

神経疾患治療薬におけるドラッグ・ラグ

池田 正行¹⁾*

要旨：2016年7月現在，日米両国で既承認の神経疾患治療薬42品目におけるドラッグ・ラグを公開資料に基づき検討した。日本で2011年1月以前承認の22品目と，それ以降承認の20品目での審査期間の平均値は，それぞれ24ヶ月，15ヶ月と，後者で有意に短縮していた。申請資料中に海外データを含む31品目では審査期間が17ヶ月，承認ラグが78ヶ月と，含まない11品目の26ヶ月，134ヶ月よりも，ともに有意に短縮していた。近年のドラッグ・ラグ改善には，特に2011年以降推進されてきた未承認薬解消の枠組み等の規制当局による施策と，国際共同治験を始めとした企業側の努力の両方が貢献していると考えられる。

(臨床神経 2017;57:274-279)

Key words：臨床試験，医薬品承認審査，米国食品医薬品庁，日米EU医薬品規制調和国際会議，神経疾患

はじめに

医薬品の承認状況における国内外の差，いわゆるドラッグ・ラグ(DL)は，我が国の多くの診療領域で長年の懸案となってきた¹⁾²⁾。1999年から2007年の間に日米欧いずれかの地域で承認を取得した新有効成分含有医薬品398品目について検討した結果では，絶対的DL(各地域での未承認薬の割合)は，米国で18%，EUで21%だったのに対し，日本では45%だった²⁾。また，相対的DL(米国における承認日を基準とした場合の相手国の承認日の遅れ)，すなわち承認ラグは，欧州で2.7ヶ月であったのに対し，日本は41ヶ月だった²⁾。

他の診療領域に比較して治療薬の開発がより困難とされている神経疾患では³⁾，DLが他の診療領域よりも更に顕著となってきた¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾。石橋は日本における対米DLを調査した結果，主要な疾患領域の中でも中枢神経系疾患用医薬品のDLが最も大きかったとしている⁵⁾。Shimazawaらの検討では⁶⁾，2010年4月の時点で，米国での既承認の神経疾患治療薬36品目のうち，15品目(42%)が日本で未承認だった。その比率は全ての診療域の品目におけるTsujiらの検討結果(45%)²⁾とほぼ同様であったが，Shimazawaらの検討⁶⁾において日本で既承認だった21品目の承認ラグの中央値は87ヶ月であり，全診療領域を平均したTsujiらの検討²⁾における41ヶ月の2倍以上となっていた。

承認ラグは，申請までの開発ラグ(企業による開発・申請の遅れ)と申請後の審査ラグ(規制当局における審査の遅れ)から構成される。開発ラグは企業秘密の問題などによりほとんどの場合明確とはならないが，審査ラグは各国の規制当局

が公開しているため，承認ラグから申請ラグを差し引いたものが開発ラグと考えられる。日本の対米審査ラグが2010年の時点でも4.8ヶ月であった⁷⁾ことを考えると，Shimazawaらの検討における87ヶ月の承認ラグは，審査ラグによるよりも企業による承認申請の遅れ，つまり開発ラグが大部分だったことになる⁶⁾。開発ラグと関連し，米国と比較して日本での治験着手時期の遅れを調査した結果では，骨格筋疾患用医薬品と並んで中枢神経系用医薬品における治験着手の遅れが際立っていた⁵⁾。

特に2000年代半ば以降，産官学の各組織が協力し，DLを解消するために，日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH) E5ガイドラインに基づくブリッジング開発・申請⁸⁾⁹⁾，国際共同治験の推進⁴⁾，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議¹⁰⁾¹¹⁾(以下，未承認薬検討会議と略)といった様々な施策が推進された結果，全診療領域を平均したDLは解消しつつある⁷⁾¹²⁾¹³⁾。DL解消が明確になった時期として，加賀山らは¹²⁾2011年以降，新有効成分承認品目全般の審査期間が短縮していることを示している。しかし，日本における神経疾患治療薬のDLに関しては，わずかにShimazawaらが2010年の時点でのデータを基に横断的研究を行っているのみで，開発が他の診療領域よりも困難とされてきた神経疾患治療薬³⁾で，他の診療領域と同様のDL解消の成果が得られているかどうか，もしDLが解消されているとしたら，如何なる理由で，いつから明確になったのかについて，これまで全く検討がない。本研究の目的は，神経疾患治療薬におけるDLの検討を

