

博士論文

日本における新薬の臨床開発期間および審査期間  
に関する要因の研究

石橋 太郎



## 目次

第1章	序論	5
1.1.	日本における新薬の臨床開発および承認審査の概略	5
1.2.	本研究の目的	7
1.3.	本研究の理論背景, 仮説および課題	8
1.4.	先行研究	16
1.5.	投稿論文	18
第2章	新薬の臨床開発および承認審査の特徴	19
2.1.	研究対象	19
2.2.	データ収集	19
2.3.	新薬の特性	20
2.4.	分析対象における臨床開発の特徴	22
2.5.	分析対象における承認審査の特徴	32
第3章	臨床開発期間に関係する要因の分析	49
3.1.	背景	49
3.2.	方法	49
3.3.	臨床開発期間の回帰分析結果	51
3.4.	考察	54
第4章	審査期間に関係する要因の分析	57
4.1.	背景	57
4.2.	方法	57
4.3.	審査期間の回帰分析結果	58
4.4.	企業属性を考慮した審査期間の追加的な回帰分析結果	60
4.5.	適応症の希少性と医療ニーズを考慮した審査期間の追加的な回帰分析結果	68
4.6.	審査のステップごとの期間の回帰分析結果	69
4.7.	考察	74
第5章	臨床開発期間および審査期間と市販後の安全性措置の分析	81
5.1.	背景	81
5.2.	方法	81
5.3.	市販後の安全性措置の回帰分析結果	83
5.4.	考察	86
第6章	総括	88
	参考文献	92
	謝辞	97

## 図表目次

図 1	臨床開発と承認審査の一例	6
図 2	観察される期間 ( $T_{obs}$ ) と期待値・目標値 ( $T_{exp}$ ) の関係	12
図 3	観察される臨床開発期間 ( $T_{obs}$ ) と開発戦略の選択の関係	13
図 4	観察される臨床開発期間および審査期間 ( $T_{obs}$ ) と臨床試験結果の依存	14
図 5	内生性が問題となる事例	15
図 6	臨床開発期間の推移	23
図 7	申請区分別の臨床開発期間	25
図 8	審査区分別の臨床開発期間	26
図 9	薬効分類別の臨床開発期間 (NME)	27
図 10	外国第 2-3 相試験データの利用	28
図 11	対面助言の回数の分布	31
図 12	対面助言の回数と実施率の推移	32
図 13	審査期間の推移	33
図 14	NME と NME 以外の審査期間	34
図 15	申請区分別の審査期間	35
図 16	審査区分別の審査期間	36
図 17	薬効分類別の審査期間	38
図 18	審査の各ステップの期間	40
図 19	日本, EU の審査期間の内訳	43
図 20	審査プロセスの標準タイムライン案	45
図 21	臨床開発期間に関係する要因	52
図 22	臨床開発期間および審査期間に関係する要因	59
図 23	企業属性を考慮した分析にて審査期間に関係する要因	64
図 24	審査期間の 4 つのステップ	70
図 25	審査の各ステップに関係する要因	73
図 26	承認後 3 年間に発生した安全性措置の回数	82
図 27	安全性措置の回数に関係する要因	85
表 1	新薬の申請区分, 審査区分等	21
表 2	新薬の薬効分類	22
表 3	臨床開発期間の推移	24
表 4	申請区分別の臨床開発期間	25
表 5	審査区分別の臨床開発期間	26
表 6	薬効分類別の臨床開発期間	27
表 7	外国臨床データの利用と臨床開発期間	30
表 8	対面助言の回数と実施率の推移	31

表 9	審査期間の推移.....	34
表 10	NME と NME 以外の審査期間.....	35
表 11	申請区分別の審査期間.....	36
表 12	審査区分別の審査期間.....	37
表 13	薬効分類別の審査期間.....	39
表 14	審査の各ステップの期間.....	40
表 15	日本, EU の審査期間の分類.....	42
表 16	日本, EU の審査期間の内訳.....	43
表 17	審査プロセスの標準タイムライン案と 2005–2009 年の実績の差.....	46
表 18	臨床開発期間の回帰分析に用いた説明変数.....	50
表 19	目的変数, 説明変数の要約統計量.....	51
表 20	臨床開発期間に関係する要因.....	53
表 21	審査期間の回帰分析に用いた説明変数.....	58
表 22	臨床開発期間および審査期間に関係する要因.....	60
表 23	安全性に関するイベント.....	62
表 24	目的変数, 説明変数の要約統計量.....	62
表 25	企業属性を考慮した分析にて審査期間に関係する要因.....	65
表 26	企業規模に関する変数.....	66
表 27	企業規模を追加した分析にて審査期間に関係する要因.....	67
表 28	適応症の希少性と医療ニーズを追加した分析にて審査期間に関係する要因.....	69
表 29	目的変数, 説明変数の要約統計量.....	72
表 30	審査の各ステップに関係する要因.....	74
表 31	回帰分析に用いた説明変数.....	83
表 32	目的変数, 説明変数の要約統計量.....	84
表 33	安全性措置の回数に関係する要因.....	86

略号一覧

略号	英語	日本語
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
CV	coefficient of variation	変動係数
EC	European Commission	欧州委員会
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IRR	incidence rate ratio	発生率比
NME	new molecular entity	新有効成分含有医薬品
PDUFA	Prescription Drug User Fee Act	米国ユーザーフィー法
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PMDEC	Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center	医薬品医療機器審査センター
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差

## 第1章 序論

### 1.1. 日本における新薬の臨床開発および承認審査の概略

日本における新医薬品（以下、新薬）の臨床開発および承認審査は、この15年ほど日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）の施行、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の設立、諸外国からの新薬開発および上市の遅れ<sup>1,2,3,4,5</sup>への対策等を受けて変遷をとげてきた。1998年にICH E5 ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」<sup>6</sup>が発行され、国内の承認申請に外国で実施した臨床試験データを利用することが増えた。2002年8月に厚生労働省が策定した「医薬品産業ビジョン」<sup>7</sup>では医薬品産業の国際競争力強化が掲げられており、施策のひとつとして承認審査の迅速化と体制強化が挙げられた。これを受けて2004年4月にPMDAが設立され、国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター（PMDEC）、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、財団法人医療機器センターに分散していた審査業務が一元化され、審査体制の整備と強化が図られた。また、2007年4月には文部科学省、厚生労働省、経済産業省合同で「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」<sup>8</sup>が発行され、同年7月に厚生労働省より発出された「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会報告書」<sup>9</sup>で審査期間の目標値が設定された。また、対面助言の強化、審査担当者の増員、審査体制の見直し等が進んだ<sup>10</sup>。

先述のとおり、1998年にICH E5 ガイドライン<sup>6</sup>が発行されると外国臨床データの利用が増加し、健康成人を対象に新薬の安全性と薬物動態を評価する第1相試験、少数の患者を対象に有効性、安全性および用法用量を評価する第2相試験、ならびに多数の患者を対象に有効性および安全性を検証する第3相試験をすべて国内で行うパターンから、外国臨床データを最大限に活用して国内では一部の臨床試験のみ実施するパターンまで日本における新薬の開発戦略が多様化した。また、2007年に「国際共同治験に関する基本的考え方について」<sup>11</sup>が発行された後は、臨床開発早期より欧米と並行して日本で国際共同治験を含む臨床試験を実施する開発戦略も増加した。

図1に国内ですべての臨床試験を実施するパターンと、外国の臨床試験データを国内の承認申請に活用するパターンの一例を示した。臨床開発期間を国内における最初の臨床試験開始から申

請まで、審査期間を申請から承認までとした。上段の国内開発のパターンでは、企業は第1相試験から第3相試験をすべて国内で実施し、規制当局にデータを申請する。第2相試験終了時、申請前等の時点で規制当局に対面助言を申し込み、試験計画、申請データパッケージ等について協議する。申請後も初回面談と照会事項を通じて、企業と規制当局で承認に向けた協議を重ねる。一方、下段の外国臨床データを活用するパターンでは、外国より遅れて臨床試験を開始し、国内外の第1相試験と第2相試験の結果を比較し、類似している場合に外国第3相試験の結果を日本人に外挿して申請する。この場合、国内で第3相試験を実施しないため、他の条件が同じであれば臨床開発期間は短くなる可能性が高い。また、企業の判断で適宜、対面助言を行う。

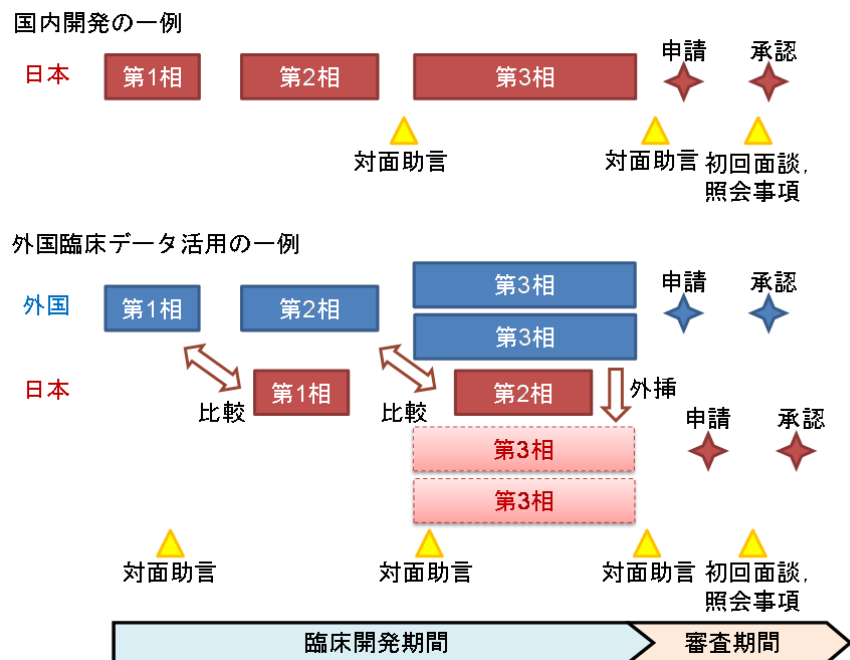


図 1 臨床開発と承認審査の一例

本研究で着目した臨床開発期間および審査期間の長さに関しては、米国では米国食品医薬品局 (FDA) が Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) の施行を受けて審査実績を定期的に公表している<sup>12</sup>。PDUFA は 1992 年に施行され、FDA が企業より申請費用を徴収し、職員の増員等、審査プロセスの迅速化を目的とした施策に充てることを可能とした<sup>13</sup>。PDUFA にはその適用期間を 5



年間に限定するサンセット条項が付されており、本法で定めた審査期間の目標値をはじめとするベンチマークの達成度に応じて適用期間が更新されることから、FDA は審査実績を公表するとともに、PDUFA の更新に合わせて審査プロセスを見直している<sup>14</sup>。米国ではこの他に Tufts Center for the Study of Drug Development<sup>15</sup>は企業にアンケート調査を定期的実施し、欧米で開発中の品目や承認品目に関する独自のデータベースを構築し、新薬の開発、承認審査および適正使用の効率向上を目的にデータを分析し、企業、規制当局および政府の政策担当者に情報を発信している<sup>16,17,18,19</sup>。

欧州連合（EU）でも欧州医薬品庁（EMA）が詳細な審査実績を毎年公表している<sup>20</sup>。加えて英国の製薬企業団体より独立した Centre for Medicines Research（CMR）International は 1990 年代より臨床試験に関するデータを収集し、分析結果をベンチマークデータとして有償で企業に提供している<sup>21</sup>。また、2002 年に CMR International より独立した Centre for Innovation in Regulatory Science<sup>22</sup>も米国、EU、カナダ、オーストラリア、スイスの承認品目の承認審査に関する情報を企業および各国・地域の規制当局より収集し、分析結果を論文等で公表している<sup>23</sup>。

国内においては、2003 年に小野らが日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所（以下、政策研）と共同で新薬の開発企業に対してアンケート調査を実施し、新薬の臨床開発および承認審査に関する体系的なデータベースを構築した<sup>24</sup>。以後、アンケート調査を継続的に実施し、分析結果を公表論文、政策研の刊行物等にて公表しており、制度改善等に向けた提言の基礎資料として日本製薬工業協会によって活用されている。2004 年より PMDA も審査に関する情報を公表しているが、総審査期間の集計結果等に限られている<sup>25</sup>。

## 1.2. 本研究の目的

先述のように、新薬の臨床開発は外国臨床データの利用、国際共同治験の普及等で多様化しており、承認審査についても制度見直し等によって審査期間が短くなっているが<sup>10,25</sup>、国内における新薬開発の成功確率や予測性は必ずしも向上していない。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探査し、臨床開発期間と審査期間の予測性に係る要因を特定すること

を目的とした。加えて 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することとした。さらに新薬のヘルスアウトカム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確認することを目的とした。分析にあたり、探索すべき課題として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を検討した。

臨床開発期間は、対象とする疾患によって異なるだけではなく、申請前に多くの臨床試験からエビデンスを収集して承認取得と上市の成功確率を向上すること、早く上市して利益を最大化すること、臨床試験の数や規模を絞って開発に必要となるリソースを抑えること等によってその長さが決まる。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照会事項等を通じて得られる追加情報に基づいて新薬の有効性と安全性を判断することと、新薬を患者へ速やかに提供することによって行政機関としての評判を維持・向上することのトレードオフが生じる。よって、臨床開発期間と審査期間の長さは既定の規制やガイドラインのみならず、上記のような点を踏まえた企業および規制当局による判断と両者の間の交渉および合意の帰結として決定されるものであり、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。

### 1.3. 本研究の理論背景、仮説および課題

本研究では、ある新薬について臨床試験が実施された期間、すなわち企業が国内における最初の臨床試験の初回治験計画届を規制当局に提出した日から承認申請書を規制当局に提出した日までを「臨床開発期間」と定義した。また、それに続く承認審査に要した時間、すなわち企業が承認申請書を規制当局に提出した日から規制当局が承認書を交付した日までを「審査期間」と定義した。

これらの期間の分析に先立って、それぞれの期間が医薬品開発および承認審査の文脈で何を意味する指標なのか、また、どのような位置づけで論じられるべき概念なのかについて十分に検討しておく必要がある。ここでの検討は次章以降で行う分析モデルの妥当性の保証、分析結果の解

積の適切性と深く関係する。

### (1) 「期間」を研究対象とする意義

新薬開発の帰結は、企業の視点からは「承認の取得に成功したか」で評価されることが多い<sup>4,17,18,19,26, 27,28,29</sup>。社会厚生 の視点では、市場で取引される新薬がもたらす経済的余剰概念からの評価が一般的である<sup>30,31,32,33,34</sup>。医療経済学においては上市された新薬がもたらす健康上の利益を質調整生存年（QALY）等の直接的な指標を用いて評価する<sup>35,36,37,38</sup>。こうした評価は、現実に生まれた新薬の価値を前提とする評価である。

こうした帰結と関係して、新薬の臨床開発および承認審査のプロセスそのものに注目した評価も従来から行われてきた。例えば費用を構成する要素として臨床開発および承認審査のプロセスを捉えるならば、それは費用の最小化または最適化を目指した研究意図となる<sup>2,4,39,40,41</sup>。あるいは審査期間を審査の質の指標と位置づけ、市販後の重大な副作用発現といった安全性イベントとの関係を探 索し、審査期間が介入可能な対象足りえるかといった議論も行われている<sup>42,43,44,45,46</sup>。

臨床開発期間および審査期間を研究対象とすることには、帰結重視とは少し異なる観点として、経済効率だけでなく、プロセスの公正性および透明性を間接的に保証することの意義を確立する意味もある。国内規制や国際ルールを当事者が遵守しているかどうかという問題も提起される。

### (2) 観察される期間は帰結を反映する指標（変数）である

観察される臨床開発期間は臨床開発中のイベント（その前後に付随する準備、整理を含む）に要した時間の総和（審査期間と重複する時間を除く）であり、審査期間は承認審査における種々のイベントに要した時間の総和に当たる。これらの観察される変数（以下、 $T_{obs}$ ）はそれぞれのプロセスにおいて生じた種々のイベントの帰結とみることができる。一般にイベントの数が多ければ多いほど、また、個々のイベントが長ければ長いほど、帰結として観察される期間（ $T_{obs}$ ）は長くなることが予想される。

現実の具体的なイベントをどのレベルで捉えるかについては、いくつかの考え方がある。臨床開発に関しては、最も一般的なイベントの捉え方は段階を踏んで実施される個々の臨床試験であり、臨床開発期間はエビデンスを構成する臨床試験の数、構成等を反映したものとなる。臨床試験の上のレベル、例えば開発の相（第1相、第2相、第3相）をひとつのイベントと捉える考え方もある。承認審査に関しては、初回面談、専門協議、医薬品部会といった審査上のマイルストーンに設定されている会議をイベントと捉える考え方が自然である。さらに臨床開発中の様々なイベントの帰結である臨床開発期間がその困難さ、あるいは試験結果の解釈の曖昧さ等との関連から、新薬開発の質の代理変数として活用できないかといった観点での興味も考えられる。

### (3) 事前に期間は期待値・目標値として設定される

事後的に (*ex post*) 観察される期間 ( $T_{obs}$ ) と、事前に (*ex ante*) に目標値あるいは何らかの意思決定における期待値として意図的に設定される期間 ( $T_{exp}$ ) の違いを明確に区別する必要がある。この違いを認識していないと、「新薬の臨床開発も承認審査も既定のガイドラインやプロセスのルールに従っているだけであり、臨床開発期間や審査期間を分析することに本質的な意味はなく、これらの期間の分析は単に事務的な逸脱の影響を観察しているにすぎない」といった観察される現象の矮小化が生じることがある。

企業は臨床開発および承認審査のいずれのプロセスに関しても、特定の新薬についてどの程度の臨床開発期間と審査期間が一般的かを予測し、予測に基づく期待値 ( $T_{exp}$ ) を利益最大化といった目的に照らして設定し、それを遵守しようとする行動をとる。同様に規制当局も各申請品目について審査期間の期待値 ( $T_{exp}$ ) を設定し、行政機関としての評判の維持・向上のためにそれを遵守しようとする可能性が高い。企業が設定した臨床開発期間と審査期間の期待値は公にされないため、直接には観察できないが、規制当局の審査期間の期待値は後述する審査期間の目標値と捉えることができる。

事前に設定される臨床開発期間および審査期間の期待値・目標値 ( $T_{exp}$ ) は、大きく次の2つの要素を織り込んで決定されと考えられる。

## ①医薬品開発・承認審査に関する規制、ガイドライン等

新薬の承認の可否を社会として判断するための材料を提供するのが臨床開発の目的であり、その判断のために実際にどの程度の材料（例えば臨床試験の結果）がエビデンスとして提出されるべきかは、規制当局が定めた規制やガイドライン等によって事前に企業に示されている。こうしたガイドライン等は疾患、開発段階、外国臨床データの利用等、開発品目の属性に対応した形で定められているとともに、期間に係る直接のルールをも含む。また、企業は自社のみならず、他社の成功および失敗例を含む類薬等の過去の開発経験や実績を参照することができる。企業はこうした事前情報に基づき、開発品目の臨床開発期間を一定の精度で事前に予測することができる。

承認審査に関してはさらに詳細で具体的な審査期間の目標値が規制当局によって設定されている。厚生労働省は2007年7月の「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会報告書」<sup>9</sup>にて2011年度以降は審査期間の中央値を通常審査品目で12ヵ月（規制当局9ヵ月、企業3ヵ月）、優先審査品目で9ヵ月（規制当局6ヵ月、企業3ヵ月）とする目標を掲げ、PMDAはそれをほぼ達成している<sup>25</sup>。また、2012年3月の「新医薬品に係る承認審査の標準的プロセスにおけるタイムライン」<sup>47</sup>にて審査の主なマイルストーンまでの期間の目安が示されている。個別の品目の審査期間はPMDAが承認審査情報として公表しており<sup>48</sup>、申請区分〔新有効成分含有医薬品（NME）、新投与経路医薬品、新効能医薬品等）や薬効分類別等の過去の実績は政策研の調査結果等で明らかになっている<sup>49,50,51</sup>。また、患者数の少ない希少疾病用医薬品、いわゆるオーファン薬等に関しては、審査を他の品目に優先して短期間で実施するといったルールもある。こうした状況の中、企業は自社の品目がどの程度の審査期間で承認に至るかを一定の範囲で予測することができる。

上述の関係は、図2の概念図に要約される。

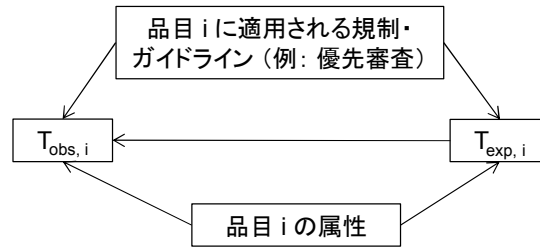


図 2 観察される期間 ( $T_{obs}$ ) と期待値・目標値 ( $T_{exp}$ ) の関係

## ②最適な開発戦略の選択

①に述べたとおり、臨床開発は承認取得に求められるエビデンスを収集するための企業活動である。臨床開発活動は数多くの規制やガイドライン、類薬の先行事例等にある程度従って実施されるが、規制やガイドラインはあらゆる状況には対応しておらず、また、医薬品はそれぞれに固有の特徴（長所、短所）があり、企業がその個性を他の品目との差別化に活用するためには先行事例の開発パスをそのまま踏襲することは必ずしも得策ではない。さらに開発の主体である企業はその規模、国籍、ビジネスモデル、重点疾患領域等において異なるため、仮に同じ品目を開発するにしても、その開発戦略は一定の範囲で当然異なるものとなる。ここでいう開発戦略とは、具体的にはどのような種類の臨床試験（臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験等）をどのような順序でいくつ実施するか、各試験をどの程度の規模でどこの国・地域で実施するか、どのようなパターン（一国におけるローカル開発、外国臨床データを外挿するブリッジング開発、国際共同開発等）に則って新薬の有効性および安全性を構築するか等を指す。

新薬の開発においては、さらに不確実性への対応が重要である。米国における近年の分析では、臨床開発を開始した品目が承認を取得する成功確率は 10%–19%であり<sup>17,26,27,29</sup>、企業は開発の失敗を開発戦略に当然織り込む。また、企業規模あるいは経営者のリスクに対する性向等に応じて、各企業が開発失敗のリスクをどの程度許容するか、言い換えれば開発失敗を避けるためにリソース（直接的な資金、人、時間）の投入をどの程度まで許容して安全側のマージンを取るかは異なる。医薬品開発におけるこうした不確実性は、典型的には期待される成功確率といった概念としてモデルで考慮されることが多い<sup>2,4</sup>。

以上の点を踏まえながら、企業は品目の属性や将来の差別化につながる特徴、企業自身の属性に照らして、最適と判断される開発戦略を選択するものと考えられる。

臨床開発期間に関する上述の関係は、図 3 に概念的に要約される。

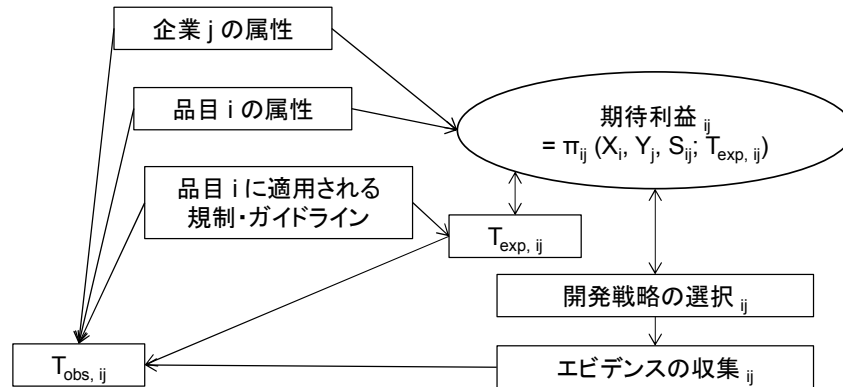


図 3 観察される臨床開発期間 ( $T_{obs}$ ) と開発戦略の選択の関係

注：S=成功確率

企業行動を考える上で一般的に採用される期待利益最大化モデルでは、企業が不確実性下で得られる期待利益（期待売上から予想費用を引いたもの）を最大化することを目的と想定して、企業の選択を予想する。医薬品開発の文脈では、検討中の新薬の予測される売上高、開発費用、開発の成功確率に基づき、その時点で最適と判断される開発戦略が選択され、それと同時に（内生的に）予測される臨床開発期間 ( $T_{exp}$ ) が決まる。この意思決定では「成功確率をどこまで高めるか（図 3 の  $S_{ij}$ ）」と「開発にどれだけリソースを投入するか（費用）」のトレードオフが常に存在し、臨床開発期間は当然ながら後者の費用とも直結する変数である。臨床開発期間を延長し、収集するエビデンスの質および量を向上させれば、成功確率は（局所的には）上がる可能性が高いが、一方で新薬の上市のタイミングの遅れは莫大な機会費用の逸失にもつながる。期待利益の最大化を目指す開発戦略の決定は、そのようなバランスの上で行われる。本研究では、2.2 項に後述するとおり、企業に対するアンケート調査で収集した原データの機密性を保持するために品目名をマスクしたことから、期待利益の指標（例えば売上高）を事後的に組み入れて解析することはできないが、期待利益は品目および企業の属性に関連すると考え、これらの変数によって間接的

に開発戦略の選択に対する期待利益の影響を調整することとした。

#### (4) 開発戦略の選択は臨床試験の結果に依存して臨床開発期間および審査期間に影響する

開発戦略の選択がその帰結として(あるいはその選択と同時に)予測される臨床開発期間( $T_{exp}$ )をある程度決めてしまうことは前項(3) ②に述べたとおりである。一方、観察される臨床開発期間( $T_{obs}$ )は因果的に戦略選択の下流にあって、大きな不確実性を伴う臨床試験の結果の影響を受ける。予測どおりの試験結果が得られた場合は、期待した臨床開発期間( $T_{exp}$ )に近い期間が現実のものとなることが予想される。一方、予測と異なる試験結果が得られた場合、予測より好ましい結果であれば臨床開発の加速、好ましくない結果であれば試験結果の再検討、臨床試験のやり直し、追加試験の実施等がそれぞれ生じ、観察される臨床開発期間( $T_{obs}$ )は当初の期待値・目標値( $T_{exp}$ )とは著しく異なるものとなろう。

審査期間においてもこの関係が成り立っている可能性がある。臨床試験の結果に基づく判断の困難さに依存して、審査の困難さが増すことは十分に予想される。

上述の関係を概念的に図 4 に示した。回帰分析においては、開発戦略に係る変数が臨床試験の結果に関する変数による調整の有無でどのように影響されるかに注目する必要がある。

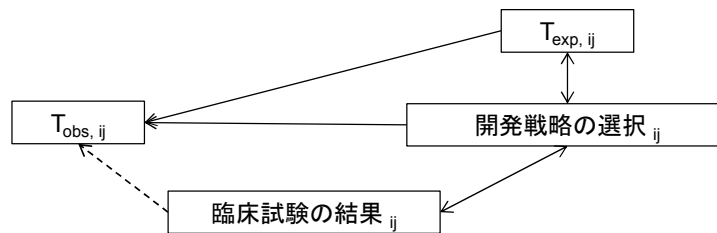


図 4 観察される臨床開発期間および審査期間 ( $T_{obs}$ ) と臨床試験結果の依存



## (5) 選択バイアスの問題

臨床開発期間および審査期間が観察されるのは、それぞれの所期の目的が達成された品目のみである。図 4 に示したとおり、これらの期間の観察の有無（脱落）が変数として観察される臨床試験の結果および他の観察可能な変数によって完全に説明されるのであれば、それらの変数を用いて選択バイアスのない因果的な推定結果を得ることができる。しかし、現実の脱落は臨床試験の結果以外の理由、例えば試験結果と直接関係のない企業全体の経営戦略等によっても発生することを考慮すると、選択バイアスの問題を統計学的手法によって解決することは困難である。

先述のとおり、米国における新薬の臨床開発開始から承認取得に至る成功確率は 10%–19% と推定されているため<sup>17,26,27,29</sup>、特に臨床開発期間については臨床開発が着手された全品目の平均（期待値）を求めることの意義は乏しく、企業にとって現実的に意味のある値はそれぞれの開発段階で条件付けられた成功確率の平均（期待値）となる<sup>39,41,52</sup>。

## (6) 期間を回帰分析する上で考慮すべき内生性の問題

ブリッジング開発や国際共同開発の進め方によっては、一定の臨床開発期間の遅れを前提としている場合があり、相互に依存している（図 5）。そのような開発戦略の選択と臨床開発期間の関係进行分析の際には、理論的には内生性を考慮した手法を用いる必要がある<sup>2</sup>。しかしながら、この相互依存関係を適切に織り込んだ分析、例えば操作変数法を用いる場合、当該開発戦略の選択のみと強い関係があり、臨床開発期間とは直接関係しないあるいは関係が弱い操作変数の選択が極めて難しい。1.4 項に記した先行研究でも内生性を厳密に考慮した手法は用いていないことから、本研究も従来どおり、内生性を調整しないモデルを用いることとした。

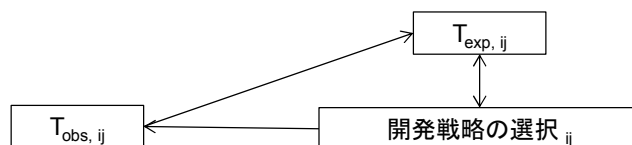


図 5 内生性が問題となる事例

## (7) 臨床開発期間と審査期間の関係

個々の新薬の観察された臨床開発期間 ( $T_{obs\_clin}$ ) と審査期間 ( $T_{obs\_rev}$ ) はそれぞれ独立して存在するわけではなく、企業の一貫した医薬品開発の意図が反映された連続した過程である。最終的に新薬が上市に至るタイミングが企業にとって最も重要なマイルストーンであるならば、臨床開発期間と審査期間にトレードオフ（どちらかが長くなると、どちらかが短くなる）の関係が生じる可能性がある。また、両者に対して影響を与えうる変数（例えば対面助言の実施）であっても、それぞれの期間への影響の方向や大きさが異なる可能性もある。

### 1.4. 先行研究

本研究の目的である臨床開発期間および審査期間と関係する要因の先行研究に関して、臨床開発期間については創薬あるいは第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<sup>4,17,18,19,26,27,28,29</sup>。一方、その長さを算出するのに必要となる企業が国内開発を開始した日や外国臨床データの活用、対面助言といった開発戦略に関する情報が公表されていないため、関係する要因を詳細に分析した報告はない。

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、日本の特徴である外国臨床データの活用等を詳細に織り込んだ分析は限られている。Olson らは FDA の審査期間短縮には職員数ではなく、PDUFA で定めた目標値達成による本法の更新と議会および製薬業界による監視が寄与しているという研究結果を報告した<sup>53,54</sup>。一方、Carpenter らは 1992 年施行の PDUFA 前後に申請された品目を分析し、FDA の職員が 100 人増えるごとに審査期間が 3.3 ヶ月短縮することを示した<sup>55</sup>。申請前に実施する対面助言と審査期間の関係に関しては、DiMasi らは FDA と申請前相談を実施した品目は実施していないものに比べて 1 回目の審査サイクルで承認される割合が高いことを記述統計で示しているのに対して<sup>16</sup>、Booz Allen Hamilton による調査結果では両者に違いは認められなかった<sup>56</sup>。EU では Regnstrom らが EMA に中央審査方式で申請された品目を対象とした研究で、欧州医薬品委員会 (CHMP) による科学的助言を遵守した品目は承認される割合が高いと報告した<sup>57</sup>。

国内に関しては、小野らが1996–2003年に承認された品目の審査期間は、対面助言を実施した品目および申請回数の多い企業が申請した品目は短く、臨床データの多い品目、合併した企業が申請した品目、滞貨の多い審査チームが審査した品目は長いという結果を報告している<sup>24</sup>。本報告では、試験デザイン、有効性の結果、外国臨床データの利用と審査期間の関係は認められていない。

審査期間と市販後のアウトカムの関係に関しても、米国を中心に複数の研究が報告されている。とりわけ審査プロセスの迅速化を目的としたPDUFAが新薬の安全性に及ぼす影響は関心が高く、長年議論になっている。FDAのFriedmanらは米国における副作用による販売中止は審査期間に関連していないという結果<sup>42</sup>を得たのに対して、Olsonは審査期間が短い品目は市販後に重大な副作用が多いことを示した<sup>43</sup>。CarpenterらはPDUFAで定めた審査期間の目標値（期限）がFDAによる新薬承認のタイミングとその質に与える影響を分析し、期限直前の2ヵ月間に承認される品目が多く、期限の3ヵ月以上前に承認した品目に比して市販後に販売中止、重大な警告、用法用量の変更の安全性措置が多いことを報告した<sup>44,45</sup>。その理由として期限遵守を優先することによって生じた諮問委員会等による審議不足と適切な添付文書作成を通じた安全性情報の伝達不足を挙げ、期限設定による審査期間短縮と審査の質低下のトレードオフについて言及した。これに対してFDAのNardinelliらは、期限直前に承認された品目とそれ以外の品目の市販後の安全性措置の数の差は統計的に有意ではないと反論している<sup>58</sup>。FrankらはPDUFA施行前と比べ、施行後に承認された品目は市販後に重大な警告の追加または販売中止が多いことを報告した<sup>46</sup>。

国内に関しては、山田らが市販後の副作用報告数および安全性措置の回数に関連する要因を分析し、両者とも審査期間との関係は見出されなかった<sup>59,60</sup>。副作用報告数は国内外の申請ラグと類薬が市販されていることと負の関係、副作用情報の収集を担うMR数と市販直後調査の実施と正の関係にあった<sup>59</sup>。一方、安全性措置の回数も申請ラグと類薬によって減少し、外国臨床データの利用によって増加した<sup>60</sup>。

## 1.5. 投稿論文

本博士論文は、以下の投稿論文に基づきまとめた。

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. Ishibashi T, Kusama M, Sugiyama Y, Ono S. Analysis of regulatory review times of new drugs in Japan: association with characteristics of new drug applications, regulatory agency, and pharmaceutical companies. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37:657-63.

