

博士学位論文

最近の新医薬品の承認事例にみる
承認審査期間と各種対面助言との関係

2019 年 3 月

武蔵野大学大学院 薬科学研究科

西山 啓史

目次

	頁
要旨.....	5
1 序論.....	9
2 方法.....	14
2.1 調査対象品目の特定.....	14
2.2 情報の収集源及び収集方法.....	15
2.3 調査・分析方法.....	16
3 結果.....	18
3.1 調査対象品目.....	18
3.2 通常品目.....	19
3.2.1 対面助言実施数と総審査期間 <通常品目>.....	19
3.2.2 相談区分別の対面助言実施の有無と総審査期間 <通常品目>.....	21
3.2.3 事前評価相談実施の有無と総審査期間 <通常品目>.....	23
3.2.4 対面助言以外の因子 <通常品目>.....	24
3.3 優先品目.....	30
3.3.1 対面助言実施数と総審査期間 <優先品目>.....	30
3.3.2 相談区分別の対面助言実施の有無と総審査期間 <優先品目>.....	31
3.3.3 事前評価相談実施の有無と総審査期間 <優先品目>.....	33
3.3.4 対面助言以外の因子 <優先品目>.....	33
4 考察.....	40
4.1 通常品目.....	43
4.1.1 対面助言実施数と総審査期間 <通常品目>.....	43
4.1.2 相談区分別の対面助言実施の有無と総審査期間 <通常品目>.....	44
4.1.3 事前評価相談実施の有無と総審査期間 <通常品目>.....	46
4.2 優先品目.....	47
4.2.1 対面助言実施数と総審査期間 <優先品目>.....	47
4.2.2 相談区分別の対面助言実施の有無と総審査期間 <優先品目>.....	47
4.2.3 事前評価相談実施の有無と総審査期間 <優先品目>.....	48
5 結論.....	49
6 総括.....	51
7 引用文献.....	52
8 謝辞.....	55

表一覧

	頁
表 1 収集情報及び情報源とした資料.....	15
表 2 2011年4月から2018年3月までに本邦で承認された新有効成分含有医薬品.....	18
表 3 対面助言実施数と総審査期間（中央値、平均値±SD、変動係数）＜通常品目＞.....	20
表 4 対面助言実施数と総審査期間（Kruskal-Wallis 検定と多重比較）＜通常品目＞.....	20
表 5 相談区分別の対面助言実施の有無と総審査期間 ＜通常品目＞.....	22
表 6 事前評価相談実施の有無と総審査期間 ＜通常品目＞.....	24
表 7 薬効分類別の承認品目数と総審査期間 ＜通常品目＞.....	25
表 8 薬効分類と総審査期間 ＜通常品目＞.....	26
表 9 生物由来製品と総審査期間 ＜通常品目＞.....	27
表 10 海外臨床試験成績の利用と総審査期間 ＜通常品目＞.....	27
表 11 国際共同治験実施の有無と総審査期間 ＜通常品目＞.....	28
表 12 臨床試験の実施に関する承認条件の有無と総審査期間 ＜通常品目＞.....	28
表 13 既承認同種同効薬の有無と総審査期間 ＜通常品目＞.....	28
表 14 総審査期間に関連する因子の基本統計量及び標準偏回帰係数、SE、p 値（重回帰分析） ＜通常品目＞.....	29
表 15 対面助言実施数と総審査期間（中央値、平均値±SD、変動係数）＜優先品目＞.....	30
表 16 対面助言実施数と総審査期間（Kruskal-Wallis 検定と多重比較）＜優先品目＞.....	31
表 17 相談区分別の対面助言実施の有無と総審査期間 ＜優先品目＞.....	32
表 18 事前評価相談実施の有無と総審査期間 ＜優先品目＞.....	33
表 19 薬効分類別の承認品目数と総審査期間 ＜優先品目＞.....	35
表 20 薬効分類と総審査期間 ＜優先品目＞.....	36
表 21 生物由来製品と総審査期間 ＜優先品目＞.....	36
表 22 海外臨床試験成績の利用と総審査期間 ＜優先品目＞.....	37
表 23 国際共同治験実施の有無と総審査期間 ＜優先品目＞.....	37
表 24 臨床試験の実施に関する承認条件の有無と総審査期間 ＜優先品目＞.....	37
表 25 既承認同種同効薬の有無と総審査期間 ＜優先品目＞.....	38
表 26 希少疾病用医薬品と総審査期間 ＜優先品目＞.....	38
表 27 総審査期間に関連する因子の基本統計量及び標準偏回帰係数、SE、p 値（重回帰分析） ＜優先品目＞.....	38
表 28 相談区分別の事前評価相談実施の有無 ＜通常品目＞.....	42
表 29 各説明因子の標準偏回帰係数、SE 及び p 値（単回帰分析、重回帰分析）＜通常品目＞.....	45

図一覧

	頁
図 1 ドラッグ・ラグの構成.....	9
図 2 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（総審査期間）.....	11
図 3 医薬品の開発プロセスと各種対面助言の実施時期.....	12
図 4 相談区分別の対面助言実施と総審査期間（平均値±SD）（月数）＜通常品目＞.....	23

略語表

略語又は略称	名称（英語）	名称（日本語）
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差

要旨

欧米とのドラッグ・ラグ解消のために様々な施策が進められているが、医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA）では、平成23年度計画において、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（以下、総審査期間）について、初めて、50%マイル値で通常品目12ヶ月、優先品目9ヶ月を達成することを目標に設定した。その後ドラッグ・ラグ解消の進展から、平成26年度からの第3期中期計画では、平成30年度までに80%マイル値で通常品目12ヶ月、優先品目9ヶ月を達成することを目指している。

総審査期間の目標を達成するには、PMDA 職員の増員並びに対面助言の拡充を行う等の事前評価制度等への施策を講じること、申請者は対面助言を活用し、質の高い申請資料を提出する等の行政及び申請者双方における手順や体制の見直しが必要であると言われている。

医薬品の開発段階から対面助言を活用し、申請者側と審査側が十分にコミュニケーションを取り、開発・申請方針について相互に理解することは、承認申請に必要な情報を明確にし、質の高い申請資料の作成に有用であり、承認申請後の審査を効率的に進める上で重要と考えられる。一方で、対面助言の手数料は一番高額なもので、「事前評価相談（第Ⅱ相／第Ⅲ相試験）」を実施した場合、約860万円を要する。

以上を踏まえ、総審査期間に及ぼす対面助言の影響について、利用回数、相談区分及び相談時期の観点から分析し、より効果的な対面助言の利用方法を検討することは意義があると考えられる。

先行研究において、2011年度から2015年度の承認品目を対象に、相談区分別に対面助言実施の有無と総審査期間の関係について調査されていた。その中で、2010年から2015年に承認された新有効成分含有医薬品244品目のうち、事前評価相談を実施した場合（27品目）と実施しなかった場合（217品目）の総審査期間（中央値）を比較したところ、それぞれ9.2ヶ月と11.1ヶ月であった。相談実施の有無で総審査期間（中央値）を検定した結果、相談を実施した場合の総審査期間が実施しなかった場合と比べて有意に短くなっていた（Wilcoxon 検定、 $p = 0.0016$ ）。また、先行研究の中で、統計学的な有意差は認められていないものの、前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施した場合に総審査期間が短くなる品目もみられ、一方で、第Ⅱ相試験終了後相談を実施した場合に総審査期間が長くなる品目も報告されている。そこで、申請者側と審査側とのコミュニケーションの観点から対面助言の利用の意義に着目し、総審査期間の短縮を目指すために考慮すべき点を明確

にすることを目的に、新医薬品の総審査期間と各種対面助言の関係を中心に検討を行った。

2011年4月から2018年3月までに本邦で承認された新有効成分含有医薬品298品目のうち、通常品目176品目及び優先品目111品目（希少疾病用医薬品85品目及び希少疾病用医薬品以外の優先品目26品目）の計287品目を本研究の調査対象とした。これら調査対象について、PMDAの公開情報を用いて総審査期間と各種対面助言との関係（調査項目：①対面助言実施数、②相談区分別の対面助言実施の有無、③事前評価相談実施の有無）を検討した。本研究では、総審査期間（中央値）と総審査期間のばらつきの2つの評価視点で分析を行った。

上記対象品目の調査により以下のことが明らかになった。

- 1) 通常品目及び優先品目いずれにおいても、対面助言の実施数増加に伴い（通常品目は実施数3回以上の場合において）総審査期間が短くなる傾向がみられた。通常品目では、実施数2回と4回の総審査期間（中央値）はそれぞれ12ヶ月と10ヶ月であり、実施数4回の場合の総審査期間（中央値）が実施数2回の場合と比べて有意に短くなっていた（Kruskal-Wallis 検定/Steel-Dwass 法、 $p = 0.0483$ ）。このことから、対面助言を複数回実施する場合、コミュニケーションの機会が増えることで問題解決が図られ、総審査期間の短縮に繋がることが示唆された。一方、通常品目においては、実施数1回、2回及び3回の総審査期間（中央値）はそれぞれ10ヶ月、12ヶ月及び11ヶ月であり、実施数1回の場合の総審査期間（中央値）が実施数2回又は3回の場合と比べて短くなっていたことから（実施数1回と2回の間で総審査期間（中央値）に統計学的な有意差が認められた（Kruskal-Wallis 検定/Steel-Dwass 法、 $p = 0.0098$ ）、開発・申請方針に大きな懸念がない場合は、第Ⅲ相試験デザイン、臨床データパッケージと構成資料の十分性等申請に大きく影響する内容が議論の対象となる第Ⅱ相試験終了後相談や申請前相談を1回実施することで効率的な承認審査に繋がられる場合もあることが示唆された。
- 2) 通常品目においては、前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施した場合と実施しなかった場合の総審査期間（中央値）はそれぞれ9ヶ月と11ヶ月であり、前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施した場合、総審査期間（中央値）に有意な短縮が認められたが（Mann-Whitney 検定、 $p = 0.0236$ ）、第Ⅱ相試験終了後相談を実施した場合、総審査期間が長くなる傾向がみられたものの、統計学的な有意差は認められなかった。一方、優先品目においては、いずれの対面助言においても、相談実施の有無に関わらず総審査期間は概ね8ヶ月で、統計学的な有意差は認められなかった。

前期第Ⅱ相試験開始前相談の手数料は、希少疾病用医薬品（オーファン）で約132万円、希少疾病用医薬品以外（オーファン以外）で約175万円であり、本研究で調査対象とした対面助言の中で一番手数料が低いことを考慮すると、前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施することは意義があると考えられた。

- 3) 通常品目においては、事前評価相談を実施した場合と実施しなかった場合の総審査期間（中央値）はそれぞれ10ヶ月と11ヶ月であり、事前評価相談を実施した場合、総審査期間（中央値）に有意な短縮が認められた（Mann-Whitney 検定、 $p=0.0287$ ）。一方、優先品目においては、事前評価相談を実施した場合、総審査期間が短縮する傾向がみられたものの、統計学的な有意差は認められなかった。

通常品目において、PMDAの公開情報から実施した事前評価相談の相談区分が特定でき、かつ、総審査期間が標準的審査期間より短くなっていた4品目では複数回事前評価相談を実施していた。このことから、事前評価相談を複数回実施することが総審査期間短縮に繋がることが示唆された。また、事前評価相談（第Ⅱ相／第Ⅲ相試験）を実施している品目はみられず、事前評価相談（第Ⅱ相／第Ⅲ相試験）を実施する意義は本研究からは確認できなかった。