*Corresponding author: 香川大学医学部附属病院医療情報部〔〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1〕

¹⁾ 香川大学医学部附属病院医療情報部

(Received December 6, 2016; Accepted April 5, 2017; Published online in J-STAGE on May 26, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000985

通して、DLを生み出した原因を明らかにすると共に、これまで産官学が協力して行ってきたDL改善のための施策の効果を検証することにある。

対象及び方法

DL検討のための対象国としては、本研究と比較検討対象となりうる先行研究⁶⁾が存在し、本研究の新規性が検証できる米国を選定した。2016年7月現在、日米両国で既承認の神経疾患治療薬44品目について、米国食品医薬局(FDA)¹⁴⁾、医薬品医療機器総合機構(PMDA)¹⁵⁾ならびに日本医薬情報センター(JAPIC)¹⁶⁾の公開資料に記載された以下の項目について調査した。

薬剤名、効能効果、用法用量、新有効成分としての日本での申請・承認日、日本での審査期間、米国での承認日、米国の承認に対する日本の承認ラグ、特別な申請(ブリッジング申請、未承認薬検討会議の要請を受けての開発・承認申請¹¹⁾)の有無、及び日本での承認申請資料における海外臨床試験データの有無。

上記項目の調査の結果を踏まえ、44品目中日本で先に承認されDLがなかったエレクトリプタンとエドキサバンの2品目を除き、米国で先に承認された42品目をDL解析対象とした。その際、日本における審査期間は、PMDAに対する申請日から厚生労働省による承認日までの期間、承認ラグ(approval lag)は米国FDAの承認日と厚生労働省による承認日の差とそれぞれ定義した。なお、米国FDAにおける審査期間は申請日が公開されていないので算定不能であった。

DL解消が明らかになった時期を特定するために、解析対象42品目を、2011年1月以前に承認された22品目(以下、前期品目と略)とそれ以降に承認された20品目(以下、後期品目と略)に分けて平均値を比較した。2011年を境に2群に分けて比較した理由の第1は、日本における神経疾患治療薬のDLについての先行研究であるShimazawaらの検討が⁶⁾、2010年4月までの承認品目を対象としていることであり、理由の第2は、診療領域全体のDLが2010年から11年にかけて、それ以前と比べて明らかに短縮していたことである¹³⁾。また、DL改善のための施策の効果を検証するにあたっては、特に2011年1月以降に承認された品目については未承認薬検討会議の開発要請に基づく承認品目(以下、未承認薬検討会議品目と略)か否か、並びに解析対象42品目については承認申請資料中の海外臨床試験データの有無を、それぞれ層別因子として検討した。また、効能効果(適応疾患)、申請のタイプ(ブリッジング申請、未承認薬検討会議品目、通常の申請)と承認年(2011年1月以前か、それ以降か)の関係についても検討した。

データとしての日数は表計算ソフトウェアエクセルのDATEDIF関数により月数に換算した。2群間の平均値の差は、Mann-Whitney *U* testを用い、 $P < 0.05$ を統計的に有意差ありとした。

結果

DL解析対象となった42品目(Table 1)における日本での承認ラグ(approval lag)の中央値は87ヶ月、審査期間の中央値は14ヶ月だった。承認時期は1998年12月から2016年7月の17年半にわたっていた。各年の承認品目は年によってばらつきが大きかった。その42品目のうち、前期22品目の承認に12年(1998年12月から2010年12月まで)かかったのに対し、2011年1月から2016年7月までの5年半で後期20品目が承認されていた。また前期では2002年、04年、05年、09年と12年のうち承認品目数が0だった年が4年間もあったが、後期の5年半ではどの年にも必ず承認があった(Fig. 1)。