## 第2章 新薬の臨床開発および承認審査の特徴

### 2.1. 研究対象

東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座および政策研で構築している日本で承認された新薬のデータベースの中から、2000–2009年の10年間に承認された580品目を本研究の対象とした。新薬はPMDAが承認審査情報<sup>48</sup>を公表している新有効成分含有医薬品（NME）、新医療用配合剤、新投与経路医薬品、新効能医薬品、新剤型医薬品、新用量医薬品、バイオ後続品等と定義した。また、新薬は審査報告書ごとに1品目と数え、併用薬物療法等にて複数成分が承認されたものは1品目として扱った。

本データベースは、2000–2004年は薬事・食品衛生審議会医薬品部会で審議された品目、すなわち新規性が高いNME、新医療用配合剤、新投与経路医薬品等で、承認後一定期間、日常診療下で医薬品の有用性を確認する再審査を実施する品目を対象とした。一方、2005年以降は医薬品部会で審議された品目に加えて、医薬品部会で報告された品目、すなわち審議品目ほど新規性が高くない新用量医薬品等で再審査を実施しない品目のデータも収集した。よって、本データベースは2000–2004年に医薬品部会で報告された品目および一部の抗がん剤併用療法の合計97品目のデータを含んでおらず、2000–2009年に日本で承認された677品目のうち、580品目（86%）をカバーした。

### 2.2. データ収集

2003年より東京大学および政策研と共同で企業に対して新薬に関するアンケート調査を毎年実施している。2008年1–12月に承認された78品目に関しては、2009年2–3月に企業に対してアンケート調査を実施し、77品目（99%）について回答を得た。同様に2009年1–12月に承認された94品目は、2010年1月に調査を実施して92品目（98%）について回答を得た。本研究の対象とした2000–2009年の承認品目に対するアンケートの回収率は96%であった。

調査票を用いて企業と品目の属性、開発戦略と審査ルール・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収集し

た。複数の企業が申請に関わった共同開発品は、創薬した企業に回答を依頼し、共同開発企業より当該企業が回答することの承諾を得た。企業に属さない政策研の研究者が企業名および品目名をマスクすることによって収集した原データの機密性を保持した。アンケート回収後は回答の誤記と記載漏れ、調査項目間または公表データとの整合性を確認し、不整合がある場合は回答者に再確認することにより、データの質を確保した。また、審査報告書、薬務公報、安全性情報等の公表情報を用いて、回答が得られなかった品目のデータ補完と後述する説明変数の追加を行った。

### **2.3. 新薬の特性**

2000–2009年に日本で承認された新薬580品目の申請区分、審査区分等を表1、薬効分類を表2に示した。複数の申請区分に該当する品目は上位の区分に含めた。審査区分は通常審査品目および迅速処理品目を「通常審査品目」、希少疾病用医薬品（HIVを除く）、HIV感染症治療薬、希少疾病以外の優先審査品目、抗がん剤併用療法を「優先審査品目」として集計した。薬効分類は薬務公報等で用いられている21分類で示した。

表 1 新薬の申請区分、審査区分等

品目特性		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	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	25	255
	(%)	(60)	(56)	(56)	(52)	(57)	(45)	(32)	(42)	(44)	(27)	(44)
	新医療用配合剤	1	0	0	0	2	1	1	3	5	5	18
	新投与経路医薬品	4	6	3	1	5	3	8	4	4	7	45
	新効能医薬品	21	9	10	8	5	19	26	28	26	40	192
	新剤型医薬品	0	2	5	0	0	2	7	4	2	2	24
	新用量医薬品	1	0	1	5	0	1	4	8	6	12	38
	バイオ後続品	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
その他の医薬品	0	0	0	0	0	0	3	1	1	2	7	
審査 区分	通常審査品目	51	25	29	24	17	23	42	52	40	71	374
	迅速処理品目	0	2	1	1	0	4	5	3	3	10	29
	希少疾病用医薬品(除HIV)	9	7	8	2	3	7	10	13	16	6	81
	HIV感染症治療薬	2	1	0	1	3	2	1	2	3	1	16
	希少疾病以外の優先審査品目	5	4	5	1	4	11	14	13	16	6	79
	抗がん剤併用療法	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	優先審査品目	16	12	13	4	11	20	25	28	35	13	177
	(%)	(24)	(31)	(30)	(14)	(39)	(43)	(35)	(34)	(45)	(14)	(31)
適応外使用	-	-	-	-	1	6	10	4	5	8	34	
PMDA設立後(2004年4月以降)申請	0	0	0	0	4	12	42	70	76	94	298	
(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(14)	(26)	(58)	(84)	(97)	(100)	(51)	
バイオ医薬品	8	8	2	3	2	9	10	13	12	24	91	
(%)	(12)	(21)	(5)	(10)	(7)	(19)	(14)	(16)	(15)	(26)	(16)	
オリジン	自社品	51	26	30	21	19	29	59	61	49	72	417
	(%)	(76)	(67)	(70)	(72)	(68)	(62)	(82)	(73)	(63)	(77)	(72)
	導入品	14	10	11	7	7	17	12	21	29	22	150
不明	2	3	2	1	2	1	1	1	0	0	13	
企業 国籍	外資系	26	22	18	18	16	20	41	46	40	54	301
(%)	(39)	(56)	(42)	(62)	(57)	(43)	(57)	(55)	(51)	(57)	(52)	
合計		67	39	43	29	28	47	72	83	78	94	580

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；通常審査品目、迅速処理品目を「通常審査品目」、希少疾病用医薬品(除HIV)、HIV感染症治療薬、希少疾病以外の優先審査品目、抗がん剤併用療法を「優先審査品目」とした。

研究対象とした新薬 580 品目のうち NME は 255 品目 (44%)、優先審査に指定された品目は 177 品目 (31%)、2004 年 4 月に設立された PMDA に申請されたものは 298 品目 (51%) であった。バイオ医薬品は 91 品目 (16%)、自社開発品は 417 品目 (72%) であり、外資系企業による申請は 301 品目 (52%) であった。薬効分類別では代謝性医薬品 (91 品目, 16%)、抗悪性腫瘍薬 (67 品目, 12%)、化学療法剤 (55 品目, 9%) の順に多かった。

表 2 新薬の薬効分類

薬効分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	合計
中枢神経系用薬	8	1	0	2	1	1	5	5	3	7	33
(%)	(12)	(3)	(0)	(7)	(4)	(2)	(7)	(6)	(4)	(7)	(6)
解熱鎮痛消炎薬	2	0	1	0	0	2	0	2	0	1	8
(%)	(3)	(0)	(2)	(0)	(0)	(4)	(0)	(2)	(0)	(1)	(1)
末梢神経系用薬	2	2	0	0	0	1	0	2	2	2	11
(%)	(3)	(5)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(2)	(3)	(2)	(2)
眼科・耳鼻科用薬	6	1	1	2	1	1	3	2	4	5	26
(%)	(9)	(3)	(2)	(7)	(4)	(2)	(4)	(2)	(5)	(5)	(4)
抗アレルギー用薬	6	2	1	0	0	1	1	2	1	1	15
(%)	(9)	(5)	(2)	(0)	(0)	(2)	(1)	(2)	(1)	(1)	(3)
循環器官用薬	5	2	7	6	1	3	4	6	9	7	50
(%)	(7)	(5)	(16)	(21)	(4)	(6)	(6)	(7)	(12)	(7)	(9)
呼吸器官用薬	0	2	1	0	1	1	1	4	0	5	15
(%)	(0)	(5)	(2)	(0)	(4)	(2)	(1)	(5)	(0)	(5)	(3)
消化器官用薬	3	1	2	0	1	1	0	4	3	3	18
(%)	(4)	(3)	(5)	(0)	(4)	(2)	(0)	(5)	(4)	(3)	(3)
消化性潰瘍用薬	3	1	2	1	0	0	2	0	0	0	9
(%)	(4)	(3)	(5)	(3)	(0)	(0)	(3)	(0)	(0)	(0)	(2)
ホルモン剤	1	2	3	2	2	4	6	6	7	11	44
(%)	(1)	(5)	(7)	(7)	(7)	(9)	(8)	(7)	(9)	(12)	(8)
泌尿生殖器官用薬	0	0	0	0	2	0	4	4	0	2	12
(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(7)	(0)	(6)	(5)	(0)	(2)	(2)
外皮用薬	2	2	2	1	0	1	2	0	2	1	13
(%)	(3)	(5)	(5)	(3)	(0)	(2)	(3)	(0)	(3)	(1)	(2)
代謝性医薬品	8	7	3	5	5	7	11	14	18	13	91
(%)	(12)	(18)	(7)	(17)	(18)	(15)	(15)	(17)	(23)	(14)	(16)
抗悪性腫瘍薬	4	5	4	4	3	7	7	9	9	15	67
(%)	(6)	(13)	(9)	(14)	(11)	(15)	(10)	(11)	(12)	(16)	(12)
放射性医薬品	0	0	0	0	1	1	0	1	0	3	6
(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(4)	(2)	(0)	(1)	(0)	(3)	(1)
抗生物質	2	3	3	2	2	3	3	3	4	4	29
(%)	(3)	(8)	(7)	(7)	(7)	(6)	(4)	(4)	(5)	(4)	(5)
化学療法剤	6	3	5	2	5	6	11	6	6	5	55
(%)	(9)	(8)	(12)	(7)	(18)	(13)	(15)	(7)	(8)	(5)	(9)
生物学的製剤	6	2	2	1	0	3	7	4	6	5	36
(%)	(9)	(5)	(5)	(3)	(0)	(6)	(10)	(5)	(8)	(5)	(6)
駆虫薬	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	3
(%)	(0)	(3)	(2)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)
X線造影剤・診断薬	2	1	3	0	1	1	2	2	1	3	16
(%)	(3)	(3)	(7)	(0)	(4)	(2)	(3)	(2)	(1)	(3)	(3)
その他	1	1	2	1	0	2	2	2	3	1	15
(%)	(1)	(3)	(5)	(3)	(0)	(4)	(3)	(2)	(4)	(1)	(3)
不明	0	0	0	0	2	1	0	5	0	0	8
(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(7)	(2)	(0)	(6)	(0)	(0)	(1)
合計	67	39	43	29	28	47	72	83	78	94	580

## 2.4. 分析対象における臨床開発の特徴

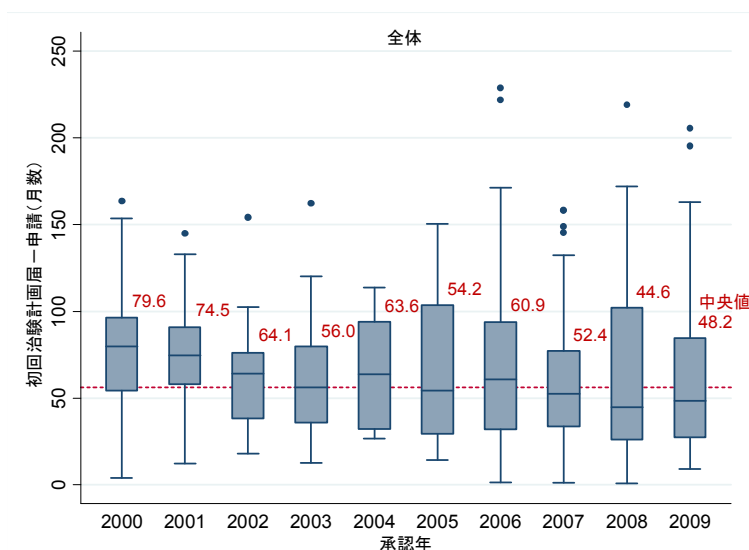
### 2.4.1. 臨床開発期間の経年変化

2000-2009年に承認された580品目のうち、国内で実施した臨床試験に関するデータが得られた420品目(72%)を対象に、臨床開発期間を集計した。残り160品目のうち、43品目は国内試験を実施しておらず、117品目はデータが一部欠測していたため、集計から除外した。臨床開発



期間は「初回治験計画届提出日－申請日」の月数を集計した。

臨床開発期間の承認年別の推移を図 6 と表 3 に示した。2000－2009 年の 10 年間における新薬全体の臨床開発期間の中央値±標準偏差 (SD) は 56.1±42.8 ヶ月 (約 4.7 年) であり、NME で 71.6±39.6 ヶ月 (約 6.0 年)、NME 以外の品目で 39.5±43.6 ヶ月 (約 3.3 年) であった。全般的に臨床開発期間は短縮傾向にあり、その変動係数 (CV) からばらつきが大きくなっていることが示された。これは第 1 相試験から第 3 相試験をすべて国内で行う開発から、外国臨床データを活用して国内では一部の臨床試験のみ実施するパターンまで企業の開発戦略が多様化したことに起因していると推察される。



注：グラフの点線は全体の中央値 56.1 ヶ月。

図 6 臨床開発期間の推移

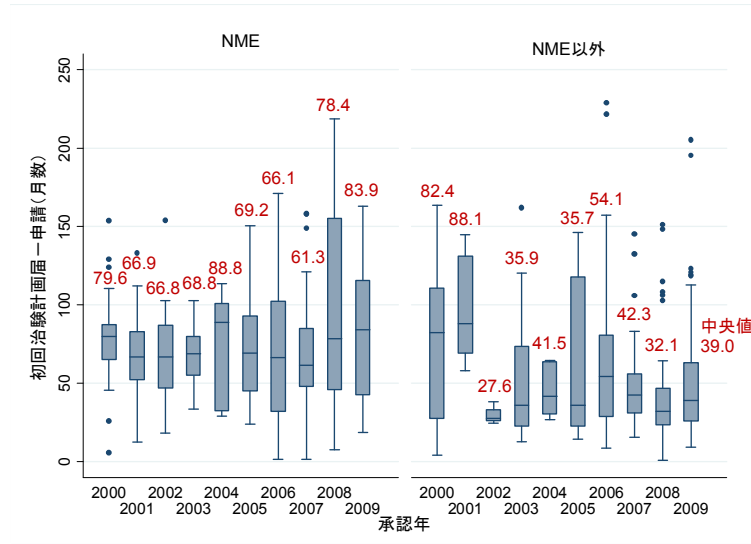


図 6 臨床開発期間の推移（続き）

表 3 臨床開発期間の推移

承認年	全体					NME					NME以外				
	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV
2000	43	79.6	77.9	34.6	0.4	33	79.6	78.3	29.2	0.4	10	82.4	76.7	50.6	0.7
2001	24	74.5	77.3	32.0	0.4	17	66.9	69.7	29.8	0.4	7	88.1	95.9	31.5	0.3
2002	26	64.1	62.3	30.9	0.5	22	66.8	68.2	29.9	0.4	4	27.6	29.5	6.0	0.2
2003	24	56.0	62.2	34.9	0.6	14	68.8	67.7	18.8	0.3	10	35.9	54.4	49.9	0.9
2004	17	63.6	64.3	30.8	0.5	11	88.8	74.9	32.1	0.4	6	41.5	44.7	16.1	0.4
2005	34	54.2	65.8	42.7	0.6	16	69.2	71.6	36.0	0.5	18	35.7	60.7	48.3	0.8
2006	51	60.9	70.6	53.9	0.8	19	66.1	75.0	50.0	0.7	32	54.1	68.0	56.6	0.8
2007	63	52.4	59.0	36.2	0.6	28	61.3	70.5	40.5	0.6	35	42.3	49.7	29.9	0.6
2008	60	44.6	66.6	52.7	0.8	27	78.4	91.4	57.1	0.6	33	32.1	46.4	39.1	0.8
2009	78	48.2	61.8	45.5	0.7	24	83.9	83.3	45.8	0.5	54	39.0	52.2	42.4	0.8
合計	420	56.1	66.1	42.8	0.6	211	71.6	76.1	39.6	0.5	209	39.5	56.1	43.6	0.8

#### 2.4.2. 申請区分、審査区分、薬効分類別の臨床開発期間

申請区分別の臨床開発期間を図 7 と表 4 に示した。NME の中央値が 71.6 カ月であったのに対して、NME 以外の品目は中央値が大きい順に新投与経路 53.0 カ月，新効能 42.3 カ月，新剤型 38.6 カ月，新医療用配合剤 35.5 カ月，新用量 25.3 カ月，その他 14.3 カ月であった。審査区分別にみると、NME では希少疾病用医薬品（HIV を除く）（48.0 カ月）および希少疾病以外の優先審査品目（51.2 カ月）の中央値は、通常審査品目（79.4 カ月）および迅速処理品目（76.7 カ月）に比べて小さく、審査区分間の差も大きかった（図 8，表 5）。一方、NME 以外の品目では、迅速処理

品目 (26.0 ヲ月), 希少疾病用医薬品 (HIV を除く) (34.3 ヲ月), 希少疾病以外の優先審査品目 (35.1 ヲ月), 通常審査品目 (41.7 ヲ月) の順に中央値が小さく, その差は小さかった。

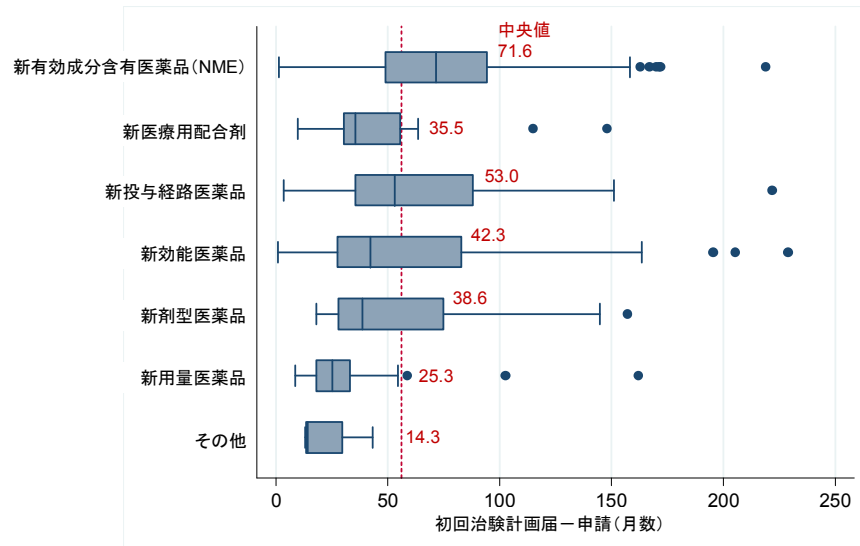


図 7 申請区分別の臨床開発期間

注：点線は全体の中央値 56.1 ヲ月。

表 4 申請区分別の臨床開発期間

申請区分	N	中央値	平均値	SD
新有効成分含有医薬品(NME)	211	71.6	76.1	39.6
新医療用配合剤	15	35.5	48.4	37.4
新投与経路医薬品	25	53.0	67.0	49.5
新効能医薬品	119	42.3	60.7	44.8
新剤型医薬品	20	38.6	56.3	40.2
新用量医薬品	25	25.3	34.7	33.0
バイオ後続品	0	-	-	-
その他	5	14.3	22.8	13.5
合計	420	56.1	66.1	42.8

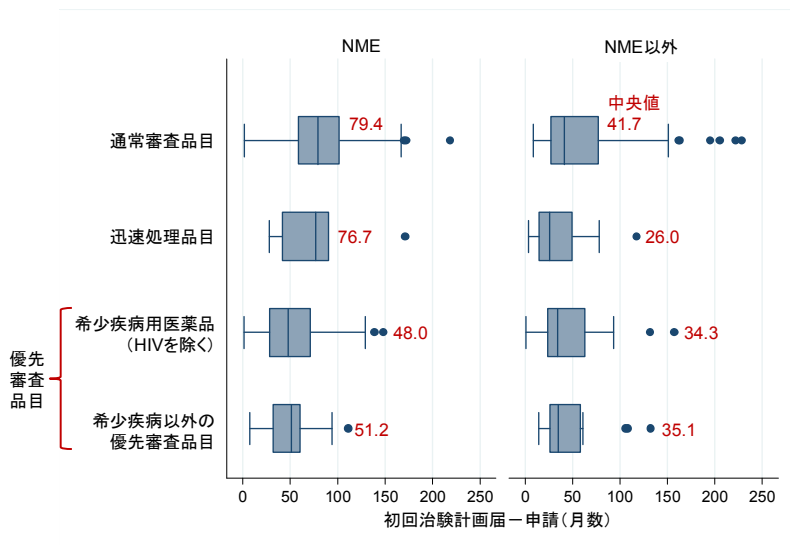


図 8 審査区分別の臨床開発期間

表 5 審査区分別の臨床開発期間

審査区分	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
通常審査品目	304	65.7	71.7	44.0	146	79.4	84.9	38.3	158	41.7	59.4	45.4
迅速処理品目	17	39.2	52.8	44.4	6	76.7	80.8	50.6	11	26.0	37.6	33.9
希少疾病用医薬品 (除HIV)	56	44.9	53.9	38.4	34	48.0	57.5	37.8	22	34.3	48.1	39.5
希少疾病以外の優先審査品目	43	46.5	48.5	28.4	25	51.2	48.8	24.0	18	35.1	48.1	34.4
合計	420	56.1	66.1	42.8	211	71.6	76.1	39.6	209	39.5	56.1	43.6

NMEを対象に、薬効分類別の臨床開発期間を算出した。図9には5品目以上ある薬効分類を表示し、5品目未満および不明のものは「その他」にまとめた。表6にはすべての薬効分類の結果を示した。NMEが5品目以上ある薬効分類では、中枢神経系用薬(87.1ヵ月)、循環器官用薬(84.0ヵ月)、抗生物質(82.4ヵ月)の中央値が大きかった。中央値が小さかったのは、抗悪性腫瘍薬(48.2ヵ月)、眼科・耳鼻科用薬(50.7ヵ月)、生物学的製剤(ワクチン、血液製剤等を含む：57.6ヵ月)であり、最も期間の長い中枢神経系用薬の臨床開発期間は、最も期間の短い抗悪性腫瘍薬の約1.8倍であった。NME以外で5品目以上ある薬効分類では、末梢神経用薬(72.0ヵ月)、外皮用薬(69.2ヵ月)、生物学的製剤(60.9ヵ月)の順に中央値が大きかった。

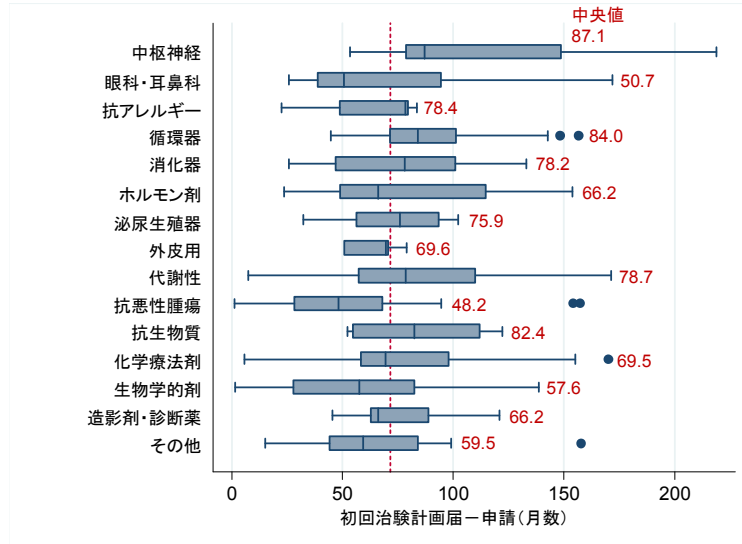


図 9 薬効分類別の臨床開発期間 (NME)

注：NME が 5 品目以上ある薬効分類を表示し、5 品目未満および不明のものは「その他」にまとめた；点線は NME の中央値 71.6 ヶ月。

表 6 薬効分類別の臨床開発期間

薬効分類	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
中枢神経系用薬	31	84.6	95.9	46.6	21	87.1	106.6	42.6	10	57.6	73.4	48.7
解熱鎮痛消炎薬	3	87.5	84.4	16.7	2	93.4	93.4	8.3	1	66.3	66.3	-
末梢神経系用薬	7	73.6	76.3	44.2	2	118.1	118.1	56.2	5	72.0	59.6	30.3
眼科・耳鼻科用薬	21	46.9	63.5	38.3	15	50.7	68.5	39.3	6	38.4	50.9	35.6
抗アレルギー用薬	12	66.4	65.2	33.1	5	78.4	62.6	26.4	7	54.5	67.0	39.1
循環器官用薬	39	76.1	72.2	40.2	21	84.0	88.3	30.6	18	32.9	53.4	42.6
呼吸器官用薬	12	44.2	53.1	41.9	3	58.6	65.3	16.6	9	32.6	49.1	47.7
消化器官用薬	16	48.6	55.7	32.6	5	78.2	77.0	42.5	11	40.7	46.1	23.3
消化性潰瘍用薬	4	191.9	170.0	74.7	1	67.4	67.4	-	3	221.7	204.2	36.7
ホルモン剤	32	62.6	72.4	46.3	12	66.2	81.1	42.4	20	45.3	67.1	48.8
泌尿生殖器官用薬	11	56.4	53.5	32.1	6	75.9	72.7	27.5	5	20.3	30.3	20.0
外用薬	10	69.4	64.2	21.9	5	69.6	64.2	12.8	5	69.2	64.1	30.2
代謝性医薬品	61	51.1	65.6	46.0	26	78.7	83.9	44.6	35	33.6	51.9	42.7
抗悪性腫瘍薬	52	44.2	54.5	36.3	26	48.2	54.8	37.5	26	41.7	54.1	35.8
放射性医薬品	4	36.6	35.1	11.2	3	44.2	39.4	8.9	1	22.3	22.3	-
抗生物質	17	63.0	72.0	47.5	9	82.4	83.2	29.0	8	32.7	59.5	62.0
化学療法剤	32	57.2	62.0	44.7	16	69.5	81.9	44.5	16	33.3	42.2	36.1
生物学的製剤	27	59.5	62.9	39.4	18	57.6	60.2	39.3	9	60.9	68.2	41.3
駆虫薬	1	36.7	36.7	-	1	36.7	36.7	-	0	-	-	-
X線造影剤・診断薬	9	62.8	64.5	29.2	5	66.2	76.9	29.1	4	45.3	49.1	23.9
その他	13	37.2	42.8	22.9	5	59.5	65.0	19.4	8	24.5	29.0	10.6
不明	6	42.4	47.3	28.1	4	46.3	50.5	34.5	2	40.9	40.9	16.3
合計	420	56.1	66.1	42.8	211	71.6	76.1	39.6	209	39.5	56.1	43.6

### 2.4.3. 外国臨床データの利用

2.4.1 項で述べたとおり、2000–2009 年における新薬の臨床開発期間はばらつきが大きく、外国臨床データの利用がその一因のひとつと考えられる。そこで、外国臨床データの国内承認申請への利用状況を図 10 に示した。外国臨床データを日本以外の国で実施した第 2–3 相試験成績と定義し、有効性および安全性の根拠として承認申請書に添付したものを「評価資料」、承認審査の参考資料として提出したものを「参考資料」に分類した。

外国臨床データの受け入れに関する ICH E5 ガイドライン<sup>6</sup> 発行の 2 年後にあたる 2000 年は、外国臨床データを評価資料として提出した品目の割合が NME、NME 以外ともに 10%–15% 程度であったが、2007 年以降は NME の半数以上が評価資料として提出していた。また、参考資料を含めると 2006 年以降は NME のおよそ 80% 以上、NME 以外の品目の 60% 以上が外国臨床データを利用していた。