- 4) 通常品目において、第Ⅰ相試験開始前相談及び前期第Ⅱ相試験開始前相談では、相談を実施した場合の総審査期間のばらつきは実施しなかった場合と比べて小さくなっていた。一方、申請前相談では、相談を実施した場合の総審査期間のばらつきは相談を実施しなかった場合と比べて大きくなっていた。そして、各対面助言において相談を実施した場合の結果をみると、対面助言の実施時期が臨床開発後期の相談区分になるに従い、総審査期間のばらつきが大きくなっていた。このことから、本邦における医薬品開発（臨床開発）の早期段階から対面助言を活用することにより、総審査期間の標準的審査期間からのばらつきが小さくなることがうかがえた。

本研究で得られた結果から、通常品目においては、事前評価相談を複数回実施することと、前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施することが総審査期間短縮に繋がることが示唆された。また、単に対面助言の実施数を増やすのではなく、開発・申請方針に大きな懸念がない場合は、第Ⅲ相試験デザイン、臨床データパッケージと構成資料の十分性等申請に大きく影響する内容が議論の対象となる第Ⅱ相試験終了後相談や申請前相談を1回実施することで効率的な承認審査に繋がられる場合もあることが示唆された。

PMDA の公開情報という限られた情報の中での研究結果ではあるが、医薬品開発プログラムのマネジメントにおいて、本研究で示された総審査期間の短縮は意義があると考えます。また、開発計画全般に対する PMDA の見解や考え方を確認できること、申請者側、PMDA（審査側）の双方で開発計画や申請方針の共有が可能となること、開発品目の特徴や対象疾患の治療体系を踏まえた適切な臨床試験設計に関する PMDA からの助言を得られること等の対面助言を実施する他のメリットも踏まえ、戦略的に対面助言を利用することが申請者の利益に繋がると考えます。

1 序論

2000年代に入り、本邦においてドラッグ・ラグ問題が取り上げられるようになり、2007年4月に文部科学省、厚生労働省及び経済産業省より、ドラッグ・ラグ解消に向けた審査の迅速化・質の向上等を盛り込んだ「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」が公表された²⁾。また、2010年6月に閣議決定された新成長戦略の中で「ドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消は喫緊の課題であり、治験環境の整備、承認審査の迅速化を進める。」と宣言し、2020年までに実現すべき目標としてドラッグ・ラグの解消が掲げられた³⁾。そして、平成23年度が最終年度である「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」の後継として、2012年に「医療イノベーション5か年戦略」が策定され⁴⁾、革新的医薬品・医療機器の実用化を加速するため、審査員・安全対策要員の増員や質の向上、審査基準の明確化、審査プロセスの透明性の向上に向けての取り組みが進められている。

ドラッグ・ラグとは、欧米では使用が認められている医薬品が、本邦では承認されていないため使用できない状態を指し、欧米との時間差を解消することは、本邦の医療向上のため大変重要と考えられている⁵⁾。図1に示す通り、ドラッグ・ラグは、欧米と日本における新医薬品の申請時期の差を示す「申請（開発）ラグ」、及び欧米と日本における新医薬品の総審査期間（新医薬品の申請から承認までの期間）の差を示す「審査ラグ」の和からなっており^{5),6),7),8)}、ドラッグ・ラグ解消のためには、これら2つの時間差をそれぞれ解消することが必要である。

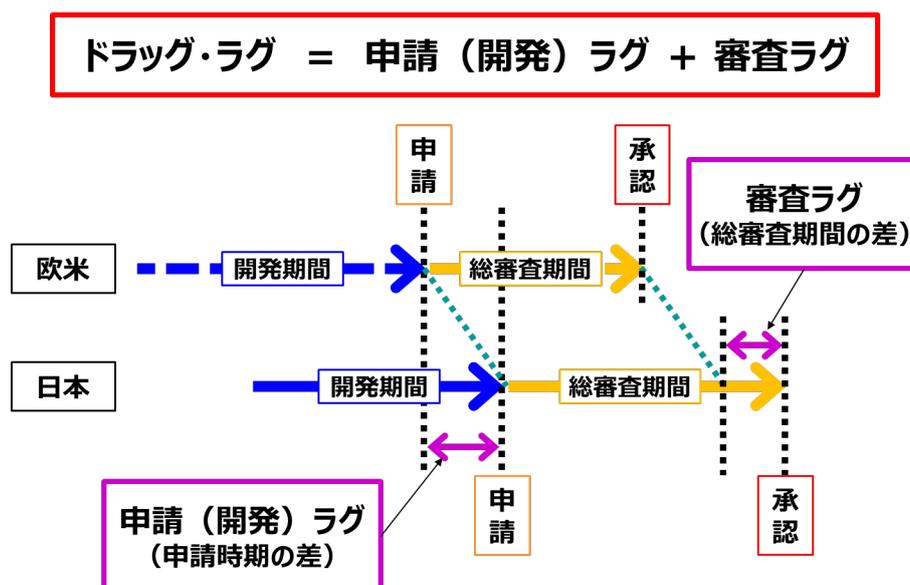
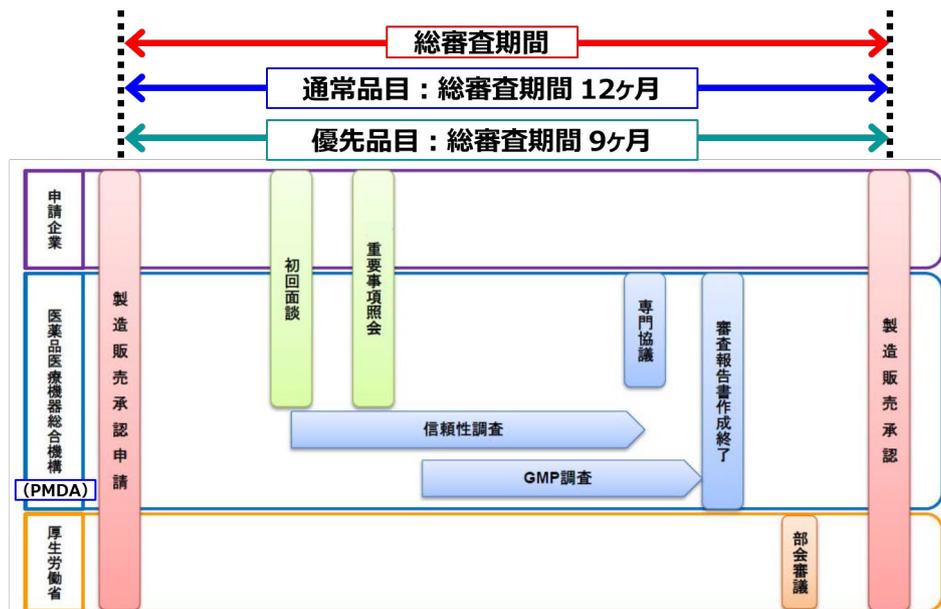


図 1 ドラッグ・ラグの構成

厚生労働省や医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA) は、申請 (開発) ラグへの取り組みとして、薬価の新薬創出・適応外薬解消等促進加算と連動して「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における医療上の必要性の高い未承認薬の検討・開発要請を積極的に支援し、また、臨床研究中核病院等の整備や国際共同治験の推進を行い、治験におけるスピードやコストを改善、そして、審査ラグへの取り組みとして、PMDA の常勤職員を増員して審査体制を強化し審査の迅速化を図る等、欧米とのドラッグ・ラグ解消のために様々な施策が進められている^{5),9),10)}。その中で「審査ラグ」の解消に向けて PMDA では、平成23年度計画において、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¹¹⁾ (以下、総審査期間) について、初めて、50%マイル値で通常品目は12ヶ月、優先品目は9ヶ月を達成することを目指して設定した¹²⁾。PMDA は、その後ドラッグ・ラグ解消の進展から、さらに有用な医薬品をできるだけ早く患者が使用できるようにするため、平成26年度から始まった第3期中期計画で平成30年度までに新医薬品に係る審査ラグ「0」の実現を目指しており、平成30年度までに80%マイル値で通常品目12ヶ月、優先品目9ヶ月を達成することを目指している⁸⁾。

医薬品の承認審査は、図2に示すプロセスで進められ、開発企業から医薬品の製造販売承認申請 (以下、申請) が行われた後、申請企業と PMDA の間で様々なプロセスを経て医薬品が製造販売承認 (以下、承認) される¹³⁾。申請から承認までの期間を総審査期間といい、この総審査期間について PMDA は通常品目12ヶ月を達成することを目指している。また、申請品目の中でも、特に、がん等の致死的な疾患を対象とし、有効性や安全性等の観点から、医療上の有用性が既存の治療法より優れていると認められる品目については、優先品目として承認審査が行われ¹⁴⁾、その優先品目の総審査期間について、9ヶ月を達成することを目指している。



PMDA ウェブサイト資料引用改変

図 2 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（総審査期間）

総審査期間の目標を達成するには、PMDA 職員の増員並びに対面助言の拡充を行う等の事前評価制度等への施策を講じることや、他方では、承認審査の進捗管理の強化等を着実に実行する、申請者も対面助言を活用する、質の高い申請資料を提出する、照会事項に対する回答等を迅速に対応する、個々の企業内の手順や体制の見直しを考慮する等の行政及び申請者双方における手順や体制の見直しが必要であるとも言われている¹⁵⁾。

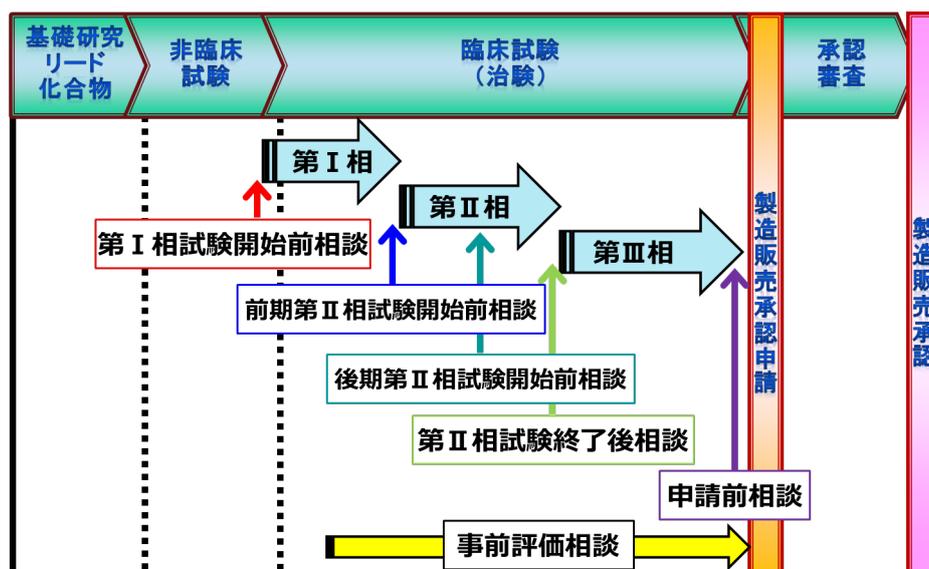
総審査期間の短縮を目指す上で検討すべき事項は複数あると考えるが、上記を踏まえると、申請者側が行えることとして、医薬品の承認申請前の開発段階から対面助言を活用し、質の高い申請資料を提出することは重要であると考えられる。

本邦では、医薬品の開発段階において、治験依頼者等からの申し込みに応じて、開発方針や臨床試験デザイン、申請に必要なデータパッケージ等について PMDA が指導・助言を行う対面助言制度があり、様々な相談区分（第 I 相試験開始前相談、前期第 II 相試験開始前相談、後期第 II 相試験開始前相談、第 II 相試験終了後相談、申請前相談及び事前評価相談等）の対面助言が実施されている（図3）^{16), 17), 18)}。対面助言のうち事前評価相談は、承認申請前の開発段階から品質、非臨床（毒性・薬理・薬物動態）、臨床（第 I 相・第 II 相・第 III 相試験（一部））に関する提出可能なデータに基づき事前評価を行うもので、審査業務の実質的な前倒しを行い、総審査期間を短縮することを目的としている^{16), 19)}。そして、対面助言は、実施しようとしている試験の倫理性、科