審査期間の平均値は後期品目で15ヶ月と前期品目の24ヶ月よりも有意に短かったが、承認ラグには2群間で差がなかった(Table 2)。後期品目を、未承認薬検討会議品目か否かで比較したところ、審査期間は2群間で同様だったが、承認ラグの平均値は未承認薬検討会議品目の方がそうでない品目より約2.5倍と有意に長かった(143ヶ月 vs 58ヶ月, $P < 0.05$) (Table 3)。

承認申請資料中に海外臨床試験データが含まれていた30品目と含まれていなかった12品目とを比較したところ、審査期間の平均値(17ヶ月 vs 26ヶ月, $P < 0.05$)、承認ラグの平均値(78ヶ月 vs 134ヶ月, $P = 0.02$)のいずれもが、海外臨床試験データを含む群で有意に短かった(Table 4)。

Table 5は効能効果(適応疾患)と申請のタイプによって承認年の分布が大きく異なることを示している。ICH E5ガイドラインに基づくブリッジング申請が行われ承認された12品目のうち、11品目までが2010年12月以前に承認されており、それ以降にブリッジング申請で承認されたのは、痙性斜頸に対するA型ボツリヌス毒素のみであった。一方、未承認薬検討会議8品目は全て2011年1月以降に承認されていた。

片頭痛治療薬では6品目全てが2010年12月以前に承認されたのに対し、アルツハイマー病治療薬では4品目中3品目、虚血性脳卒中予防薬では5品目中4品目、抗てんかん薬では10品目中6品目が2011年1月以降に承認されていた。

虚血性脳卒中予防薬で2011年以降に承認された4品目は全て国際共同治験データに基づく申請だった。それに対して抗てんかん薬では海外臨床データの活用が極めて乏しく、2010年以前に承認された4品目中3品目は国内開発だった。2011年以降に承認された6品目にしても、国際共同治験に基づく申請を行ったペランパネルを除く5品目は全て未承認薬検討会議品目であり、承認申請資料中に海外臨床試験データは含まれていなかった。

考察

未承認薬の解消と審査ラグ、承認ラグの短縮

日米両国で既承認の神経疾患治療薬44品目のうち、実に42品目が米国で先に承認されていたことは、神経内科領域で

Table 1 Japanese and US data regarding the approval of neurological drugs.