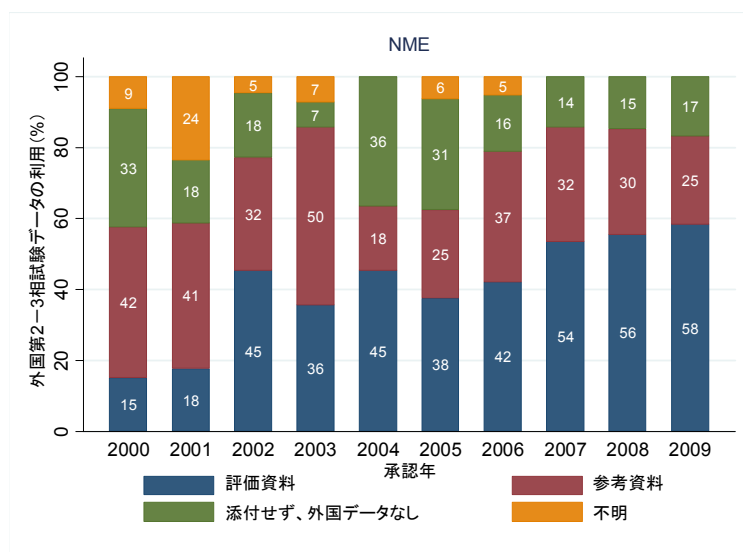


図 10 外国第 2–3 相試験データの利用

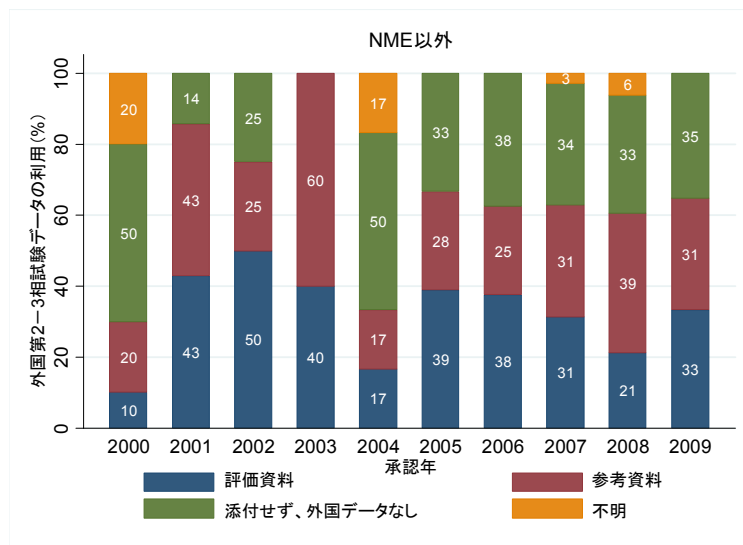


図 10 外国第 2-3 相試験データの利用 (続き)

外国臨床データの利用と臨床開発期間の関係を表 7 に示した。外国臨床データを評価資料として添付した品目と添付しなかった品目を単純比較すると、NME では臨床開発期間の中央値はそれぞれ 57.0 カ月と 78.4 カ月、平均値は 63.7 カ月と 85.8 カ月であり、添付した品目で有意に短かった (t 検定,  $p < 0.01$ )。NME 以外の品目でも外国臨床データを添付した品目は添付しなかった品目に比べて中央値 (35.3 カ月, 42.2 カ月)、平均値 (47.5 カ月, 60.1 カ月) とともに短く、平均値の差も有意であった (t 検定,  $p < 0.05$ )。これは国内の臨床試験に先行あるいは並行して外国で実施した臨床試験データを日本人に外挿することにより、評価資料として提出する国内試験数が減り、臨床開発期間が短くなる可能性があるためと考えられる。一方、外国第 2-3 相試験成績を参考資料として添付した品目と添付しなかった品目の比較では、臨床開発期間の中央値および平均値に有意な差はなく、これは参考資料では国内試験数を減らすことができないためと考えられる。

表 7 外国臨床データの利用と臨床開発期間

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	251	63.6	71.8	45.7	114	78.4	85.8	40.0	137	42.2	60.1	46.9
あり	152	47.1	56.7	36.3	86	57.0	63.7	36.1	66	35.3	47.5	34.8
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	420	56.1	66.1	42.8	211	71.6	76.1	39.6	209	39.5	56.1	43.6

注：外国第2-3相試験成績を評価資料とした場合を「あり」とした。

#### 2.4.4. 対面助言の利用

臨床開発期間と関係する可能性のある要因として対面助言の利用もある。企業は計画している臨床試験の科学性、承認申請の要件等について PMDA より助言を得るために対面助言を申し込むことを選択することができ、その内容は文書化され、承認申請書に添付される。開発戦略が多様化している中、試験計画、申請データパッケージ等について企業と PMDA で対面助言を通じて協議しながら臨床開発を進める。臨床開発時に企業が利用した対面助言の回数の分布を図 11、対面助言の平均回数（棒グラフ）と各相談区分の実施率（折れ線グラフ）の推移を表 8 と図 12 にそれぞれ示した。

NME と NME 以外の品目で対面助言の回数の分布に大きな違いはなく、20%–25%の品目で対面助言を1回も実施しなかった反面、50%以上で2回以上実施しており（図 11）、平均回数も NME で 1.9 回、NME 以外の品目で 1.8 回であった（表 8）。承認年別にみると、NME では 2004 年の 3.6 回をピークに対面助言の平均回数は減少しており、2009 年に承認された品目では 2.4 回であった（表 8、図 12）。各相談区分の実施率は承認年によって増減はあるが、2009 年に承認された NME では第 1 相試験開始前相談が 25%、第 2 相試験終了後相談が 38%であった。一方、申請前相談は 46%であり、前年の 63%から減少していた。NME 以外の品目では、2005 年から医薬品部会報告品目を対象に加えた影響で第 1 相試験開始前相談の実施率が低下した可能性はあるものの、対面助言の回数は 2004 年の 2.2 回からほぼ横ばいであり、NME に比べて回数および実施率の変動は小さかった。



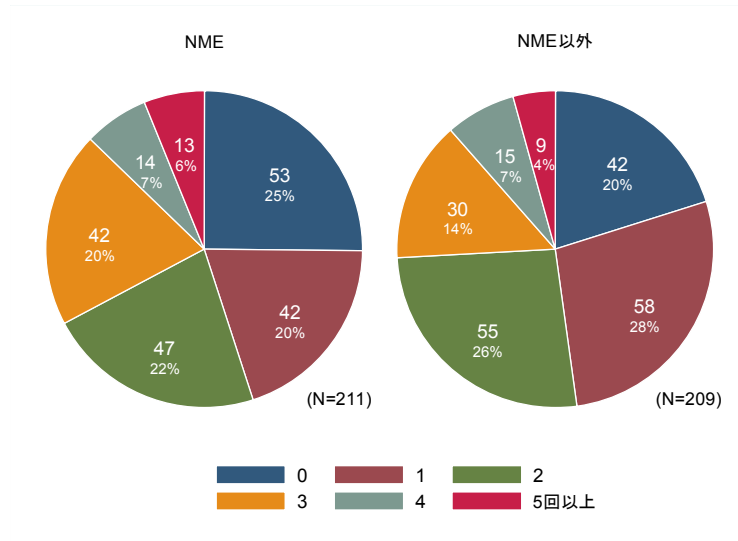


図 11 対面助言の回数の分布

表 8 対面助言の回数と実施率の推移

承認年	N	回数		各相談区分の実施率							
				第1相開始前		第2相終了後		申請前		その他	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
<b>NME</b>											
2000	33	0.3	0.7	0	0	0.06	0.24	0.09	0.29	0.18	0.39
2001	17	1.1	0.8	0.06	0.24	0.06	0.24	0.71	0.47	0.24	0.44
2002	22	1.1	1.2	0.09	0.29	0.23	0.43	0.55	0.51	0.23	0.43
2003	14	1.9	1.0	0	0	0.43	0.51	0.71	0.47	0.71	0.47
2004	11	3.6	2.3	0.27	0.47	0.55	0.52	0.91	0.30	0.64	0.50
2005	16	3.3	3.2	0.13	0.34	0.44	0.51	0.75	0.45	0.69	0.48
2006	19	2.1	1.2	0.21	0.42	0.47	0.51	0.53	0.51	0.53	0.51
2007	28	2.5	1.7	0.36	0.49	0.46	0.51	0.54	0.51	0.57	0.50
2008	27	2.4	1.4	0.22	0.42	0.33	0.48	0.63	0.49	0.70	0.47
2009	24	2.4	1.4	0.25	0.44	0.38	0.49	0.46	0.51	0.58	0.50
合計	211	1.9	1.8	0.16	0.37	0.32	0.47	0.53	0.50	0.48	0.50
<b>NME以外</b>											
2000	10	0.2	0.6	0	0	0.10	0.32	0	0	0.10	0.32
2001	7	0.9	1.1	0	0	0	0	0.43	0.53	0.43	0.53
2002	4	1.5	1.3	0.50	0.58	0.25	0.50	0.50	0.58	0.25	0.50
2003	10	1.1	0.9	0.30	0.48	0.20	0.42	0.20	0.42	0.40	0.52
2004	6	2.2	1.7	0.50	0.55	0.50	0.55	0.50	0.55	0.33	0.52
2005	18	2.1	1.6	0.06	0.24	0.33	0.49	0.44	0.51	0.61	0.50
2006	32	1.9	1.5	0.09	0.30	0.53	0.51	0.47	0.51	0.47	0.51
2007	35	1.9	1.4	0.17	0.38	0.51	0.51	0.37	0.49	0.43	0.50
2008	33	1.6	1.3	0.03	0.17	0.55	0.51	0.33	0.48	0.48	0.51
2009	54	2.0	1.4	0.20	0.41	0.44	0.50	0.44	0.50	0.52	0.50
合計	209	1.8	1.4	0.14	0.35	0.43	0.50	0.39	0.49	0.46	0.50

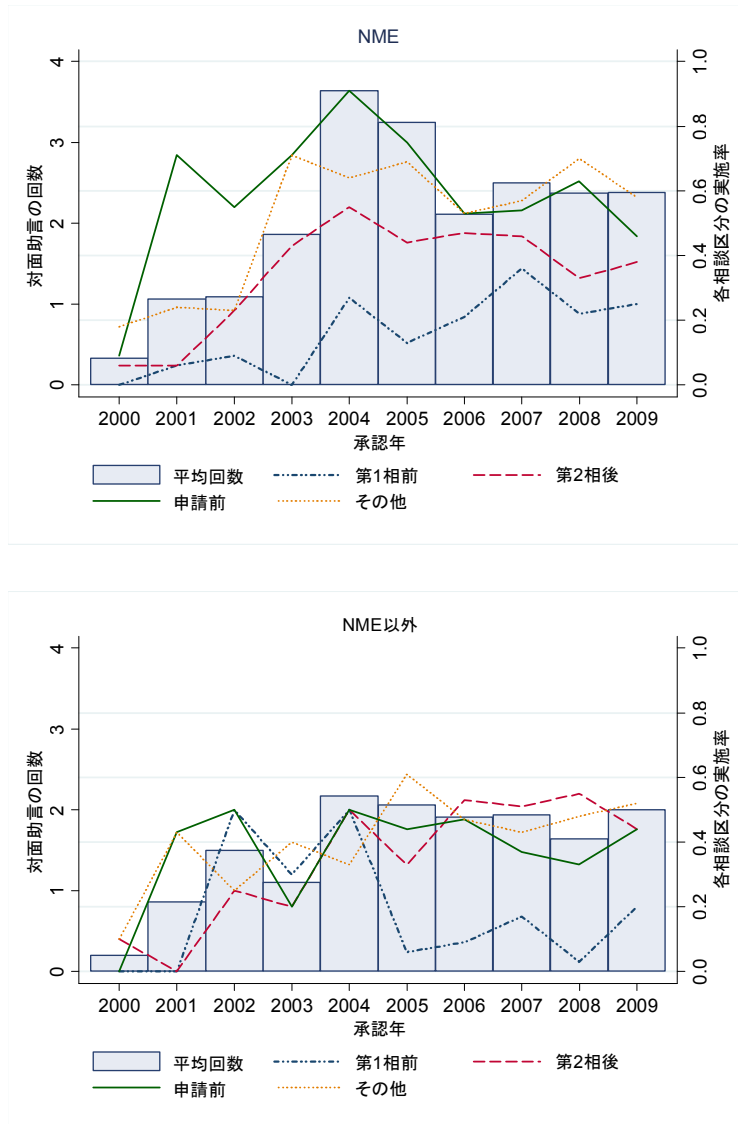


図 12 対面助言の回数と実施率の推移

注：棒グラフは対面助言の平均回数（左目盛），折れ線グラフは各相談区分の実施率（右目盛）を示している；「その他の相談」には，前期第2相試験開始前相談，後期第2相試験開始前相談，手続相談，生物学的同源性試験等相談，品質相談，安全性相談，追加相談を含めた。

## 2.5. 分析対象における承認審査の特徴

### 2.5.1. 審査期間の経年変化

次に2000—2009年に承認された580品目の審査期間の推移を承認年別に集計した(図 13, 表 9)。審査期間は「申請日—承認日」の月数を集計した。

2000-2009年の10年間における新薬全体の審査期間の中央値±SDは20.2±17.4ヵ月（約1.7年）であり、審査区分別では通常審査品目が22.5±18.4ヵ月（約1.9年）、優先審査品目が15.2±11.4ヵ月（約1.3年）であった。2004年4月のPMDA設立時に審査が一時的に滞ったため、全体の審査期間の中央値が2004年の18.3ヵ月から2005年に24.0ヵ月と一旦長くなったが、その後は短縮傾向が認められた。また、特に通常審査品目で変動係数も減少しており、審査期間のばらつきが小さくなっていることが示された。

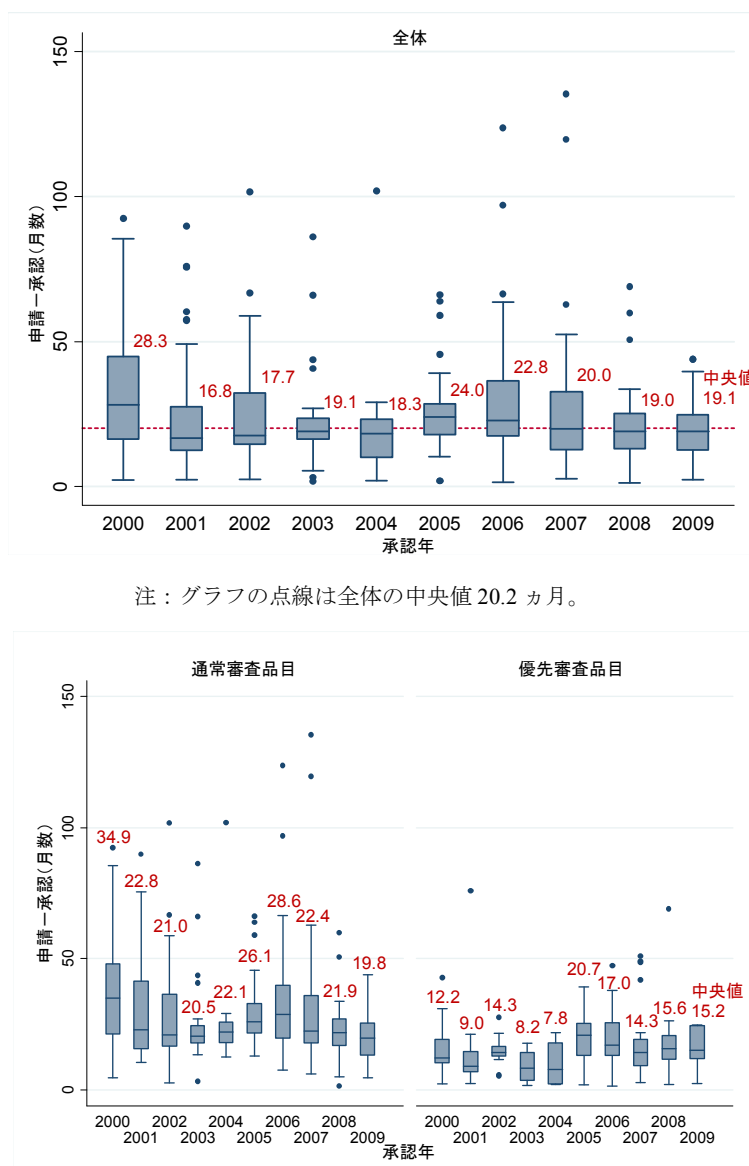


図 13 審査期間の推移

表 9 審査期間の推移

承認年	全体					通常審査品目					優先審査品目				
	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV	N	中央値	平均値	SD	CV
2000	67	28.3	31.9	20.1	0.6	51	34.9	36.9	19.7	0.5	16	12.2	15.8	10.8	0.7
2001	39	16.8	26.1	21.4	0.8	27	22.8	30.7	20.9	0.7	12	9.0	15.7	19.6	1.3
2002	43	17.7	25.2	19.0	0.8	30	21.0	29.8	20.9	0.7	13	14.3	14.6	5.9	0.4
2003	29	19.1	23.2	17.3	0.7	25	20.5	25.4	17.4	0.7	4	8.2	9.0	7.0	0.8
2004	28	18.3	19.4	18.2	0.9	17	22.1	25.8	20.3	0.8	11	7.8	9.4	7.8	0.8
2005	47	24.0	25.4	13.1	0.5	27	26.1	29.7	13.9	0.5	20	20.7	19.7	9.5	0.5
2006	72	22.8	29.1	20.1	0.7	47	28.6	34.2	21.9	0.6	25	17.0	19.6	11.4	0.6
2007	83	20.0	25.1	20.7	0.8	55	22.4	28.9	22.7	0.8	28	14.3	17.7	13.5	0.8
2008	78	19.0	20.0	11.0	0.5	43	21.9	22.4	10.4	0.5	35	15.6	17.0	11.1	0.7
2009	94	19.1	19.6	8.6	0.4	81	19.8	20.1	8.8	0.4	13	15.2	16.2	7.0	0.4
合計	580	20.2	24.5	17.4	0.7	403	22.5	28.0	18.4	0.7	177	15.2	16.7	11.4	0.7

2.5.2. 申請区分, 審査区分, 薬効分類別の審査期間

図 14 と表 10 の申請区分別の審査期間をみると、NME の中央値は 22.0 ヶ月、NME 以外の品目は 19.1 ヶ月であった。申請区分ごとの審査期間を細かくみると、NME 22.0 ヶ月であったのに対して、NME 以外の品目では新投与経路 23.8 ヶ月、新剤型 22.8 ヶ月、新医療用配合剤 19.4 ヶ月、新効能 18.8 ヶ月、新用量 17.9 ヶ月、バイオ後続品 17.9 ヶ月、その他 12.1 ヶ月の順に中央値が大きかった (図 15, 表 11)。

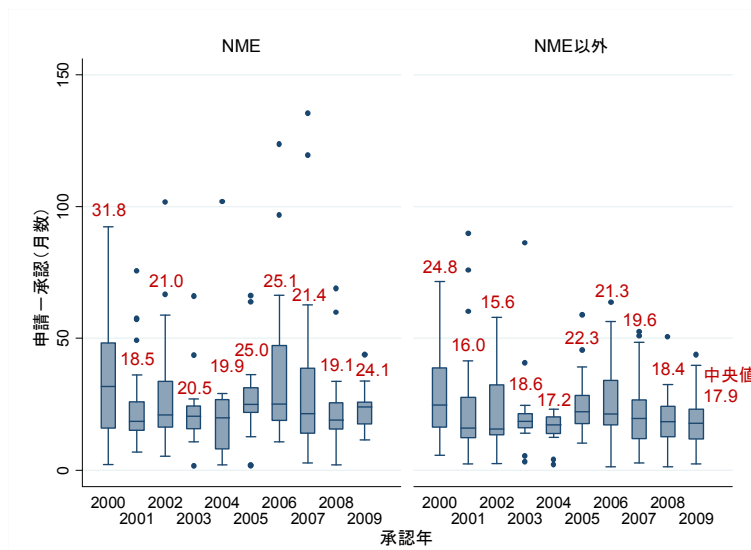
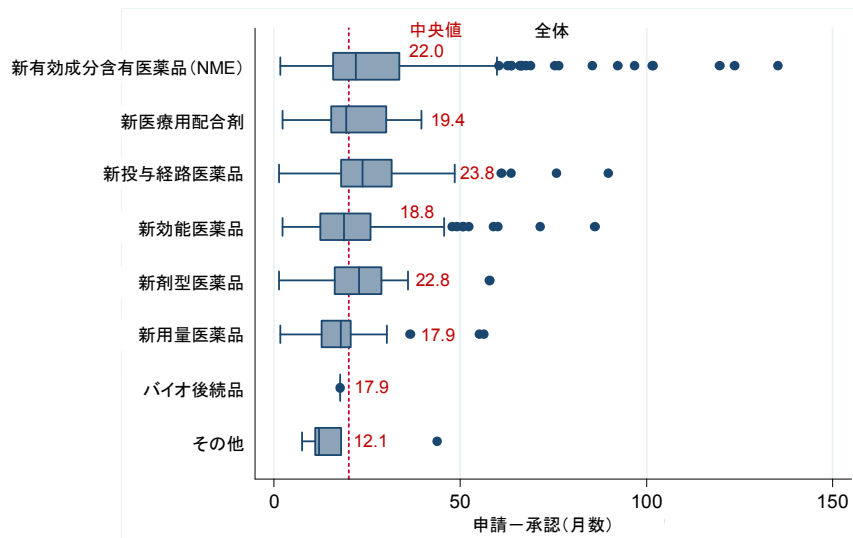


図 14 NME と NME 以外の審査期間

表 10 NME と NME 以外の審査期間

承認年	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
2000	67	28.3	31.9	20.1	40	31.8	34.5	22.2	27	24.8	27.9	15.9
2001	39	16.8	26.1	21.4	22	18.5	25.0	18.6	17	16.0	27.5	25.1
2002	43	17.7	25.2	19.0	24	21.0	29.1	22.1	19	15.6	20.3	13.2
2003	29	19.1	23.2	17.3	15	20.5	23.1	14.9	14	18.6	23.2	20.1
2004	28	18.3	19.4	18.2	16	19.9	22.1	23.4	12	17.2	15.8	6.6
2005	47	24.0	25.4	13.1	21	25.0	26.9	15.6	26	22.3	24.2	10.9
2006	72	22.8	29.1	20.1	23	25.1	36.3	28.5	49	21.3	25.7	13.7
2007	83	20.0	25.1	20.7	35	21.4	30.2	28.1	48	19.6	21.4	11.9
2008	78	19.0	20.0	11.0	34	19.1	21.3	13.2	44	18.4	18.9	8.9
2009	94	19.1	19.6	8.6	25	24.1	23.3	7.4	69	17.9	18.2	8.7
合計	580	20.2	24.5	17.4	255	22.0	27.8	21.1	325	19.1	21.9	13.3



注：グラフの点線は全体の中央値 20.2 ヶ月。

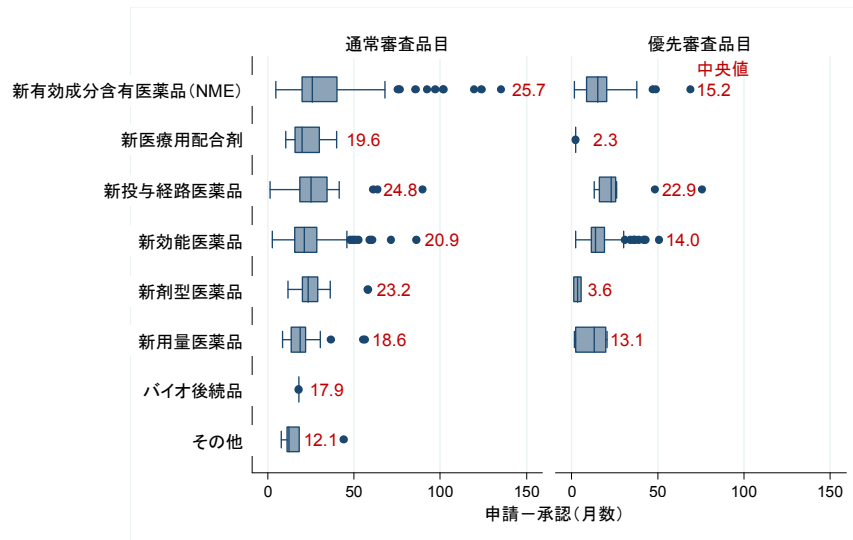
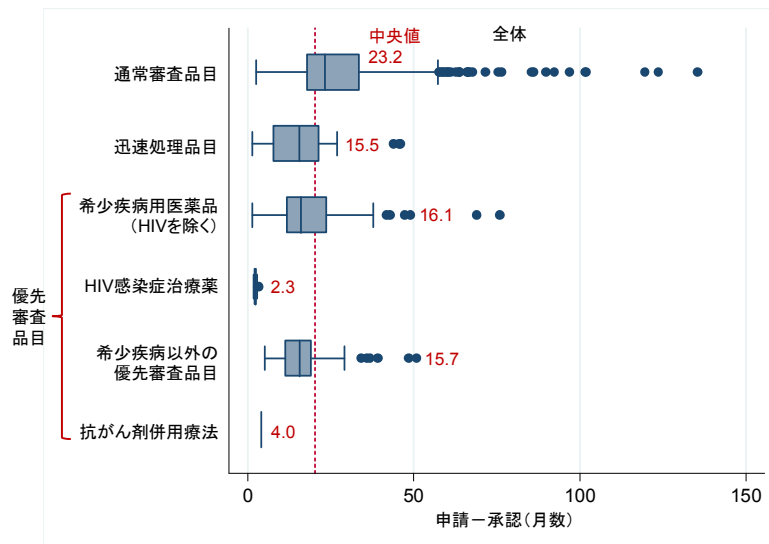


図 15 申請区分別の審査期間

表 11 申請区分別の審査期間

申請区分	全体				通常審査品目				優先審査品目			
	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD
新有効成分含有医薬品(NME)	255	22.0	27.8	21.1	171	25.7	33.8	22.3	84	15.2	15.7	11.0
新医療用配合剤	18	19.4	22.2	10.0	17	19.6	23.4	9.0	1	2.3	2.3	-
新投与経路医薬品	45	23.8	27.3	18.0	33	24.8	27.4	18.3	12	22.9	27.0	18.0
新効能医薬品	192	18.8	21.2	12.7	120	20.9	23.7	13.5	72	14.0	17.1	9.9
新剤型医薬品	24	22.8	23.6	11.3	22	23.2	25.4	9.8	2	3.6	3.6	3.1
新用量医薬品	38	17.9	19.1	11.1	32	18.6	20.4	11.1	6	13.1	11.8	8.3
バイオ後続品	1	17.9	17.9	-	1	17.9	17.9	-	0	-	-	-
その他	7	12.1	17.5	12.2	7	12.1	17.5	12.2	0	-	-	-
合計	580	20.2	24.5	17.4	403	22.5	28.0	18.4	177	15.2	16.7	11.4



注：グラフの点線は全体の中央値 20.2 ヶ月。

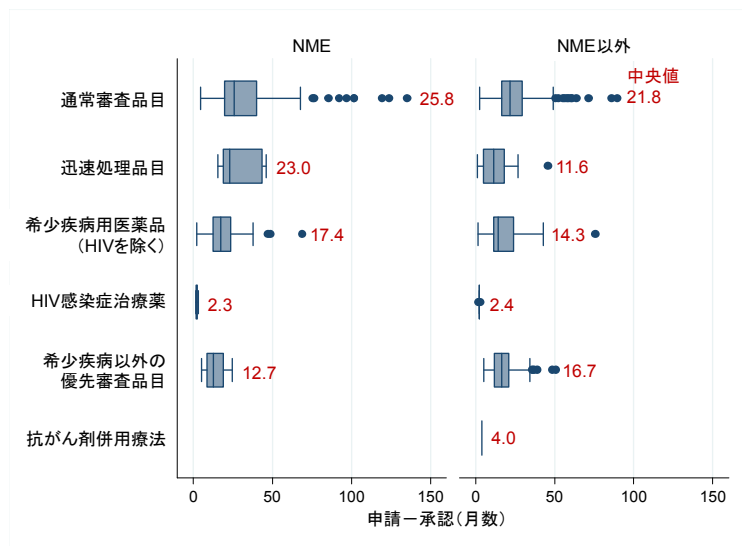


図 16 審査区分別の審査期間

審査区分別にみると、優先審査品目（希少疾病用医薬品、HIV 感染症治療薬、希少疾病以外の優先審査品目、抗がん剤併用療法）および迅速処理品目の審査期間は通常審査品目に比べて短く、ばらつきも小さかった（図 16、表 12）。

表 12 審査区分別の審査期間

審査区分	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
通常審査品目	374	23.2	28.8	18.5	164	25.8	34.0	22.6	210	21.8	24.8	13.3
迅速処理品目	29	15.5	16.7	12.2	7	23.0	27.9	12.1	22	11.6	13.2	10.1
希少疾病用医薬品（除HIV）	81	16.1	19.4	12.6	46	17.4	19.8	11.9	35	14.3	18.8	13.6
HIV感染症治療薬	16	2.3	2.3	0.4	11	2.3	2.3	0.5	5	2.4	2.3	0.4
希少疾病以外の優先審査品目	79	15.7	17.0	9.0	27	12.7	14.3	5.9	52	16.7	18.4	10.0
抗がん剤併用療法	1	4.0	4.0	-	0	-	-	-	1	4.0	4.0	-
合計	580	20.2	24.5	17.4	255	22.0	27.8	21.1	325	19.1	21.9	13.3

薬効分類別の審査期間を図 17 に示した。審査区分に関わらず、全体で 5 品目以上ある薬効分類を表示し、5 品目未満および不明のものは「その他」にまとめた。表 13 には、すべての薬効分類の結果を示した。通常審査品目では化学療法剤（17.0 ヲ月）、抗生物質（18.0 ヲ月）、ホルモン剤（20.2 ヲ月）の順に審査期間の中央値が小さく、解熱鎮痛消炎（47.9 ヲ月）、眼科・耳鼻科用薬（31.7 ヲ月）、抗アレルギー用薬（30.3 ヲ月）の順に審査期間が長かった。一方、優先審査品目では HIV 感染症治療薬を含む化学療法剤（2.8 ヲ月）が最も短く、循環器官用薬（12.8 ヲ月）、中枢神経用薬（14.6 ヲ月）と続いた。また、呼吸器官用薬（48.5 ヲ月）、ホルモン剤（29.2 ヲ月）生物学的製剤（23.0 ヲ月）の順に大きく、その順序は通常審査品目と逆転しているものもあった。