学性、信頼性及び被験者の安全性の確保、承認申請に必要な要件を正しく満たすことの確認、治験の質的な向上を目的としている¹⁸⁾。

医薬品の承認申請前の開発段階から対面助言を活用し、申請者側と審査側が十分にコミュニケーションを取り、開発・申請方針について相互に理解することは、承認申請に必要な情報を明確にし、質の高い申請資料の作成に有用であり、承認申請後の審査を効率的に進める上で重要と考えられる。一方で、対面助言の手数料は一番高額なもので、「事前評価相談(第Ⅱ相/第Ⅲ相試験)」を実施した場合、約860万円を要する²⁰⁾。

以上を踏まえ、総審査期間に及ぼす対面助言の影響について、利用回数、相談区分及び相談時期の観点から分析し、より効果的な対面助言の利用方法を検討することは意義があると考えられる。



PMDA ウェブサイト資料引用改変

図 3 医薬品の開発プロセスと各種対面助言の実施時期

先行研究^{21), 22), 23), 24), 25)}において、2011年度から2015年度の承認品目を対象に、相談区分別に対面助言実施の有無と総審査期間の関係について調査されていた。その中で、2010年から2015年に承認された新有効成分含有医薬品244品目のうち、事前評価相談を実施した場合(27品目)と実施しなかった場合(217品目)の総審査期間(中央値)を比較したところ、それぞれ9.2ヶ月と11.1ヶ月であった。相談実施の有無で総審査期間(中央値)を検定した結果、相談を実施した場合の総

審査期間が実施しなかった場合と比べて有意に短くなっていた（Wilcoxon 検定、 $p = 0.0016$ ）²⁵⁾。また、先行研究の中で、統計学的な有意差は認められていないものの、前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施した場合に総審査期間が短くなる品目もみられ、一方で、第Ⅱ相試験終了後相談を実施した場合に総審査期間が長くなる品目も報告されている。

上記を踏まえ、以下の仮説を設定した。

<仮説>

- 1) 対面助言を数多く実施すると総審査期間は短くなる。
- 2) 前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施すると総審査期間は短くなり、第Ⅱ相試験終了後相談を実施すると総審査期間が長くなる。
- 3) 事前評価相談を実施すると総審査期間は短くなる。

本研究では、申請者側と審査側とのコミュニケーションの観点から対面助言の利用の意義に着目し、総審査期間の短縮を目指すために考慮すべき点を明確にすることを目的に、新医薬品、その中でも新有効成分含有医薬品の総審査期間と各種対面助言の関係を中心にその特徴や傾向について整理・分析を行い、上記の仮説を検証した。

また、先行研究²⁵⁾において、2005年から2015年の承認品目（新医薬品）を対象に審査期間の長さに関連する因子を推計した結果、新有効成分含有医薬品以外の品目であること、優先品目であること、当該疾患領域における開発経験があることといった3因子が総審査期間の短縮に関連する因子であることが報告されている。そこで、対面助言以外に総審査期間に影響を及ぼす要因があるかを確認するための調査を追加で行った。

2 方法

2.1 調査対象品目の特定

本研究において「新医薬品」とは、医療用に用いる、新有効成分含有医薬品、新医療用配合剤、新投与経路医薬品、新効能医薬品、新剤形医薬品及び新用量医薬品を指す。本研究における調査対象を以下に示す5つの基準により特定した。なお、基準への該当性は、PMDAのウェブサイトで開催されている新医薬品の承認品目一覧²⁶⁾から確認した。

- 1) 平成23年度計画開始後の期間に相当する2011年4月から2018年3月までに新医薬品として本邦で承認されたもの
- 2) 申請区分が「新有効成分含有医薬品」であるもの（「新有効成分含有医薬品」の用語を用いて特定）
- 3) 審査区分が「通常品目」又は「優先品目」であるもの（「優先審査」、「希少疾病用医薬品」の用語を用いて特定）
- 4) HIV感染症治療薬でないもの（「HIV感染症」の用語を用いて特定）
- 5) 審査区分が「迅速品目」又は「先駆け審査指定品目」でないもの（「迅速審査」、「公知」及び「先駆け審査」の用語を用いて特定）

新医薬品のうち新有効成分含有医薬品の開発は、他の新医薬品と比べて申請に必要なデータが多岐にわたることから、開発戦略をより詳細に検討する必要があるため、申請者側と審査側とのコミュニケーションがより重要になると判断し、本研究では新有効成分含有医薬品に焦点を当てて調査を行った。

また、先行研究の相談区分別の対面助言実施の有無、又は事前評価相談実施の有無と総審査期間の調査において、新有効成分含有医薬品における比較は行われていたが、その中で審査区分（通常品目、優先品目及び迅速品目）別の比較は行われていなかった^{21), 22), 23), 24), 25)}。一方、事前評価相談実施の有無と総審査期間の調査においては、審査区分別の比較も行われていたが、新有効成分含有医薬品に限らず、それ以外の申請区分（新医療用配合剤、新投与経路医薬品、新効能医薬品、新剤形医薬品、新用量医薬品等）の品目も含めた形での比較であった^{24), 25)}。審査区分毎で標準的審査期間（PMDAが目標とする総審査期間）が異なること、そして申請区分毎で申請に必要なデータが異なることから、総審査期間に影響を及ぼす要因をより適切に分析できるように、本研究では、新有効成分含有医薬品のみで、かつ通常品目と優先品目に分けて調査を行った。HIV

感染症治療薬、迅速品目及び先駆け審査指定品目については、標準的審査期間（PMDA が目標とする総審査期間）が異なることから本研究の調査対象から除外した^{27), 28), 29)}。

対面助言（相談区分）については、PMDA のウェブサイトで公開されている審査報告書及び審議結果報告書又は申請資料概要から、「第Ⅰ相試験開始前相談」、「前期第Ⅱ相試験開始前相談」、「後期第Ⅱ相試験開始前相談」、「第Ⅱ相試験終了後相談」、「申請前相談」及び「事前評価相談」の用語を用いて調査対象を特定した。

2.2 情報の収集源及び収集方法

本研究では、PMDA のウェブサイトで公開されている情報（新医薬品の承認品目一覧、審査報告書及び審議結果報告書、申請資料概要、医療用医薬品添付文書）³⁰⁾を用いて、調査対象に関する情報を収集した。収集した情報及び情報源とした資料の一覧を、表1に示す。

表 1 収集情報及び情報源とした資料

収集情報	情報源（資料）
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 販売名 ➤ 審査区分（通常品目、優先品目、迅速品目、先駆け審査指定品目） ➤ 対象品目（通常審査品目、希少疾病用医薬品（HIV 感染症治療薬除く）、HIV 感染症治療薬、希少疾病用医薬品以外の優先品目、迅速処理品目、事前評価済公知申請品目、先駆け審査指定医薬品） 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 新医薬品の承認品目一覧 ➤ 審査報告書及び審議結果報告書 ➤ 申請資料概要
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 製造販売承認日 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 新医薬品の承認品目一覧
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 一般名 ➤ 申請者名 ➤ 申請年月日 ➤ 申請区分（新有効成分含有医薬品） ➤ 効能・効果 ➤ 臨床データパッケージ ➤ 相談区分（第Ⅰ相試験開始前相談、前期第Ⅱ相試験 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 審査報告書及び審議結果報告書 ➤ 申請資料概要

開始前相談、後期第Ⅱ相試験開始前相談、第Ⅱ相試験終了後相談、申請前相談、事前評価相談)	
➤ 審査内容	
➤ 薬効分類	➤ 医療用医薬品添付文書
➤ 規制区分（生物由来製品）	
➤ 臨床試験の実施に関する承認条件の有無	➤ 審査報告書及び審議結果報告書
➤ 海外臨床試験成績の利用	➤ 申請資料概要
➤ 国際共同治験実施の有無	
➤ 既承認同種同効薬の有無	

2.3 調査・分析方法

対面助言の実施の有無とその内容について、PMDAの公開情報³⁰⁾を用いた検討を行った。

2011年4月から2018年3月までに本邦で承認された新有効成分含有医薬品のうち、通常品目及び優先品目（希少疾病用医薬品及び希少疾病用医薬品以外の優先品目）に分けて調査した（調査のカットオフ日は2018年7月2日であり、これ以降の更新情報は含めなかった）。調査対象について、PMDAの公開情報³⁰⁾を用いて総審査期間と各種対面助言との関係を調査した。

調査項目は以下の4つである。

- 1) 対面助言実施数
- 2) 相談区分別の対面助言実施の有無（相談区分：第Ⅰ相試験開始前相談、前期第Ⅱ相試験開始前相談、後期第Ⅱ相試験開始前相談、第Ⅱ相試験終了後相談及び申請前相談）
- 3) 事前評価相談実施の有無
- 4) 対面助言以外の因子（調査因子：薬効分類、生物由来製品、海外臨床試験成績、国際共同治験、臨床試験の実施に関する承認条件、既承認同種同効薬、希少疾病用医薬品）

1)と2)の調査にあたっては、本研究の調査対象のうち、PMDAの公開情報³⁰⁾より対面助言の実施（及びその相談区分）が確認されたものを調査対象とした。PMDAの公開情報³⁰⁾から対面助言の実施（及びその相談区分）が確認できなかったものについては、相談が実施されている可能性もあることから、相談を実施しなかった品目として特定することはできなかった。解析に用いたデータセットの正確性については複数名で確認した。本研究のデータ解析にあたっては、統計解析ソフト（エクセル統計（ver. 2.13）；Social Survey Research Information Co., Ltd., Tokyo, Japan）を

使用し、総審査期間を解析した。本研究では、得られた総審査期間のデータの分布が正規分布に従わなかったことから中央値に焦点を当てて評価を行い、平均値は標準偏差 (Standard Deviation; SD) からデータ (総審査期間) のばらつきを確認するために利用した。そして、ノンパラメトリクス検定の標準手法である Kruskal-Wallis 検定と多重比較 (Steel-Dwass 法)、又は Mann-Whitney 検定により統計的な評価を行った。また、上記で取り上げた総審査期間に関連する因子 (対面助言実施数を除く) をもとに、重回帰分析も行った。

3 結果

3.1 調査対象品目

2011年4月から2018年3月までに本邦で承認された新医薬品は計853品目あり、そのうち申請区分が新有効成分含有医薬品である298品目について、審査区分を通常品目、優先品目、迅速品目及び先駆け審査指定品目に分けて集計した。その結果を表2に示す。

表 2 2011年4月から2018年3月までに本邦で承認された新有効成分含有医薬品

審査区分	対象品目	品目数
通常品目	通常審査品目	176
優先品目	希少疾病用医薬品（HIV 感染症治療薬除く）	85
	HIV 感染症治療薬 ^a	5 ^a
	希少疾病用医薬品以外の優先品目	26
迅速品目 ^a	迅速処理品目	5 ^a
	事前評価済公知申請品目	0 ^a
先駆け審査指定品目 ^a	先駆け審査指定医薬品	1 ^a
合計		298

a : HIV 感染症治療薬、迅速処理品目及び先駆け審査指定品目（計11品目）については、標準的審査期間（PMDA が目標とする総審査期間）が異なることから本研究の調査対象（計287品目）には含まれていない。

新有効成分含有医薬品298品目のうち、通常品目176品目及び優先品目111品目（希少疾病用医薬品85品目及び希少疾病用医薬品以外の優先品目26品目）の計287品目を本研究の調査対象とした。HIV 感染症治療薬5品目、迅速処理品目5品目及び先駆け審査指定品目1品目の計11品目については、標準的審査期間（PMDA が目標とする総審査期間）が異なることから本研究の調査対象から除外した^{27), 28), 29)}。

