

審査の結果の要旨

氏名 横田 昌史

横田昌史は、新薬承認審査において新薬の「効能・効果」がどのような要因に影響されて決定あるいは変更されているのかについて、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の内部審査官と外部専門家の役割の違いも含め、その決定プロセスに関する探索的研究を行った。

新薬承認審査は、申請者と規制当局という異なる意図を有するプレイヤーが、新薬が販売された社会における帰結を予測して新薬の使い方を決める交渉プロセスと捉えることができる。両プレイヤーが合意に至った「新薬の使い方」（使用対象・使用方法）の審査結果が添付文書に示される。新薬の使用対象を規定する効能・効果は、日本の薬事法上、当該新薬が承認を受ける際に立証しなければならない重要な要素のひとつとされている。

承認審査実態に関する研究としては、比較的定量化しやすい総審査期間やドラッグラグを用いた時間の要素に着目した研究が先行しているが、審査の過程で何がどのように決められているのかという実質に踏み込んだ、承認審査の具体的なプロセスとその中で判断に焦点を当てた研究は極めて少ない。

本研究では承認審査に関する現状を既存の研究とは異なる視点から分析するため、新薬の適用範囲を規定する効能・効果に着目し、審査内容の可視化・定量化を試みた。承認審査の結果生じる申請効能と承認効能の違い（審査途中での効能の変更の履歴）に着目し、効能・効果がどのような要因に影響されて決定・変更されているのか、PMDA の内部審査官と外部専門家の役割の違いも含め、その決定プロセスを分析することを目的とした。

研究前半では、2000年2月～2009年2月に日本で承認された新薬220品目について、申請時の効能・効果と最終的に承認された効能・効果の違いを類型化し、観察された効能・効果の変更がどのような要因で生じたのかを次に示す回帰分析により検討した。また、分析結果を踏まえ、効能・効果の決定の背景にある判断当事者（規制当局・申請者）の関心を推察し、研究仮説として想定した効能・効果の決定プロセスの妥当性を評価した。

- 回帰分析 1：承認時の効能決定を3種類（申請効能より効能範囲拡大；変更なし [参照カテゴリー]；申請効能より効能範囲縮小）に分類したカテゴリー変数を目的変数とし、申請者特性、規制・当局特性、申請品目特性に関する因子を説明変数とする多項ロジスティック回帰モデル（以下、基本モデル）を作成した。
- 回帰分析 2：効能範囲の縮小が起こる要因をより詳細に分析すべく、多項ロジスティック回帰分析と同じ説明変数を用いて、目的変数を「効能・効果の削除（Y/N）」とする二項ロジスティック回帰モデルを作成した。
- 回帰分析 3：回帰分析 2と同様に、目的変数を「対象患者集団の制限（Y/N）」とする二項ロジスティック回帰モデルを作成した。

220品目中、半数以上の品目（119品目；54%）において申請時と承認時の効能・効果に違いが認められた。記載整備的な変更を除くと、認められた効能変更の8割以上が申請者に

より提案された効能範囲を狭める方向の変更（効能範囲縮小）であったが、逆に効能範囲が広がる変更（効能範囲拡大）も2割弱に認められた。

基本モデルによる分析の結果、臨床試験成績に関する変数である「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」（係数 1.54）に加え、「申請時点の類薬」（係数 0.98）、「ピーク時予測販売額」（係数 0.86）及び「申請効能の複雑さ」（係数 0.15）が、効能範囲の縮小と正に有意に関係した。また、効能範囲縮小を「効能・効果の一部削除」と「対象患者集団の制限」に分けて分析（回帰分析 2 及び回帰分析 3）した結果、前者では臨床試験成績に関する変数が正に関連しているのに対して、後者では臨床試験成績以外の要因、例えば「優先審査指定」（係数 2.31）、「申請時点の類薬」（係数 1.71）、「ピーク時予測販売額」（係数 0.92）や「申請効能の複雑さ」（係数 0.10）が有意に関連していることが明らかになった。

これらの結果から、審査における効能・効果の決定には、臨床試験成績だけでなく、申請者の経済的関心及び審査における規制上の取扱い等の要因も関与している可能性があること、特に複数の申請効能のうち1つを削除するか否かという判断の際には臨床試験成績に基づく決定がなされるが、適用患者集団を調整する際にはそれ以外の要素が考慮されることが示された。すなわち、新薬の効能・効果は、当該効能・効果を支持する有効性データの充分性に加え、申請者が重きを置く可能性がある経済的関心（ピーク時予測販売額、類薬との競合状況）、規制や基準の適用レベル等を決める審査体制（PMDA 発足後の承認、審査担当分野）、医療ニーズ（生物製剤）、審査規範・慣例（優先審査指定品目や海外データ利用品目での厳格な判断）の影響を受けて提案され、決定されていることが示唆された。