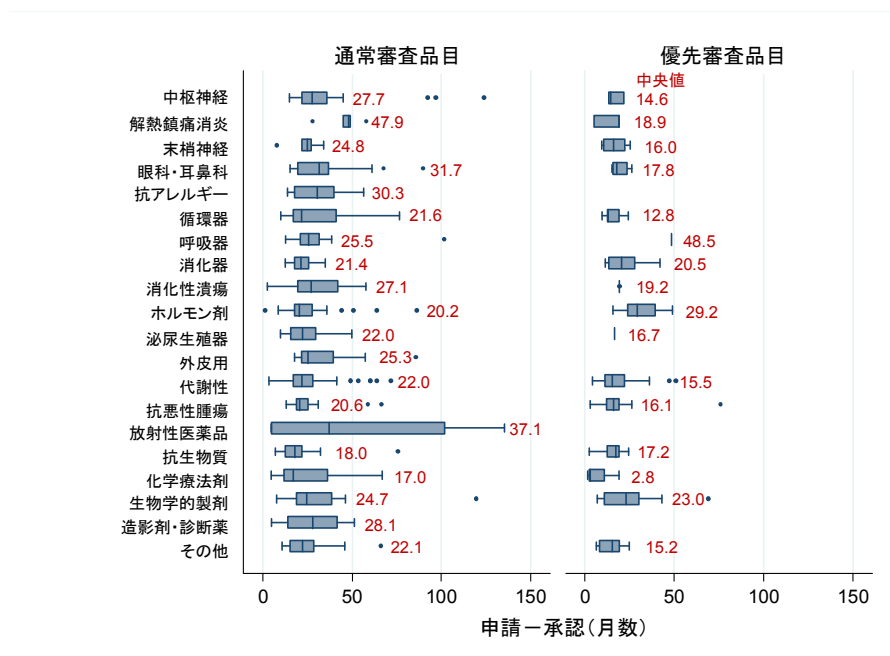
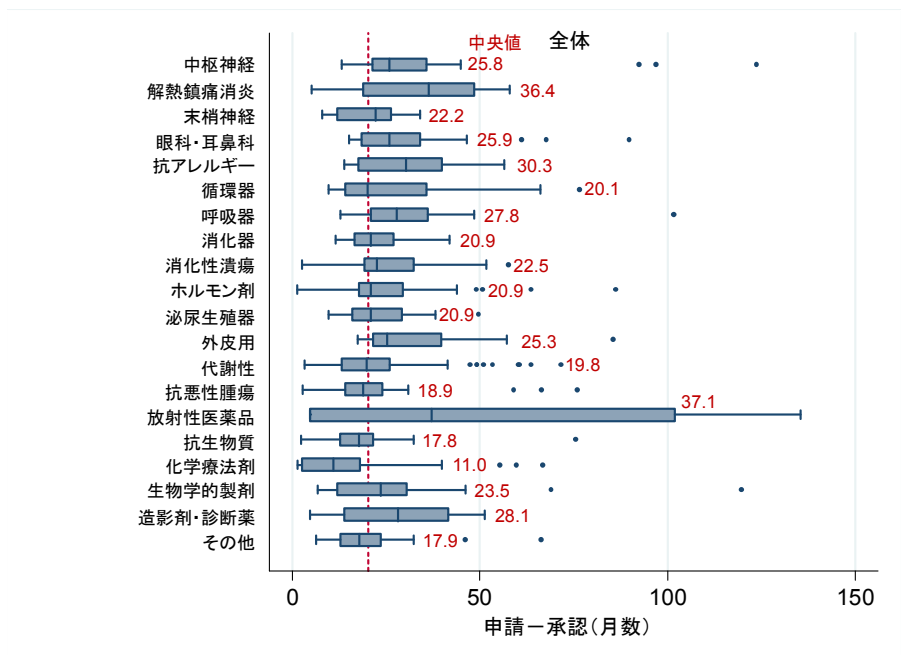


図 17 薬効分類別の審査期間

注：全体で5品目以上ある薬効分類を表示し、5品目未満および不明のものは「その他」にまとめた；  
上のグラフの点線は全体の中央値 20.2 ヶ月。



表 13 薬効分類別の審査期間

薬効分類	全体				通常審査品目				優先審査品目			
	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD
中枢神経系用薬	33	25.8	33.5	24.4	30	27.7	35.2	25.0	3	14.6	16.5	4.7
解熱鎮痛消炎薬	8	36.4	33.9	18.7	5	47.9	45.6	11.0	3	18.9	14.3	8.0
末梢神経系用薬	11	22.2	21.0	8.2	7	24.8	23.5	8.0	4	16.0	16.6	7.4
眼科・耳鼻科用薬	26	25.9	31.3	18.0	21	31.7	34.0	18.9	5	17.8	19.7	5.0
抗アレルギー用薬	15	30.3	31.4	13.1	15	30.3	31.4	13.1	0	-	-	-
循環器官用薬	50	20.1	26.5	16.4	40	21.6	29.3	17.1	10	12.8	15.3	4.6
呼吸器官用薬	15	27.8	31.6	21.8	14	25.5	30.4	22.1	1	48.5	48.5	-
消化器官用薬	18	20.9	22.3	7.9	13	21.4	22.1	6.1	5	20.5	23.0	12.4
消化性潰瘍用薬	9	22.5	28.5	17.2	8	27.1	29.7	18.0	1	19.2	19.2	-
ホルモン剤	44	20.9	25.2	14.9	39	20.2	24.4	15.1	5	29.2	31.4	13.1
泌尿生殖器官用薬	12	20.9	23.5	11.6	11	22.0	24.2	12.0	1	16.7	16.7	-
外皮用薬	13	25.3	33.9	20.0	13	25.3	33.9	20.0	0	-	-	-
代謝性医薬品	91	19.8	22.7	13.6	60	22.0	25.1	14.2	31	15.5	18.1	11.2
抗悪性腫瘍薬	67	18.9	20.2	11.9	30	20.6	24.0	11.3	37	16.1	17.0	11.6
放射性医薬品	6	37.1	53.5	56.1	6	37.1	53.5	56.1	0	-	-	-
抗生物質	29	17.8	19.1	12.6	21	18.0	20.5	14.1	8	17.2	15.4	6.8
化学療法剤	55	11.0	14.9	15.2	26	17.0	24.2	17.2	29	2.8	6.6	5.7
生物学的製剤	36	23.5	26.3	20.9	13	24.7	32.8	28.4	23	23.0	22.7	14.6
駆虫薬	3	16.3	16.2	1.0	0	-	-	-	3	16.3	16.2	1.0
X線造影剤・診断薬	16	28.1	28.3	15.6	16	28.1	28.3	15.6	0	-	-	-
その他	15	22.1	25.4	14.3	13	22.1	25.9	15.4	2	22.0	22.0	4.0
不明	8	11.6	12.5	5.7	2	17.0	17.0	7.7	6	9.8	11.0	4.8
合計	580	20.2	24.5	17.4	403	22.5	28.0	18.4	177	15.2	16.7	11.4

### 2.5.3. 審査の各ステップの期間と標準化

#### 2.5.3.1. 審査の各ステップの期間

2004年4月のPMDA設立後の審査の実績を評価することを目的に、2005-2009年の承認品目のうち2004年4月以降に申請された294品目を対象に、審査期間の詳細を集計した。審査期間を「申請」、「初回面談前照会事項の発出」、「初回面談」、「初回照会事項の発出」、「初回照会事項の回答提出」、「追加照会事項の発出」、「専門協議」、「審査報告書の発行」、「医薬品部会」、「薬事分科会」、「承認」の11のマイルストーンで区切って10のステップに分割し、各ステップの期間を算出した。初回面談を実施した場合は初回面談後の照会事項、実施しなかった場合は1回目の照会事項をそれぞれ「初回照会事項」として期間を算出した。短期間のステップもあることから、本項では期間を週数で示した。

図18のグラフは、縦軸に審査期間の11のマイルストーンをとり、横軸に申請から承認に至る期間(週数)をとり、各ステップの期間の中央値を通常審査品目と優先審査品目に分けて示した。線が横に長いステップほど期間が長く、次のマイルストーンに移行するのに時間を要することを表

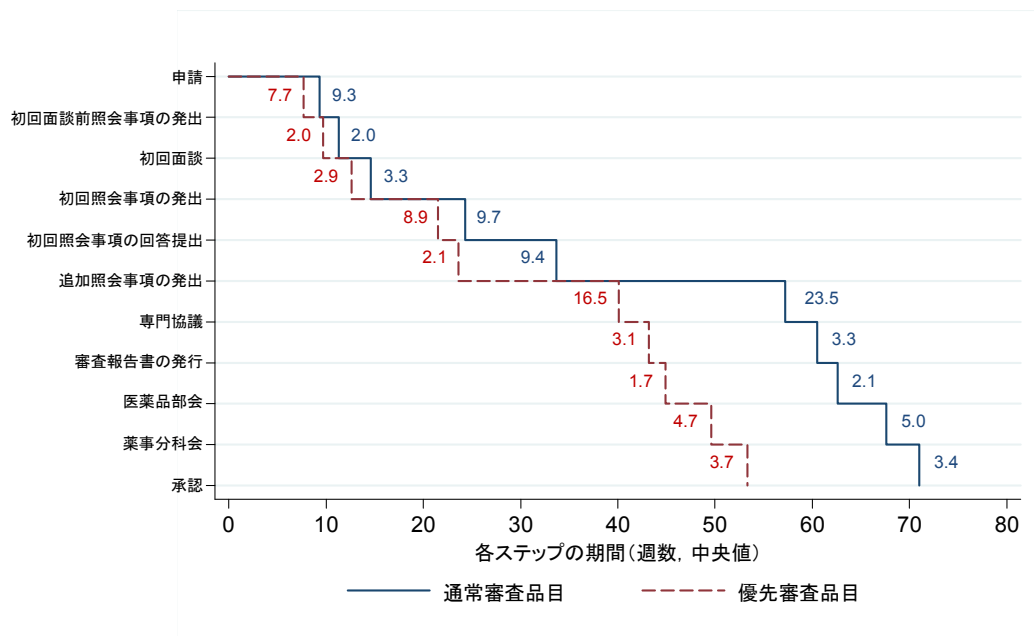


図 18 審査の各ステップの期間

注：各ステップの中央値を累積して示しているため、総審査期間の中央値とは異なる。

表 14 審査の各ステップの期間

審査プロセス(週数)	全体				通常審査品目				優先審査品目			
	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD
申請－初回面談前照会事項の発出(初回面談あり)	211	9.0	8.1	10.9	137	9.3	9.5	9.1	74	7.7	5.6	13.3
初回面談前照会事項の発出－初回面談(初回面談あり)	204	2.0	2.5	4.0	134	2.0	2.5	4.4	70	2.0	2.5	3.3
初回面談－初回面談後照会事項の発出(初回面談あり)	210	3.1	4.7	7.0	140	3.3	4.4	4.7	70	2.9	5.4	10.2
初回照会事項の発出－回答提出	267	9.1	12.5	11.7	185	9.7	13.3	13.1	82	8.9	10.7	7.4
初回照会事項の回答提出－追加照会事項の発出	259	6.7	13.6	23.1	181	9.4	17.6	25.0	78	2.1	4.5	14.4
追加照会事項の発出－専門協議	261	20.6	28.5	24.8	181	23.5	30.9	25.5	80	16.5	23.1	22.3
専門協議－審査報告書の発行	275	3.3	4.2	5.2	187	3.3	3.8	2.7	88	3.1	5.1	8.2
審査報告書－医薬品部会	293	2.1	2.0	0.8	194	2.1	2.1	0.8	99	1.7	1.9	0.7
医薬品部会－薬事分科会	188	4.8	6.0	2.4	122	5.0	6.2	2.4	66	4.7	5.6	2.5
薬事分科会－承認	188	3.4	3.3	1.4	122	3.4	3.4	1.1	66	3.7	3.1	1.7
総審査期間(申請－承認)	294	81.7	80.7	35.8	195	86.7	89.9	35.8	99	63.2	62.5	28.1

している。グラフは各ステップの中央値を累積して示したため、X軸との交点は表14の総審査期間の中央値と異なる。

申請から初回面談前照会事項の発出（通常審査品目 9.3 週間，優先審査品目 7.7 週間。以下，同様），初回面談（2.0 週間，2.0 週間）を経て，初回照会事項の発出（3.3 週間，2.9 週間），初回照会事項の回答提出（9.7 週間，8.9 週間）に至るステップでは，通常審査品目と優先審査品目の中

中央値の差は1.6週間以内であった。一方、初回照会事項に対する回答提出から追加照会事項の発出（9.4週間、2.1週間）、PMDAと外部専門家が審査上の問題点を検討する専門協議（23.5週間、16.5週間）までのステップで両者に大きな開きが生じた。初回照会事項の回答提出から専門協議の間にPMDAによる審査と審査報告（1）の作成、企業による2回目以降の照会事項に対する回答の作成が行われるが、通常審査品目と優先審査品目の間に評価や回答作成でのべ14.3週間も差が生じるとは考えにくいいため、その差は審査の順番待ちの時間だと推察される。

専門協議以降のステップでは、通常審査品目と優先審査品目の中央値の差は再び小さくなり、専門協議から審査報告書の発行（3.3週間、3.1週間）、医薬品部会（2.1週間、1.7週間）、薬事分科会（5.0週間、4.7週間）、承認（3.4週間、3.7週間）であった。専門協議以降は、他のステップに比べてばらつきが小さいことから定型のプロセスだと考えられる。薬事・食品衛生審議会の医薬品部会と薬事分科会の日程が原則3ヵ月周期で定まっているため、企業と規制当局の双方が期日に間に合うよう限られた時間の中で処理を進めていると考えられる。

### 2.5.3.2. 日本およびEUの審査期間の比較

日本の審査期間と、審査のマイルストーンを公表しているEUの中央審査方式の審査期間<sup>20</sup>を比較した。EUの中央審査方式による審査は、バイオテクノロジー応用医薬品、希少疾病用医薬品、HIV/AIDSを含むウイルス感染、悪性腫瘍、糖尿病、神経変性疾患、免疫疾患用のNMEで義務付けられており、その他の新規または有用性の高い医薬品も同方式を選択することができる。中央審査方式ではEMAが企業より提出された資料を確認し、CHMPが品質、有効性、安全性の科学的評価を行う。CHMPが見解をまとめた後、EMAがEU加盟国による添付文書等の確認を主導し、欧州医薬品庁（EC）が新薬の販売を承認する。

先行研究<sup>23</sup>を参考に、日本とEUの審査期間を表15に示した5つのステップに分割した。「申請資料の確認」の期間は日本では明確に分けられないため、EUのみ集計した。「審査機関による評価」はPMDAとCHMPによる評価とし、それぞれ申請から審査報告書の発行、資料確認からCHMP見解までの期間で、企業の持ち時間を差し引いたものと定義した。「中央官庁による審議」

は厚生労働省と EMA が主導するステップとし、それぞれ薬事分科会、EC への報告日までの期間を算出した。「承認手続き」は厚生労働省と EC による承認日までとした。「企業の持ち時間」は照会事項の対応等に要した時間とした。

表 15 日本、EU の審査期間の分類

	日本	EU
申請資料の確認	該当なし	申請－資料確認 (EMA)
審査機関による評価	申請－審査報告書の発行* (PMDA)	資料確認－CHMP 見解* (CHMP)
中央官庁による審議	審査報告書の発行－薬事分科会 (厚生労働省)	CHMP 見解－EC への報告 (EMA)
承認手続き	薬事分科会－承認 (厚生労働省)	EC への報告－承認 (EC)
企業の持ち時間	照会事項対応 (企業)	照会事項対応 (企業)

注：各期間を主導する組織を（ ）内に記した。

\* 企業の持ち時間を差し引いた。

日本の審査期間の対象は、2.5.3.1 項と同じく 2004 年 4 月以降に PMDA に申請され、2005－2009 年に承認された 294 品目とした。EU については 2005－2009 年に中央審査方式によって承認された 220 品目とし、annual report<sup>20</sup> および European public assessment report<sup>61</sup> の公表データより期間を算出した。

日本および EU における審査期間の内訳を表 16 と図 19 に示した。EU では審査プロセスの標準タイムラインが日単位で明示されており、希少疾病用医薬品、それ以外の品目ともに同じタイムラインが適用されるため (accelerated assessment に指定された場合を除く)、通常審査品目、優先審査品目の総審査期間の中央値に大きな違いはなかった (通常審査品目 58.9 週間、優先審査品目 64.1 週間)。これに対して、日本では通常審査品目 86.7 週間、優先審査品目 63.2 週間と大きな差が認められた。

表 16 日本, EU の審査期間の内訳

審査プロセス	日本				EU			
	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD
通常審査品目								
申請資料の確認	0	-	-	-	177	3.0	3.1	1.7
審査機関による評価	186	42.1	42.5	24.1	177	28.8	25.8	8.9
中央官庁による審議	120	7.1	8.1	2.6	175	4.0	3.7	6.1
承認手続き	120	3.4	3.4	1.1	175	5.6	6.6	6.2
申請者の持ち時間	186	34.7	38.0	26.3	179	18.8	20.6	16.2
総審査期間	195	86.7	89.9	35.8	179	58.9	59.8	22.5
優先審査品目								
申請資料の確認	0	-	-	-	41	2.8	3.5	1.3
審査機関による評価	89	19.5	21.1	20.0	41	28.6	28.5	3.0
中央官庁による審議	65	6.4	7.4	2.4	41	4.7	5.6	3.8
承認手続き	65	3.7	3.1	1.7	41	5.0	5.7	2.5
申請者の持ち時間	89	26.0	31.9	20.8	41	18.8	24.7	16.8
総審査期間	99	63.2	62.5	28.1	41	64.1	67.9	18.9

注：期間を週数で示した。

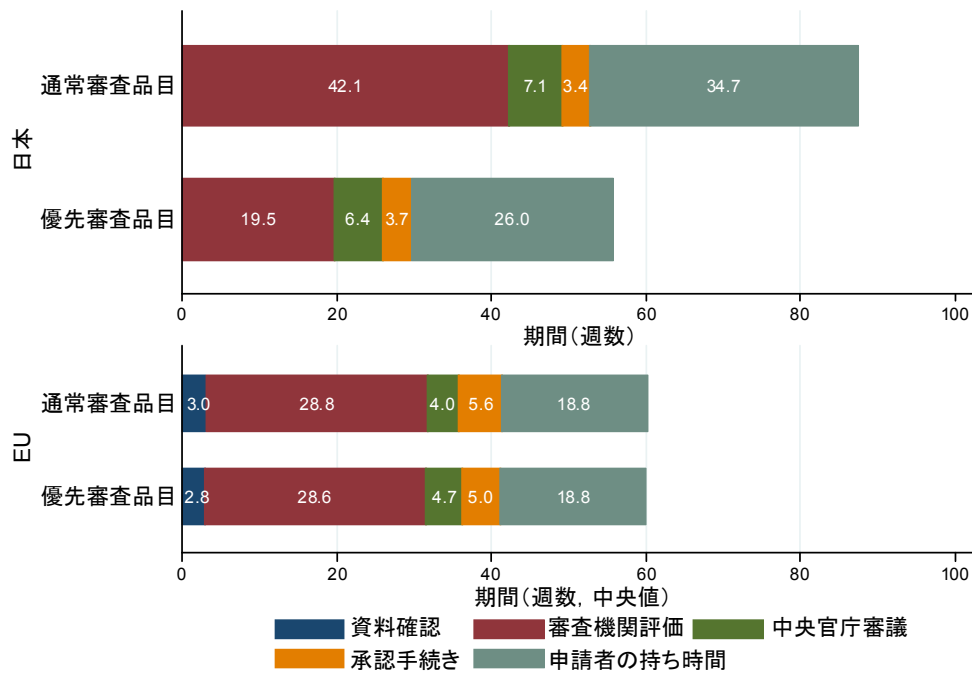


図 19 日本, EU の審査期間の内訳

注：各ステップの中央値を累積して示しているため、総審査期間の中央値とは異なる。

通常審査品目における EMA による申請資料の確認の中央値は 3.0 週間であった。審査機関 (PMDA, CHMP) による評価に要した時間は日本が 42.1 週間、EU が 28.8 週間と日本は EU に比べて 13.3 週間長かった。中央官庁 (厚生労働省, EMA) による審議も 7.1 週間、4.0 週間と日本

では EU より多くの時間を費やしていたが、承認手続き（厚生労働省，EC）は 3.4 週間，5.6 週間と日本が 2.2 週間短かった。企業の持ち時間の中央値は 34.7 週間，18.8 週間と日本が 15.9 週間長かった。

優先審査品目の場合，EMA による申請資料の確認の中央値は 2.8 週間であった。日本の審査機関による評価の中央値は 19.5 週間であり，EU の 28.6 週間より 9.1 週間短かった。一方，企業の持ち時間は日本が 26.0 週間であり，EU の 18.8 週間より 7.2 週間長かった。中央官庁による審議と承認手続きにおける日本と EU の差は小さく，総審査期間の中央値は日本が 63.2 週間，EU が 64.1 週間とほぼ同じであった。

EU における企業の持ち時間は，通常審査品目，優先審査品目ともに 18.8 週間であり，EMA が規定している標準的な照会事項の回答時間 [1 回目 3 ヶ月，2 回目 1 ヶ月の計 4 ヶ月 (17.3 週間)] に近かった。

日本において，優先審査品目は通常審査品目より審査の待ち時間が短いと仮定すると，優先審査品目における審査機関による評価（19.5 週間）と企業の持ち時間（26.0 週間）の合算値（45.5 週間）が審査の実質的な期間に近いと考えられる。また，日本と EU で審査手順や持ち時間の管理方法は異なるものの，この値は EU における合算値（通常審査品目で 47.6 週間，優先審査品目で 47.4 週間）とほぼ同じであることから，申請資料および照会事項に基づいてひとつの品目を評価するために必要な時間の目安になると考えられる。

### 2.5.3.3. [参考] 審査タイムラインの標準化の提案

審査の各ステップの期間を標準化したタイムラインを明示することによって，審査の見通しが向上し，企業，規制当局の双方が次のステップに向けた準備を効率良く進めることができると考えられる。そこで，2.5.3.1 項に記述した 2005－2009 年に日本で承認された品目の審査期間の実績と 2.5.3.2 項に記述した EU との比較に基づき，審査プロセスの標準タイムラインを提案し，図 20 と表 17 に示した。

総審査期間および規制当局と企業それぞれの持ち時間は、2007年に発行された「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」<sup>8</sup>と「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会報告書」<sup>9</sup>を受けて、PMDAが2011年度の目標値として掲げた通常審査品目12ヵ月（52週間：規制当局39週間、企業13週間）、優先審査品目9ヵ月（39週間：規制当局26週間、企業13週間）とした。表17の「期間」の欄に提案した標準的な期間、「差」の欄にその期間と2005-2009年の実績の中央値（表14）の差を示した。「追加照会事項の発出-専門協議-審査報告書の発行」の間は照会事項のやりとりが続き、持ち時間を明確に分けることは困難であるが、表17のように便宜的に「追加照会事項の回答提出」、「専門協議後照会事項の発出」、「専門協議後照会事項の回答提出」の3つのマイルストーンを追加し、担当組織を割り振った。

通常審査品目におけるPMDAの持ち時間は、「申請-初回面談後照会事項の発出」を計13週間、「初回面談後照会事項の回答提出-追加照会事項の発出」を6週間、「追加照会事項の回答提出-専門協議後照会事項の発出」を計9週間、「専門協議後照会事項の回答提出-審査報告書の発行」を1週間とした。これらのうち2番目と3番目のステップでタイムライン案と2005-2009年の実

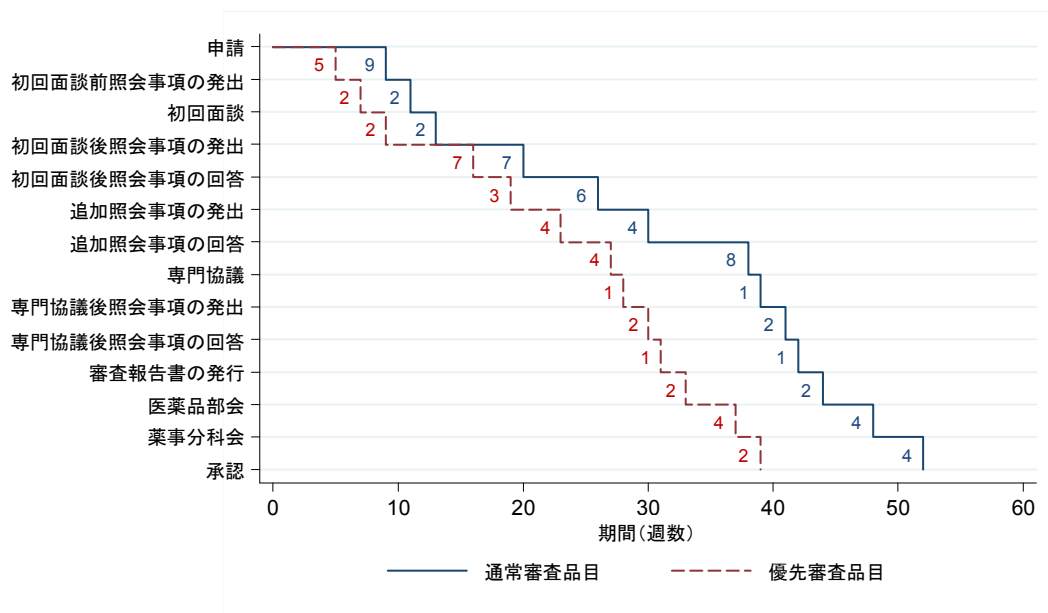


図 20 審査プロセスの標準タイムライン案

表 17 審査プロセスの標準タイムライン案と 2005-2009 年の実績の差

審査プロセス	担当組織			通常審査品目			優先審査品目		
	PMDA	厚生省	申請者	期間	差*2	(累積)	期間	差*2	(累積)
申請-初回面談前照会事項の発出	○			9	0.3	(9)	5	2.7	(5)
-初回面談	○			2	0.0	(11)	2	0.0	(7)
-初回面談後照会事項の発出	○			2	1.3	(13)	2	0.9	(9)
-初回面談後照会事項の回答提出			○	7	2.7	(20)	7	1.9	(16)
-追加照会事項の発出	○			6	3.4	(26)	3	Δ 0.9	(19)
-追加照会事項の回答提出			○	4		(30)	4		(23)
-専門協議	○			8	11.5	(38)	4	8.5	(27)
-専門協議後照会事項の発出	○			1		(39)	1		(28)
-専門協議後照会事項の回答提出			○	2	Δ 0.7	(41)	2	Δ 0.9	(30)
-審査報告書の発行	○			1		(42)	1		(31)
-医薬品部会		○		2	0.1	(44)	2	Δ 0.3	(33)
-薬事分科会		○		4	1.0	(48)	4	0.7	(37)
-承認		○		4	Δ 0.6	(52)	2	1.7	(39)
審査期間(申請-承認)	29/18*1	10/8*1	13/13*1	52	34.7		39	24.2	

\*1 通常審査品目/優先審査品目における持ち時間の合計を記した。(週数)

\*2 タイムライン案と表 14 の中央値の差、マイナス (Δ) は 2005-2009 年の実績が短いことを表している。

績の差が大きく、達成にはその間に含まれる審査の待ち時間の解消が必要と考えられる。厚生労働省の持ち時間にあたる「審査報告書の発行-承認」は計 10 週間であり、2005-2009 年の実績との差は小さく、2.5.3.2 項の中央官庁による審議と承認手続きを合わせた 11.5 週間にも近い。

優先審査品目に関しては、「申請-初回面談前照会事項の発出」、「初回面談後照会事項の回答提出-追加照会事項の発出」、「追加照会事項の回答提出-専門協議」、「薬事分科会-承認」の所要時間を通常審査品目の約半分とし、PMDA、厚生労働省の持ち時間をそれぞれ 29 週間から 18 週間、10 週間から 8 週間に短縮した。通常審査品目で大幅な短縮が必要となる「初回面談後照会事項の回答提出-追加照会事項の発出」、「追加照会事項の回答提出-専門協議」に加え、規制当局の持ち時間を 26 週間に収めるために 5 週間とした 1 番目の「申請-初回面談前照会事項の発出」も過去 5 年間の実績との差が 2.4 週間と大きく、主だった課題を申請前に解決しなければ目標達成は困難と予想される。

企業の持ち時間は、通常審査品目、優先審査品目ともに 2011 年度の目標値が 13 週間であることから、初回面談後、追加および専門協議後の照会事項の回答作成にそれぞれ 7 週間、4 週間、2 週間で割り振った。実績との比較が可能な初回面談後照会事項の場合、通常審査品目、優先審査



品目でそれぞれ 3.4 週間、1.8 週間短縮する必要があり、照会事項の絞り込みや面談による協議も可能とする回答方法の見直しといった対応が有効と考えられる。

前提とした企業の持ち時間の目標値 13 週間は、2.5.3.2 項の EU における企業の持ち時間の実績 (18.8–18.9 週間) より短い。また、表 17 に示した標準タイムライン案では通常審査品目と優先審査品目における PMDA の持ち時間 (29 週間、18 週間) と企業の持ち時間 (ともに 13 週間) の合計はそれぞれ 42 週間と 31 週間となり、日本の優先審査品目における審査機関による評価と企業の持ち時間の合算値の実績 (45.5 週間) より短い。企業の持ち時間の目標値を 4 週間増やして 17 週間とした場合、EU の実績に近くなり、PMDA と企業の持ち時間の合計も通常審査品目で 46 週間、優先審査品目で 35 週間となり、より現実的な数値となる。企業の持ち時間に追加した 4 週間は、医薬品部会と薬事分科会の一本化や開催頻度の増加といった制度の見直しによって厚生労働省の持ち時間から確保することで、総審査期間の目標値 (52 週間、39 週間) を維持できると考えられる。

標準タイムラインの導入は、審査の進捗の透明性を高め、審査部、担当分野、担当者間のばらつきを平準化し、審査の効率向上につながると考えられる。標準タイムラインの設定にあたっては、過去の実績を参考にし、審査の不確実性も織り込んだ実現可能なものにすることが重要である。また、その運用にあたっては、企業または規制当局が期日を守れない場合の措置や、企業と規制当局の間でタイムラインに影響を与えるような著しい見解の相違が生じた場合の解決プロセスを併せて規定する必要がある。適切なタイムラインの設定と運用の両方が揃うことによって実効性のある制度になると考えられる。

なお、本研究のデータを活用して提案した審査プロセスの標準タイムライン案 (表 17) は、2010 年に日本製薬工業協会と PMDA の議論の場に提供した<sup>62</sup>。その後 2011 年 4 月に薬事・食品衛生審議会の医薬品部会と薬事分科会の審議対象が見直され、薬事分科会の省略が進み、審査期間が最大で 1 ヶ月短縮された<sup>63</sup>。また、2012 年 3 月に「新医薬品に係る承認審査の標準的プロセスにおけるタイムライン」が厚生労働省より公表され、企業と行政 (PMDA, 厚生労働省) の持ち時間を含む期間として、「申請—初回面談」1.9–2.5 ヶ月、「初回面談—初回面談後照会事項の発出」

0.2-0.7 ヲ月, 「初回面談後照会事項の発出-専門協議」 4.7-8.3 ヲ月, 「専門協議-医薬品部会」  
1.2-1.9 ヲ月, 「医薬品部会-承認」 0.7-1.9 ヲ月という目安が示された<sup>47</sup>。

### 第3章 臨床開発期間に関係する要因の分析

#### 3.1. 背景

本章では、2.4 項に記述した新薬の臨床開発期間の外形的な特徴がどのような機序に基づいて生じたのかを探索的に分析し、1.3 項に整理した理論背景および仮説の妥当性を検討する。1.4 項の先行研究に記したとおり、臨床開発期間については、その長さを算出するのに必要となる企業が国内開発を開始した日、外国臨床データの活用、対面助言といった開発戦略に関する情報が公表されていないため、これまで臨床開発期間と種々の属性および開発戦略の選択の関係を詳細に分析した報告はない。今回、2000–2009 年に国内で承認された品目を対象とし、新薬の臨床開発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探索した。

#### 3.2. 方法

臨床開発期間に関係する要因は、以下の分析モデルを仮定し、最小二乗法により推計した。分析モデルを構築するにあたり、使用した説明変数はそれぞれ固有の影響を有しており、それらの影響は 2 次式ではなくその和として表すのが妥当だと考え、1 次の線形モデルを採用した。先行研究においても同様のモデルを用いた分析が実施されている<sup>24,53</sup>。