対面助言実施数と総審査期間及び相談区分（第Ⅰ相試験開始前相談、前期第Ⅱ相試験開始前相談、後期第Ⅱ相試験開始前相談、第Ⅱ相試験終了後相談、申請前相談）別の対面助言実施の有無と総審査期間については、本研究の調査対象287品目のうち、PMDA の公開情報³⁰⁾より対面助言の実施及びその相談区分が確認された通常品目69品目及び優先品目31品目の計100品目で検討した。事前評価相談実施の有無と総審査期間及び対面助言以外の因子については、本研究の調査対象287

品目で検討した。

これら対象品目の調査により以下のことが明らかになった。

3.2 通常品目

3.2.1 対面助言実施数と総審査期間 <通常品目>

通常品目における対面助言実施数と総審査期間の関係について調査し、その結果を表3及び表4に示した。

対面助言の実施数別にその品目数をみると、2回が最も多く29/69品目（42.0%）であった。そして、5回が最も少なく3/69品目（4.3%）であった。対面助言の実施数別にみた総審査期間は以下のとおりである。1回の対面助言の内訳は、「第Ⅱ相試験終了後相談」が半数以上（11/17品目（64.7%））を占めており、その次に「申請前相談」（3/17品目（17.6%））であった。

総審査期間（表3）を中央値でみた場合、実施数5回の場合の総審査期間が最も短く9ヶ月であった。また、実施数2回の場合の総審査期間が最も長く12ヶ月であった。そして、実施数3回以上の場合において、実施数増加に伴い総審査期間が短くなる傾向がみられた。各実施数間で総審査期間（中央値）を検定した結果、実施数1回と2回、2回と4回の間で統計学的な有意差が認められた（表4）。実施数1回と2回の総審査期間（中央値）はそれぞれ10ヶ月と12ヶ月であり、実施数1回の場合の総審査期間（中央値）が実施数2回の場合と比べて有意に短くなっていた（Kruskal-Wallis 検定／Steel-Dwass 法、 $p = 0.0098$ ）。また、実施数2回と4回の総審査期間（中央値）はそれぞれ12ヶ月と10ヶ月であり、実施数4回の場合の総審査期間（中央値）が実施数2回の場合と比べて有意に短くなっていた（Kruskal-Wallis 検定／Steel-Dwass 法、 $p = 0.0483$ ）（表3及び表4）。

総審査期間（表3）を平均値でみた場合、実施数4回の場合の総審査期間が他と比べて短くなる傾向がみられた。

表 3 対面助言実施数と総審査期間（中央値、平均値±SD、変動係数）＜通常品目＞

対面助言実施数	総審査期間			
	N	中央値（月数）	平均値±SD（月数）	変動係数
1回	17 (24.6%)	10	10.2±1.5	0.15
2回	29 (42.0%)	12	13.3±4.4	0.33
3回	13 (18.8%)	11	11.9±2.9	0.24
4回	7 (10.1%)	10	9.7±1.6	0.16
5回	3 (4.3%)	9	10.0±2.6	0.26
計	69 ^a (100.0%)	11	11.8±3.6	0.30

a : PMDA の公開情報より対面助言の実施（及びその相談区分）が確認された品目。

表 4 対面助言実施数と総審査期間（Kruskal-Wallis 検定と多重比較）＜通常品目＞

Kruskal-Wallis 検定			
カイ二乗値	自由度	p 値	
14.4676	4	0.0059*	
多重比較：Steel-Dwass 法			
水準1 (対面助言実施数)	水準2 (対面助言実施数)	統計量	p 値
1回	2回	3.1920	0.0098*
1回	3回	1.6281	0.4137
1回	4回	0.7537	0.9204
1回	5回	0.5972	0.9640
2回	3回	0.9996	0.8101
2回	4回	2.6565	0.0483**
2回	5回	1.3557	0.5890
3回	4回	1.7729	0.3300
3回	5回	1.1546	0.7194
4回	5回	0.1157	0.9999

* : $p < 0.01$

** : $p < 0.05$

3.2.2 相談区分別の対面助言実施の有無と総審査期間 <通常品目>

通常品目における相談区分（第Ⅰ相試験開始前相談、前期第Ⅱ相試験開始前相談、後期第Ⅱ相試験開始前相談、第Ⅱ相試験終了後相談及び申請前相談）別の対面助言実施の有無と総審査期間の関係について調査し、その結果を表5に示した。

相談区分別にその実施品目数をみると、第Ⅱ相試験終了後相談が最も多く55/69品目（79.7%）であった。そして前期第Ⅱ相試験開始前相談が最も少なく9/69品目（13.0%）であった。対面助言実施の有無別にみた総審査期間は以下のとおりである。

総審査期間（表5）を中央値でみた場合、各対面助言実施の有無で総審査期間（中央値）を検定した結果、前期第Ⅱ相試験開始前相談では、相談を実施した場合と実施しなかった場合の総審査期間（中央値）はそれぞれ9ヶ月と11ヶ月であり、相談を実施した場合の総審査期間（中央値）が相談を実施しなかった場合と比べて有意に短くなっていた（Mann-Whitney 検定、 $p=0.0236$ ）。その他の対面助言では、相談実施の有無に関わらず総審査期間は概ね11ヶ月となっており、統計学的な有意差は認められなかった。

総審査期間（表5）を平均値でみた場合、臨床開発早期に実施される第Ⅰ相試験開始前相談及び前期第Ⅱ相試験開始前相談では、相談を実施した場合の総審査期間は相談を実施しなかった場合と比べて短くなる傾向がみられた。また、そのSD及び変動係数は相談を実施した場合の方が実施しなかった場合と比べていずれも小さくなっており、相談を実施した場合の方が総審査期間のばらつきは小さくなっていた。一方、臨床開発後期に実施される第Ⅱ相試験終了後相談及び申請前相談では、相談を実施した場合の総審査期間は相談を実施しなかった場合と比べて長くなる傾向がみられた。また、そのSDは相談を実施した場合の方が実施しなかった場合と比べていずれも大きくなっており、そして変動係数も同じか大きくなっており、相談を実施した場合の方が総審査期間のばらつきは同じか大きくなっていた。さらに、各相談区分別の対面助言を実施した場合の結果をみると、対面助言の実施時期が臨床開発後期の相談区分になるに従い総審査期間が長くなる傾向がみられ、また、そのSD及び変動係数は臨床開発後期の相談区分になるに従い大きくなっており、総審査期間のばらつきが大きくなっていた（表5、図4）。

表 5 相談区分別の対面助言実施の有無と総審査期間 <通常品目>

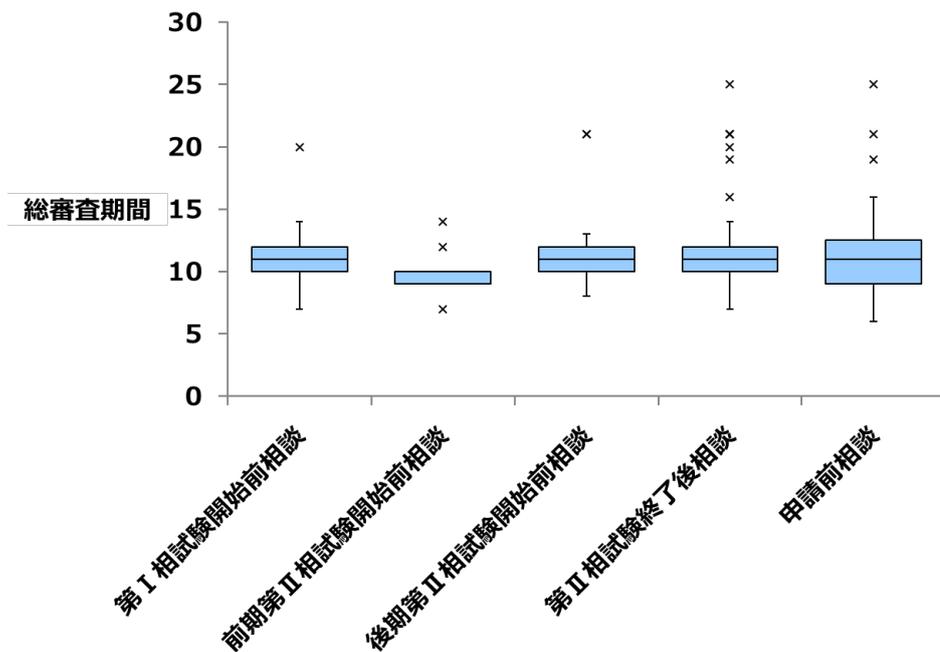
対面助言実施の有無	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
第 I 相試験開始前相談					
実施なし ^a	51 (73.9%)	11	12.0±3.8	0.32	0.8567
実施あり ^b	18 (26.1%)	11	11.3±2.7	0.24	
計	69 ^c (100.0%)	11	11.8±3.6	0.30	-
前期第 II 相試験開始前相談					
実施なし ^a	60 (87.0%)	11	12.1±3.7	0.31	0.0236*
実施あり ^b	9 (13.0%)	9	9.9±2.0	0.20	
計	69 ^c (100.0%)	11	11.8±3.6	0.30	-
後期第 II 相試験開始前相談					
実施なし ^a	51 (73.9%)	11	11.7±3.6	0.31	0.8295
実施あり ^b	18 (26.1%)	11	11.9±3.6	0.30	
計	69 ^c (100.0%)	11	11.8±3.6	0.30	-
第 II 相試験終了後相談					
実施なし ^a	14 (20.3%)	10	11.0±3.3	0.30	0.2748
実施あり ^b	55 (79.7%)	11	12.0±3.6	0.30	
計	69 ^c (100.0%)	11	11.8±3.6	0.30	-
申請前相談					
実施なし ^a	46 (66.7%)	11	11.7±3.1	0.26	0.5093
実施あり ^b	23 (33.3%)	11	11.9±4.5	0.37	
計	69 ^c (100.0%)	11	11.8±3.6	0.30	-

a : 当該相談は実施していないが、他のいずれかの相談については実施している品目。

b : 当該相談以外の相談も実施されている品目も含まれる。

c : PMDA の公開情報より対面助言の実施（及びその相談区分）が確認された品目。

* : $p < 0.05$



各相談区分別の対面助言を実施した場合のデータをもとに作成

図 4 相談区分別の対面助言実施と総審査期間（平均値±SD）（月数）〈通常品目〉

3.2.3 事前評価相談実施の有無と総審査期間 〈通常品目〉

通常品目における事前評価相談実施の有無と総審査期間の関係について調査し、その結果を表6に示した。

事前評価相談を実施した場合と実施しなかった場合の総審査期間(中央値)を比較したところ、それぞれ10ヶ月と11ヶ月であった。相談実施の有無で総審査期間(中央値)を検定した結果、相談を実施した場合の総審査期間が実施しなかった場合と比べて有意に短くなっていた(Mann-Whitney 検定、 $p = 0.0287$)。

事前評価相談を実施した場合と実施しなかった場合の総審査期間(平均値)を比較したところ、相談を実施した場合の総審査期間は相談を実施しなかった場合と比べて短くなる傾向がみられた。また、そのSD及び変動係数は相談を実施した場合の方が実施しなかった場合と比べて小さくなっており、相談を実施した場合の方が総審査期間のばらつきは小さくなっていた。