Generic name	Indication	Application Date in Japan	Approval Date		Review Time (Months)	Approval Lag (Months)	Bridging*/Committee [†]	Oversea Data
			Japan	US				
Donepezil	Alzheimer disease	Jul-98	Oct-99	Nov-96	14	34	Bridging	Yes
Memantine	Alzheimer disease	Feb-10	Jan-11	Oct-03	12	87		Yes
Galantamine	Alzheimer disease	Feb-10	Jan-11	Feb-01	11	119		Yes
Rivastigmine	Alzheimer disease	Feb-10	Apr-11	Apr-00	14	132		Yes
Riluzole	Amyotrophic lateral sclerosis	NA	Dec-98	Dec-95	NA	36		No
Clobazam	Epilepsy	Mar-97	Mar-00	Feb-79	36	253		No
Gabapentin	Epilepsy	Apr-04	Jul-06	Dec-93	27	151		No
Topiramate	Epilepsy	Jul-04	Jul-07	Dec-96	36	127		No
Lamotrigine	Epilepsy	Dec-05	Oct-08	Dec-94	34	166		Yes
Fosphenytoin	Epilepsy	Jun-10	Jul-11	Aug-96	12	179	Committee	No
Levetiracetam	Epilepsy	Nov-08	Jul-11	Nov-99	32	140	Committee	No
Rufinamide	Epilepsy	Aug-12	Mar-13	Nov-08	7	52	Committee	Yes
Perampanel	Epilepsy	Jul-15	Mar-16	Oct-12	8	41		Yes
Vigabatrin	Epilepsy	May-15	Mar-16	Aug-09	10	79	Committee	Yes
Oxcarbazepine	Epilepsy	Jun-14	Jul-16	Jan-00	25	198	Committee	No
Botulinum Toxin Type A	Facial spasm	Jan-99	Jan-00	Sep-91	12	100		No
Tetrabenazine	Huntington disease	Mar-12	Dec-12	Aug-08	9	52	Committee	Yes
Clopidogrel	Ischemic stroke	Feb-04	Jan-06	Nov-97	23	98		No
Dabigatran	Ischemic stroke	Mar-10	Jan-11	Oct-10	11	3		Yes
Rivaroxaban	Ischemic stroke	Mar-11	Jan-12	Nov-11	10	2		Yes
Apixaban	Ischemic stroke	Dec-11	Dec-12	Dec-12	12	0		Yes
Edoxaban	Ischemic stroke	Dec-13	Sep-14	Jan-15	9	(-3)		Yes
Sumatriptan	Migrane	Aug-00	Jun-01	Jun-95	11	73	Bridging	Yes
Zolmitriptan	Migrane	Mar-00	Jun-01	Nov-97	15	43	Bridging	Yes
Eletriptan	Migrane	Jun-00	Apr-02	Dec-02	21	(-9)	Bridging	Yes
Sumatriptan (nasal spray)	Migrane	May-01	Apr-03	Aug-97	23	68	Bridging	Yes
Rizatriptan	Migrane	Nov-01	Jul-03	Jun-98	20	61	Bridging	Yes
Naratriptan	Migrane	Apr-06	Jan-08	Feb-98	21	120	Bridging	Yes
Interferon beta-1b	Multiple sclerosis	Sep-99	Sep-00	Jul-93	12	86		Yes
Interferon beta-1a	Multiple sclerosis	Jun-03	Jul-06	May-96	37	122		Yes
Fingolimod	Multiple sclerosis	Dec-10	Sep-11	Sep-10	9	12		Yes
Natalizumab	Multiple sclerosis	May-13	Mar-14 [†]	Nov-04	10	112	Committee	Yes
Glatiramer acetate	Multiple sclerosis	Dec-14	Sep-15 [†]	Dec-87	9	333	Committee	Yes
Pregabalin	Neuropathic Pain	May-08	Apr-10	Dec-04	23	64	Bridging	Yes
Cabergoline	Parkinson disease	NA	Jun-99	Dec-96	NA	30		No
Pramipexole	Parkinson disease	Dec-01	Oct-03	Jul-97	22	76	Bridging	Yes
Ropinirole	Parkinson disease	Dec-02	Oct-06	Sep-97	46	109		No
Entacapone	Parkinson disease	Apr-05	Jan-07	Oct-99	21	87	Bridging	Yes
Apomorphine	Parkinson disease	Jul-11	Mar-12	Apr-04	8	95		No
Rotigotine	Parkinson disease	Dec-11	Dec-12	May-07	12	68		Yes
Alglucosidase alfa	Pompe disease	Apr-05	Apr-07	Apr-06	24	12	Bridging	Yes
Gabapentin Enacarbil	Restless leg	Nov-09	Jan-12	Apr-11	26	9		Yes
Botulinum Toxin Type B	Spasmodic torticollis	Dec-06	Jan-11	Dec-00	49	122	Bridging	Yes
Zinc acetate	Wilson disease	May-06	Jan-08	Jan-97	21	132		Yes

NA; not available. * Approved based on International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use E5 guideline. [†] Approved under the scheme of The Evaluation Committee on Unapproved or Off-labeled Drugs with High Medical Needs.