(臨床開発期間)  $i =$

$$\alpha + \beta_1 (\text{品目})_i + \beta_2 (\text{開発戦略})_i + \beta_3 (\text{審査ルール・体制})_i + \beta_4 (\text{企業})_i + \mu_i$$

$i$ : 2000–2009 年の日本における承認品目

目的変数は、臨床開発期間（初回治験届提出日–承認申請日）の月数とした。説明変数は、経験的に予測される影響と審査期間を対象とした先行研究<sup>16,24,53,54,55,57</sup>を考慮し、表 18 に示した品目の属性、開発戦略、審査ルール・体制および企業の属性に係る変数を用いた。この場合、品目および企業の属性に係る変数は介入の対象とはならないため、コントロール変数と位置づけた。一方、企業の開発戦略および適用される一部の審査ルール・体制は選択可能であり、介入可能な

変数と捉えた。

品目の属性に関しては、臨床試験でより多くのエビデンスを収集する NME、一般的な低分子化合物とガイドライン等が異なるバイオ医薬品、先行事例となる同種同効薬（類薬）の有無、薬効分類を説明変数に用いた。開発戦略に係る説明変数は、戦略の選択がより複雑になる可能性のある他社からの導入品、試験計画や申請データパッケージについて規制当局と協議する対面助言（第 2 相終了後相談、申請前相談）、臨床開発中のイベント数（エビデンスの量）を表す評価資料とした第 1-3 相試験の数、国内の臨床試験（エビデンス）の減少と外国のエビデンスの増加につながる外国第 2-3 相試験データの利用、適応症の医療ニーズの代理変数とした学会・患者団体の早期承認に関する要望書をモデルに組み込んだ。審査ルール・体制に係る説明変数は、臨床開発および承認審査の時期に関連する PMDA 設立後の申請、適応症の希少性や医療ニーズを示す優先審査、収集するエビデンスの量の代理変数とした承認条件の有無を組み込んだ。企業の属性に関しては、選択される開発戦略に影響を与えうる同じ疾患領域の開発経験の有無と企業国籍（内資系、外資系）を説明変数に用いた。

回帰分析には統計解析ソフト Stata/IC 10.1 for Windows（Stata Corp LP, College Station, TX, USA）を使用した。先行研究と同様に危険率 10%の有意水準を用いた。

表 18 臨床開発期間の回帰分析に用いた説明変数

分類	説明変数
品目の属性	新有効成分含有医薬品（NME）以外* バイオ医薬品* 同種同効薬あり* 薬効分類（21 分類のダミー変数）*
開発戦略	導入品* 第 2 相終了後相談を実施* 申請前相談を実施* 評価資料とした第 1-3 相試験の数 外国第 2-3 相試験データを利用* 学会・患者団体の要望書あり*
審査ルール ・体制	PMDA 設立後の申請* 優先審査* 承認条件あり*
企業の属性	当該疾患領域の開発経験あり* 外資系企業*

\* ダミー変数（0=該当せず、なし；1=該当する、あり）。

### 3.3. 臨床開発期間の回帰分析結果

2000-2009年に承認された580品目のうち、国内で臨床試験が実施され、臨床開発期間および審査期間の両方が算出可能で、説明変数のデータが得られた新薬384品目(66%)を解析対象とした。目的変数および説明変数の要約統計量を表19に示した。目的変数である臨床開発期間、審査期間の平均値±SDは66.6±43.3ヵ月(約5.6年)、25.4±17.0ヵ月であり(約2.1年)、2.4項にて臨床開発期間を集計した420品目(66.1±42.8ヵ月、表3)、2.5項にて審査期間を集計した580品目(24.5±17.4ヵ月、表9)と同様であった。

表19 目的変数, 説明変数の要約統計量

変数	平均値	SD	最小	最大	薬効分類*	
					N	(%)
目的変数						
臨床開発期間(月数)	66.6	43.3	0.9	228.8	中枢神経	28 (7.3)
審査期間(月数)	25.4	17.0	1.4	135.4	解熱鎮痛消炎	3 (0.8)
説明変数					末梢神経	6 (1.6)
新有効成分含有医薬品(NME)以外*	0.51		0	1	眼科・耳鼻科	19 (5.0)
バイオ医薬品*	0.16		0	1	抗アレルギー	12 (3.1)
同種同効薬あり*	0.72		0	1	循環器	36 (9.4)
導入品*	0.26		0	1	呼吸器	11 (2.9)
第2相終了後相談を実施*	0.39		0	1	消化器	14 (3.7)
申請前相談を実施*	0.46		0	1	消化性潰瘍	4 (1.0)
PMDA設立後の申請*	0.56		0	1	ホルモン剤	29 (7.6)
優先審査*	0.22		0	1	泌尿生殖器	10 (2.6)
学会・患者団体の要望書あり*	0.34		0	1	外皮用	9 (2.3)
承認条件あり*	0.35		0	1	代謝性	59 (15.4)
評価資料とした第1-3相試験の数	10.52	12.33	1	93	抗悪性腫瘍	48 (12.5)
外国第2-3相試験データを利用*	0.37		0	1	放射性医薬品	4 (1.0)
当該疾患領域の開発経験あり*	0.52		0	1	抗生物質	16 (4.2)
外資系企業*	0.54		0	1	化学療法剤	29 (7.6)
N数		384			生物学的製剤	24 (6.3)
					駆虫薬	1 (0.3)
					造影剤・診断薬	9 (2.3)
					その他	13 (3.4)
					合計	384 (100.0)

\*ダミー変数(0=該当せず, なし; 1=該当する, あり)。

本解析で用いた説明変数は、評価資料とした第1-3相試験の数以外は「該当せず/該当する」あるいは「なし/あり」の二値のダミー変数であり、表19の平均値は解析対象における割合を示している。NME以外の品目は全体の51%であり、第2相終了後相談および申請前相談を実施した品目の割合はそれぞれ39%および46%であった。2004年4月のPMDA設立後に申請された品目の割合は56%であり、優先審査に指定された品目は22%であった。評価資料とした第1-3相試験

数の平均値は 10.52 であり、外国第 2-3 相試験データを評価資料として提出した品目の割合は 37%であった。薬効分類は薬務公報等で用いられている 21 分類をダミー変数とし、その他を参照カテゴリとした。最も多い薬効分類は代謝性医薬品 (15.4%) と抗悪性腫瘍薬 (12.5%) であった。

臨床開発期間と関係する要因を探索した回帰分析の結果を図 21 と表 20 に示した。図 21 は、回帰係数を棒グラフで示している。回帰係数が正の要因は臨床開発期間が長いことを示し、負のものは期間が短いことを示す。実際の臨床開発期間との関係が容易に理解できるように、図 21 では回帰係数を標準化せず、説明変数が 1 単位増加した際の目的変数、すなわち期間の増減を月数で表した。

臨床開発期間に関係する要因として、NME と比べて NME 以外の品目の臨床開発期間は短いことが示された (回帰係数-23.7,  $p < 0.001$ 。以下、同様)。同様に、優先審査に指定された品目 (-10.2,  $p = 0.097$ ), 承認条件ありの品目 (-9.3,  $p = 0.059$ ), 外国第 2-3 相試験データを活用した品目 (-12.5,

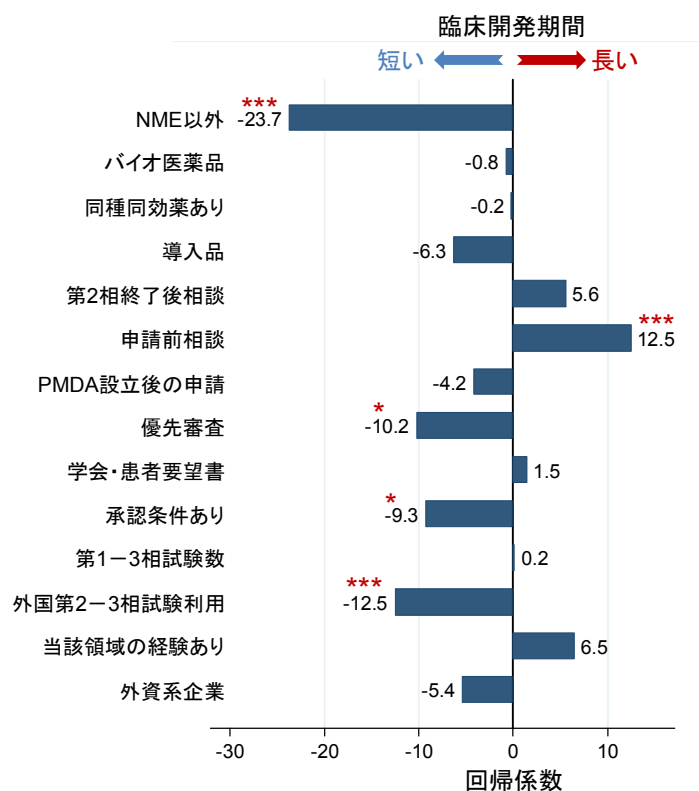


図 21 臨床開発期間に関係する要因

注：有意水準：\*  $p < 0.1$ , \*\*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.01$ ；薬効分類は省略した。

表 20 臨床開発期間に関する要因

説明変数	臨床開発期間		
	係数	SE	p値
NME以外	-23.7	5.2	<0.001 ***
バイオ医薬品	-0.8	6.8	0.901
同種同効薬あり	-0.2	4.8	0.960
導入品	-6.3	5.2	0.226
第2相終了後相談を実施	5.6	4.4	0.204
申請前相談を実施	12.5	4.2	0.003 ***
PMDA設立後の申請	-4.2	4.5	0.355
優先審査	-10.2	6.1	0.097 *
学会・患者団体の要望書あり	1.5	4.9	0.760
承認条件あり	-9.3	4.9	0.059 *
評価資料とした第1-3相試験の数	0.2	0.2	0.369
外国第2-3相試験データを利用	-12.5	4.7	0.008 ***
当該疾患領域の開発経験あり	6.5	4.5	0.153
外資系企業	-5.4	5.0	0.280
薬効分類(参照カテゴリー:その他)			
中枢神経	41.5	13.2	0.002 ***
解熱鎮痛消炎	29.0	25.0	0.247
末梢神経	53.1	19.3	0.006 ***
眼科・耳鼻科	16.3	14.1	0.249
抗アレルギー	9.4	15.9	0.553
循環器	23.9	12.8	0.063 *
呼吸器	13.3	16.0	0.407
消化器	12.5	15.0	0.404
消化性潰瘍	117.5	22.3	<0.001 ***
ホルモン剤	28.7	13.4	0.033 **
泌尿生殖器	2.5	16.5	0.880
外皮用	17.2	16.8	0.308
代謝性	22.5	11.9	0.059 *
抗悪性腫瘍	20.6	12.6	0.102
放射性医薬品	-15.7	22.7	0.490
抗生物質	28.4	14.9	0.058 *
化学療法剤	16.0	13.2	0.225
生物学的製剤	18.9	14.2	0.185
駆虫薬	-8.4	40.9	0.838
造影剤・診断薬	11.3	16.8	0.501
切片	60.6	12.8	<0.001 ***
N数	384		
p値	<0.001		
自由度修正済み決定係数	0.217		

注：有意水準：\* p < 0.1, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01。

p=0.008) の臨床開発期間が短かった。これらに対して、申請前相談を実施した品目は臨床開発期間が長い (+12.5, p=0.003) という結果が得られた。また、薬効分類間で臨床開発期間に大きな違いが認められた。その他の説明変数と臨床開発期間に有意な関係は見出されなかった。

P 値に加え、回帰係数の絶対値および現実の臨床開発への影響の大きさ（例えば開発パスのどの段階で問題となる要因か、追加的に対応可能か）等を踏まえ、検出された要因とそれに関する考察を以下に示した。

### 3.4. 考察

日本における新薬の臨床開発期間と開発品目の属性、開発戦略、審査ルール・体制、企業の属性との関係を回帰分析にて探索した。NME 以外の品目は NME に比して追加的に収集する臨床データが少ないため臨床開発期間が短く、優先審査品目と承認条件ありの品目は申請に必要な臨床データが相対的に少ないことがあることから期間が短いと考えられる（エビデンスの量に係る承認の要件との直接の関係）。外国臨床データの利用に関しては、国内の臨床開発に先行または並行して外国で実施した第2-3相試験データを日本人に外挿し、国内試験を一部省略していることから、臨床開発期間が短いと推察される。臨床開発期間が約1年短いという結果から、企業の開発戦略選択の際に相当の考慮が行われているものと考えられる。ただし、1.3項の図4に示したとおり、品目および企業に係る属性変数は調整されているが、個々の臨床試験の結果は本研究では観察できておらず、結果に基づく影響は制御できていないため、属性変数のみ調整できている前提で本結果を解釈する必要がある。

申請前相談を実施した品目は、申請前相談を実施しなかった品目に比して臨床開発期間が1年程度長かった。このような結果は次のいくつかの要因が関係して生じているものと考えられる。第一に、最も直接的な関係として、臨床開発の終盤に対面助言を行い、そこで規制当局より得られた助言や指摘への対応に時間を要していると考えられる（申請前相談を実施したこと自体の帰結）。なお、主として第3相試験計画を協議する第2相終了後相談は、試験準備と並行して実施するため、臨床開発期間に影響しないと推察される。第二に、任意である規制当局との申請前相談をそもそも行う必要があるかどうかを企業が判断する際には、その時点までの試験結果等が期待に沿うものかどうか、すなわち承認取得の成功確率は十分に高いかが最も重要な要素として考慮されているはずであり、相応の機会費用（時間を含むリソース配分）が想定される申請前相談を実施するという選択がなされた品目は期待どおりの結果が得られていない可能性がある。一方で、開発の最終局面で実施する申請前相談は、期待どおりの結果が得られていない品目の事前審査あるいは救済的な意味合いではなく、期待どおりの結果が得られた品目についても承認申請後の審査が円滑かつ迅速に行われることを期待した企業が実施を申し込むという側面もある。申請前相



談を実施した品目では臨床開発期間が長いという結果がこうした事後的な結果を調整した上でなお観察されるかどうかは、開発途中段階での試験結果を織り込んだモデルによる分析によって明らかにされることが予想されるが、本研究ではそのような変数を収集しておらず、結論づけは困難である。

薬効分類間で認められた臨床開発期間のばらつきは、疾患領域または適応症によって治療ガイドラインや臨床開発ガイドラインに則った試験計画、申請データパッケージに含めるデータの違い等に起因していると考えられ、NMEで期間が長いと同様に、エビデンスの量に係る承認の要件との直接の関係が観察されたものと推察された。適応症によって異なる外国臨床データ利用の可否も影響があると推察される。一方、低分子化合物とバイオ医薬品に臨床開発期間の違いは認められなかった。

選択する開発戦略に影響を与えうる企業属性として、同じ疾患領域で開発経験があると臨床開発期間が短いことを想定していたが、有意な関係は見出されなかった。同種同効薬に関しても、承認申請時に類薬が承認されていると先行事例の開発パスを参考にすることが可能であり、また、類薬との競争が生じることで臨床開発期間が短くなる可能性がある。逆に類薬との差別化を図るためにより多くのエビデンスを収集することに時間をかける可能性も予想される。今回の分析ではそのどちらかの方向を積極的に支持する結果は得られなかった。開発品目と同種同効の薬剤の存在は、研究・技術のトレンド、作用機序等に基づく適切なレベルでの薬剤の分類、売上高等を含む市場要因、承認審査および公的医療保険適用に関する規制等、多くの要因と関係しており、こうした要因を交絡因子として調整した上での分析がさらに必要であろう。

開発戦略の選択が複雑になり、臨床開発期間が長くなると予想した他社からの導入品について、そのような関係は観察されなかった。複数企業間でのライセンス移動を伴う品目は米国からの申請タイミングの遅れが大きい傾向があることが先行研究で明らかになっているが<sup>24</sup>、その遅れがライセンス移動と関連する臨床開発期間の延長等に起因するものではないことが示唆された。なお、最近の研究で申請タイミングの遅れで生じたドラッグラグは、新薬を申請した企業（ほとんどの場合、検証的試験の実施を含む主たる臨床開発を実施した企業に当たる）の属性（企業国籍

等) よりも、臨床開発の上流でその新薬を創出した企業あるいは臨床開発に着手した企業の属性との関係が強いことが示されている<sup>64</sup>。企業の申請タイミングの遅れという意味でのドラッグラグへのアプローチとして、臨床試験段階での直接の支援等だけではなく、その上流の開発着手決定への介入が必要であることを示唆した結果である。

臨床開発中に収集したエビデンスの量の指標として用いた評価資料とした第1-3相試験数も臨床開発期間との関係は認められなかった。臨床試験の数という変数が費用等を反映した質の指標ではないことから厳密な議論は困難だが、品目の属性変数として薬効分類、NME、バイオ医薬品か否か等の変数が別に含まれており、交絡に関する一定レベルの調整は行われていることから、少なくとも現状において申請データパッケージに含まれる試験数が直接に臨床開発期間を決定づける要因ではないことが推察された。

## 第4章 審査期間に関係する要因の分析

### 4.1. 背景

本章では、2.5 項に記述した新薬の審査期間を目的変数として分析する。1.4 項の先行研究に記したとおり、審査期間と審査機関の職員数や対面助言との関係が欧米で報告されている<sup>16,53,54,55,56,57</sup>。また、小野らが PMDA 設立前の 1996–2003 年の承認品目を対象に審査期間と関係する要因を分析している<sup>24</sup>。今回新たに、2000–2009 年に国内で承認された品目を対象とし、新薬の審査期間と開発品目の属性、開発戦略、審査ルール・体制、企業の属性との関係を探索し、審査期間の予測性の向上に資する要因を特定することとした。近年の新薬はブリッジング開発等を含むグローバルな開発戦略の下で開発されることが多く、先行研究には含まれていない外国臨床データの活用に係る変数を分析に織り込むこととした。また、承認審査は一様なプロセスから成り立っているのではなく、異なる目的を有する段階的な意思決定過程である。本研究では PMDA 設立後の審査のオペレーションを複数の段階（ステップ）に区分し、それぞれのステップの時間と関係する要因を探索することにより、各ステップが本来的に有する目的が十分に達成されているか、各ステップの目的を損なうことなく審査の効率を向上させるにはどのようなアプローチが必要か検討した。

### 4.2. 方法

審査期間に関係する要因は、3.2 項の臨床開発期間を目的変数とした分析と同様に、以下の 1 次の線形モデルを仮定し、最小二乗法により推計した。先行研究においても基本的に同様のモデルが採用されている<sup>24,53</sup>。

$$\begin{aligned} \text{(審査期間)}_i = & \alpha + \beta_1 \text{(品目)}_i + \beta_2 \text{(開発戦略)}_i + \beta_3 \text{(審査ルール・体制)}_i + \beta_4 \text{(企業)}_i + \beta_5 \text{(トレンド)}_i + \mu_i \\ & i: 2000-2009 \text{ 年の日本における承認品目} \end{aligned}$$

表 21 審査期間の回帰分析に用いた説明変数

分類	説明変数
品目の属性	新有効成分含有医薬品（NME）以外* バイオ医薬品* 同種同効薬あり* 薬効分類（21 分類のダミー変数）* 安全性に関するイベント（同一薬効分類の重大な副作用発生後 12 ヶ月以内の承認）* 適応症の診療頻度 適応症の治療満足度
開発戦略	導入品* 第 2 相終了後相談を実施* 申請前相談を実施* 対面助言の回数 評価資料とした第 1-3 相試験の数 外国第 2-3 相試験データを利用* 学会・患者団体の要望書あり* 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*
審査ルール ・体制	PMDA 設立後の申請* 優先審査* 承認条件あり* 医薬品部会審議品目* 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
企業の属性	当該疾患領域の開発経験あり* 外資系企業* 個別の企業* 企業規模（1000 億円以上、100 億円以上 1000 億円未満、100 億円未満のダミー変数）*
トレンド	承認年*

\* ダミー変数（0=該当せず、なし；1=該当する、あり）。

目的変数は、審査期間（承認申請日－承認日）の月数とした。説明変数は、経験的に予測される影響と先行研究<sup>16,24,53,54,55,57</sup>における結果との比較可能性を考慮し、表 21 に示した品目の属性、開発戦略、審査ルール・体制、企業の属性およびトレンドに係る変数を用いた。

#### 4.3. 審査期間の回帰分析結果

3.3 項に記した臨床開発期間の回帰分析と同様に、2000－2009 年に承認された 580 品目のうち、国内で臨床試験が実施され、臨床開発期間および審査期間の両方が算出可能で、説明変数のデータが得られた新薬 384 品目（66%）を解析対象とした。審査期間と関係する要因を探索した回帰分析の結果を図 22 と表 22 に示し、参考として 3.3 項の臨床開発期間を目的変数とした結果を併記した。3.3 項と同様に結果は標準化せず、検出された関係が実際の月数で把握できる形で示した。

申請前相談を実施した品目 (-5.2,  $p=0.001$ ), PMDA 設立後の申請品目 (-8.6,  $p<0.001$ ), 優先審査品目 (-7.9,  $p=0.001$ ) は審査期間が短いという結果が得られた。申請前相談は申請前に審査上の課題を特定することが主たる目的とされているが, 申請前相談を実施した品目では審査期間が5ヵ月程度短く, 見かけ上, 延長した臨床開発期間の一部が相殺されたこととなる。PMDA で審査された品目は前身の PMDEC で審査された品目に比べて審査時間が有意に短いことが明らかになった。優先審査品目は文字どおり通常審査品目より優先的に審査されていた。一方, NME 以外の品目, 学会・患者団体の早期承認に関する要望書, 承認条件等との関係は認められなかった。

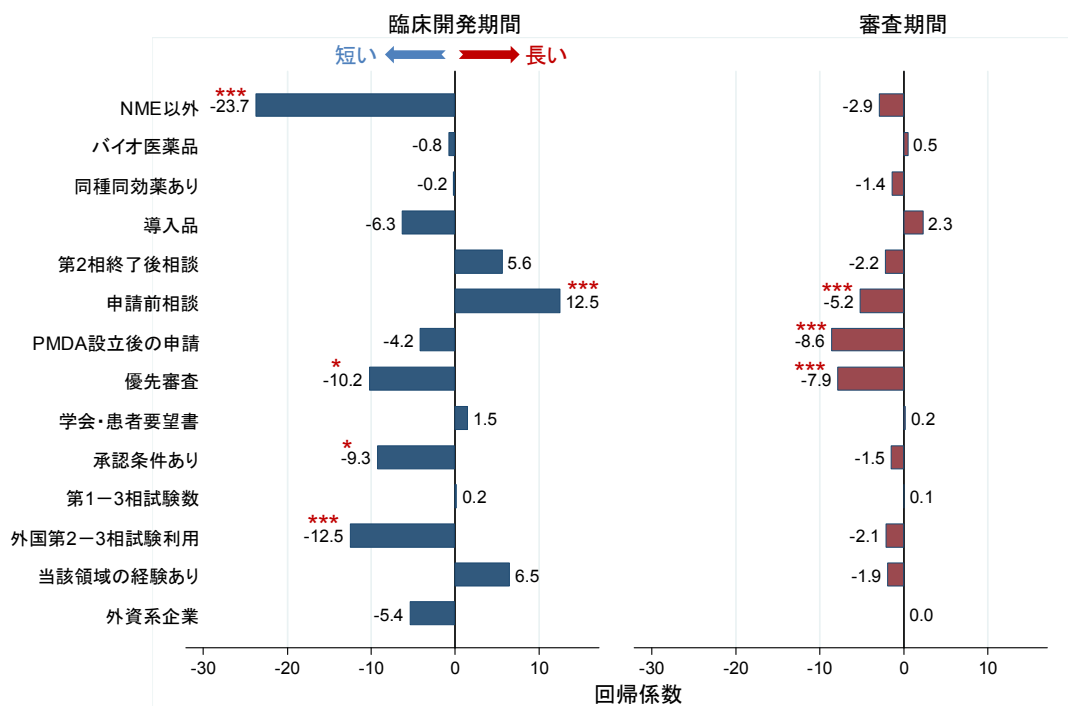


図 22 臨床開発期間および審査期間に関する要因

注：有意水準：\*  $p<0.1$ , \*\*  $p<0.05$ , \*\*\*  $p<0.01$ ；薬効分類は省略した；臨床開発期間の結果は, 図 21 より再掲した。

表 22 臨床開発期間および審査期間に関する要因

説明変数	臨床開発期間			審査期間		
	係数	SE	p値	係数	SE	p値
NME以外	-23.7	5.2	<0.001 ***	-2.9	2.0	0.141
バイオ医薬品	-0.8	6.8	0.901	0.5	2.6	0.840
同種同効薬あり	-0.2	4.8	0.960	-1.4	1.8	0.453
導入品	-6.3	5.2	0.226	2.3	2.0	0.237
第2相終了後相談を実施	5.6	4.4	0.204	-2.2	1.7	0.201
申請前相談を実施	12.5	4.2	0.003 ***	-5.2	1.6	0.001 ***
PMDA設立後の申請	-4.2	4.5	0.355	-8.6	1.7	<0.001 ***
優先審査	-10.2	6.1	0.097 *	-7.9	2.3	0.001 ***
学会・患者団体の要望書あり	1.5	4.9	0.760	0.2	1.9	0.912
承認条件あり	-9.3	4.9	0.059 *	-1.5	1.9	0.417
評価資料とした第1-3相試験の数	0.2	0.2	0.369	0.1	0.1	0.122
外国第2-3相試験データを利用	-12.5	4.7	0.008 ***	-2.1	1.8	0.253
当該疾患領域の開発経験あり	6.5	4.5	0.153	-1.9	1.7	0.269
外資系企業	-5.4	5.0	0.280	0.0	1.9	0.983
薬効分類(参照カテゴリー:その他)						
中枢神経	41.5	13.2	0.002 ***	8.5	5.0	0.089 *
解熱鎮痛消炎	29.0	25.0	0.247	7.5	9.5	0.431
末梢神経	53.1	19.3	0.006 ***	-0.1	7.3	0.986
眼科・耳鼻科	16.3	14.1	0.249	2.4	5.4	0.653
抗アレルギー	9.4	15.9	0.553	0.7	6.0	0.908
循環器	23.9	12.8	0.063 *	-0.5	4.9	0.917
呼吸器	13.3	16.0	0.407	2.1	6.1	0.724
消化器	12.5	15.0	0.404	-0.5	5.7	0.926
消化性潰瘍	117.5	22.3	<0.001 ***	4.9	8.5	0.563
ホルモン剤	28.7	13.4	0.033 **	4.0	5.1	0.429
泌尿生殖器	2.5	16.5	0.880	-1.4	6.3	0.821
外皮用	17.2	16.8	0.308	5.0	6.4	0.438
代謝性	22.5	11.9	0.059 *	0.4	4.5	0.938
抗悪性腫瘍	20.6	12.6	0.102	0.7	4.8	0.887
放射性医薬品	-15.7	22.7	0.490	49.6	8.6	<0.001 ***
抗生物質	28.4	14.9	0.058 *	-2.9	5.7	0.611
化学療法剤	16.0	13.2	0.225	-3.3	5.0	0.510
生物学的製剤	18.9	14.2	0.185	4.3	5.4	0.429
駆虫薬	-8.4	40.9	0.838	-9.6	15.6	0.538
造影剤・診断薬	11.3	16.8	0.501	3.8	6.4	0.556
切片	60.6	12.8	<0.001 ***	36.1	4.9	<0.001 ***
N数	384			384		
p値	<0.001			<0.001		
自由度修正済み決定係数	0.217			0.268		

注: 有意水準: \* p < 0.1, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01; 臨床開発期間の結果は、表 20 より再掲した。

#### 4.4. 企業属性を考慮した審査期間の追加的な回帰分析結果

4.3 項で用いた分析モデルでは、企業の属性は企業国籍、すなわち内資系企業か外資系企業かの二値で調整した。しかし申請企業はそれぞれの企業特性に応じた独自の開発戦略の下で承認申請を行っているはずであり、現実には観察できない企業独自の属性も織り込んだ分析を実施した場合にこれまでの分析結果とどのような相違がみられるのかは興味深い課題である。そこで本項では、以下のよう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てモデルに織り込んだ上で、各企業に共通した要因を特定することを試みた。

(審査期間)  $i =$   
 $\alpha + \beta_1$  (品目)  $i + \beta_2$  (開発戦略)  $i + \beta_3$  (審査ルール・体制)  $i + \beta_4$  (企業)  $i + \beta_5$  (トレンド)  $i + \mu_i$   
 固定効果

(審査期間)  $i =$   
 $\alpha + \beta_1$  (品目)  $i + \beta_2$  (開発戦略)  $i + \beta_3$  (審査ルール・体制)  $i + u$  (企業)  $i + \beta_5$  (トレンド)  $i + \mu_i$   
 変量効果

**i: 2000-2009年の日本における承認品目**

本項では解析対象を NME に絞り、説明変数として以下の品目の属性、開発戦略および審査ルール・体制に係る変数と交差項、ならびにトレンド変数として承認年を追加した。安全性に関するイベントについては、審査中の品目と同じ薬効分類で市販後に重大な副作用が発現すると審査の困難さが増し、審査期間が長くなる可能性があると考え、表 23 に示した 2000 年以降に発生した安全性イベントから 12 ヶ月以内に同一薬効分類で承認された品目を「安全性に関するイベントあり」とした。

- PMDA への申請と第 2 相終了後相談の交差項
- PMDA への申請と申請前相談の交差項
- 対面助言の回数
- 対面助言の回数の 2 乗項
- PMDA への申請と優先審査の交差項
- 審査中に追加臨床試験の実施
- 追加臨床試験実施後の再申請
- 安全性に関するイベント (同一薬効分類の重大な副作用発生後 12 ヶ月以内の承認)
- 承認年

表 23 安全性に関するイベント

薬剤名	薬効分類	安全性に関するイベント
トログリタゾン	インスリン抵抗性改善剤	2000年3月 肝障害で自主回収
ゲフィチニブ	抗悪性腫瘍剤	2002年10月 間質性肺炎に関する緊急安全情報発出
フィブリノゲン製剤, 第9因子製剤	血液製剤	2002年10月 薬害肝炎提訴
ガチフロキサシン	広範囲経口抗菌製剤	2003年3月 血糖異常に関する緊急安全情報
レフルノミド	抗リウマチ剤	2004年1月 間質性肺炎に関する通知
ロフェコキシブ	非ステロイド性消炎・鎮痛剤	2004年9月 心血管イベントで自主回収
オセルタミビル	抗インフルエンザウイルス剤	2007年3月 小児・未成年者の異常行動に関する通知

2000-2009年に承認されたNME 255品目のうち、説明変数のデータが得られた212品目(83%)を対象とした。目的変数および説明変数の要約統計量を表24に示した。目的変数の審査期間の平均値±SDは28.4±21.7ヵ月(約2.4年)であった。説明変数に関しては、PMDAに申請された品目の割合は42%であり、申請前相談を実施した品目は46%であった。対面助言の回数は平均1.68回で、優先審査に指定された品目は29%であった。外国第2-3相試験データを利用した品目の割合は46%、審査中に追加臨床試験を実施した品目は9%、申請を一旦取り下げて追加臨床試験実施後に再申請した品目は5%であった。安全性に関するイベントありの品目は6%であった。

