談あり」で臨床開発期間が有意に長いことはなかった
- 「同種同効薬あり」、「承認条件あり」、「安全性イベント」は、有意な影響はなかった

考察：2000～2009年NME(2)

- 企業を変量効果とした混合効果モデルでは、前述の説明変数に加えて、「第2相終了後相談あり」、「外国P2～3試験を利用」、「追加試験実施後に再申請」は審査期間が有意に短く、「評価資料としたP1～3試験数」が多いと審査期間が長いことが示された

– 「第2相終了後相談あり」も、事前に開発計画を規制当局と協議することにより、特に計画どおりの結果が得られた場合に期間短縮につながると考えられる

＜PMDA相談 実施率＞

- | | |
|-------------------|-------------|
| • 第2相終了後、申請前相談の両方 | 21%(44/212) |
| • 第2相終了後相談のみ | 9%(20/212) |
| • 申請前相談のみ | 25%(54/212) |
| • 両方ともなし | 44%(94/212) |

考察：2000～2009年NME(3)

- 「外国P2～3試験を利用」は、多くの場合、参照できる外国の審査報告書と承認があるため、期間が短いと考えられる
 - 「追加試験実施後に再申請」は、初回申請時に一定の審査と対応が終了しているため、再申請後の期間が短い
 - 「評価資料としたP1～3試験数」の係数は0.1と小さいが、審査対象のデータが多いほど時間を要する
- 2つのモデルで、「第2相終了後相談あり」と「外国P2～3試験を利用」の係数が大きく変動した
 - 申請企業によって利用方針が異なる(あるいはそれを受けた当局の対応が異なる)可能性が示唆され、審査の効率向上に一般的にあてはまらない可能性がある

考察:2005～2009年承認品目

- 総審査期間は、「優先審査」、「承認条件あり」で有意に短く、「部会審議品目」、「前年の審査チームの審査中品目数」が多い、「審査中に追加試験実施」で長いことが示された
 - 「優先審査」は、審査の順番待ちを含むと推測される回答～専門協議と、申請者の持ち時間の初回照会～回答が短い
 - 「承認条件あり」は、抗HIV薬等の事前評価を含むため、申請～初回照会が短い
 - 「部会審議品目」は、当時のプロセスを反映して専門協議～承認が長い
 - 「前年の審査チームの審査中品目数」が多いと、審査の順番待ちのため、申請～初回照会、回答～専門協議が長い
 - 「審査中に追加試験実施」は、追加となった臨床試験を実施する回答～専門協議が長い
- 最近5年は「申請前相談あり」の短縮効果が認められなかった

公表資料

1. Ishibashi T, Yasuda K, Kusama M, Sugiyama Y, Ono S. Clinical development and review times for new drugs in Japan: associated factors. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88:487-91.
2. 「日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績－2000～2009年承認品目－」
医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズNo. 50(2010年9月)
3. 「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)
4. 「新薬の臨床開発と審査期間－2009年実績－」
政策研ニュースNo. 30(2010年4月)
5. 「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(2010年1月)
6. 「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)
7. 「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)

第32回日本臨床薬理学会年会

演題： 新薬の承認審査期間に関連する因子と企業の申請戦略に関する分析

所属： 東京大学大学院薬学系研究科
日本製薬工業協会医薬産業政策研究所

発表者： 石橋太郎

既に本学会利益相反委員会に申告しましたように、本演題発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。