さらに、承認審査における効能・効果の決定プロセスが、一般的な不確実性下の交渉モデルに基づいて説明可能かを分析結果に基づいて検討した。申請者と規制当局がそれぞれの関心に基づき臨床試験成績（試験集団で確認されたデータ）を評価・解釈して、「第三者（調停者）がいればこういった効能・効果を認めるであろう」という期待の下で各々が効能・効果を提案するという確率モデル（最終オファーによる調停モデル、Farber, 1980）から予測されるとおり、本分析結果では、効能・効果設定の見通しが悪い場合（臨床試験成績が不十分、申請効能が複雑等）に効能変更が起りやすいこと、すなわち提案の不一致が起りやすいことが確認された。

これらの結果は、新薬の適用範囲をめぐる企業と規制当局の判断の違いがどのような要因を背景に生じるのかを具体的に明らかにするものであり、また、承認審査内容を可視化・定量化する新しいアプローチの有効性を示すものと考えられた。

日本の承認審査プロセスでは審査後半で専門委員（外部専門家）の関与が必須とされていることから、研究後半では、PMDA の内部審査官及び外部専門家が効能・効果の決定に際して果たしている役割を次の回帰分析により検討した。

- 回帰分析 4：PMDA 内でのチーム審査後の効能決定を3種類（効能範囲拡大；変更なし [参照カテゴリー]；効能範囲縮小）に分類したカテゴリー変数を目的変数とし、基本モデルと同様に、申請者特性、規制・当局特性及び申請品目特性を説明変数とする多項ロジスティック回帰モデルを作成した。
- 回帰分析 5：チーム審査に引き続いて行われる外部専門家を交えた専門協議後の効能決

定を 3 種類（効能範囲拡大；変更なし [参照カテゴリー]；効能範囲縮小）に分類したカテゴリー変数を目的変数とし、基本モデルと同様の多項ロジスティック回帰モデルを作成した。

全体の約 2 割（40/219 品目；18%）の品目で、チーム審査後と専門協議後で効能・効果に関する判断が異なることが確認された。専門協議後に申請者が提案した元の申請効能に復帰するという変更も認められた（8/219 品目；4%）。回帰分析の結果、チーム審査後と専門協議後では、効能・効果の決定に関与する要因が異なることが示された。すなわち、内部審査後の効能決定（回帰分析 4）では、効能範囲の縮小と、特徴的な臨床データパッケージ（例えば、国内での第 III 相試験成績を省略）で申請される「抗癌剤」（係数 3.56）や「希少疾病用医薬品」（係数 2.29）、臨床試験成績に関する変数（「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」：係数 1.53）などが正に有意に関係し、一方、専門協議後の効能決定（回帰分析 5）では、「生物製剤」（係数 3.30）や「一部の申請効能に関する不十分な有効性検証」（係数 2.70）が、効能範囲の拡大と正に有意に関係した。

これらの結果は、PMDA 内部審査と外部専門家が加わる専門協議では、それぞれ異なる要因が効能・効果の決定に関与していることを示す。検出された要因の違いから、PMDA の内部審査では科学的かつ厳格な審査規範に則って、提出された臨床データに基づき効能の範囲が設定されているが、主に臨床医から構成される外部専門家が加わる専門協議の段階では、アンメットニーズや臨床現場での使われ方も加味した医療実態に即した判断が加わっていると推測される。

これらの結果から、現在の日本の効能・効果の設定において臨床医をはじめとする外部専門家が果たしている役割が明らかになった。今後の承認審査の内容の改善を目指す上で、各判断当事者が適切にそれぞれの役割を果たしうる仕組みを盛り込む必要があることが示唆された。

本研究により、新薬承認審査における効能・効果の決定には、ベネフィットとリスクの比較考量の直接の根拠となる臨床試験成績のみではなく、経済的関心、審査規範・慣例、医療ニーズ等が関係することが示された。さらに、効能を支持するデータが少ない・効能が複雑であるなど、承認されるであろう効能・効果に対する見通しが悪い状況下で効能変更が生じやすいことを本分析結果は支持しており、不確実性下での意思決定に関する既存の確率モデルの含意が本分析の文脈にも適用されることが示唆された。また、効能・効果の決定プロセスでは内部審査官と外部専門家の判断が異なることが明らかになった。

日本の承認審査プロセスの更なる改善に向けて、新たな側面から政策評価に取り組む時期にきている。本研究成果は、①承認審査における意思決定メカニズムの可視化による審査の透明性向上、②内部審査官・外部専門家の思考様式の可視化や貢献度の定量化に基づく、承認審査プロセスの改善（最終的には審査の「質」の向上）、③外部専門家の更なる効果的な活用策を含めた審査リソース施策の再検討に活用されることが期待される。

以上、学位申請者は、日本の新薬承認審査における効能・効果の決定を題材として、新薬の適用範囲をめぐる企業と規制当局の判断の違いがどのような要因を背景に生じるのかを

具体的に明らかにし、また、承認審査内容を可視化・定量化する新しいアプローチの有効性を示した。さらに、現在の日本の効能・効果の設定において臨床医をはじめとする外部専門家が果たしている役割を明らかにした。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、日本の承認審査プロセスの更なる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。これらの業績は博士（薬学）の学位の取得に値するものと評価された。