表 24 目的変数, 説明変数の要約統計量

変数	平均値	SD	最小	最大	薬効分類*	N (%)
目的変数					中枢神経	22 (10.4)
審査期間(月数)	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*	0.18		0	1	眼科・耳鼻科	13 (6.1)
同種同効薬あり*	0.72		0	1	抗アレルギー	5 (2.4)
導入品*	0.31		0	1	循環器	21 (9.9)
PMDA設立後の申請*	0.42		0	1	呼吸器	3 (1.4)
第2相終了後相談を実施*	0.30		0	1	消化器	5 (2.4)
申請前相談を実施*	0.46		0	1	消化性潰瘍	2 (0.9)
対面助言の回数	1.68	1.75	0	13	ホルモン剤	13 (6.1)
優先審査*	0.29		0	1	泌尿生殖器	5 (2.4)
学会・患者団体の要望書あり*	0.30		0	1	外皮用	4 (1.9)
承認条件あり*	0.48		0	1	代謝性	28 (13.2)
評価資料とした第1-3相試験の数	16.04	15.16	0	93	抗悪性腫瘍	23 (10.9)
外国第2-3相試験データを利用*	0.46		0	1	放射性医薬品	3 (1.4)
当該疾患領域の開発経験あり*	0.40		0	1	抗生物質	10 (4.7)
審査中に追加臨床試験を実施*	0.09		0	1	化学療法剤	23 (10.9)
追加臨床試験実施後に再申請*	0.05		0	1	生物学的製剤	16 (7.6)
安全性に関するイベント*	0.06		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)
N数					合計	212 (100.0)

\*ダミー変数 (0=「該当せず」, 「なし」, 1=「該当する」, 「あり」)。



回帰分析の結果を図 23 と表 25 に示した。図 23 では企業を固定効果としたモデルの結果を左に、変量効果とした混合効果モデルの結果を右に示した。固定効果モデル、混合効果モデルのどちらを選択すべきかについて Hausman 検定を行ったところ、その差は  $p=0.6733$  と有意ではなかった。また、混合効果モデルの  $p$  値は 0.136 であり、変量効果は比較的小さいことが示されたことから、本解析においてどちらのモデルも採択可能と判断した。

個別企業をダミー変数とし、企業のばらつきを調整した固定効果モデルでは、PMDA への申請 (-32.2,  $p<0.001$ )、申請前相談 (-11.6,  $p=0.032$ )、優先審査 (-23.5,  $p<0.001$ ) の回帰係数が負であった。これに対して PMDA への申請と申請前相談の交差項 (+14.9,  $p=0.016$ ) の回帰係数は正であった。PMDA 設立後の申請前相談の審査期間への効果はこの 2 つの係数の和で表されることから、申請前相談の効果は PMDA 設立前と比べて減少していることが示された。同様に PMDA への申請との優先審査の交差項 (+14.3,  $p=0.017$ ) の回帰係数も正であったため、PMDA 設立後は審査期間が全般的に短縮し、申請前相談と優先審査の効果が相対的に減少していることが示唆された。対面助言の回数は 1 次の項 (-5.0,  $p=0.044$ ) は回帰係数が負、2 次の項 (+0.5,  $p=0.072$ ) は正であった。対面助言は一定の回数までは審査期間の短縮と関係しているが、それ以上多くなると審査期間の短縮傾向は小さくなることが示唆された。審査期間中に追加の臨床試験を実施した品目 (+37.7,  $p<0.001$ ) は審査が中断するため、その直接の影響として審査期間が長くなることが示された。

個別企業の特徴がランダムに分布すると仮定して調整した混合効果モデルでは、固定効果モデルとほぼ同様の結果が得られた。混合効果モデルではバイオ医薬品 (+4.7,  $p=0.095$ ) は審査期間が長いという結果が得られた。これは審査期間が極端に長い特定の品目の影響によると考えられた。外国臨床データを活用した品目 (-3.7,  $p=0.061$ ) は審査期間が短いという結果も得られた。追加臨床試験実施後の再申請 (-7.2,  $p=0.066$ ) も審査期間が短いことが明らかになった。同一薬効分類における安全性に関するイベントと審査期間の関係は認められず、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傾向にあるという仮説は支持されなかった。

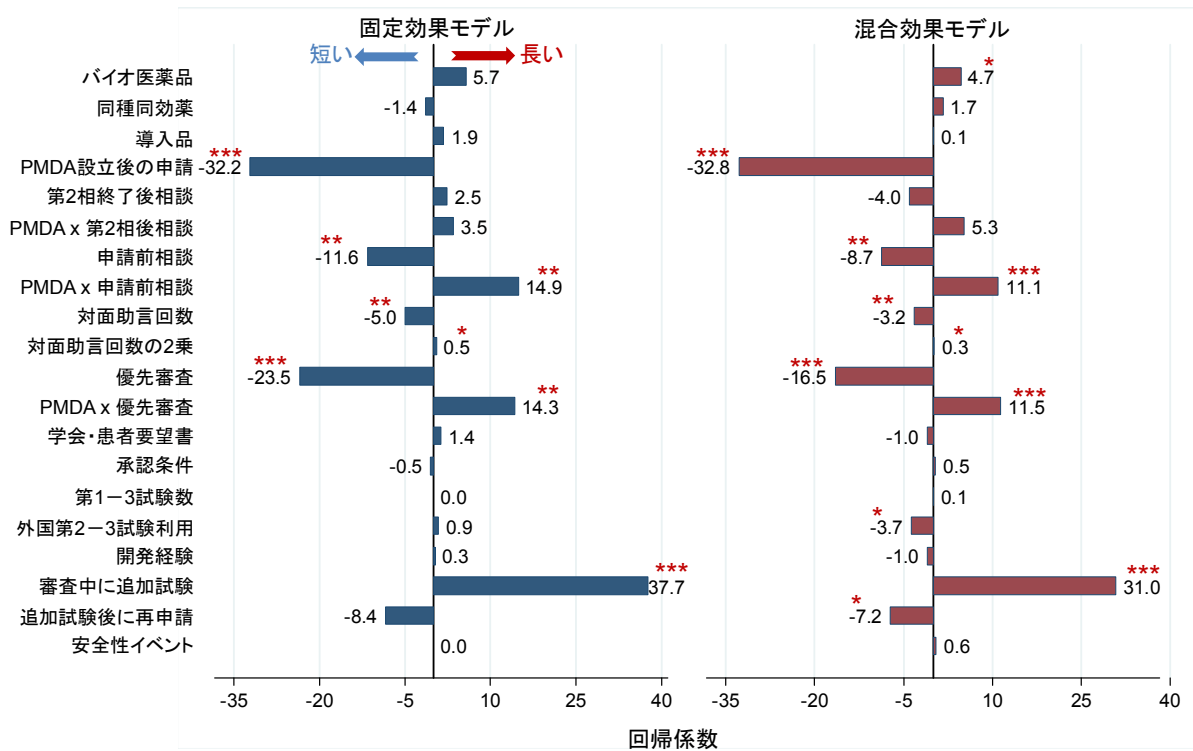


図 23 企業属性を考慮した分析にて審査期間に関係する要因

注：有意水準：\* p < 0.1, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01；薬効分類は省略した。

表 25 企業属性を考慮した分析にて審査期間に関係する要因

説明変数	固定効果モデル			混合効果モデル		
	係数	SE	p値	係数	SE	p値
バイオ医薬品	5.7	4.3	0.191	4.7	2.8	0.095 *
同種同効薬あり	-1.4	2.8	0.607	1.7	2.0	0.403
導入品	1.9	3.1	0.532	0.1	1.9	0.945
PMDA設立後の申請	-32.2	6.3	<0.001 ***	-32.8	4.7	<0.001 ***
第2相終了後相談を実施	2.5	4.3	0.563	-4.0	3.1	0.206
PMDA設立後の申請と第2相終了後相談	3.5	5.7	0.544	5.3	4.2	0.207
申請前相談を実施	-11.6	5.3	0.032 **	-8.7	3.4	0.011 **
PMDA設立後の申請と申請前相談	14.9	6.1	0.016 **	11.1	3.9	0.004 ***
対面助言の回数	-5.0	2.4	0.044 **	-3.2	1.6	0.041 **
対面助言の回数の2乗	0.5	0.2	0.072 *	0.3	0.2	0.090 *
優先審査	-23.5	5.8	<0.001 ***	-16.5	3.6	<0.001 ***
PMDA設立後の申請と優先審査	14.3	5.9	0.017 **	11.5	4.3	0.008 ***
学会・患者団体の要望書あり	1.4	3.2	0.667	-1.0	2.2	0.661
承認条件あり	-0.5	3.0	0.868	0.5	2.2	0.820
評価資料とした第1-3相試験の数	0.0	0.1	0.616	0.1	0.1	0.147
外国第2-3相試験データを利用	0.9	3.0	0.771	-3.7	2.0	0.061 *
当該疾患領域の開発経験あり	0.3	3.0	0.928	-1.0	1.9	0.599
審査中に追加臨床試験を実施	37.7	6.4	<0.001 ***	31.0	3.7	<0.001 ***
追加臨床試験実施後に再申請	-8.4	5.4	0.120	-7.2	3.9	0.066 *
安全性に関するイベント	0.0	5.5	0.995	0.6	3.8	0.880
個別の企業	fixed effect			random effect		
承認年	2000-2009			2000-2009		
薬効分類 (参照カテゴリー: その他)						
中枢神経	17.1	8.7	0.053 *	9.6	5.9	0.107
解熱鎮痛消炎	25.2	13.7	0.069 *	15.3	9.1	0.092 *
末梢神経	13.4	13.6	0.328	14.3	10.0	0.154
眼科・耳鼻科	15.0	9.4	0.115	10.0	6.4	0.119
抗アレルギー	11.8	10.9	0.282	-5.3	7.7	0.494
循環器	9.5	8.8	0.282	3.7	6.1	0.542
呼吸器	21.8	11.9	0.071 *	16.0	8.4	0.056 *
消化器	21.1	15.5	0.178	5.9	7.7	0.444
消化性潰瘍	(dropped)			20.9	10.1	0.040 **
ホルモン剤	6.6	9.0	0.467	0.1	6.4	0.982
泌尿生殖器	18.5	10.3	0.075 *	8.3	7.7	0.282
外皮用	46.2	19.7	0.022 **	15.0	7.9	0.059 *
代謝性	14.7	8.8	0.099 *	4.8	5.8	0.416
抗悪性腫瘍	15.1	9.2	0.105	5.2	6.3	0.410
放射性医薬品	(dropped)			34.2	9.7	<0.001 ***
抗生物質	7.4	10.2	0.471	2.4	7.0	0.730
化学療法剤	4.9	9.8	0.623	-3.5	6.2	0.577
生物学的製剤	26.6	10.8	0.016 **	6.6	6.6	0.318
駆虫薬	11.2	17.0	0.512	1.1	13.2	0.936
造影剤・診断薬	11.5	13.0	0.380	8.5	7.6	0.259
切片	18.7	8.9	0.039 **	26.6	6.3	<0.001 ***
N数	212			212		
$\sigma_u$ (企業)	14.2			4.1		
$\sigma_e$ (残差)	10.4			10.4		
$\rho$	0.651			0.136		

注：有意水準：\* p < 0.1, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01。

対面助言の影響を探索するための追加解析として、個々の企業の開発経験の指標として各品目における対面助言の回数の企業内の平均 (group mean) を追加したが、有意ではなかった。NME以外の品目を含む 2000-2009 年に承認された全品目あるいは本データベース中のすべての品目

を対象に企業ごとの対面助言の回数あるいは承認品目数を説明変数として追加しても、同様に有意ではなかった。さらに、企業の代わりに薬効分類を变量効果とした混合効果モデルを検討したところ、表 25 の固定効果モデルと同様の結果が得られた。

Heemstra らの報告<sup>65</sup>によると、米国では企業規模が大きいほど医薬品開発および規制当局と折衝した経験、ならびにリソース（直接的な資金と経験のあるスタッフ）が豊富なため、申請したオーファン薬が承認される確率が高いとされる。EU においても、規模の大きい企業は小さい企業に比して EMA に中央審査方式で申請した品目が承認される割合が高いことが Regnstrom らによって報告されており<sup>57</sup>、その理由として十分なリソース、開発経験、成功確率の高い開発品目の選択および CHMP による科学的助言の遵守を挙げている。そこで、審査期間を目的変数とした日本の承認品目の分析においてもそのような現象が観察されるか否かを追加的に確かめることとした。先行研究どおりの仮説が日本の承認審査においても成り立っているのであれば、企業規模が大きいほど効果的な臨床試験の立案、対面助言の有効活用、外国臨床データの利用等の開発戦略の選択とそれらに関する規制当局との折衝が長けており、審査期間が短くなるはずである。本分析では、2000—2009 年に承認された NME 212 品目を対象とした解析に企業規模を表す説明変数を追加することとした。企業規模の代理変数として 2000—2009 年のほぼ中間にあたる 2005 年の国内医薬品売上高をシード・ブランニング社の「2008 年版 医薬品開発戦略シリーズ データ集」より収集し、解析対象の 91 社、212 品目を表 26 に示した 3 つの区分に分類した。

表 26 企業規模に関する変数

2005 年 国内医薬品売上高	品目数 (%)
1000 億円以上	114 (54%)
100 億円以上 1000 億円未満	82 (39%)
100 億円未満	16 (8%)

追加的な分析の結果を表 27 に示す。表 25 の固定効果モデルに企業規模の説明変数（参照カテゴリ：100 億円未満）を追加したところ、追加した変数について有意な結果は得られず、他の変数に対する影響も認められなかった。同様に企業を变量効果とした混合効果モデルに企業規模を

追加しても、変化は認められなかった。よって、企業規模に関する説明変数を含む分析モデルは主たる解析に採用しなかった。

表 27 企業規模を追加した分析にて審査期間に関係する要因

説明変数	固定効果モデル			混合効果モデル		
	係数	SE	p値	係数	SE	p値
バイオ医薬品	5.7	4.3	0.191	5.0	2.8	0.076 *
同種同効薬あり	-1.4	2.8	0.607	1.9	2.0	0.347
導入品	1.9	3.1	0.532	0.3	1.9	0.884
PMDA設立後の申請	-32.2	6.3	<0.001 ***	-32.5	4.7	<0.001 ***
第2相終了後相談を実施	2.5	4.3	0.563	-4.0	3.1	0.203
PMDA設立後の申請と第2相終了後相談	3.5	5.7	0.544	5.4	4.3	0.209
申請前相談を実施	-11.6	5.3	0.032 **	-8.1	3.5	0.021 **
PMDA設立後の申請と申請前相談	14.9	6.1	0.016 **	11.0	3.9	0.005 ***
対面助言の回数	-5.0	2.4	0.044 **	-3.6	1.6	0.027 **
対面助言の回数の2乗	0.5	0.2	0.072 *	0.3	0.2	0.057 *
優先審査	-23.5	5.8	<0.001 ***	-16.8	3.7	<0.001 ***
PMDA設立後の申請と優先審査	14.3	5.9	0.017 **	11.3	4.3	0.010 **
学会・患者団体の要望書あり	1.4	3.2	0.667	-1.0	2.2	0.662
承認条件あり	-0.5	3.0	0.868	0.5	2.2	0.804
評価資料とした第1-3相試験の数	0.0	0.1	0.616	0.1	0.1	0.145
外国第2-3相試験データを利用	0.9	3.0	0.771	-3.7	2.0	0.061 *
当該疾患領域の開発経験あり	0.3	3.0	0.928	-1.4	2.0	0.489
審査中に追加臨床試験を実施	37.7	6.4	<0.001 ***	31.0	3.8	<0.001 ***
追加臨床試験実施後に再申請	-8.4	5.4	0.120	-6.8	3.9	0.086 *
安全性に関するイベント	0.0	5.5	0.995	0.8	3.9	0.836
個別の企業	fixed effect			random effect		
企業規模1000億円以上	(dropped)			-1.2	3.8	0.752
企業規模100億円以上1000億円未満	(dropped)			-3.3	3.8	0.395
承認年	2000-2009			2000-2009		
薬効分類(参照カテゴリー:その他)						
中枢神経	17.1	8.7	0.053 *	8.3	6.0	0.168
解熱鎮痛消炎	25.2	13.7	0.069 *	14.4	9.1	0.115
末梢神経	13.4	13.6	0.328	13.9	10.0	0.167
眼科・耳鼻科	15.0	9.4	0.115	8.9	6.5	0.171
抗アレルギー	11.8	10.9	0.282	-6.0	7.7	0.439
循環器	9.5	8.8	0.282	2.7	6.2	0.665
呼吸器	21.8	11.9	0.071 *	14.9	8.4	0.079 *
消化器	21.1	15.5	0.178	4.9	7.8	0.530
消化性潰瘍	(dropped)			19.1	10.3	0.064 *
ホルモン剤	6.6	9.0	0.467	-0.5	6.4	0.942
泌尿生殖器	18.5	10.3	0.075 *	7.5	7.7	0.335
外用	46.2	19.7	0.022 **	13.8	8.1	0.089 *
代謝性	14.7	8.8	0.099 *	4.0	5.9	0.497
抗悪性腫瘍	15.1	9.2	0.105	4.1	6.3	0.518
放射性医薬品	(dropped)			35.0	9.9	<0.001 ***
抗生物質	7.4	10.2	0.471	1.6	7.0	0.818
化学療法剤	4.9	9.8	0.623	-3.8	6.2	0.539
生物学的製剤	26.6	10.8	0.016 **	5.7	6.7	0.394
駆虫薬	11.2	17.0	0.512	0.0	13.2	0.998
造影剤・診断薬	11.5	13.0	0.380	7.5	7.7	0.326
切片	44.4	11.6	<0.001 ***	35.8	8.3	<0.001 ***
N数	212			212		
$\sigma_u$ (企業)	14.2			4.5		
$\sigma_e$ (残差)	10.4			10.4		
$\rho$	0.651			0.155		

注：有意水準：\* p < 0.1, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01。

#### 4.5. 適応症の希少性と医療ニーズを考慮した審査期間の追加的な回帰分析結果

本項では、承認品目の適応症の希少性と医療ニーズと審査期間との関係を検討した。適応症の希少性と医療ニーズは、優先審査品目の指定や学会・患者団体から早期承認に関する要望書の提出に関係する可能性があることに加え、その高さに応じて審査期間が短縮される可能性があると考えた。そこで、日経メディカルが実施したアンメット・ニーズ調査<sup>66</sup>の疾患の「診療頻度」を希少性、「治療満足度」を医療ニーズのそれぞれ代理変数として分析を行った。アンメット・ニーズ調査は2010年10月に日経メディカルオンラインの医師会員にアンケートを実施し、日常的によく診る疾患から希少疾患まで96疾患を挙げ、各疾患の「診療頻度」(1. ほとんど診ない, 2. たまに診る, 3. よく診る)と「治療満足度」(現時点の薬物療法等の治療法に対して1. 不満, 2. やや不満, 3. ほぼ満足, 4. 満足)について1015名より回答を得たものである。2004-2009年に承認された402品目の適応症(新効能の場合は追加されたもの)を参照し、96疾患の中から一致あるいは類似しているものを選択し、「診療頻度」と「治療満足度」の値と連結した。適応症とアンメット・ニーズ調査の96疾患の一致率は比較的高く、一致しない場合は「アレルギー鼻炎 → 花粉症」のように類似したものや「造血幹細胞移植 → 白血病」のように関連した疾患を割り当てた。複数の疾患が該当する適応症は、96疾患のうち治療満足度の低いものを採用した。

2004年4月以降にPMDAに申請され、2005-2009年に承認された239品目を対象に、後述する総審査期間を目的変数としたモデル(図25, 表30)に、診療頻度, 治療満足度, それぞれの2次の項, 両者の積を説明変数として追加して回帰分析を行った。診療頻度の平均値±SDは1.65±0.42, 治療満足度は2.55±0.25, 両者の積は3.72±1.54であった。また、優先審査品目および学会・患者団体の要望書との単相関係数は-0.3から-0.2の範囲にあり, 小さかった。

回帰分析の結果を表28に示した。適応症の希少性, 医療ニーズの代理変数とした診療頻度, 治療満足度, それぞれの2次の項, 両者の積のいずれも審査期間との関係は認められなかった。唯一, 優先審査の指定を除いたModel Dにて両者の積の回帰係数が負(-3.9, p=0.057)であった。これらの結果から承認された適応症の希少性や医療ニーズは優先審査品目の指定の他には審査期間と関係していないと考えられた。

表 28 適応症の希少性と医療ニーズを追加した分析にて審査期間に関係する要因

説明変数	Model A			Model B			Model C			Model D		
	係数	SE	p値	係数	SE	p値	係数	SE	p値	係数	SE	p値
NME以外	-1.5	1.8	0.401	-1.7	1.8	0.354	-1.8	1.8	0.328	-0.9	1.9	0.621
医薬品部会審議品目	3.1	1.7	0.061 *	3.3	1.6	0.050 *	3.2	1.7	0.056 *	4.4	1.7	0.010 **
バイオ医薬品	0.1	2.1	0.962	0.4	2.1	0.866	0.2	2.2	0.938	-0.8	2.3	0.723
同種同効薬あり	1.0	1.2	0.424	0.9	1.2	0.462	1.3	1.3	0.309	1.5	1.3	0.261
導入品	-0.7	1.4	0.619	-0.8	1.4	0.600	-0.8	1.4	0.569	-0.6	1.5	0.710
第2相終了後相談を実施	-0.2	1.1	0.839	-0.2	1.1	0.876	-0.2	1.1	0.860	-0.3	1.2	0.797
申請前相談を実施	-0.1	1.2	0.936	-0.1	1.1	0.928	-0.1	1.2	0.940	0.3	1.2	0.785
優先審査	-6.4	1.6	<0.001 ***	-6.3	1.6	<0.001 ***	-6.1	1.6	<0.001 ***	-	-	-
学会・患者団体の要望書あり	-0.3	1.2	0.765	-0.4	1.2	0.715	-0.7	1.2	0.533	-1.7	1.2	0.151
承認条件あり	-2.4	1.4	0.081 *	-2.4	1.4	0.086 *	-2.4	1.4	0.094 *	-4.4	1.4	0.002 ***
評価資料とした第1-3相試験の数	0.0	0.1	0.503	0.0	0.1	0.490	-0.1	0.1	0.359	-0.1	0.1	0.363
外国第2-3相試験データを利用	0.2	1.2	0.860	0.2	1.2	0.852	0.0	1.2	0.985	-0.3	1.3	0.804
当該疾患領域の開発経験あり	1.6	1.3	0.214	1.5	1.3	0.243	1.7	1.3	0.195	2.3	1.4	0.097 *
承認年の審査担当者数	0.0	0.0	0.633	0.0	0.0	0.697	0.0	0.0	0.701	0.0	0.0	0.880
前年の審査チームの審査中品目数	0.7	0.1	<0.001 ***	0.7	0.1	<0.001 ***	0.7	0.1	<0.001 ***	0.7	0.1	<0.001 ***
審査報告書等の総ページ数	0.0	0.0	0.417	0.0	0.0	0.493	0.0	0.0	0.459	0.0	0.0	0.526
審査中に追加臨床試験を実施	15.4	7.0	0.028 **	15.5	6.9	0.027 **	14.3	7.0	0.042 **	11.5	7.3	0.116
追加臨床試験実施後に再申請	-1.8	2.0	0.353	-1.6	2.0	0.420	-1.8	2.0	0.364	-1.5	2.1	0.486
安全性に関するイベント	-3.1	3.7	0.406	-3.4	3.7	0.355	-3.5	3.7	0.344	-1.0	3.8	0.794
診療頻度	-2.5	7.3	0.729	-	-	-	3.8	9.3	0.684	11.4	9.5	0.232
診療頻度の2乗	0.6	2.2	0.783	-	-	-	0.7	2.2	0.735	-1.0	2.3	0.675
治療満足度	-	-	-	8.0	9.8	0.416	11.0	10.0	0.273	11.2	10.5	0.288
治療満足度の2乗	-	-	-	-1.6	1.9	0.404	-0.7	2.0	0.712	-0.1	2.1	0.964
診療頻度と治療満足度	-	-	-	-	-	-	-3.1	1.9	0.117	-3.9	2.0	0.057 *
個別の企業	fixed effect			fixed effect			fixed effect			fixed effect		
承認年	2005-2009			2005-2009			2005-2009			2005-2009		
薬効分類 (参照カテゴリー: その他)	20分類			20分類			20分類			20分類		
切片	19.1	13.4	0.158	4.7	18.5	0.799	-4.7	20.8	0.821	-20.4	21.5	0.344
N数	239			239			239			239		
p値	<0.001			<0.001			<0.001			<0.001		
自由度修正済み決定係数	0.468			0.470			0.469			0.413		

注：有意水準：\* p < 0.1, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01；薬効分類は省略した。

#### 4.6. 審査のステップごとの期間の回帰分析結果

承認審査は一樣ではなく、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から、4つめの分析としてPMDA設立後の審査のオペレーションの各ステップに注目し、アンケート調査にて収集した照会事項発出日、回答提出日等の非公表情報を含むデータを用いて現状を分析した。審査期間を図24に示した4つのステップ、すなわちPMDAの持ち時間である「申請-初回照会事項の発出」、企業の持ち時間である「初回照会事項の発出-回答提出」、主としてPMDAの時間である「初回照会事項の回答提出-専門協議」、ならびにPMDAと厚生労働省による「専門協議-承認」の4つに分割して精査した。

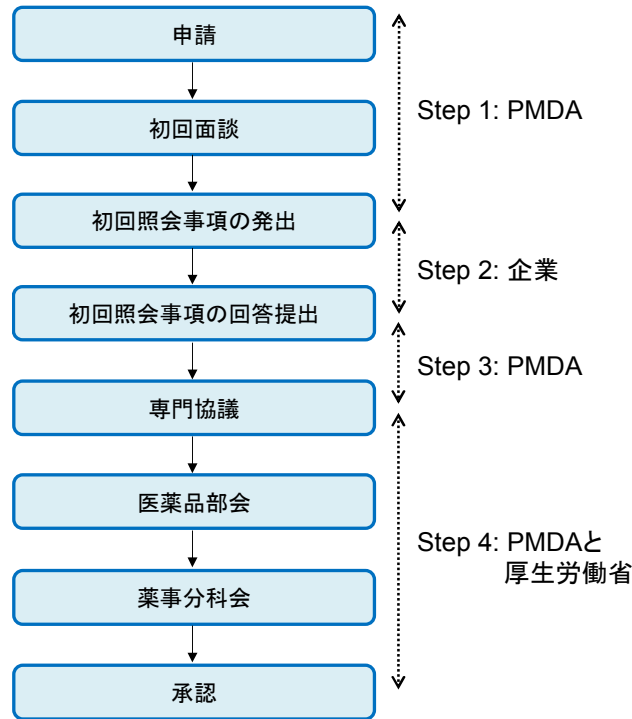


図 24 審査期間の 4 つのステップ

解析対象は 2004 年 4 月以降に PMDA に申請され、2005－2009 年に承認された NME および NME 以外の 294 品目のうち、各ステップの期間および説明変数が得られた 239 品目（81%）とした。目的変数は各ステップの期間とその合計の総審査期間とした。

説明変数には審査ルール・体制に係る医薬品部会審議の有無と、審査期間と審査担当者の業務量の関係を探る目的で承認年の審査担当者数、審査の滞貨の指標とした承認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を追加した。承認年の審査担当者数は、その年の PMDA の審査担当者の総数であり、承認年によってのみ異なる。これに対して、前年の審査チームの審査中品目数は、その品目が承認される前年に各審査チームで審査していた品目数を申請日と承認日を用いてデータベース中の全品目を対象に算出したため、承認年に加えて審査チームで異なる。また、審査するデータ量の代理変数とした審査報告書等の総ページ数は、公表されている審議結果報告書、審査報告書、審査結果、審査報告および事前評価レポート（該当する場合）のページ数の合計を品目ごとに収集した。先行研究では審査担当者の総数、規制当局の予算規模



<sup>54</sup>をその年の業務量を示す変数として用いているのに対して、本モデルでは品目ごとに異なる承認前年の審査チームの審査中品目数と審査報告書等の総ページ数という新たな変数を加えている。

分析モデルは個別企業を固定効果とした以下のものを用いた。

(審査期間)  $i =$

$$\alpha + \beta_1 (\text{品目})_i + \beta_2 (\text{開発戦略})_i + \beta_3 (\text{審査ルール・体制})_i + \beta_4 (\text{企業})_i + \beta_5 (\text{トレンド})_i + \mu_i$$

固定効果

**i: 2005－2009年の日本における承認品目**

目的変数および説明変数の要約統計量を表 29 に示した。目的変数の平均値±SD は「申請－初回照会事項の発出」が 3.4±3.3 ヵ月、「初回照会事項の発出－回答提出」が 3.0±2.7 ヵ月、「初回照会事項の回答提出－専門協議」が 9.8±6.6 ヵ月、「専門協議－承認」が 3.1±1.4 ヵ月、総審査期間が 19.3±8.1 ヵ月（約 1.6 年）であった。説明変数に関しては、NME 以外の品目は 67%、医薬品部会審議品目の割合は 67%、承認年の審査担当者数は約 276 名、前年の審査チームの審査中品目数は 12.09 品目、審査報告書等の総ページ数は 49.19 ページであった。

表 29 目的変数, 説明変数の要約統計量

変数	平均値	SD	最小	最大		
目的変数(月数)						
申請-初回照会事項の発出	3.4	3.3	-16.7	21.6		
初回照会事項の発出-回答提出	3.0	2.7	0.1	24.9		
初回照会事項の回答提出-専門協議	9.8	6.6	-10.0	32.1		
専門協議-承認	3.1	1.4	0.7	15.0		
総審査期間	19.3	8.1	1.9	50.7		
説明変数					薬効分類*	N (%)
NME以外*	0.67		0	1	中枢神経	14 (5.9)
医薬品部会審議品目*	0.67		0	1	解熱鎮痛消炎	1 (0.4)
バイオ医薬品*	0.17		0	1	末梢神経	4 (1.7)
同種同効薬あり*	0.70		0	1	眼科・耳鼻科	12 (5.0)
導入品*	0.28		0	1	抗アレルギー	4 (1.7)
第2相終了後相談を実施*	0.40		0	1	循環器	17 (7.1)
申請前相談を実施*	0.43		0	1	呼吸器	8 (3.4)
優先審査*	0.28		0	1	消化器	7 (2.9)
学会・患者団体の要望書あり*	0.44		0	1	消化性潰瘍	1 (0.4)
承認条件あり*	0.30		0	1	ホルモン剤	19 (8.0)
評価資料とした第1-3相試験の数	8.31	10.28	0	68	泌尿生殖器	7 (2.9)
外国第2-3相試験データを利用*	0.41		0	1	外皮用	4 (1.7)
当該疾患領域の開発経験あり*	0.59		0	1	代謝性	40 (16.7)
承認年の審査担当者数	275.59	62.80	178	346	抗悪性腫瘍	34 (14.2)
前年の審査チームの審査中品目数	12.09	5.34	0	21	放射性医薬品	3 (1.3)
審査報告書等の総ページ数	49.19	23.84	13	138	抗生物質	12 (5.0)
審査中に追加臨床試験を実施*	<0.01		0	1	化学療法剤	25 (10.5)
追加臨床試験実施後に再申請*	0.08		0	1	生物学的製剤	13 (5.4)
安全性に関するイベント*	0.02		0	1	駆虫薬	0 (-)
個別の企業*	68 firms				造影剤・診断薬	7 (2.9)
承認年*	2005-2009				その他	7 (2.9)
N数					合計	239 (100.0)