表 6 事前評価相談実施の有無と総審査期間 <通常品目>

相談実施の有無	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
実施なし ^a	160 (90.9%)	11	12.2±4.8	0.39	0.0287*
実施あり ^b	16 (9.1%)	10	10.6±3.0	0.29	
計	176 (100.0%)	11	12.1±4.6	0.39	-

a : 当該相談は実施していないが、他のいずれかの相談については実施している品目。

b : 当該相談以外の相談も実施されている品目も含まれる。

* : $p < 0.05$

3.2.4 対面助言以外の因子 <通常品目>

対面助言以外に総審査期間に影響を及ぼす要因があるかを確認するため、先行研究²⁵⁾で取り上げられた総審査期間に関連する因子のうち、PMDA の公開資料³⁰⁾から情報を収集し調査対象を特定することができる「薬効分類」、「生物由来製品」、「海外臨床試験成績」、「国際共同治験」、「臨床試験の実施に関する承認条件」、「既承認同種同効薬」を総審査期間に関連する因子として取り上げ、それらと総審査期間の関係をそれぞれ調査し、その結果を表8から表13に示した。

薬効分類の調査にあたり、先行研究²⁵⁾で取り上げられた薬効分類を参考に、本研究の調査対象を日本標準商品分類番号 (87) に基づいて詳細分類別に分類し、それら薬効分類別に承認品目数と総審査期間を調査した (表7)。そのうち、承認品目数が少ない薬効分類を除き、通常品目及び優先品目いずれにおいても承認品目数が5品目以上の薬効分類「中枢神経系用薬」、「その他の代謝性医薬品」、「腫瘍用薬」、「化学療法剤」及び「生物学的製剤」について、各薬効分類の品目又はそれ以外と総審査期間の関係を調査したが、総審査期間 (中央値) は概ね11ヶ月であり、総審査期間に特段の傾向はみられなかった (表8)。

また、薬効分類以外の因子についても調査したが、総審査期間に特段の傾向はみられなかった (表9から表11及び表13)。

「臨床試験の実施に関する承認条件」においては、承認条件ありの場合と承認条件なしの場合の総審査期間 (中央値) はそれぞれ13ヶ月と11ヶ月であり、承認条件ありの場合の総審査期間 (中央値) が承認条件なしの場合と比べて有意に長くなっていた (Mann-Whitney 検定、 $p = 0.0411$) (表12)。承認条件ありの品目 (3品目) をみると、総審査期間が25ヶ月の品目があった。その他

2品目の総審査期間はそれぞれ12ヶ月と13ヶ月であった。総審査期間が延長した要因として、承認審査の過程において、申請者が照会事項に対する対応に多大な時間を要したこと、提出された資料において症例数等の不整合が散見されたことが審査報告書に記載されていた。品目数が少なく検討には限界があるため結論を出すことはできないが、臨床試験の実施に関する承認条件が付けられる場合、提出された臨床試験成績から申請品目の有効性や安全性の評価に必要なデータの確認が取れず、承認審査において数多くの照会事項が発出されている可能性も考えられる。その場合、照会事項対応のため通常よりも承認審査に時間を要し総審査期間が延長する可能性が考えられる。

上記で取り上げた総審査期間に関連する因子（対面助言実施数を除く）をもとに、重回帰分析も行った。その結果を表14に示した。

前期第Ⅱ相試験開始前相談においては、相談を実施した場合の総審査期間（中央値）が相談を実施しなかった場合と比べて有意に短くなっていた（Mann-Whitney 検定、 $p=0.0236$ ）（表5）。重回帰分析では統計学的な有意差は認められなかった（表14）。

事前評価相談においては、相談を実施した場合の総審査期間（中央値）が実施しなかった場合と比べて有意に短くなっていた（Mann-Whitney 検定、 $p=0.0287$ ）（表6）。重回帰分析では統計学的な有意差は認められなかった（表14）。

第Ⅱ相試験終了後相談、腫瘍用薬及び化学療法剤においては、Mann-Whitney 検定では統計学的な有意差は認められなかったが（表5及び表8）、重回帰分析では総審査期間が長くなる因子として統計学的な有意差が認められた（表14）。

表 7 薬効分類別の承認品目数と総審査期間 <通常品目>

薬効分類 ^a	総審査期間			
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数
中枢神経系用薬	20 (11.4%)	12	13.3±5.2	0.39
末梢神経系用薬	1 (0.6%)	22	22.0	-
感覚器官用薬	3 (1.7%)	11	12.0±2.6	0.22
循環器官用薬	13 (7.4%)	10	11.1±2.8	0.26
呼吸器官用薬	8 (4.5%)	11	11.1±1.4	0.12

消化器官用薬	9 (5.1%)	12	14.4±6.6	0.46
ホルモン剤	9 (5.1%)	11	11.8±3.4	0.29
泌尿生殖器官及び肛門用薬	2 (1.1%)	10	10.5±2.1	0.20
外皮用薬	5 (2.8%)	12	11.8±1.9	0.16
その他の個々の器官系用医薬品	1 (0.6%)	11	11.0	-
血液・体液用薬	8 (4.5%)	11	11.1±2.0	0.18
その他の代謝性医薬品	38 (21.6%)	11	12.1±6.6	0.54
腫瘍用薬	12 (6.8%)	11	11.9±3.2	0.27
放射性医薬品	4 (2.3%)	9	9.0±2.2	0.24
アレルギー用薬	8 (4.5%)	11	11.8±3.9	0.33
抗生物質製剤	2 (1.1%)	10	10.0±0.0	0.00
化学療法剤	5 (2.8%)	11	13.0±4.3	0.33
生物学的製剤	19 (10.8%)	11	12.7±4.7	0.37
寄生動物用薬	3 (1.7%)	11	10.7±1.5	0.14
診断用薬	3 (1.7%)	9	10.0±1.7	0.17
アルカロイド系麻薬	1 (0.6%)	11	11.0	-
非アルカロイド系麻薬	2 (1.1%)	8	8.0±4.2	0.53
計	176 (100.0%)	11	12.1±4.6	0.39

a : 各品目の添付文書に記載されている薬効分類（日本標準商品分類番号（87）に基づく分類）をもとに詳細分類別に集計。

表 8 薬効分類と総審査期間 <通常品目>

薬効分類 ^a	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
中枢神経系用薬	20 (11.4%)	12	13.3±5.2	0.39	0.1004
中枢神経系用薬以外	156 (88.6%)	11	11.9±4.6	0.38	
計	176 (100.0%)	11	12.1±4.6	0.39	-
その他の代謝性医薬品	38 (21.6%)	11	12.1±6.6	0.54	0.4134
その他の代謝性医薬品以外	138 (78.4%)	11	12.0±4.0	0.33	
計	176 (100.0%)	11	12.1±4.6	0.39	-
腫瘍用薬	12 (6.8%)	11	11.9±3.2	0.27	0.5353
腫瘍用薬以外	164 (93.2%)	11	12.1±4.7	0.39	

計	176 (100.0%)	11	12.1±4.6	0.39	-
化学療法剤	5 (2.8%)	11	13.0±4.3	0.33	0.5238
化学療法剤以外	171 (97.2%)	11	12.0±4.7	0.39	
計	176 (100.0%)	11	12.1±4.6	0.39	-
生物学的製剤	19 (10.8%)	11	12.7±4.7	0.37	0.5777
生物学的製剤以外	157 (89.2%)	11	12.0±4.6	0.39	
計	176 (100.0%)	11	12.1±4.6	0.39	-

a : 各品目の添付文書に記載されている薬効分類（日本標準商品分類番号（87）に基づく分類）をもとに詳細分類別に集計。

表 9 生物由来製品と総審査期間 <通常品目>

規制区分	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
生物由来製品	38 ^a (21.6%)	11	12.1±3.8	0.31	0.7328
生物由来製品以外	138 (78.4%)	11	12.0±4.9	0.40	
計	176 (100.0%)	11	12.1±4.6	0.39	-

a : 各品目の添付文書に記載（規制区分：生物由来製品）に基づき集計。

表 10 海外臨床試験成績の利用と総審査期間 <通常品目>

海外臨床試験成績	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
利用なし	47 (26.7%)	11	13.2±7.1	0.54	0.4529
利用あり	129 ^a (73.3%)	11	11.6±3.3	0.28	
計	176 (100.0%)	11	12.1±4.6	0.39	-

a : 各品目の申請資料概要の記載に基づき集計。

表 11 国際共同治験実施の有無と総審査期間 <通常品目>

国際共同治験	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
実施なし	123 (69.9%)	11	12.2±5.2	0.42	0.9373
実施あり	53 ^a (30.1%)	11	11.7±3.1	0.27	
計	176 (100.0%)	11	12.1±4.6	0.39	-

a : 各品目の申請資料概要の記載に基づき集計。

表 12 臨床試験の実施に関する承認条件の有無と総審査期間 <通常品目>

臨床試験の実施に関する 承認条件	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
承認条件なし	173 (98.3%)	11	12.0±4.6	0.38	0.0411*
承認条件あり	3 ^a (1.7%)	13	16.7±7.2	0.43	
計	176 (100.0%)	11	12.1±4.6	0.39	-

a : 各品目の審査報告書の記載に基づき集計。

* : $p < 0.05$

表 13 既承認同種同効薬の有無と総審査期間 <通常品目>

既承認同種同効薬	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
なし	21 (11.9%)	11	13.6±8.9	0.66	0.9298
あり	155 ^a (88.1%)	11	11.8±3.7	0.31	
計	176 (100.0%)	11	12.1±4.6	0.39	-

a : 各品目の審査報告書の記載に基づき集計。

表 14 総審査期間に関連する因子の基本統計量及び標準偏回帰係数、SE、p 値（重回帰分析）

<通常品目>

変数	基本統計量				重回帰分析		
	平均値	SD	最小値	最大値	標準偏回帰 係数	SE	p 値
目的変数							
総審査期間	11.8	3.6	6	25	-	-	-
説明変数 ^a							
第 I 相試験開始前相談	0.26	0.44	0	1	-0.035	1.03	0.784
前期第 II 相試験開始前相談	0.13	0.34	0	1	-0.111	1.36	0.394
後期第 II 相試験開始前相談	0.26	0.44	0	1	0.087	1.16	0.545
第 II 相試験終了後相談	0.80	0.41	0	1	0.332	1.26	0.024*
申請前相談	0.33	0.48	0	1	0.055	1.01	0.685
事前評価相談	0.11	0.32	0	1	-0.225	1.50	0.076
中枢神経系用薬	0.10	0.30	0	1	0.222	1.48	0.084
その他の代謝性医薬品	0.25	0.43	0	1	0.092	1.19	0.528
腫瘍用薬	0.06	0.24	0	1	0.424	2.79	0.025*
化学療法剤	0.01	0.12	0	1	0.303	3.71	0.019*
生物学的製剤	0.15	0.36	0	1	0.219	1.75	0.212
生物由来製品	0.26	0.44	0	1	0.103	1.39	0.550
海外臨床試験成績	0.73	0.45	0	1	0.063	1.07	0.640
国際共同治験あり	0.23	0.43	0	1	-0.005	1.15	0.973
承認条件あり (製造販売後臨床試験)	0.03	0.17	0	1	-0.266	3.75	0.140
既承認同種同効薬	0.88	0.32	0	1	-0.077	1.46	0.567
N	69				69		
p 値					0.122		
自由度修正済み決定係数					0.112		

a : 説明変数は、「あり／なし、該当する／該当しない」の2値のダミー変数で解析を行った。

* : $p < 0.05$

3.3 優先品目

3.3.1 対面助言実施数と総審査期間 <優先品目>

優先品目における対面助言実施数と総審査期間の関係について調査し、その結果を表15及び表16に示した。

対面助言の実施数別にその品目数をみると、2回が最も多く14/31品目（45.2%）であった。そして、4回が最も少なく0/31品目（0.0%）であった。対面助言の実施数別にみた総審査期間は以下のとおりである。

