

審査の結果の要旨

氏名 石橋 太郎

石橋太郎は、日本で上市される新薬がどのような企業戦略の下で開発されているか、また、日本の薬事関連規制が企業の開発・承認戦略にどのような影響を与えているかを、新薬の臨床開発期間および審査期間に着目して分析した。両期間と開発品目の属性、企業が選択した開発戦略、審査ルール・体制、企業の属性の関係を探索し、不確実性下で企業が現にとっている最適化行動の手がかりを得た。また、両期間が結果として上市された医薬品の安全性と関係しているかを市販後の安全性措置を指標に検証した。

新薬の臨床開発期間は、臨床開発において企業が収集するエビデンスの質・量を反映する。開発対象とする疾患領域や薬剤の分類・属性によって開発期間が異なるのは当然だが、そうした属性を調整してもなお開発期間には生じるばらつきがある。すなわち、製薬企業が新薬開発の成功確率を高めるためにはより多くの臨床試験を、より長い時間をかけて実施し、もって承認審査の成功確率を向上させることが合理的だが、一方で臨床開発期間の延長は上市の遅れ(売上減少)と直結するため、両者の間には明らかなトレードオフが存在する。時間の機会費用だけでなく、臨床試験数や試験の規模と結びついた直接費用も開発期間に影響を与える制約条件となる。承認審査期間に関しても、規制当局が申請されたデータと審査中に蓄積される情報に基づいて新薬の有効性と安全性を正しく判断することと、新薬を患者へ速やかに提供することの間のトレードオフがある。すなわち臨床開発期間と審査期間の長さは、企業と規制当局による種々の判断と両者の交渉および合意の帰結として決定されるものであり、期間に関する事務的な手続きのルールとして一律に決まるものではない。

そこで本研究では、日本における新薬の臨床開発期間(初回治験届提出日ー承認申請日)および審査期間(承認申請日ー承認日)と開発品目の属性、企業が選択した開発戦略、審査ルール・体制、企業の属性との関係を探索し、グローバル開発時代における企業の臨床開発行動を予測的に記述することを目的とした。また、医薬品医療機器総合機構(PMDA)設立後の審査のオペレーションに注目し、審査期間を4つに分割して詳細に分析した。さらに両期間は開発・承認審査の効率のパフォーマンス指標であるだけでなく、判断の質の指標(期間が短すぎると判断の誤りを生みやすくなる可能性がある)としても欧米の先行研究で注目されていることから、新薬のヘルスアウトカムの指標として市販後の安全性措置を取り上げ、臨床開発期間および審査期間との関係を探索した。収集された変数を踏まえた具体的な課題としては、薬剤によって異なる臨床試験の実施やデータの収集および解釈の困難さの影響、外国臨床データや対面助言の活用等の企業の開発戦略と経験の影響、開発当時の承認審査のプロセスを構成する要因の影響が検討された。

臨床開発期間に関する先行研究としては、第1相試験から第2相試験、第3相試験を経て承認取得に至るまでの成功確率を評価した報告は多いが、企業が開発を開始した時点や外国臨床データの活用、対面助言の実施状況といった開発戦略に関する情報が国内外ともに公表されていないため、

それらの開発期間が品目・企業属性とどう関係するかを詳細に分析した報告はない。また、審査期間に関しては米国を中心に複数の研究が報告されているが、外国臨床データと自国データの活用との関係を織り込んだ分析は限られている。審査期間と市販後のアウトカムの関係に関しては、米国を中心に複数の研究が報告されているが、日本での分析はこれまで実施されていない。

本研究は、東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座と日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所が構築したデータベースの2000-2009年に日本で承認された新薬を対象とした。企業と品目の属性、開発戦略と実施されている審査ルール・体制に関するデータ、治験計画届提出日、照会事項発出日等の非公表情報を含む臨床開発期間と審査期間に関するデータを企業から収集し（回収率96%）、審査報告書等の非公表情報よりデータを補完した。回帰分析は先行研究と同様に線形モデルを仮定し、分析の目的に応じて変量効果モデルを採用した。

第一の分析として2000-2009年の新薬384品目を対象に臨床開発期間と関係する要因を探索した結果、新有効成分含有医薬品（NME）以外の品目、優先審査品目、承認条件ありの品目、外国臨床データを国内承認申請に利用した品目の臨床開発期間は短く、申請前相談を実施した品目は長いことが示された。因果論的な解釈は難しいが、任意の申請前相談を実施する必要がある品目では、それに付随して開発期間が長くなっている事実が確認された。

第二の分析として審査期間を目的変数に回帰分析を行った結果、PMDA設立後の申請と優先審査は審査期間が短いことが示された。申請前相談を行った品目でも審査期間が短く、見かけ上、延長した臨床開発期間を相殺していることがわかった。NME以外の品目、学会・患者団体の要望書、承認条件等との関係は認められなかった。