\*ダミー変数 (0=「該当せず」, 「なし」, 1=「該当する」, 「あり」)。

回帰分析の結果を図 25 と表 30 に示した。図 25 は左からステップ 1-4 と総審査期間を目的変数とした分析結果を示した。医薬品部会で審議された新規性の高い品目(専門協議-承認:+1.5,  $p<0.001$ )は、審査終盤に開催される医薬品部会と薬事分科会に時間を要していることが示された。同種同効薬がある品目(専門協議-承認:+0.4,  $p=0.098$ )、当該疾患領域の開発経験のある企業の品目(初回照会事項の回答提出-専門協議:+2.5,  $p=0.030$ )は、審査後半が長いことが示された。これまでの解析で一貫して審査期間が短かった優先審査品目は、「初回照会事項の発出-回答提出」(-1.8,  $p=0.005$ )、「初回照会事項の回答提出-専門協議」(-4.4,  $p=0.001$ )の2つのステップが短いことが明らかとなり、これは専門協議開催までの審査の待ち時間が短いことによると推察される。承認条件を課された品目(申請-初回照会事項の発出:-1.2,  $p=0.091$ )は審査の前半が短いという結果が得られた。外国臨床データが活用できる品目(申請-初回照会事項の発出:-1.4,  $p=0.021$ )は審査の前半のみ短いことが示された。審査の滞貨の指標とした承認前年の審査チーム

の審査中品目数は1品目増えると「申請－初回照会事項の発出」が0.2ヵ月（ $p=0.001$ ）、「初回照会事項の回答提出－専門協議」が0.5ヵ月（ $p<0.001$ ）長くなり、審査の遅れと正に相関していた。審査期間中に追加臨床試験を実施した品目（初回照会事項の回答提出－専門協議： $+16.9$ ,  $p=0.007$ ）は、専門協議までのステップで審査が一時中断した。PMDA 設立後は、対面助言と審査期間に関する係は認められなかった。

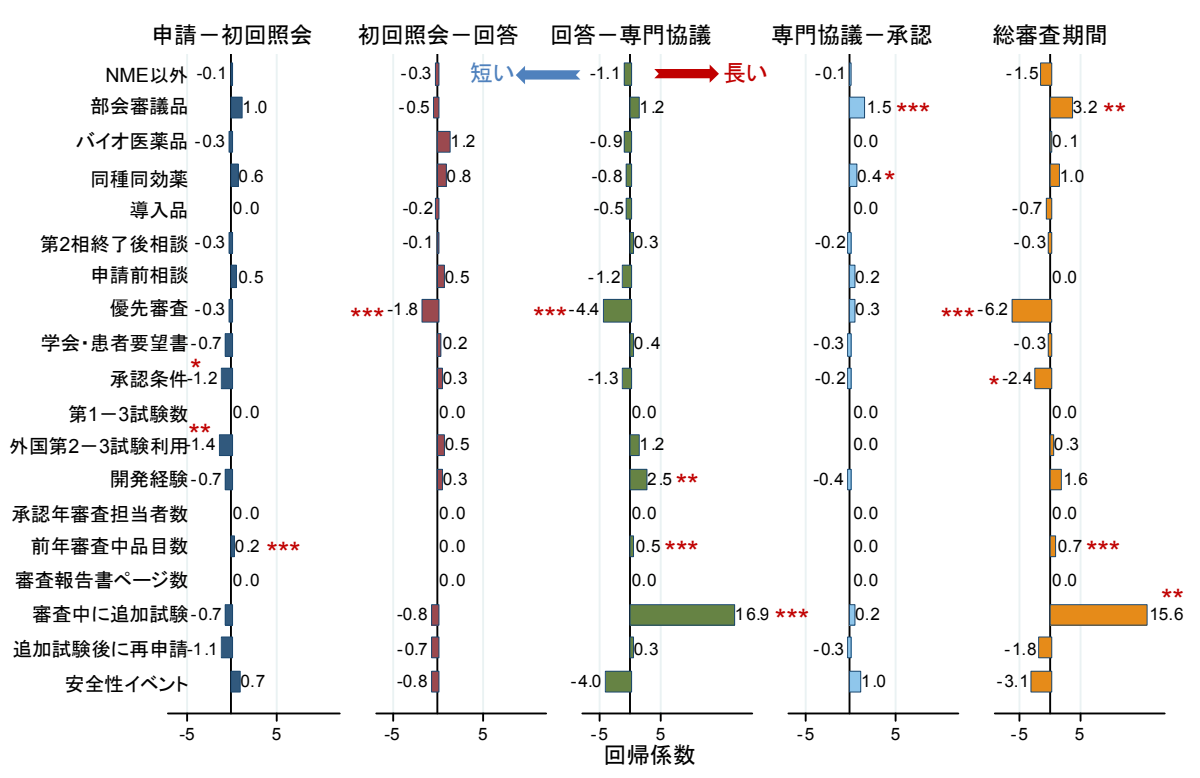


図 25 審査の各ステップに関する要因

注：有意水準：\*  $p<0.1$ , \*\*  $p<0.05$ , \*\*\*  $p<0.01$ ；薬効分類は省略した。

表 30 審査の各ステップに関係する要因

説明変数	Step 1: 申請－初回照会発出			Step 2: 初回照会－回答提出			Step 3: 回答提出－専門協議			Step 4: 専門協議－承認			総審査期間		
	係数	SE	p値	係数	SE	p値	係数	SE	p値	係数	SE	p値	係数	SE	p値
NME以外	-0.1	0.9	0.956	-0.3	0.8	0.734	-1.1	1.6	0.499	-0.1	0.4	0.854	-1.5	1.8	0.416
医薬品部会審議品目	1.0	0.8	0.229	-0.5	0.7	0.467	1.2	1.4	0.403	1.5	0.3	<0.001 ***	3.2	1.6	0.047 **
バイオ医薬品	-0.3	1.1	0.806	1.2	0.9	0.170	-0.9	1.9	0.653	0.0	0.4	0.970	0.1	2.1	0.946
同種同効薬あり	0.6	0.6	0.329	0.8	0.5	0.145	-0.8	1.1	0.439	0.4	0.3	0.098 *	1.0	1.2	0.434
導入品	0.0	0.7	0.964	-0.2	0.6	0.697	-0.5	1.3	0.711	0.0	0.3	0.974	-0.7	1.4	0.631
第2相終了後相談を実施	-0.3	0.6	0.650	-0.1	0.5	0.786	0.3	1.0	0.759	-0.2	0.2	0.411	-0.3	1.1	0.804
申請前相談を実施	0.5	0.6	0.391	0.5	0.5	0.307	-1.2	1.0	0.221	0.2	0.2	0.321	0.0	1.1	0.994
優先審査	-0.3	0.8	0.713	-1.8	0.6	0.005 ***	-4.4	1.3	0.001 ***	0.3	0.3	0.428	-6.2	1.5	<0.001 ***
学会・患者団体の要望書あり	-0.7	0.6	0.270	0.2	0.5	0.612	0.4	1.0	0.717	-0.3	0.2	0.232	-0.3	1.1	0.780
承認条件あり	-1.2	0.7	0.091 *	0.3	0.6	0.667	-1.3	1.2	0.286	-0.2	0.3	0.565	-2.4	1.4	0.080 *
評価資料とした第1-3相試験の数	0.0	0.0	0.624	0.0	0.0	0.256	0.0	0.1	0.753	0.0	0.0	0.525	0.0	0.1	0.517
外国第2-3相試験データを利用	-1.4	0.6	0.021 **	0.5	0.5	0.337	1.2	1.0	0.246	0.0	0.2	0.923	0.3	1.2	0.821
当該疾患領域の開発経験あり	-0.7	0.7	0.263	0.3	0.5	0.643	2.5	1.1	0.030 **	-0.4	0.3	0.107	1.6	1.3	0.217
承認年の審査担当者数	0.0	0.0	0.571	0.0	0.0	0.373	0.0	0.0	0.941	0.0	0.0	0.158	0.0	0.0	0.650
前年の審査チームの審査中品目数	0.2	0.1	0.001 ***	0.0	0.1	0.949	0.5	0.1	<0.001 ***	0.0	0.0	0.655	0.7	0.1	<0.001 ***
審査報告書等の総ページ数	0.0	0.0	0.395	0.0	0.0	0.244	0.0	0.0	0.437	0.0	0.0	0.925	0.0	0.0	0.439
審査中に追加臨床試験を実施	-0.7	3.5	0.835	-0.8	2.9	0.793	16.9	6.1	0.007 ***	0.2	1.5	0.889	15.6	6.9	0.026 **
追加臨床試験実施後に再申請	-1.1	1.0	0.291	-0.7	0.8	0.384	0.3	1.7	0.850	-0.3	0.4	0.417	-1.8	1.9	0.360
安全性に関するイベント	0.7	1.9	0.702	-0.8	1.6	0.593	-4.0	3.3	0.226	1.0	0.8	0.185	-3.1	3.7	0.405
個別の企業	fixed effect			fixed effect			fixed effect			fixed effect			fixed effect		
承認年	2005-2009			2005-2009			2005-2009			2005-2009			2005-2009		
薬効分類(参照カテゴリ:その他)															
中枢神経	1.0	1.9	0.592	3.3	1.6	0.035 **	-1.3	3.3	0.699	0.2	0.8	0.748	3.3	3.7	0.368
解熱鎮痛消炎	3.2	4.0	0.433	3.9	3.3	0.239	4.9	7.0	0.482	0.3	1.7	0.871	12.3	7.8	0.119
末梢神経	-0.5	2.5	0.829	2.5	2.1	0.236	6.1	4.4	0.166	1.1	1.0	0.295	9.1	4.9	0.065 *
眼科・耳鼻科	3.4	2.1	0.103	0.5	1.7	0.782	1.3	3.6	0.714	-0.6	0.9	0.475	4.6	4.1	0.257
抗アレルギー	-0.1	2.8	0.974	-0.2	2.3	0.927	9.1	4.9	0.065 *	-0.5	1.2	0.650	8.3	5.5	0.134
循環器	1.1	1.8	0.537	1.8	1.5	0.234	-7.3	3.2	0.023 **	-0.6	0.7	0.449	-4.9	3.6	0.169
呼吸器	0.8	2.2	0.721	3.0	1.8	0.099 *	0.0	3.8	0.999	0.0	0.9	0.976	3.8	4.3	0.377
消化器	1.0	2.2	0.647	1.0	1.8	0.573	-1.6	3.9	0.674	-0.3	0.9	0.707	0.1	4.3	0.985
消化性潰瘍	3.8	3.8	0.329	1.1	3.2	0.739	1.2	6.7	0.854	-1.3	1.6	0.408	4.8	7.5	0.527
ホルモン剤	1.4	1.8	0.438	0.9	1.5	0.539	-2.5	3.2	0.436	-0.4	0.8	0.602	-0.5	3.6	0.884
泌尿生殖器	-0.6	2.4	0.785	2.8	2.0	0.161	-4.0	4.1	0.325	-0.5	1.0	0.585	-2.5	4.6	0.592
外皮用	0.3	3.9	0.943	1.0	3.2	0.744	-4.1	6.7	0.544	-0.2	1.6	0.899	-3.0	7.5	0.694
代謝性	2.1	1.7	0.221	1.9	1.4	0.179	-5.1	3.0	0.092 *	0.1	0.7	0.863	-0.9	3.4	0.786
抗悪性腫瘍	2.0	1.9	0.308	1.3	1.6	0.434	-4.2	3.3	0.215	-0.3	0.8	0.709	-1.2	3.7	0.740
放射性医薬品	0.6	5.3	0.907	-5.5	4.4	0.210	-2.2	9.2	0.816	-0.9	2.2	0.668	-8.0	10.3	0.439
抗生物質	1.9	2.1	0.357	1.8	1.7	0.281	-9.9	3.6	0.006 ***	0.0	0.8	0.955	-6.2	4.0	0.123
化学療法剤	0.4	1.9	0.834	0.8	1.5	0.592	-3.1	3.2	0.331	-0.4	0.8	0.567	-2.4	3.6	0.514
生物学的製剤	3.3	2.0	0.102	1.9	1.7	0.262	-2.2	3.5	0.526	-0.1	0.8	0.908	2.9	3.9	0.465
駆虫薬	(dropped)			(dropped)			(dropped)			(dropped)			(dropped)		
造影剤・診断薬	3.6	2.3	0.117	0.9	1.9	0.627	4.2	3.9	0.281	0.4	0.9	0.655	9.1	4.4	0.040 **
切片	-0.2	5.5	0.970	7.6	4.6	0.097 *	3.3	9.6	0.732	5.2	2.3	0.023 **	15.9	10.7	0.141
N数	239			239			239			239			239		
p値	0.030			0.024			<0.001			0.003			<0.001		
自由度修正済み決定係数	0.156			0.165			0.364			0.225			0.475		

注：有意水準：\* p < 0.1, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01。

#### 4.7. 考察

日本における新薬の審査期間と開発品目の属性、開発戦略、審査ルール・体制、企業の属性との関係を回帰分析にて探索した。また、PMDA 設立後の審査のオペレーションを4つのステップに分割して精査した。以下、各要因について考察するとともに、実施した分析の限界について言及する。

## 品目の属性

品目の属性と関係する審査期間のばらつきに関しては、薬効分類間の差は適応症の違いに加えて、各分野を担当している審査チームの違いに起因していると考えられる。バイオ医薬品は、企業のばらつきを変量効果とした混合効果モデルで審査期間が長いという結果が得られ、審査期間が極端に長い特定の品目の影響と推察された。同種同効薬がある品目は、審査後半に他社あるいは自社の類薬との違いや臨床的な位置づけに関する議論に時間を費やしている可能性がある。一方、審査中の品目と同じ薬効分類で市販後に重大な副作用が発現すると審査の困難さが増し、審査期間が長くなると予想された安全性に関するイベントは、審査期間と有意な関係になかった。その他、審査期間と NME か否か、適応症の希少性（診療頻度）や医療ニーズ（治療満足度）等との関係も認められなかった。

## 企業が選択する開発戦略

企業が選択する開発戦略に係る変数である外国臨床データの利用に関しては、3.4 項で述べたとおり、国内試験を一部省略していることから臨床開発期間は短くなると推察される。これに対して、審査期間は外国で先行している審査結果を PMDA と企業の双方が参照し、外国規制当局の判断の結果に頼ることができることで審査とその対応が進めやすくなる面と、国内外のデータの比較といったデータの解釈等で審査が複雑になる面の両方があるため、全体としての影響の方向は明確にはならないと考えられる。

任意の対面助言をどの程度実施するかに関しては、1.4 項の先行研究に記したとおり、米国では申請前相談を実施した品目は 1 回目の審査サイクルで承認される割合が高いとする報告<sup>16</sup>と違いないとする報告<sup>56</sup>がある。EU では対面助言の実施ではなく、その助言の遵守が承認と正に相関していると報告されている<sup>57</sup>。本研究から、国内で 2000–2009 年に承認された品目では申請前相談を実施したものは臨床開発期間が長く、審査期間が短いことが示された。これは臨床開発の終盤に対面助言を行い、その助言への対応に一定の時間を要している反面、申請前に審査上の課題を特定し、その一部を解決することによって審査期間は短くなり、見かけ上、臨床開発期間の延

長の一部分が相殺されると考えられる。また、2000–2009年に承認されたNMEを対象に企業固有のばらつきを考慮した分析で申請前相談の回帰係数は負、PMDAへの申請と申請前相談の交差項の回帰係数は正であった。また、2004年4月以降に申請された品目の分析では、審査期間と申請前相談に関係が見出されなかったことから、PMDA設立後は審査期間が全般的に短縮あるいは標準化しており、申請前相談の期間短縮効果が相対的に減少していると考えられる。対面助言の目的は試験計画の適切性や臨床試験、非臨床試験、品質のデータを議論し、承認申請に必要な要件を満たしていることを確認することであり、審査の前倒しではないため、その実施によって審査期間が短縮されなくても問題はないと考えられる。なお、2011年より審査期間を短縮する方策のひとつとして臨床試験、非臨床試験、品質に関する一部の申請予定資料を申請前に審査し、評価報告書を作成する事前評価相談制度が導入された。本制度によって臨床開発と並行して審査上の問題点の抽出と課題の整理を行うことが可能となり、事前評価を利用したNMEは利用しなかったものに比して審査期間が有意に短いことが報告されている<sup>51</sup>。対面助言は一定の回数までは審査期間の短縮と関係しているが、それ以上多くなるとむしろ臨床開発または審査上の課題が解決されていないことの表れとして、審査期間の短縮傾向は小さくなるものと考えられる。

審査中の追加臨床試験の実施に関しては、「初回照会事項の回答提出–専門協議」のステップで審査が中断するため、この段階における審査期間がイレギュラーに長くなる。なお、近年は追加臨床試験が必要な場合は申請を一旦取り下げ、実施後に再申請することを求められるため、その割合は2000–2005年の11%から2005–2009年は4%に減少していた。一方、追加臨床試験実施後に再申請する場合は、初回申請時に審査の一部が既に終了しており、再申請においては問題となった試験結果を重点的に確認するため、審査期間が短いと考えられる。これらは1.3項で論じた予測と異なる臨床試験の結果が企業から規制当局に提出され、好ましくない結果によって臨床試験の追加と審査の中断または取り下げが生じ、観察された審査期間 ( $T_{\text{obs}}$ ) が当初の期待値・目標値 ( $T_{\text{exp}}$ ) と著しく異なる事例に該当する (図 4)。

予想に反し、審査期間と早期承認を求める学会・患者団体の要望書の関係は見出されなかった。

## 審査ルールおよび体制

審査ルール・体制に係る変数に関しては、PMDA 設立後は審査期間が短く、そのばらつきが小さくなっており、審査期間の予測性が高まったことが示された。それまで治験計画届書と申請資料の審査は PMDEC、対面助言と信頼性調査は医薬品機構と分散していた業務が 2004 年 4 月より PMDA に一元化され、臨床試験の開始前から対面助言、承認審査まで一貫した審査体制をとることによって品目に関する知識の集積と説明責任の向上が図られ、それらが期間短縮に寄与したと考えられる。また、2007 年度よりその年に承認された全品目の審査期間の中央値の目標値を設定し<sup>9</sup>、実績を公表するとともに厚生労働省独立行政法人評価委員会による業務実績の評価を受けており<sup>25</sup>、こうした組織およびプロセスマネジメントが審査期間を目標値に収束させる方向で実を結びつつあると考えられる。これは 1.3 項に記した規制当局が各品目について審査期間の期待値・目標値 ( $T_{exp}$ ) を設定し、行政機関としての評判の維持・向上のためにそれを遵守しようとする行動をとって達成される ( $T_{obs}$ ) ことの表れである (図 2)。さらに、現実のオペレーションの観点からは 2004 年の PMDA 設立時に一時的に認められた審査期間の延長 (図 13, 表 9) の際に、PMDEC が抱えていた審査品目の滞貨が解消され、その後の PMDA の審査期間の短縮につながった可能性も考えられる。先行研究によれば、規制当局に蓄積している審査中品目数は審査期間と正に相関していた<sup>24</sup>。2.5.3.3 項に記した審査の各ステップの期間を標準化したタイムラインを明示することにより、企業、PMDA の双方が次のステップに向けた準備を効率良く進めることができ、審査期間がさらに短縮する可能性があると考えられる。

PMDA 設立後の審査のオペレーションに関しては、優先審査に指定された品目は審査期間が一貫して短く、その中でも企業が初回照会事項に対する回答を作成する「初回照会事項の発出一回答提出」と主として PMDA が審査を行う「初回照会事項の回答提出—専門協議」の 2 つのステップが短いことが示された。前者は企業と PMDA の間での迅速な照会事項と回答のやりとり、後者は専門協議開催までの審査の待ち時間が短いことによると推察され、これら 2 つのステップにおける優先審査品目と通常審査品目の差の原因を特定することによって審査プロセスの効率向上を図ることができると考えられる。

審査の滞貨に関しては、承認前年の審査チームの審査中品目数が1品目増えると審査期間の前半が0.2ヵ月、後半が0.5ヵ月長くなり、審査の遅れと正に相関していた。滞貨があることによって個々の品目の審査が遅れるというマイナスの効果のみならず、複数の品目を並行して審査することによって個々の品目にかかる時間が短くなったり、滞貨がプレッシャーになって審査が早まったりするといったプラスの効果が事前に考えられたが、分析結果から前者であることが定量的に示された。一方、承認年の審査担当者数は、各審査チームの人数が特定できなかったため、PMDAの審査担当者の総数を用いたところ、審査期間との関係は示されなかった。

医薬品部会審議品目は審査終盤に開催される医薬品部会と薬事分科会に1.5ヵ月を要していることが示され、新規性の高い品目は十分に時間をかけて審議することと合致していたが、2回に渡る審議を一本化することによって審査期間を短縮することが可能と考えられる。

臨床開発中に収集したエビデンスの量の指標とした評価資料とした第1-3相試験数と、審査するデータ量の代理変数とした審査報告書等の総ページ数は、多ければ多いほど審査期間が長くなると予想したが、実際には審査期間に待ち時間が含まれており、実質的な審査に要する時間が占める割合が大きくないため、審査期間との関係が認められなかった可能性があると考えられる。

## 企業の属性

審査期間と企業国籍（内資系企業、外資系企業）および企業規模（2005年の国内医薬品売上高）との関係は見出されなかった。また、審査のオペレーションを分析したモデルにおいて、同じ疾患領域で開発経験がある場合はむしろ審査後半が長く、既存薬との違い等に関する議論に時間をかけている可能性があると考えられる。

小野らによる先行研究では、審査のオペレーションモデルとして、マイルストーン達成型、問題解決型、文書処理型の3つを提案しており、分析結果から当時の審査プロセスはこれら3つが混在していると考察している<sup>24</sup>。本研究でも、審査期間が目標値や医薬品部会および薬事分科会といった審査プロセス上のマイルストーンと関連している点からマイルストーン達成型、外国臨床デー



タの解釈および対面助言の活用で審査に要する時間が変化する点から問題解決型，ならびに審査する評価試験数やデータ量と関係はないものの，審査の滞貨の影響がみられる点から文書処理型のオペレーションモデルが混在していることが示唆された。

### 臨床開発期間および審査期間を対象とした本分析の限界

本分析の限界について述べる。まず，本研究は承認品目を対象としており，開発を中止した品目および申請を取り下げた品目（承認されなかった品目）はデータベースに含まれていない。これらの品目は臨床開発期間および審査期間に影響があると想定されるが，公表情報が限られており，企業に対するアンケート調査でも回答を得ることが極めて困難であったため，対象としなかった。

次に，3.3 項および 4.3－4.6 項で解析対象としたのは目的変数および説明変数のデータが得られた品目であり，それぞれ 2000－2009 年に国内で承認された 580 品目中 384 品目（66%），2000－2009 年に承認された NME 255 品目中 212 品目（83%），2004 年 4 月以降に申請されて 2005－2009 年に承認された 294 品目中 239 品目（81%）と一部の品目が含まれていない。2.2 項に記したとおり，企業に対して実施したアンケート調査で回答が得られなかったデータは回答者に再確認するとともに，審査報告書，薬務公報，安全性情報等の公表情報を用いて可能な限り補完した。対象期間のすべての承認品目ではなく，目的変数および説明変数に関するデータが得られた品目を解析対象としたサンプリングバイアスの影響をみるため，解析から除外した品目の属性を確認したところ，薬効分類，企業，審査区分，承認時期等に一定の傾向は認められなかった。また，解析対象とした品目と除外した品目の属性を比較したところ，明らかな違いはみられなかった。さらに，説明変数を限定し，より多くの品目を対象とした回帰分析でも同様の結果が得られたため，サンプリングバイアスの影響は大きくないと判断した。

また，2.1 項に記したとおり，本データベースは，2000－2004 年は医薬品部会で審議された品目，2005－2009 年は医薬品部会で審議された品目と報告された品目の両方を含むことから，新規性の高い品目のみを対象とした 2000－2004 年は臨床開発期間と審査期間を過大評価している可

能性がある。この点に関しては、4.4 項の企業固有のばらつきを考慮した分析では 2000–2009 年の承認品目のうち医薬品部会で審議された NME、4.6 項の審査のオペレーションに関する分析では 2005–2009 年の承認品目をそれぞれ対象としたこと、ならびに 4.3 項の 2000–2009 年の承認品目を対象とした分析とそれ以降の分析で、回帰係数の符号が逆となるような結果が得られていないことから、その影響は限定的と判断した。

3.3 項の臨床開発期間および 4.3 項の審査期間を目的変数とした回帰分析の自由度修正済み決定係数はそれぞれ 0.217、0.268 であり、小野らによる先行研究<sup>24</sup>の値より低かった。小野らが解析対象とした 1996–2003 年は 1997 年に PMDEC が設立され、審査期間が年々短縮していた時期であったのに対して、本解析の対象とした 2000–2009 年は一定の短縮あるいは延長傾向は認められず、外国臨床データの利用が増加したり、期間半ばに PMDA が設立されたりしたことにより、臨床開発期間と審査期間が大きく変動した時期であった。よって、本解析で採用した説明変数では十分な調整ができず、分析モデルの説明力が低下したと考えられる。

## 第5章 臨床開発期間および審査期間と市販後の安全性措置の分析

### 5.1. 背景

1.4 項の先行研究に記したとおり、審査期間と市販後のアウトカムの関係に関しては複数の研究が報告されており、特に米国では審査プロセスの迅速化を目的とした PDUFA が新薬の安全性に及ぼす影響が長年議論になっている。副作用による販売中止は審査期間に関連していないとする報告<sup>42,58</sup>がある一方、審査期間が短い品目は市販後に重大な副作用が多い<sup>43</sup>、審査期間の目標値（期限）直前に承認される品目は市販後の安全性措置が多い<sup>44,45,46</sup>と審査期間と新薬の市販後の安全性が相関することを示唆する報告がある。そこで、日本における新薬の臨床開発期間および審査期間と市販後の安全性との関係を確認することとした。目的変数として承認後3年間に発生した添付文書の改訂を伴う安全性措置の回数、説明変数として臨床開発期間と審査期間を用いることとした。なお、最も重大な安全性措置にあたる新薬の販売中止を目的変数とすることも検討したが、解析対象とした2000–2009年の承認品目で国内において販売中止となったのはガチフロキサシン（2002年承認、2008年に重篤な低血糖・高血糖により製造販売業者が自主的に販売中止）のみであったことから、採用しなかった。

### 5.2. 方法

山田らの分析<sup>60</sup>を参考に、添付文書の改訂を伴う安全性措置のうち、重要度の高い緊急安全性情報（イエローレター：製造販売業者より緊急に安全対策上の措置をとる必要がある場合に発出される）、安全性速報（ブルーレター：緊急安全性情報に準じ、一般的な使用上の注意の改訂情報よりも迅速な安全対策措置をとる場合に発出される）および薬食安による改訂（医薬食品局安全対策課長通知による使用上の注意の改訂指示）の回数の合計を目的変数に用いることとした。承認後3年間に発生した安全性措置の回数の分布を図26に示した。1品目あたりの安全性措置の回数の平均値±SDは $0.30 \pm 0.66$ 回であった。

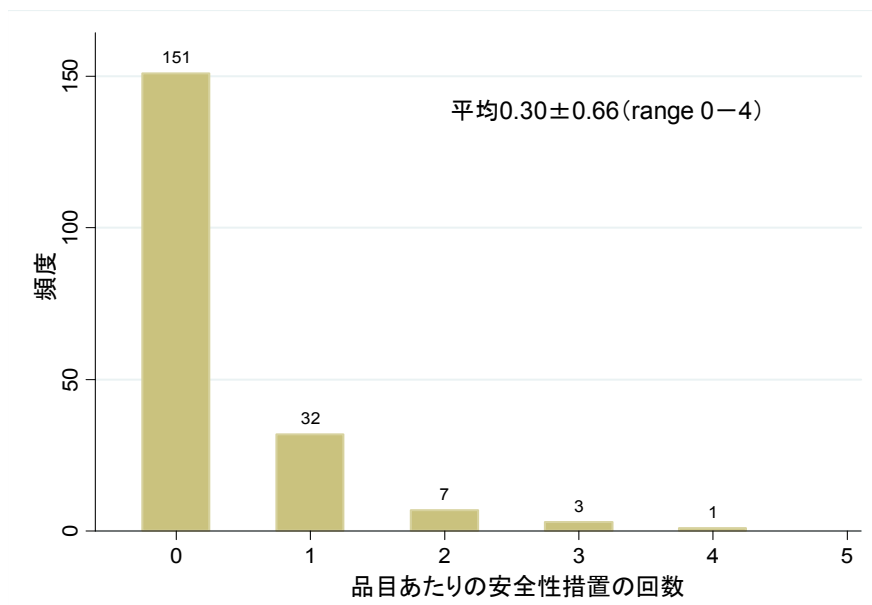


図 26 承認後 3 年間に発生した安全性措置の回数

安全性措置の回数はカウントデータであり，発生頻度が小さいため，分析にあたり以下のポアソンモデルを仮定した。

$\ln(\text{安全性措置の回数})_i =$

$$\alpha + \beta_1 (\text{品目})_i + \beta_2 (\text{開発戦略})_i + \beta_3 (\text{審査ルール・体制})_i + \beta_4 (\text{トレンド})_i + \mu_i$$

$i$ : 2000-2009 年の日本における承認品目

説明変数は，第 3 章の臨床開発期間および第 4 章の審査期間に関する要因の分析結果を考慮し，表 31 に示した変数と臨床開発期間と審査期間を用いた。

表 31 回帰分析に用いた説明変数

分類	説明変数
品目の属性	薬効分類 (21 分類のダミー変数) *
開発戦略	申請前相談を実施* 評価資料とした第 1-3 相試験の数 外国第 2-3 相試験データを利用* 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* 臨床開発期間
審査ルール ・体制	PMDA 設立後の申請* 優先審査* 承認条件あり* 審査期間
トレンド	承認年*

\* ダミー変数 (0=該当せず, なし; 1=該当する, あり)。

### 5.3. 市販後の安全性措置の回帰分析結果

2000-2009 年に承認された NME 255 品目のうち, 説明変数のデータが得られた 194 品目 (76%) を解析対象とし, 目的変数および説明変数の要約統計量を表 32 に示した。先述のとおり, 目的変数の市販後の安全性措置の回数の平均値±SD は  $0.30 \pm 0.66$  回であった。説明変数に関しては, 臨床開発期間, 審査期間の平均値±SD は  $76.2 \pm 39.5$  (約 6.4 年),  $28.8 \pm 20.8$  ヶ月 (約 2.4 年) であり, 評価資料とした第 1-3 相試験の数は 15.77 であった。また, PMDA に申請された品目の割合は 41%, 優先審査に指定された品目の割合は 26%, 承認条件ありの品目の割合は 44%, 外国第 2-3 相試験データを利用した品目の割合は 43%であった。