総審査期間（表15）を中央値でみた場合、実施数3回の場合の総審査期間が最も短く7ヶ月であった。各実施数間で統計学的な有意差は認められなかった（表16）。

総審査期間（表15）を平均値でみた場合、実施数3回の場合の総審査期間が他と比べて短くなる傾向がみられ、また、実施数増加に伴い総審査期間が短くなる傾向がみられた。

表 15 対面助言実施数と総審査期間（中央値、平均値±SD、変動係数） <優先品目>

対面助言実施数	総審査期間			
	N	中央値（月数）	平均値±SD（月数）	変動係数
1回	12 (38.7%)	8	8.6±1.0	0.12
2回	14 (45.2%)	8	8.1±1.2	0.14
3回	4 (12.9%)	7	7.5±1.7	0.23
4回	0 (0.0%)	-	-	-
5回	1 (3.2%)	8	8.0	-
計	31 ^a (100.0%)	8	8.2±1.2	0.14

a : PMDA の公開情報より対面助言の実施（及びその相談区分）が確認された品目。

表 16 対面助言実施数と総審査期間（Kruskal-Wallis 検定と多重比較）＜優先品目＞

Kruskal-Wallis 検定 ^a			
カイ二乗値	自由度	p 値	
1.2816	3	0.7335	
多重比較：Steel-Dwass 法 ^a			
水準1 (対面助言実施数)	水準2 (対面助言実施数)	統計量	p 値
1回	2回	0.6829	0.8602
1回	3回	0.9014	0.7363
1回	4回	-	-
1回	5回	0.7252	0.8385
2回	3回	0.5563	0.9166
2回	4回	-	-
2回	5回	0.3660	0.9732
3回	4回	-	-
3回	5回	0.0000	1.0000
4回	5回	-	-

a：対面助言実施数が4回の品目数は0/31品目（0.0%）で検定できないため、「4回」を除いて検定及び比較を行った。

3.3.2 相談区分別の対面助言実施の有無と総審査期間 ＜優先品目＞

優先品目における相談区分（第Ⅰ相試験開始前相談、前期第Ⅱ相試験開始前相談、後期第Ⅱ相試験開始前相談、第Ⅱ相試験終了後相談及び申請前相談）別の対面助言実施の有無と総審査期間の関係について調査し、その結果を表17に示した。

相談区分別にその実施品目数をみると、第Ⅱ相試験終了後相談が最も多く19/31品目（61.3%）であった。そして前期第Ⅱ相試験開始前相談が最も少なく1/31品目（3.2%）であった。対面助言実施の有無別にみた総審査期間は以下のとおりである。

総審査期間（表17）を中央値でみた場合、いずれの対面助言においても、相談実施の有無に関わらず総審査期間は概ね8ヶ月となっており、統計学的な有意差は認められなかった。

総審査期間（表17）を平均値でみた場合、中央値の場合と同様に、いずれの対面助言においても相談実施の有無に関わらず概ね同様の総審査期間となっており、また、SD 及び変動係数につい

でも、いずれの対面助言においても相談を実施した場合と実施しなかった場合を比べて同程度であった。

いずれの相談においても相談実施の有無に関わらず総審査期間は概ね標準的審査期間（PMDAが目標とする総審査期間）となっていた。

表 17 相談区分別の対面助言実施の有無と総審査期間 <優先品目>

対面助言実施の有無	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
第 I 相試験開始前相談					
実施なし ^a	24 (77.4%)	8	8.2±1.2	0.15	1.0000
実施あり ^b	7 (22.6%)	8	8.3±1.1	0.13	
計	31 ^c (100.0%)	8	8.2±1.2	0.14	-
前期第 II 相試験開始前相談					
実施なし ^a	30 (96.8%)	8	8.2±1.2	0.14	-
実施あり ^b	1 (3.2%)	9	9.0	-	
計	31 ^c (100.0%)	8	8.2±1.2	0.14	-
後期第 II 相試験開始前相談					
実施なし ^a	24 (77.4%)	8	8.3±1.2	0.15	0.8810
実施あり ^b	7 (22.6%)	8	8.1±1.1	0.13	
計	31 ^c (100.0%)	8	8.2±1.2	0.14	-
第 II 相試験終了後相談					
実施なし ^a	12 (38.7%)	8	8.2±1.1	0.14	0.7806
実施あり ^b	19 (61.3%)	8	8.3±1.2	0.15	
計	31 ^c (100.0%)	8	8.2±1.2	0.14	-
申請前相談					
実施なし ^a	24 (77.4%)	8	8.3±1.2	0.15	0.8810
実施あり ^b	7 (22.6%)	8	8.1±1.1	0.13	
計	31 ^c (100.0%)	8	8.2±1.2	0.14	-

a : 当該相談は実施していないが、他のいずれかの相談については実施している品目。

b : 当該相談以外の相談も実施されている品目も含まれる。

c : PMDA の公開情報より対面助言の実施（及びその相談区分）が確認された品目。

3.3.3 事前評価相談実施の有無と総審査期間 <優先品目>

優先品目における事前評価相談実施の有無と総審査期間の関係について調査し、その結果を表18に示した。

事前評価相談を実施した場合と実施しなかった場合の総審査期間(中央値)を比較したところ、いずれも8ヶ月であった。

事前評価相談を実施した場合と実施しなかった場合の総審査期間(平均値)を比較したところ、相談を実施した場合の総審査期間は相談を実施しなかった場合と比べて短くなる傾向がみられた。また、そのSD及び変動係数は相談を実施した場合の方が相談を実施しなかった場合と比べて小さくなっており、相談を実施した場合の方が総審査期間のばらつきは小さくなっていた。

表 18 事前評価相談実施の有無と総審査期間 <優先品目>

相談実施の有無	総審査期間			変動係数	p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)		
実施なし ^a	104 (93.7%)	8	9.5±7.0	0.74	0.0954
実施あり ^b	7 (6.3%)	8	7.6±1.3	0.17	
計	111 (100.0%)	8	9.4±6.8	0.72	-

a：当該相談は実施していないが、他のいずれかの相談については実施している品目。

b：当該相談以外の相談も実施されている品目も含まれる。

3.3.4 対面助言以外の因子 <優先品目>

対面助言以外に総審査期間に影響を及ぼす要因があるかを確認するため、通常品目の場合と同様に、先行研究²⁵⁾で取り上げられた総審査期間に関連する因子のうち、PMDAの公開資料³⁰⁾から情報を収集し調査対象を特定することができる「薬効分類」、「生物由来製品」、「海外臨床試験成績」、「国際共同治験」、「臨床試験の実施に関する承認条件」、「既承認同種同効薬」、さらに「希少疾病用医薬品」を追加して、それらと総審査期間の関係をそれぞれ調査し、その結果を表20から表26に示した。

薬効分類の調査にあたり、先行研究²⁵⁾で取り上げられた薬効分類を参考に、本研究の調査対象を日本標準商品分類番号(87)に基づいて詳細分類別に分類し、それら薬効分類別に承認品目数と総審査期間を調査した(表19)。そのうち、承認品目数が少ない薬効分類を除き、通常品目及び

優先品目いずれにおいても承認品目数が5品目以上の薬効分類「中枢神経系用薬」、「その他の代謝性医薬品」、「化学療法剤」及び「生物学的製剤」について、各薬効分類の品目又はそれ以外と総審査期間の関係を調査したが、総審査期間（中央値）は概ね8ヶ月であり、総審査期間に特段の傾向はみられなかった（表20）。

「腫瘍用薬」においては、腫瘍用薬と腫瘍用薬以外の総審査期間（中央値）はそれぞれ9ヶ月と8ヶ月であり、腫瘍用薬以外の総審査期間（中央値）が腫瘍用薬と比べて有意に短くなっていた（Mann-Whitney 検定、 $p < 0.001$ ）（表20）。腫瘍用薬に比べて腫瘍用薬以外の品目で変動係数が高いことから、総審査期間が標準的審査期間（PMDA が目標とする総審査期間）よりも短縮されている品目の割合が腫瘍用薬以外で高いのではないかと考え、総審査期間が6ヶ月以下まで短縮されている品目について調査を行った。腫瘍用薬は2/47品目（4.3%）、腫瘍用薬以外では7/64品目（10.9%）であり、腫瘍用薬以外の品目での割合が高かった。さらに総審査期間の短縮要因についても調査したところ、短縮要因が記載されていたのは1品目あり、パンデミックワクチンのため迅速に承認される必要があることが審査報告書に記載されていた。本研究の調査期間においては、総審査期間が標準的審査期間（PMDA が目標とする総審査期間）よりも短縮されている品目の割合が腫瘍用薬以外で高かったことから、腫瘍用薬と腫瘍用薬以外の品目の間で、総審査期間に統計学的な有意差が認められたと考える。

また、薬効分類以外の因子についても調査したが、総審査期間に特段の傾向はみられなかった（表21から表26）。

上記で取り上げた総審査期間に関連する因子（対面助言実施数を除く）をもとに、重回帰分析も行った。その結果を表27に示した。

腫瘍用薬においては、Mann-Whitney 検定では統計学的な有意差が認められた（Mann-Whitney 検定、 $p < 0.001$ ）（表20）。重回帰分析では統計学的な有意差は認められなかった（表27）。

表 19 薬効分類別の承認品目数と総審査期間 <優先品目>

薬効分類 ^a	総審査期間			
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数
中枢神経系用薬	8 (7.2%)	8	8.1±1.6	0.20
末梢神経系用薬	1 (0.9%)	7	7.0	-
感覚器官用薬	0 (0.0%)	-	-	-
循環器官用薬	3 (2.7%)	8	8.0±0.0	0.00
呼吸器官用薬	1 (0.9%)	8	8.0	-
消化器官用薬	0 (0.0%)	-	-	-
ホルモン剤	1 (0.9%)	7	7.0	-
泌尿生殖器官及び肛門用薬	0 (0.0%)	-	-	-
外科用薬	0 (0.0%)	-	-	-
その他の個々の器官系用医薬品	0 (0.0%)	-	-	-
血液・体液用薬	2 (1.8%)	8	8.5±2.1	0.25
その他の代謝性医薬品	15 (13.5%)	8	8.3±0.8	0.10
腫瘍用薬	47 (42.3%)	9	9.2±1.8	0.19
放射性医薬品	0 (0.0%)	-	-	-
アレルギー用薬	0 (0.0%)	-	-	-
抗生物質製剤	2 (1.8%)	9	9.0±0.0	0.00
化学療法剤	18 (16.2%)	8	9.5±6.7	0.70
生物学的製剤	11 (9.9%)	8	13.9±19.7	1.42
寄生動物用薬	1 (0.9%)	8	8.0	-
診断用薬	1 (0.9%)	8	8.0	-
アルカロイド系麻薬	0 (0.0%)	-	-	-
非アルカロイド系麻薬	0 (0.0%)	-	-	-
計	111 (100.0%)	8	9.4±6.8	0.72

a : 各品目の添付文書に記載されている薬効分類（日本標準商品分類番号（87）に基づく分類）をもとに詳細分類別に集計。

表 20 薬効分類と総審査期間 <優先品目>

薬効分類 ^a	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
中枢神経系用薬	8 (7.2%)	8	8.1±1.6	0.20	0.4541
中枢神経系用薬以外	103 (92.8%)	8	9.5±7.0	0.74	
計	111 (100.0%)	8	9.4±6.8	0.72	-
その他の代謝性医薬品	15 (13.5%)	8	8.3±0.8	0.10	0.6233
その他の代謝性医薬品以外	96 (86.5%)	8	9.6±7.3	0.76	
計	111 (100.0%)	8	9.4±6.8	0.72	-
腫瘍用薬	47 (42.3%)	9	9.2±1.8	0.19	< 0.001*
腫瘍用薬以外	64 (57.7%)	8	9.5±8.9	0.93	
計	111 (100.0%)	8	9.4±6.8	0.72	-
化学療法剤	18 (16.2%)	8	9.5±6.7	0.70	0.0543
化学療法剤以外	93 (83.8%)	9	9.4±6.9	0.73	
計	111 (100.0%)	8	9.4±6.8	0.72	-
生物学的製剤	11 (9.9%)	8	13.9±19.7	1.42	0.5203
生物学的製剤以外	100 (90.1%)	8	8.9±3.1	0.35	
計	111 (100.0%)	8	9.4±6.8	0.72	-