第三の分析では変数として観察できない企業独自の属性を織り込むために、個々の企業のばらつきを固定効果または変量効果とし、対象をNME 212品目に絞り、開発戦略および審査ルール・体制に係る変数と交差項、承認年、安全性に関するイベントを説明変数に追加した。固定効果モデルではPMDAへの申請、申請前相談、優先審査の係数は負、PMDAへの申請と申請前相談およびPMDAへの申請と優先審査の交差項の係数は正であり、PMDA設立後は申請前相談と優先審査の期間短縮効果が減少しているという結果が得られた。対面助言の回数は1次の項が負、2次の項が正であったことから、対面助言は一定の回数までは審査期間の短縮に関係するが、多数回となると短縮傾向は小さくなることが示唆された。審査中に追加臨床試験を実施した品目はその直接の影響として審査期間が長かった。企業を変量効果とした混合効果モデルでは固定効果モデルと同様の結果が得られ、加えて外国臨床データの活用と追加臨床試験実施後の再申請は審査期間が短く、バイオ医薬品は長いことが示された。安全性に関するイベントは有意ではなく、安全性に重大な問題が生じた薬剤と同じ薬効分類の新薬の審査が遅れるという仮説は支持されなかった。

第四の分析では、承認審査は複数のマイルストーンが設定され、段階的な判断が求められるプロセスであることを考慮し、PMDA設立後の審査のオペレーションを精査する目的に2004年4月以降に申請された239品目を対象に審査の4ステップごとに審査期間を算出し、審査担当者の業務量に係る説明変数を追加して分析した。審査前半は承認条件のある品目と外国臨床データを活用した品目が短く、審査後半は医薬品部会審議品目、同種同効薬のある品目、当該疾患領域の開発経験のある企業が時間を要することが示された。優先審査品目は初回照会事項発出から専門協議開催までの

期間が短く、審査の滞りは審査の遅れと正に相関していた。審査中に追加臨床試験を実施した品目は専門協議までの期間が延びた。PMDA 設立後は対面助言と審査期間に関係は認められなかった。

第五の分析として、両期間の長さとの関係を確認した。2000-2009年のNME 194品目を対象に、目的変数を承認後3年間の添付文書改訂を伴う安全性措置の回数とし、臨床開発期間および審査期間の長さとの関係をポアソンモデルにより分析した。その結果、モデル中の臨床開発期間、審査期間の発生率比（IRR）はともに有意ではなかった。承認条件ありの品目と評価資料とした臨床試験数は、市販後の安全性措置と関係していた。

本研究により、データ入手の制約から世界的にも先行研究がほとんどない臨床開発期間については、薬剤の属性に応じて大きく異なること、薬剤および企業の属性を調整した上で企業が選択する申請前相談の実施が正、外国臨床データの活用が負にそれぞれ影響していることが初めて明らかにされた。さらに審査期間に関する分析結果と合わせて、申請前相談を実施した場合は臨床開発期間と審査期間が相殺されているという興味深いトレードオフが見出された。PMDA 設立後は申請前相談による審査期間短縮が減少していることも明らかになった。これらの結果は、先行研究に新たな要素を織り込んだモデルを構築した上で、グローバル化が進展し、規制当局の体制が変化した近年の承認審査の特徴を明らかにしたものである。外国臨床データの活用に関する結果は、外国規制当局の判断を参照して審査が進みやすくなる面と、国内外のデータの相違の解釈等で審査が複雑になる面の両方の側面があることを示す。審査の各ステップに要した時間を目的変数とした本邦初の分析では、優先審査品目は「初回照会発出-回答提出」と「回答提出-専門協議」における審査の待ち時間が短いこと、審査中の品目の滞りは審査の遅れと正に相関していることが明らかになった。開発期間・審査期間と市販後の安全性措置に注目した分析では、今回分析対象とした新薬では両者の間に明確な関係は見出されなかったが、欧米の研究結果に対応する本邦での分析結果が初めて提示された。

本研究結果は、開発期間および審査期間と関係する要因を探索し、不確実性下の企業の最適化行動を明らかにすることに主眼が置かれているが、分析結果は製薬企業の日本での新薬開発・審査期間の予測性の向上に直接に役立つものであり、国内外の企業にとっての効率的な新薬開発戦略の策定に貴重な指針を与えるデータとした活用可能である。また今般の結果は、本邦における具体的な承認審査ルールおよび体制の改善に直接に活用しうる。具体的には、1. 薬事・食品衛生審議会の医薬品部会と薬事分科会の2回に渡って実施される審議の一本化、2. 通常審査品目と優先審査品目に違いが認められた承認審査のステップにおける差（待ち時間）の原因を探索して通常審査品目にも適用する、といった改善策の有効性がデータによって示されたことになる。

以上、学位申請者は、日本における新薬の臨床開発期間および審査期間と開発品目の属性、企業が選択した開発戦略、審査ルール・体制、企業の属性との関係を具体的に明らかにし、現在の日本の規制環境に適応したグローバル企業の行動様式を明らかにした。本研究は、企業の最適化行動、あるいは企業と規制当局の間の交渉の帰結とも言えるこうした「期間」の指標を用いて、開発や承認審査の各種のプロセスの効率（効率化のための方策）を議論するための方法論的な枠組み

を与えるものであるとともに、グローバル企業と政府の行動・交渉の帰結が国民の健康を介した社会厚生といかに結びつくかに関する研究の日本における最初の試みでもある。これらの成果は、医薬品政策研究としての研究対象及び方法の新たな可能性を示し、また、日本における新薬開発の改善に向けた具体的な提言に資するものであり、医薬品の規制科学の進展に貢献するものと考えられた。

よって本論文は博士（薬学）の学位請求論文として合格と認められる。