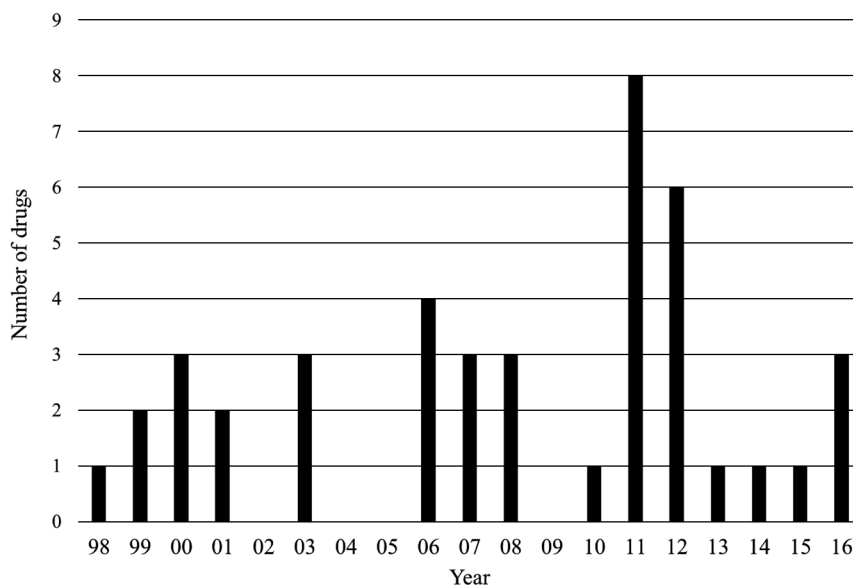


Fig. 1 Number of the neurological drugs by the year of approval in Japan.

Table 2 Effects of the approval date in Japan on the review time and approval lag of neurological drugs.

	Approval Date in Japan		P-value
	2010 or before (n = 22)	2011 or later (n = 20)	
Review Time	24 (10)	15 (10)	< 0.01
Approval Lag	93 (54)	92 (82)	NS

Data represent mean (SD), NS; not significant.

Table 3 Effects of Evaluation Committee on Unapproved or Off-labeled Drugs with High Medical Needs on the review time and approval lag of the neurological drugs approved in 2011 or later.

	Committee Scheme Application		P-value
	Yes (n = 8)	No (n = 12)	
Review Time	14 (9)	15 (12)	NS
Approval Lag	143 (94)	58 (52)	< 0.05

Data represent mean (SD), NS; not significant.

Table 4 Effects of overseas data in the application data package on the review time and approval lag of neurological drugs.

	Overseas data		P-value
	Yes (n = 30)	No (n = 12)	
Review Time	17 (10)	26 (12)	< 0.05
Approval Lag	78 (66)	134 (60)	0.02

Data represent mean (SD).

Table 5 Indication and Japanese Approval Date of Neurological Drugs.

Indication	Japanese Approval date	
	2010 or before	2011 or later
Alzheimer	1 (1)	3
Amyotrophic lateral sclerosis	1	0
Epilepsy	4	6 [5]
Facial spasm	1	0
Huntington disease	0	1 [1]
Ischemic stroke	1	4
Migraine	6 (6)	0
Multiple sclerosis	2	3 [2]
Neuropathic pain	1 (1)	0
Parkinson disease	4 (2)	2
Pompe disease	1 (1)	0
Restless legs syndrome	0	1
Spasmodic torticollis	0	1 (1)
Wilson Disease	1	0

The number in the parentheses indicates the number of drugs approved based on International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use E5 guideline. The number in the brackets indicates the number of drugs approved under the scheme of The Evaluation Committee on Unapproved or Off-labeled Drugs with High Medical Needs.

も DL が非常に深刻であったことを示している。一方、前期 22 品目と後期 20 品目を比較すると、承認に必要な期間が、後期ではほぼ半分に短縮していたことは、2011 年以降、絶対的 DL の解消が急速に進んだことを示している。

本研究では、42 品目の審査期間の中央値は 14 ヶ月と、2010 年 4 月の時点での Shimazawa らの検討⁶⁾における 23 ヶ月の 6 割に短縮していた。一方、相対的 DL である承認ラグの中央値は 87 ヶ月であり、2010 年に Shimazawa ら⁶⁾が報告した値と同様であった。この結果は、新有効成分承認品目全般を対象として、2010 年以降の承認ラグがそれ以前と比べて著明に短縮していたことを示した PMDA の調査結果¹³⁾と異なる。