a : 各品目の添付文書に記載されている薬効分類（日本標準商品分類番号（87）に基づく分類）をもとに詳細分類別に集計。

* : $p < 0.01$

表 21 生物由来製品と総審査期間 <優先品目>

規制区分	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
生物由来製品	30 ^a (27.0%)	8	10.5±11.9	1.14	0.6530
生物由来製品以外	81 (73.0%)	8	9.0±3.4	0.38	
計	111 (100.0%)	8	9.4±6.8	0.72	-

a : 各品目の添付文書に記載（規制区分：生物由来製品）に基づき集計。

表 22 海外臨床試験成績の利用と総審査期間 <優先品目>

海外臨床試験成績	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
利用なし	19 (17.1%)	9	12.1±14.8	1.23	0.3291
利用あり	92 ^a (82.9%)	8	8.8±3.2	0.37	
計	111 (100.0%)	8	9.4±6.8	0.72	-

a : 各品目の申請資料概要の記載に基づき集計。

表 23 国際共同治験実施の有無と総審査期間 <優先品目>

国際共同治験	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
実施なし	79 (71.2%)	8	9.5±7.4	0.79	0.5635
実施あり	32 ^a (28.8%)	8	9.3±5.0	0.54	
計	111 (100.0%)	8	9.4±6.8	0.72	-

a : 各品目の申請資料概要の記載に基づき集計。

表 24 臨床試験の実施に関する承認条件の有無と総審査期間 <優先品目>

臨床試験の実施に関する 承認条件	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
承認条件なし	109 (98.2%)	8	9.2±6.4	0.70	0.1064
承認条件あり	2 ^a (1.8%)	22	22.0±18.4	0.84	
計	111 (100.0%)	8	9.4±6.8	0.72	-

a : 各品目の審査報告書の記載に基づき集計。

表 25 既承認同種同効薬の有無と総審査期間 <優先品目>

既承認同種同効薬	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
なし	27 (24.3%)	8	8.8±1.9	0.21	0.8894
あり	84 ^a (75.7%)	8	9.6±7.7	0.81	
計	111 (100.0%)	8	9.4±6.8	0.72	-

a : 各品目の審査報告書の記載に基づき集計。

表 26 希少疾病用医薬品と総審査期間 <優先品目>

審査区分	総審査期間				p 値 (Mann-Whitney 検定)
	N	中央値 (月数)	平均値±SD (月数)	変動係数	
希少疾病用医薬品	85 ^a (76.6%)	9	9.5±7.2	0.76	0.1088
希少疾病用医薬品以外	26 (23.4%)	8	9.2±5.5	0.60	
計	111 (100.0%)	8	9.4±6.8	0.72	-

a : 各品目の審査報告書の記載に基づき集計。

表 27 総審査期間に関連する因子の基本統計量及び標準偏回帰係数、SE、p 値 (重回帰分析)

<優先品目>

変数	基本統計量				重回帰分析		
	平均値	SD	最小値	最大値	標準偏回帰 係数	SE	p 値
目的変数							
総審査期間	8.2	1.2	6	11	-	-	-
説明変数 ^a							
第 I 相試験開始前相談	0.23	0.43	0	1	0.273	1.33	0.578
前期第 II 相試験開始前相談	0.03	0.18	0	1	0.662	2.27	0.077
後期第 II 相試験開始前相談	0.23	0.43	0	1	0.675	1.14	0.124
第 II 相試験終了後相談	0.61	0.50	0	1	0.587	0.87	0.133
申請前相談	0.23	0.43	0	1	0.087	0.79	0.766
事前評価相談	0.16	0.37	0	1	-0.735	1.24	0.084

中枢神経系用薬	0.13	0.34	0	1	0.602	1.58	0.193
その他の代謝性医薬品	0.13	0.34	0	1	0.287	1.07	0.368
腫瘍用薬	0.19	0.40	0	1	0.517	1.14	0.207
化学療法剤	0.23	0.43	0	1	-0.717	1.60	0.235
生物学的製剤	0.13	0.34	0	1	-0.060	1.60	0.899
生物由来製品	0.16	0.37	0	1	0.196	0.89	0.500
海外臨床試験成績	0.71	0.46	0	1	0.159	0.90	0.659
国際共同治験あり	0.19	0.40	0	1	-0.026	0.79	0.924
承認条件あり (製造販売後臨床試験) ^b	-	-	-	-	-	-	-
既承認同種同効薬	0.71	0.46	0	1	-0.130	0.633	0.609
希少疾病用医薬品	0.74	0.45	0	1	-0.673	1.776	0.334
N	31				31		
p 値	-				0.639		
自由度修正済み決定係数	-				-		

a : 説明変数は、「あり／なし、該当する／該当しない」の2値のダミー変数で解析を行った。

b : 分散が1E-10未満で分析できないため、「承認条件あり（製造販売後臨床試験）」を説明変数から除いて分析を行った。

4 考察

開発品目のプロファイルや得られるデータの違い等により状況は異なるが、新医薬品を開発する上でどのような点に注意して開発を行えば総審査期間の短縮に繋がるかについては明らかとなっていない。そこで、総審査期間の短縮又は延長の要因を理解することは、総審査期間の短縮のための効率的な新医薬品の開発戦略を立案する際に考慮すべき点を明らかにするのに役立つと考えた。本研究では、新医薬品の総審査期間と各種対面助言の関係を中心に検討を行った。過去に実施されたアンケートによる調査^{21), 22), 23), 24), 25)}の中で、2010年から2015年に承認された新有効成分含有医薬品244品目のうち、事前評価相談を実施した場合(27品目)と実施しなかった場合(217品目)の総審査期間(中央値)を比較したところ、それぞれ9.2ヶ月と11.1ヶ月であった。相談実施の有無で総審査期間(中央値)を検定した結果、相談を実施した場合の総審査期間が実施しなかった場合と比べて有意に短くなっていた(Wilcoxon 検定、 $p=0.0016$)²⁵⁾。また、統計学的な有意差は認められていないものの、前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施した場合に総審査期間が短くなる品目もみられ、一方で、第Ⅱ相試験終了後相談を実施した場合に総審査期間が長くなる品目も報告されていることから、対面助言に関する詳細な整理・分析が可能となると考え、PMDAの公開情報³⁰⁾を用いて本研究を行った。対面助言以外に、総審査期間に影響を及ぼす可能性のある他の要因(薬効分類、生物由来製品、海外臨床試験成績、国際共同治験実施、臨床試験の実施に関する承認条件、既承認同種同効薬、希少疾病用医薬品)についても検討したが、これらの要因による総審査期間への影響はみられなかった。また、複数の対面助言(実施数3回、4回及び5回)を受けた品目の内容についてPMDAの公開情報³⁰⁾をもとに確認したが、品目自体が複雑であったり、試験デザインの新規性が高い等の特段の傾向はみられなかった。

総審査期間の短縮を目指す上で、医薬品の承認申請前の開発段階から対面助言を活用し、質の高い申請資料を提出することが重要であると考えられること¹⁵⁾及び先行研究^{21), 22), 23), 24), 25)}の結果から設定した仮説と本研究の結果は以下のとおりであった。

仮説1：対面助言を数多く実施すると総審査期間は短くなる。

本研究の結果、通常品目及び優先品目いずれにおいても、対面助言の実施数増加に伴い(通常品目は実施数3回以上の場合において)総審査期間が短くなる傾向がみられた。通常品目では、実施数2回と4回の総審査期間(中央値)はそれぞれ12ヶ月と10ヶ月であり、実施数4回の場合の総審

査期間（中央値）が実施数2回の場合と比べて有意に短くなっていた（Kruskal-Wallis 検定／Steel-Dwass 法、 $p = 0.0483$ ）。このことから、対面助言を複数回実施する場合、コミュニケーションの機会が増えることで問題解決が図られ、総審査期間の短縮に繋がることが示唆された。

一方、通常品目においては、実施数1回、2回及び3回の総審査期間（中央値）はそれぞれ10ヶ月、12ヶ月及び11ヶ月であり、実施数1回の場合の総審査期間（中央値）が実施数2回又は3回の場合と比べて短くなっていたことから（実施数1回と2回の間で総審査期間（中央値）に統計学的な有意差が認められた（Kruskal-Wallis 検定／Steel-Dwass 法、 $p = 0.0098$ ）、開発・申請方針に大きな懸念がない場合は、第Ⅲ相試験デザイン、臨床データパッケージと構成資料の十分性等申請に大きく影響する内容が議論の対象となる第Ⅱ相試験終了後相談や申請前相談を1回実施することで効率的な承認審査に繋げられる場合もあることが示唆された。

仮説2：前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施すると総審査期間は短くなり、第Ⅱ相試験終了後相談を実施すると総審査期間が長くなる。

本研究の結果、通常品目においては、前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施した場合と実施しなかった場合の総審査期間（中央値）はそれぞれ9ヶ月と11ヶ月であり、前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施した場合、総審査期間（中央値）に有意な短縮が認められたが（Mann-Whitney 検定、 $p = 0.0236$ ）、第Ⅱ相試験終了後相談を実施した場合、総審査期間が長くなる傾向がみられたものの、統計学的な有意差は認められなかった。一方、優先品目においては、いずれの対面助言においても、相談実施の有無に関わらず総審査期間は概ね8ヶ月で、統計学的な有意差は認められなかった。

前期第Ⅱ相試験開始前相談の手数料は、希少疾病用医薬品（オーファン）で約132万円、希少疾病用医薬品以外（オーファン以外）で約175万円であり²⁰、本研究で調査対象とした対面助言の中で一番手数料が低いことを考慮すると、前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施することは意義があると考えられる。

仮説3：事前評価相談を実施すると総審査期間は短くなる。

本研究の結果、通常品目においては、事前評価相談を実施した場合と実施しなかった場合の総審査期間（中央値）はそれぞれ10ヶ月と11ヶ月であり、事前評価相談を実施した場合、総審査期間（中央値）に有意な短縮が認められ（Mann-Whitney 検定、 $p = 0.0287$ ）、本仮説が支持された。

一方、優先品目においては、事前評価相談を実施した場合、総審査期間が短縮する傾向がみられたものの、統計学的な有意差は認められなかった。

通常品目において、PMDA の公開情報³⁰⁾から実施した事前評価相談の相談区分¹⁹⁾が特定でき、かつ、総審査期間が標準的審査期間より短くなっていたのは4品目であった（表28）。表28をみると、全ての品目において複数回事前評価相談を実施していた。このことから、事前評価相談を複数回実施することが総審査期間短縮に繋がることが示唆された。また、事前評価相談（第Ⅱ相／第Ⅲ相試験）を実施している品目はみられず、事前評価相談（第Ⅱ相／第Ⅲ相試験）を実施する意義は、本研究からは確認できなかった。

表 28 相談区分別の事前評価相談実施の有無 <通常品目>

相談区分	相談実施の有無 ^a			
	製品 A	製品 B	製品 C	製品 D
	中枢神経系用薬	血液・体液用薬	その他の代謝性 医薬品	中枢神経系用薬
事前評価相談（品質）	1	1	0	1
事前評価相談（非臨床：毒性）	1	1	0	1
事前評価相談（非臨床：薬理）	1	1	0	1
事前評価相談（非臨床：薬物動態）	1	1	1	1
事前評価相談（第Ⅰ相試験）	1	0	1	1
事前評価相談（第Ⅱ相試験）	1	0	0	1
事前評価相談（第Ⅱ相／第Ⅲ相試験）	0	0	0	0
総審査期間（月数）	7	11	9	8

a：事前評価相談実施の有無は「1：実施あり／0：実施なし」で示した。

本研究は、PMDA の公開情報³⁰⁾を用いたことから以下のように情報が限られ、調査対象品目の偏りが存在する可能性があり、本研究の結果を本邦における新有効成分含有医薬品全てに対して一般化することに慎重である必要がある。