表 32 目的変数, 説明変数の要約統計量

変数	平均値	SD	最小	最大	薬効分類*	
					N	(%)
目的変数						
安全性措置の回数	0.30	0.66	0	4		
説明変数						
臨床開発期間(月数)	76.19	39.50	1.28	218.84	中枢神経	20 (10.3)
審査期間(月数)	28.81	20.76	4.60	135.36	解熱鎮痛消炎	2 (1.0)
PMDA設立後の申請*	0.41		0	1	末梢神経	2 (1.0)
申請前相談を実施*	0.54		0	1	眼科・耳鼻科	14 (7.2)
優先審査*	0.26		0	1	抗アレルギー	5 (2.6)
承認条件あり*	0.44		0	1	循環器	20 (10.3)
評価資料とした第1-3相試験の数	15.77	14.92	1	93	呼吸器	3 (1.6)
外国第2-3相試験データを利用*	0.43		0	1	消化器	5 (2.6)
審査中に追加臨床試験を実施*	0.09		0	1	消化性潰瘍	1 (0.5)
追加臨床試験実施後に再申請*	0.05		0	1	ホルモン剤	12 (6.2)
承認年*	2000-2009				泌尿生殖器	5 (2.6)
N数					外皮用	4 (2.1)
					代謝性	25 (12.9)
					抗悪性腫瘍	25 (12.9)
					放射性医薬品	3 (1.6)
					抗生物質	9 (4.6)
					化学療法剤	12 (6.2)
					生物学的製剤	16 (8.3)
					駆虫薬	1 (0.5)
					造影剤・診断薬	5 (2.6)
					その他	5 (2.6)
					合計	194 (100.0)

\*ダミー変数 (0=「該当せず」, 「なし」, 1=「該当する」, 「あり」)。

臨床開発期間と審査期間を同時に解析した結果を図 27 に示した。また, 説明変数として臨床開発期間, 審査期間および2つを同時に加えた結果を表 33 に示した。臨床開発期間と市販後の安全性措置の回数に関係は見出されなかった。審査期間に関しても関係は認められなかった。市販後の安全性措置の回数と関係が認められたのは承認条件ありの品目であり, その発生率比(IRR)は臨床開発期間と審査期間を同時に加えたモデルで2.53 (p=0.027) であった。評価資料とした第1-3相試験の数も有意であったが, IRR は同モデルで1.02 (p=0.060) と小さかった。その他, PMDAへの申請, 申請前相談, 優先審査, 外国臨床データの利用, 審査中の追加臨床試験の実施, 追加臨床試験後の再申請も, 市販後の安全性措置の回数と関係は認められなかった。また, 薬効分類による違いもなかった。

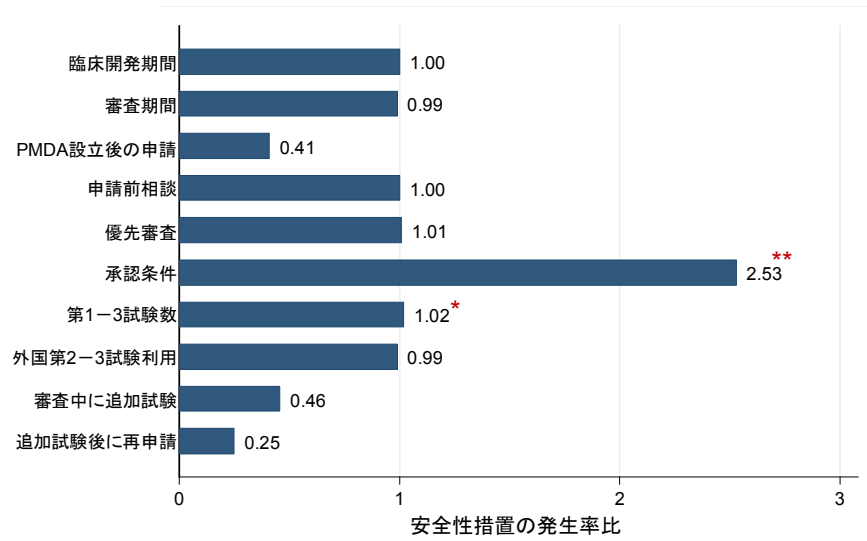


図 27 安全性措置の回数に関する要因

注：有意水準：\* p < 0.1, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01；薬効分類は省略した。

表 33 安全性措置の回数に関する要因

説明変数	IRR	SE	p値	IRR	SE	p値	IRR	SE	p値
臨床開発期間 (月数)	1.00	0.0	0.364	-	-	-	1.00	0.0	0.357
審査期間 (月数)	-	-	-	0.99	0.0	0.441	0.99	0.0	0.432
PMDA設立後の申請	0.59	0.5	0.553	0.48	0.5	0.461	0.41	0.4	0.383
申請前相談を実施	1.04	0.4	0.905	0.97	0.3	0.926	1.00	0.3	0.993
優先審査	1.07	0.5	0.880	1.20	0.5	0.670	1.01	0.5	0.987
承認条件あり	2.48	1.0	0.030 **	2.83	1.1	0.010 **	2.53	1.1	0.027 **
評価資料とした第1-3相試験の数	1.02	0.0	0.087 *	1.02	0.0	0.052 *	1.02	0.0	0.060 *
外国第2-3相試験データを利用	1.08	0.4	0.833	1.09	0.4	0.811	0.99	0.4	0.981
審査中に追加臨床試験を実施	0.35	0.3	0.186	0.48	0.4	0.401	0.46	0.4	0.375
追加臨床試験実施後に再申請承認年	0.27	0.3	0.221	0.21	0.2	0.139	0.25	0.3	0.195
承認年	2000-2009			2000-2009			2000-2009		
薬効分類 (参照カテゴリー:その他)									
中枢神経	2.81	3.2	0.364	2.61	3.0	0.396	2.93	3.3	0.346
解熱鎮痛消炎	0.00	0.0	0.997	0.00	0.0	0.997	0.00	0.0	0.998
末梢神経	0.00	0.0	0.997	0.00	0.0	0.997	0.00	0.0	0.997
眼科・耳鼻科	0.00	0.0	0.993	0.00	0.0	0.993	0.00	0.0	0.993
抗アレルギー	3.77	4.7	0.284	3.54	4.4	0.309	3.52	4.4	0.310
循環器	0.88	1.0	0.915	0.78	0.9	0.836	0.85	1.0	0.891
呼吸器	0.00	0.0	0.997	0.00	0.0	0.997	0.00	0.0	0.997
消化器	1.55	2.0	0.733	1.64	2.1	0.701	1.72	2.2	0.673
消化性潰瘍	0.00	0.0	0.998	0.00	0.0	0.998	0.00	0.0	0.998
ホルモン剤	0.46	0.7	0.591	0.41	0.6	0.541	0.43	0.6	0.559
泌尿生殖器	0.00	0.0	0.996	0.00	0.0	0.996	0.00	0.0	0.996
外用	0.00	0.0	0.996	0.00	0.0	0.996	0.00	0.0	0.996
代謝性	1.97	2.1	0.525	1.95	2.1	0.532	2.02	2.2	0.510
抗悪性腫瘍	1.97	2.1	0.535	1.81	2.0	0.582	2.01	2.2	0.523
放射性医薬品	0.00	0.0	0.997	0.00	0.0	0.997	0.00	0.0	0.997
抗生物質	0.93	1.2	0.953	0.86	1.1	0.905	0.95	1.2	0.966
化学療法剤	1.55	1.8	0.709	1.34	1.6	0.805	1.35	1.6	0.802
生物学的製剤	1.08	1.3	0.946	1.05	1.3	0.965	1.13	1.4	0.916
駆虫薬	0.00	0.0	0.998	0.00	0.0	0.998	0.00	0.0	0.998
造影剤・診断薬	0.00	0.0	0.996	0.00	0.0	0.996	0.00	0.0	0.996
N数	194			194			194		
p値	0.001			0.001			0.001		
Pseudo R-squared	0.248			0.247			0.250		

注：有意水準：\* p < 0.1, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01。

#### 5.4. 考察

新薬の市販後の安全性と臨床開発期間および審査期間との関係は米国で長年議論になっているが、本分析では国内における承認後3年間に発生した添付文書の改訂を伴う安全性措置の回数と両期間に有意な関係は見出されなかった。審査期間が短い品目は市販後に重大な副作用が多いという米国の報告の結果<sup>43</sup>や審査期間の目標値(期限)直前に承認される品目は市販後に安全性措置が多いという結果<sup>44,45</sup>は必ずしも日本にはあてはまらないことが明らかとなった。これは目標値をその年に承認された全品目の審査期間の中央値で管理し、個別の品目に期限を設けない日本型審査と、個別に期限を明示している米国型審査の違いを反映している可能性があると考えられる。しかし、米国で新薬が世界で最初に上市されることが圧倒的に多い現状に鑑みると、日米そ



それぞれの国で承認された新薬を対象にした研究では、仮に解析対象品目がまったく同じであったとしても、研究の時点での安全性情報の蓄積が日米で大きく異なっているのが普通である。すなわち新薬が日本で遅れて承認された時点では米国で先に発現した副作用情報に基づき薬の使用方が改善されていることが一般的である<sup>59,60</sup>。研究のこうした背景が観察される結果の相違につながっている可能性が高いため、審査ルールおよび体制の相違とこのような分析結果の相違を安易に結び付けて議論してはいけないことも事実である。

本分析の対象とした2000–2009年に承認されたNME 194品目の審査期間の中央値は22.1ヵ月（通常審査24.2ヵ月、優先審査17.2ヵ月）であり、通常審査で12ヵ月、優先審査で9ヵ月とする2011年以降の目標値<sup>9</sup>に達していない。また、4.6項で述べたとおり、審査期間に審査の滞貨による遅れや待ち時間が含まれているため、市販後の安全性措置との関係が認められなかった可能性もある。その後2011–2013年の審査期間の中央値は通常審査で11.9、10.2、11.0ヵ月、優先審査で9.1、9.1、8.5ヵ月と推移しており<sup>51</sup>、その中でPMDAが行政機関としての評判の維持・向上を目的に目標値達成を優先する行動をとっているならば、米国と同様に新薬の市販後の安全性に影響を及ぼす可能性があり、今後も注意を払う必要があると考えられる。

市販後の安全性措置との関係が認められた承認条件ありの品目（IRR 2.53）は、希少疾病用医薬品や新規作用機序を有する医薬品が多く、これらの品目は承認時のエビデンスが限られているため、市販後に得られた情報に基づき、安全性措置がとられると考えられる。一方、臨床開発中に収集したエビデンスの量の指標として用いた評価資料とした第1–3相試験の数（IRR 1.02）も影響はわずかではあるが市販後の安全性措置と正の関係が認められ、承認条件のある品目と逆の傾向、すなわちデータ量が多いにも関わらず、安全性措置が発行とられやすいという結果が得られた。これは分析前の予想と正負が異なっていたが、結果的に評価資料とした第1–3相試験数は申請時のデータ量ではなく、むしろ承認品目の適応症の患者数を表しており、使用患者数の多い新薬に安全性の問題が生じると影響が大きいと、安全性措置がとられやすい可能性があると考えられる<sup>60</sup>。市販後の安全性措置の回数とPMDAへの申請、優先審査、外国臨床データの利用等との関係は認められなかった。

## 第6章 総括

著者は本研究にて日本における新薬の臨床開発期間および審査期間に着目し、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、企業の属性等との関係を探索した。先行研究における問題意識からも明らかであるように、臨床開発期間および審査期間はそれら自体が企業および規制当局のパフォーマンスの指標足りうる結果変数であるとともに、医薬品開発の活動および承認審査の様々な意思決定（例えば期待利益の最大化、健康に係る社会厚生最大化）における期待値・目標値として中間変数的な役割も果たしている興味深い変数である。後者の役割あるいは代替指標としての有用性を先行研究との比較で論じるべく、新薬のヘルスアウトカムの一例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検討した。

データ入手の制約から同種の先行研究がほとんど存在しない臨床開発期間については、当然ながら薬剤の属性に応じて臨床開発期間が大きく異なること、薬剤および企業の属性を調整した上で企業が自ら選択する任意の申請前の対面助言の実施が正（臨床開発期間が長くなる方向）に、外国臨床データの国内申請への積極的な活用が負（臨床開発期間が短くなる方向）にそれぞれ影響していることを初めて明らかにした。

日本の規制当局による承認審査に要する期間については、先行研究に新たな要素を織り込んだモデルを検討し、構築した上で、グローバル化が進展し、規制当局の体制が大きく変化した近年の承認審査の姿を明らかにすることができた。申請前相談を実施した場合は臨床開発期間の延長が審査期間の短縮によって相殺されることを示し、PMDA 設立後はその期間短縮効果が減少していることを明らかにした。外国臨床データの活用によって、外国規制当局の判断を参照することで審査が進みやすくなる面と、国内外のデータの解釈等で審査が複雑になる面の両方があることを示した。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「初回照会事項の発出－回答提出」と「初回照会事項の回答提出－専門協議」における審査の待ち時間が短いこと、審査中の品目の滞貨は審査の遅れと正に相関していることを明らかにした。また、早期承認を求める学会・患者団体の要望書、審査品目と同一薬効分類における市販後の重大な副作用発現および審査担当者の総数と審査期間との間に関係は認めなかった。

新薬が日本人の健康に与える影響として承認後3年間に発生した添付文書の改訂を伴う安全性措置の回数に注目した分析では、臨床開発期間および審査期間が新薬の有効性または安全性に係る何らかの代替指標となっているか否かを確認したが、観察した時点の日本で承認された新薬の集団では安全性と両期間の間に明確な関係は見出せなかった。

本研究の社会科学的小および実践的意義について述べる。まず、本研究によって新薬の臨床開発および承認審査における企業および規制当局の行動原理の手がかりが得られた点は重要である。すなわち、企業が所与の条件の下で最適化（最小化）を図る対象としての臨床開発期間および審査期間と複数の属性、選択した開発戦略の関係が明らかになったことで、不確実性下で行われる新薬の臨床開発において企業が何を重視して各段階の戦略を策定しているのかの推察が可能になった。品目の属性、規制要件等に応じて臨床開発期間および審査期間が変動することは、新薬の開発戦略の選択が既定のガイドライン等によってかなりの程度パターン化され、類薬の先行事例等が踏襲されていることの表れであり、それ自体何ら驚くに当たらない。しかし、そうした属性等の影響を調整して得られた本研究の結論として、対面助言の活用をめぐるトレードオフが観察されたことは、開発の最終段階にあっても相当の失敗確率がある医薬品という特殊な製品の開発パスにおいて、企業が「製品の開発失敗を避けること」を極めて重視していることがうかがえる興味深い知見である。

本研究の結果は、臨床開発および承認審査に対して規制当局がこれまでに講じてきた施策、特に「どのようなエビデンスを示せば承認が得られるか」という要件を介した医薬品開発市場への介入施策の帰結とみることもできる。今回の結果は、企業のグローバルな開発戦略を寛容に受け入れる政府の近年の施策および姿勢が承認申請可能な品目を短い臨床開発期間によって確実に日本に導入しているという現実と表裏一体をなしている。このような帰結が本当に予期されていたものか、そして世界および日本のパブリックヘルスの観点から望ましいものなのかが我々が本来議論すべき課題である。むろんこうした議論においては、単に臨床開発期間または審査期間を企業経営等の観点からの効率の指標と捉えるのではなく、国民の健康との関係において一定の役割

を負う指標のひとつと捉えるべきであり、さらにその期間の適切性を論じるには様々なトレードオフを踏まえる必要がある。具体的には、例えば要求するエビデンス量に応じた医薬品開発の成功確率と投入するリソース、承認に必要となる情報の蓄積とそれに基づく判断の科学的および経験的な妥当性、目標値達成による行政機関としての評判の維持・向上、世界各国でどの順に上市するかに関する国際倫理的な正当性といった点でのトレードオフが挙げられる。現実社会のこうした複雑な関係を踏まえて何らかのパブリックヘルスに係る施策および介入を講じる必要がある場合には、本研究において得られた新薬の臨床開発および承認審査の具体的な様相に関わる知見が有用であろうと思料する。

さらに本研究において、日本における新薬の臨床開発および承認審査に関する外形的な特徴を詳細なデータによって明らかにし、世界で医薬品開発に関わっているプレイヤーに当該情報を公的なリソースとして発信したことは、世界の新薬開発を直接に推進する実践的な意義がある。既に本研究結果は世界各国の製薬企業が規制やガイドライン、類薬の実績等に基づいて新薬の開発戦略および経営戦略を策定する際の貴重なベンチマークとなっている。また、規制当局のパフォーマンス評価の客観的な指標としても使われている。

本研究結果は、具体的な審査ルールおよび体制の改善に直接に活用しうる。以下に、これまでの結果および議論を踏まえて、日本の審査制度の今後のあり方に対する実務的な提案を行いたい。

1. 審査プロセスの簡略化：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がある。また、審査の標準タイムラインの明示による審査の平準化がある。本研究結果の一部および本研究のデータを活用して提案した審査プロセスの標準タイムライン案を2010年に日本製薬工業協会とPMDAの議論の場に提供し、2011年4月に医薬品部会と薬事分科会の審議対象が見直され、薬事分科会の省略が進み、審査期間が最大で1ヵ月短縮された<sup>63</sup>。また、2012年3月に厚生労働省より「新医薬品に係る承認審査の標準的プロセスにおけるタイムライン」が提示され、審査のステップごとの目安が示された<sup>47</sup>。

2. 審査の待ち時間の短縮：通常審査品目と優先審査品目に違いが認められた「初回照会事項の発出－回答提出」と「初回照会事項の回答提出－専門協議」のステップにおける差，すなわち待ち時間の原因を探索し，通常審査品目にも適用することによって審査プロセスの改善を図ることができると考えられる。両者の違いとして照会事項のやりとりの効率，例えば照会事項の分量や発出のタイミングの違いが想定される。また，審査の遅れと正に相関していた審査の滞貨を解消するために，審査チームを増やすこと等で審査の流れを改善することが効果的と考えられる。実際，2009年4月に審査体制の充実と審査の迅速化を目的にそれまで新薬審査第一部が担当していた抗悪性腫瘍用薬の審査を新たに設置した新薬審査第五部に移管した<sup>67</sup>。また，各審査部に属する審査チーム数は公表されていないが，申請品目が多く，速やかな審査の困難な場合等に担当分野が見直されている。
3. 適切な審査期間の目標値の設定と安全対策：本研究対象では，日本において審査期間と市販後の安全性措置との関係は認められなかったが，今後，日本でも米国と同時期に新薬が承認され，承認時に蓄積されている安全性情報が同程度となった場合，米国のように審査期限を厳格に適用する際は新薬の市販後の安全性への影響により注意を払う必要があり，市販後監視制度の充実と監視結果に基づく速やかな注意喚起および販売中止が必要となろう。

2007年に発行された「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」<sup>8</sup>および「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会報告書」<sup>9</sup>では，新薬の世界初上市から国内で使用できるまでの期間を短縮し，日本における新薬へのアクセスを欧米並みとすることを目標に，主として外国臨床データの利用と国際共同治験の実施，審査期間の短縮に向けた審査ルールおよび体制の整備に焦点を当ててきた。国際共同治験が増加し，審査期間の目標値を継続的に達成している中，今後は企業と規制当局の業務効率および負担，ならびに健康に係る社会厚生を最大化を目指した新薬の臨床開発と承認審査について，科学的データに基づいた建設的な議論が進むことを期待する。

## 参考文献

- 1 福原浩行. 医薬品の世界初上市から各国における上市までの期間—日本の医薬品へのアクセス改善に向けて. 医薬産業政策研究所リサーチペーパーNo. 31 (2006年5月): <http://www.jpma.or.jp/opir/research/article31.html>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 2 Tsuji 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.
- 3 Hirai Y, Kinoshita H, Kusama M, Yasuda K, Sugiyama Y, Ono S. Delays in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:212-8.
- 4 Hirai Y, Yamanaka Y, Kusama M, Ishibashi T, Sugiyama Y, Ono S. Analysis of the success rates of new drug development in Japan and the lag behind the US. *Health Policy.* 2012;104:241-6.
- 5 Shimazawa R, Kusumi I, Ikeda M. Delays in psychiatric drug development in Japan. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37:348-51.
- 6 厚生省. 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(医薬審第672号, 1998年8月11日): [http://www.pmda.go.jp/ich/e/e5\\_98\\_8\\_11.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e5_98_8_11.pdf). Accessed on Feb 13, 2015.
- 7 厚生労働省. 「医薬品産業ビジョン」(2002年8月30日): <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/08/s0830-1.html>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 8 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. 「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」(2007年4月26日): <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/h0427-3.html>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 9 厚生労働省. 「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会報告書」(2007年7月27日): <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/07/s0730-10.html>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 10 Ichimaru K, Toyoshima S, Uyama Y. PMDA's challenge to accelerate clinical development and review of new drugs in Japan. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88:454-7.
- 11 厚生労働省. 「国際共同治験に関する基本的考え方について」(薬食審査発第0928010号, 2007年9月28日): <http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010.pdf>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 12 U.S. Food and Drug Administration NDA and BLA Approvals: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApprovalReports/default.htm>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 13 U.S. Food and Drug Administration Prescription Drug User Fee Act (PDUFA): <http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM2005475.htm>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 14 Masciale AC, DeSantis PL, Siegel JP. Improving time to pharmaceutical approval: an analysis of the Prescription Drug User Fee Act process. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science.* 2012;46:35-42.
- 15 Tufts Center for the Study of Drug Development Databases: <http://csdd.tufts.edu/research/databases>. Accessed on Feb 13, 2015.

- 16 DiMasi JA, Faden L. Factors associated with multiple FDA review cycles and approval phase times. *Drug Inf. J.* 2009;43:201–25.
- 17 DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, Wilson A. Trends in risks associated with new drug development: success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:272-7.
- 18 DiMasi JA, Reichert JM, Feldman L, Malins A. Clinical approval success rates for investigational cancer drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94:329-35.
- 19 DiMasi JA. Pharmaceutical R&D performance by firm size: approval success rates and economic returns. *Am J Ther.* 2014;21:26-34.
- 20 European Medicines Agency Annual reports and work programmes:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/document\\_listing/document\\_listing\\_000208.jsp&jenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000208.jsp&jenabled=true). Accessed on Feb 13, 2015.
- 21 Centre for Medicines Research International Clinical Study Performance Survey:  
<http://cmr.thomsonreuters.com/services/programs/clinical/#survey>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 22 Centre for Innovation in Regulatory Science R&D Briefings: <http://cirsci.org/node/73>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 23 Hirako M, McAuslane N, Salek S, Anderson C, Walker S. A comparison of the drug review process at five international regulatory agencies. *Drug Inf. J.* 2007;41:291–308.
- 24 Ono S, Yoshioka C, Asaka O, Tamura K, Shibata T, Saito K. New drug approval times and clinical evidence in Japan. *Contemp Clin. Trials* 2005;26:660–72.
- 25 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 業務報告: <http://www.pmda.go.jp/guide/outline/report.html>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 26 Kola I. The state of innovation in drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:227-30.
- 27 Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht AL. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:203-14.
- 28 Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11:191-200.
- 29 Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol.* 2014;32:40-51.
- 30 Lichtenberg FR. Contribution of pharmaceutical innovation to longevity growth in Germany and France, 2001-7. *Pharmacoeconomics.* 2012;30:197-211.
- 31 Lindgren P, Jönsson B. Cost-effectiveness of statins revisited: lessons learned about the value of innovation. *Eur J Health Econ.* 2012;13:445-50.
- 32 Régnier S. What is the value of 'me-too' drugs? *Health Care Manag Sci.* 2013;16:300-13.
- 33 Walzer S, Nuijten M, Wiesner C, Kaier K, Johansson PO, Oertel S. Microeconomic surplus in health care: applied economic theory in health care in four European countries. *Front Pharmacol.* 2013;4:17.
- 34 西村淳一. 医薬産業政策研究所. 新薬の貢献—寿命, 医療費と経済的価値の視点から—. 政策

- 研ニュース No. 36 (2012年7月) : <http://www.jpma.or.jp/opir/news/index.html>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 35 Richardson G, Manca A. Calculation of quality adjusted life years in the published literature: a review of methodology and transparency. *Health Econ.* 2004;13:1203-10.
- 36 National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013: <http://www.nice.org.uk/article/pmg9/chapter/Foreword>. Accessed on Feb 13, 2014.
- 37 Igarashi A, Takuma H, Fukuda T, Tsutani K. Cost-utility analysis of varenicline, an oral smoking-cessation drug, in Japan. *Pharmacoeconomics.* 2009;27:247-61.
- 38 Shiroya T, Motoo Y, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of KRAS testing and cetuximab as last-line therapy for colorectal cancer. *Mol Diagn Ther.* 2010;14:375-84.
- 39 DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ.* 2003;22:151-85.
- 40 Danzon PM, Nicholson S, Pereira NS. Productivity in pharmaceutical-biotechnology R&D: the role of experience and alliances. *J Health Econ.* 2005;24:317-39.
- 41 Adams CP, Brantner VV. Estimating the cost of new drug development: is it really 802 million dollars? *Health Aff.* 2006;25:420-8.
- 42 Friedman M, Woodcock J, Lumpkin M, Shuren J, Hass A, Thompson L. The safety of newly approved medicines: do recent market removals mean there is a problem? *JAMA* 1999;281:1728-34.
- 43 Olson MK. The risk we bear: the effects of review speed and industry user fees on new drug safety. *J Health Econ.* 2008;27:175-200.
- 44 Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med.* 2008;358:1354-61.
- 45 Carpenter D, Chattopadhyay J, Moffitt S, Nall C. The complications of controlling agency time discretion: FDA review deadlines and postmarket drug safety. *Am J Pol Sci.* 2012;56:98-114.
- 46 Frank C, Himmelstein DU, Woolhandler S, Bor DH, Wolfe SM, Heymann O, Zallman L, Lasser KE. Era of faster FDA drug approval has also seen increased black-box warnings and market withdrawals. *Health Aff.* 2014;33:1453-9.
- 47 厚生労働省. 「新医薬品に係る承認審査の標準的プロセスにおけるタイムラインについて」(事務連絡, 2012年3月30日) : <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/timeline.html>. Accessed on Jan 10, 2015.
- 48 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 承認情報 (医薬品・医薬部外品) : [http://www.info.pmda.go.jp/info/syouinin\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/syouinin_index.html). Accessed on Feb 13, 2015.
- 49 石橋太郎, 小野俊介. 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No. 47 (2009年10月) : <http://www.jpma.or.jp/opir/research/article47.html>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 50 石橋太郎, 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—2009年承認品目一. 医薬産業政策研究所リサーチペーパーNo. 50 (2010年9月) :



- <http://www.jpma.or.jp/opir/research/article50.html>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 51 源田浩一, 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—2013年承認品目—. 医薬産業政策研究所リサーチペーパーNo. 63 (2014年11月): <http://www.jpma.or.jp/opir/research/index.html>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 52 八木崇, 大久保昌美. 医薬品開発の期間と費用—アンケートによる実態調査—. 医薬産業政策研究所リサーチペーパーNo. 59 (2013年7月): <http://www.jpma.or.jp/opir/research/article59.html>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 53 Olson MK. Regulatory reform and bureaucratic responsiveness to firms: the impact of user fees in the FDA. *Journal of Economics and Management Strategy*. 2000; 9:363–95.
- 54 Olson MK. Managing delegation in the FDA: reducing delay in new-drug review. *J. Health Polit. Policy Law* 2004;29:397–430.
- 55 Carpenter D, Chernew M, Smith DG, Fendrick AM. Approval times for new drugs: does the source of funding for FDA staff matter? *Health Aff.* 2003;Suppl Web Exclusives:W3-618-24.
- 56 Booz Allen Hamilton. Independent Evaluation of FDA's First Cycle Review Performance - Final Report, July 2008. <http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm127117.htm>. Accessed on Feb 13, 2015.
- 57 Regnstrom J, Koenig F, Aronsson B, Reimer T, Svendsen K, Tsigkos S, Flamion B, Eichler HG, Vamvakas S. Factors associated with success of market authorisation applications for pharmaceutical drugs submitted to the European Medicines Agency. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010;66:39-48.
- 58 Nardinelli C, Lanthier M, Temple R. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med.* 2008;359:95-6.
- 59 Yamada T, Watanabe Y, Kusama M, Sugiyama Y, Ono S. Factors associated with spontaneous reporting of adverse drug reactions in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22:468-76.
- 60 Yamada T, Kusama M, Hirai Y, Arnold F, Sugiyama Y, Ono S. Analysis of pharmaceutical safety-related regulatory actions in Japan: do tradeoffs exist between safer drugs and launch delay? *Ann Pharmacother.* 2010;44:1976-85.
- 61 European Medicines Agency European public assessment reports: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&jsenabled=true). Accessed on Feb 13, 2015.
- 62 石橋太郎, 小野俊介. 医薬産業政策研究所. 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): <http://www.jpma.or.jp/opir/news/index.html>. Accessed on Feb 13 2015.
- 63 厚生労働省. 「医療用医薬品の薬価基準収載に係る取扱いについて」(医政発 0401 第 20 号, 2011 年 4 月 1 日) .
- 64 延山尚幸, 草間真紀子, 小野俊介. 新薬の臨床開発経路とドラッグラグの関係の分析. 第 35 回 日本臨床薬理学会学術総会, 松山, 2014 年 12 月.

- 65 Heemstra HE, Leufkens HG, Rodgers RP, Xu K, Voordouw BC, Braun MM. Characteristics of orphan drug applications that fail to achieve marketing approval in the USA. *Drug Discov Today*. 2011;16:73-80.
- 66 日経メディカル. 「医師 1000 人アンケート 真のアンメット・ニーズはこれだ！」 *Nikkei Medical*. 2010;29-37.
- 67 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 「新薬審査第五部の設置に伴う新医薬品に係る担当分野の変更について」 (薬機発第 033007 号, 2009 年 3 月 31 日) :  
<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2009/file/0331007.pdf>. Accessed on Feb 13, 2015.

## 謝辞

本研究の実施にあたり、著者の指導者として終始ご懇篤なるご指導、ご討論を賜りました  
東京大学大学院薬学系研究科 小野俊介准教授に心より御礼申し上げます。

終始討論にご参加いただき、ご助言を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 草間真紀子講師  
に厚く御礼申し上げます。

有益なるご指導、ご鞭撻を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 杉山雄一名誉教授、  
松木則夫名誉教授に厚く御礼申し上げます。

本研究を開始するにあたり、ご助言をいただいた日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所  
元主任研究員 安田邦章氏に深謝いたします。

多くのご助言をいただいた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のみなさまに感謝いたします。また、本研究に貴重なデータを提供して  
いただいた企業に感謝の意を表します。

数々のご支援をいただいた勤務先の上司と同僚に感謝いたします。

最後に、著者をあらゆる面から支えてくれた家族に深く感謝いたします。