海外データの利用や国際共同試験⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾等により、近年、新有効成分品目全体では承認ラグが大幅に短縮している¹²⁾。にもかかわらず、本研究で示された神経疾患治療薬承認ラグが、2010 年のそれと比較して短縮していなかった理由については、未承認薬検討会議品目の影響を考える必要がある。

本研究が示したように、未承認薬検討会議品目は、そうでない品目に比べて承認ラグが約 2.5 倍と有意に長くなっていた。すなわち、米国既承認ながら日本で長期間未承認だった品目が、2009 年に発足した未承認薬検討会議の要請を受けて開発・申請され、2011 年 1 月以降次々と承認された結果、通常の枠組みで承認された品目における承認ラグの短縮が相殺されてしまった可能性が高い。

PMDA による新有効成分全体の DL の試算においても、2009 年度の 3.3 年から 2012 年度には 0.3 年まで着実に短縮されてきた承認ラグが、2013 年度 2014 年度ともに 1.1 年と再び延長している¹³⁾。このような新有効成分全体承認ラグの延長についても、神経疾患治療薬同様、未承認薬検討会議品目の影響を検討する必要があると思われる。

海外臨床試験データが承認審査に及ぼす影響

Ueno らは⁴⁾、中枢神経系用医薬品の開発ラグ中央値(2,725 日)が、全診療領域医薬品の中央値(1,111 日)に比して非常に長いこと、国際共同試験に代表される海外臨床試験データの活用は、開発ラグ短縮に極めて有効であることを示している。本研究でも、承認申請資料中における海外臨床試験データの有無が審査期間と承認ラグの両方に影響を及ぼしたことが明らかとなった。

申請における海外臨床試験データの位置づけは⁴⁾、効能効果によって大きく異なり、その影響は審査期間や承認ラグだけでなく各治療薬の承認時期にも深く関係していたことも本研究で明らかとなった。2006 年までに 6 品目全てがブリッジング申請により承認されたトリプタン系片頭痛治療薬⁸⁾⁹⁾が象徴するように、2010 年以前は国際共同試験に参加する体制が十分に整備されていなかったこともあり、海外臨床試験データ利用は ICH E5 に基づいたブリッジング申請が主流であった。2009 年から日本で本格化した国際共同試験¹⁷⁾¹⁸⁾による開発も、ブリッジング申請を初めとした海外データ活用経験があつてこそ初めて可能であった。2009 年に発足した未承認薬検討会議も、やはり海外データ活用を前提としていたが、

国際共同試験と異なり、海外の承認状況や市販後データも踏まえ、未承認薬だけでなく、適応外薬の DL 解消にも貢献した。2011 年以降の後期品目の迅速な承認は、こうした異なる施策の相補的な効果によるものと考えられる。

以上本研究により、他の領域よりも開発が困難であり、DL がより深刻だった神経疾患治療薬でも、DL が解消されつつあることが明らかとなった。この DL 解消に対して有効だったのは、ブリッジング開発・申請⁸⁾⁹⁾、国際共同試験⁴⁾、未承認薬検討会議¹⁰⁾¹¹⁾といった施策だった。それぞれの施策は、発足時期とその枠組みが異なるため、開発ラグの長さ、海外臨床試験データの利用可能性、申請効能効果といった要素によって、DL 解消に対する貢献の仕方はそれぞれ異なっていた。

DL 解消の一方で、より有効な治療薬が求められている神経疾患がまだまだ多いことも事実である。今後の最も重要な課題は、単に海外の開発に追いつくだけでなく、世界でも一流の水準にある日本の基礎研究から生まれる創薬シーズを育てる開発戦略を産官学で打ち立てていくことであろう。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- Hirai Y, Kinoshita H, Kusama M, et al. Delays in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:212-218.
- Tsuiji K, Tsutani K. Approval of new drugs 1999-2007: comparison of the US, the EU and Japan situations. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:289-301.
- Tufts Center for the Study of Drug Development. Pace of CNS drug development and FDA approvals lags other drug classes. *Tufts CSDD Impact Report* 2012;14 No.2.
- Ueno T, Asahina Y, Tanaka A, et al. Significant differences in drug lag in clinical development among various strategies used for regulatory submissions in Japan. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95:533-541.
- 石橋慶太. 日本におけるドラッグ・ラグに関する調査—製薬企業アンケートに基づく現状と課題—。医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ (No. 40 2008 年 6 月)。
- Shimazawa R, Ikeda M. Delays in neurological drug development in Japan. *Intern Med* 2011;50:1565-1568.
- 松岡正樹, 吉田易範. 画期的新薬創出のための PMDA の取り組み—第三期中期計画と今後の取り組み. *医療と社会* 2015;24:408-425.
- Uyama Y, Shibata T, Nagai N, et al. Successful bridging strategy based on ICH E5 guideline for drugs approved in Japan. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:102-113.
- Shimazawa R, Ando Y, Hidaka S, et al. Development of triptans in Japan: bridging strategy based on the ICH-E5 guideline. *J Health Sci* 2006;52:443-449.
- 伊藤知美, 漆原尚巳, 松嶋由紀子ら. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討された適応外薬の申請形態. *臨床薬理* 2015;46:233-241.
- 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 [Internet].

- 東京：厚生労働省 [cited 2016 December 06]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku.html?tid=128701>.
- 12) 加賀山貢平, 白神昇平, 小野俊介. 日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績—2000～2015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. 69 2016年11月).
- 13) ドラッグ・ラグの試算について [Internet]. 東京：医薬品医療機器総合機構 [cited 2016 December 06]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0013.html>.
- 14) Drugs@FDA [Internet]. Silver Spring, Maryland: US Food and Drug Administration [cited 2016 December 06]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
- 15) 医療用医薬品 情報検索 [Internet]. 東京：医薬品医療機器総合機構 [cited 2016 December 06]. Available from: <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>.
- 16) 新薬承認審査報告書データベース [Internet]. 東京：日本医薬情報センター [cited 2016 December 06]. Available from: http://www.shinsahoukokusho.jp/dar_us/dar/search/usDarSearch.jsp.
- 17) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会. 国際共同治験を含む臨床データパッケージの詳細調査.
- 18) 源田浩一. 国際共同治験の実施状況—実施試験数による分析—医薬産業政策研究所政策研ニュース No. 162.

Abstract

Delays in clinical development of neurological drugs in Japan

Masayuki Ikeda, M.D.¹⁾

¹⁾Department Medical Informatics, Kagawa University Hospital

The delays in the approval and development of neurological drugs between Japan and other countries have been a major issue for patients with neurological diseases. The objective of this study was to analyze factors contributing to the delay in the launching of neurological drugs in Japan. We analyzed data from Japan and the US for the approval of 42 neurological drugs, all of which were approved earlier in the US than in Japan, and examined the potential factors that may cause the delay of their launch. Introductions of the 42 drugs in Japan occurred at a median of 87 months after introductions in the US. The mean review time of new drug applications for the 20 drugs introduced in Japan in January 2011 or later (15 months) was significantly shorter than that for the other 22 drugs introduced in Japan in December 2010 or earlier (24 months). The lag in the Japan's review time behind the US could not explain the approval delays. In the 31 of the 42 drugs, the application data package included overseas data. The mean review time of these 31 drugs (17 months) was significantly shorter than that of the other 11 drugs without overseas data (26 months). The mean approval lag behind the US of the 31 drugs (78 months) was also significantly shorter than that of the other 11 drugs (134 months). These results show that several important reforms in the Japanese drug development and approval system (e.g., inclusion of global clinical trial data) have reduced the delays in the clinical development of neurological drugs.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:274-279)

Key words: clinical trials, drug approval, Food and Drug Administration, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, nervous system diseases