➤ 2011年4月から2018年3月までに本邦で承認された新有効成分含有医薬品だけを本研究の調査

対象としていること。

- ▶ HIV 感染症治療薬、迅速品目及び先駆け審査指定品目については、本研究の調査対象から除外していること。
- ▶ 対面助言の実施やその相談区分、相談内容及び結果等は、知的財産の問題からマスキングされていることもあることから、対面助言実施数と総審査期間、相談区分別の対面助言実施の有無と総審査期間について実際に検討できたのは、本研究の調査対象287品目の中で100品目（34.8%）だけであること。
- ▶ 対面助言や承認審査において発出された照会事項は公開情報ではなく、実際に発出された照会事項の数や内容及びその対応内容については確認できないため、総審査期間に影響を及ぼした品目の審査における議論の詳細が確認できないこと。

このように本研究手法には限界があり、その点を念頭においた考察が必要であるが、PMDA のウェブサイトで公開されている情報³⁰から情報を抽出して、対面助言に関する詳細な解析が可能であることを初めて示したことに意義があると考ええる。

4.1 通常品目

4.1.1 対面助言実施数と総審査期間 <通常品目>

実施数3回以上の場合において、対面助言の実施数増加に伴い総審査期間が短くなる傾向がみられた。また、実施数2回と4回の間で総審査期間（中央値）に統計学的な有意差が認められた（Kruskal-Wallis 検定／Steel-Dwass 法、 $p=0.0483$ ）。これは、対面助言の実施数増加に伴い申請者側と審査側とのコミュニケーションの機会が増えることにより、例えば、国内で実施中の臨床試験成績を異なる剤形の製剤を使用した海外の臨床試験成績と比較し、それら臨床試験成績から製剤間の有効性及び安全性に関する類似性を示した上で、最終的に海外の臨床試験成績を主とした国内臨床データパッケージを構築することの適切性、日本人患者における長期投与データが少なくこれを補完するために海外臨床試験の有効性及び安全性データを国内臨床データパッケージに利用することの可能性（国内臨床データパッケージの妥当性、海外臨床試験成績の日本人への外挿可能性）、及び長期投与データを承認申請時ではなく承認申請後に追加提出することの可否等、承認申請時において必要な情報やデータがより明確となり、そして、それらの情報やデータが得られた上で承認申請が行われることから、承認申請後の申請者側への確認事項が減少し、審査プ

ロセスにおけるタイムラインが遵守しやすくなっているためと考えられる。

また、複数の対面助言（実施数3回、4回及び5回）を受けた品目の薬効分類の内訳は以下のとおりであり、複数の対面助言を受けた品目の種類に特段の傾向はみられなかった。

- 3回：循環器官用薬、生物学的製剤（各3/13品目（23.1%））、その他の代謝性医薬品（2/13品目（15.4%））、消化器官用薬、泌尿生殖器官及び肛門用薬、血液・体液用薬、放射性医薬品、非アルカロイド系麻薬（各1/13品目（7.7%））
- 4回：その他の代謝性医薬品（3/7品目（42.9%））、中枢神経系用薬（2/7品目（28.6%））、消化器官用薬、血液・体液用薬（各1/7品目（14.3%））
- 5回：中枢神経系用薬、ホルモン剤、外皮用薬（各1/3品目（33.3%））

そして、これら複数の対面助言を受けた品目の特徴について PMDA の公開情報³⁰⁾に基づき確認したが、製剤的に特別な技術を施した、非常に新規性の高い生物学的製剤である等品目自体が複雑であったり、試験デザインの新規性が高い等の特段の傾向は認められなかった。

その一方で、実施数1回の場合、実施数2回又は3回の場合と比べて総審査期間（中央値）が短く、実施数1回と2回の間で総審査期間（中央値）に統計学的な有意差も認められた（Kruskal-Wallis 検定/Steel-Dwass 法、 $p=0.0098$ ）。また、1回の対面助言の内訳は、「第Ⅱ相試験終了後相談」が半数以上（11/17品目（64.7%））を占めており、その次に「申請前相談」（3/17品目（17.6%））となっていた。このことから、本邦で開発を検討している品目について、海外で既に第Ⅱ相試験等の臨床試験が実施され有効性及び安全性に関する探索的データが得られている場合や、本邦以外の地域（欧米等）で既に承認され有効性及び安全性が評価されている場合、また、本邦において同種同効薬が既に承認されていて同様の開発方針で進められる可能性がある場合等、開発・申請方針に大きな懸念がない場合は、第Ⅲ相試験デザイン、臨床データパッケージと構成資料の十分性等申請に大きく影響する内容が議論の対象となる第Ⅱ相試験終了後相談や申請前相談を1回実施することで効率的な承認審査に繋げられる場合もあることが示唆された。

4.1.2 相談区分別の対面助言実施の有無と総審査期間 <通常品目>

前期第Ⅱ相試験開始前相談では、相談を実施した場合の総審査期間（中央値）が相談を実施しなかった場合と比べて有意に短くなっていた（Mann-Whitney 検定、 $p=0.0236$ ）。また、臨床開発早期に実施される第Ⅰ相試験開始前相談及び前期第Ⅱ相試験開始前相談において、相談を実施し

た場合の総審査期間のばらつきは実施しなかった場合と比べて小さくなっていた。一方、臨床開発後期に実施される申請前相談では、相談を実施した場合の総審査期間のばらつきは相談を実施しなかった場合と比べて大きくなっていた。そして、各相談区分別の対面助言を実施した場合の結果をみると、対面助言の実施時期が臨床開発後期の相談区分になるに従い、総審査期間のばらつきが大きくなっていた。その要因を調査するため、臨床開発後期の相談区分の対面助言を実施している品目の内訳を調べたところ、以下のとおりであった。

- 申請前相談のみ実施した品目：3品目（審査期間はそれぞれ6ヶ月、9ヶ月、11ヶ月）
- 申請前相談＋第Ⅱ相試験終了後相談を実施した品目：4品目（審査期間はそれぞれ9ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、25ヶ月）
- 第Ⅱ相試験終了後相談のみ実施した品目：11品目（審査期間はそれぞれ9ヶ月（2品目）、10ヶ月（3品目）、11ヶ月（4品目）、12ヶ月（1品目）、13ヶ月（1品目））

この中で総審査期間が25ヶ月となっている品目がばらつきの要因となっていると考えられたが、審査報告書や申請資料概要からその総審査期間が延長した要因を確認することはできなかった。

交絡調整のため、単回帰分析と重回帰分析の標準偏回帰係数、標準誤差（Standard Error; SE）及びp値を比較した（表29）。単回帰分析で統計学的な有意差が確認できた因子は重回帰分析でも統計学的な有意差が認められたことから、表29で取り上げた説明因子が交絡因子ではないことが確認できた。

表 29 各説明因子の標準偏回帰係数、SE 及び p 値（単回帰分析、重回帰分析）＜通常品目＞

説明因子	単回帰分析			重回帰分析		
	標準偏回帰 係数	SE	p 値	標準偏回帰 係数	SE	p 値
第Ⅰ相試験開始前相談	-0.084	0.99	0.491	-0.035	1.03	0.784
前期第Ⅱ相試験開始前相談	-0.206	1.26	0.089	-0.111	1.36	0.394
後期第Ⅱ相試験開始前相談	0.018	0.99	0.885	0.087	1.16	0.545
第Ⅱ相試験終了後相談	0.111	1.07	0.364	0.332	1.26	0.024*
申請前相談	0.026	0.92	0.832	0.055	1.01	0.685
事前評価相談	-0.220	1.32	0.070	-0.225	1.50	0.076
中枢神経系用薬	0.101	1.43	0.406	0.222	1.48	0.084

その他の代謝性医薬品	-0.088	1.00	0.472	0.092	1.19	0.528
腫瘍用薬	0.155	1.84	0.204	0.424	2.79	0.025*
化学療法剤	0.280	3.49	0.020*	0.303	3.71	0.019*
生物学的製剤	0.118	1.22	0.335	0.219	1.75	0.212
生物由来製品	0.157	0.98	0.198	0.103	1.39	0.550
海外臨床試験成績	0.072	0.97	0.558	0.063	1.07	0.640
国際共同治験あり	0.063	1.03	0.609	-0.005	1.15	0.973
承認条件あり (製造販売後臨床試験)	0.035	2.59	0.776	-0.266	3.75	0.140
既承認同種同効薬	0.003	1.36	0.978	-0.077	1.46	0.567

* : $p < 0.05$

上記の結果から、本邦で医薬品開発・承認申請を行う場合、臨床開発早期段階から対面助言を実施することにより、承認申請後の総審査期間に関して、標準的審査期間からのばらつきが小さくなることがうかがえた。これらはより効率的な新医薬品の開発戦略を検討する上で重要であると考えられる。

4.1.3 事前評価相談実施の有無と総審査期間 <通常品目>

事前評価相談を実施した場合、総審査期間（中央値）に有意な短縮が認められた（Mann-Whitney 検定、 $p = 0.0287$ ）。また、事前評価相談を実施しなかった場合と比べて、事前評価相談を実施した場合の方が総審査期間のばらつきが小さくなっていた。事前評価相談は、承認申請前の開発段階から品質、非臨床（毒性・薬理・薬物動態）、臨床（第Ⅰ相・第Ⅱ相・第Ⅲ相試験（一部））に関する提出可能なデータに基づき事前評価を行うもので、審査業務の実質的な前倒しを行い、総審査期間を短縮することを目的としている^{16), 19)}。事前評価相談を実施した場合の総審査期間のばらつきが小さくなっていた背景の1つとして、当該相談を実施することにより各開発段階における課題等の抽出及び解決が承認申請前に促され、承認審査において検討すべき内容が絞られ、PMDA の審査業務が効率的に進められるためと考えられる。

交絡調整のため、単回帰分析と重回帰分析の標準偏回帰係数、SE 及び p 値を比較した（表29）。単回帰分析で統計学的な有意差が確認できた因子は重回帰分析でも統計学的な有意差が認められたことから、表29で取り上げた説明因子が交絡因子ではないことが確認できた。

上記の結果は、事前評価相談を実施することにより、事前評価相談を実施しない場合と比べて総審査期間が短縮されること、そして標準的審査期間からのばらつきが小さくなることを示唆しており、目標とする審査期間を検討する上で重要であると考えられる。

4.2 優先品目

4.2.1 対面助言実施数と総審査期間 <優先品目>

対面助言の実施数増加に伴い総審査期間が短くなる傾向がみられた。品目数が少なく検討には限界があるものの、通常品目と同様な傾向がみられた。これは、対面助言の実施数増加に伴い申請者側と審査側とのコミュニケーションの機会が増えることにより、例えば、実施中の臨床試験の治験実施計画書を改定し少数の日本人被験者を含めるという試験デザインの適切性（国内臨床データパッケージの妥当性）等、承認申請時において必要な情報やデータがより明確となり、そして、それらの情報やデータが得られた上で承認申請が行われることから、承認申請後の申請者側への確認事項が減少し、審査プロセスにおけるタイムラインが遵守しやすくなっているためと考えられる。

また、複数の対面助言（実施数3回、4回及び5回）を受けた品目の薬効分類の内訳は以下のとおりであり、複数の対面助言を受けた品目の種類に特段の傾向はみられなかった。

- 3回：中枢神経系用薬、抗生物質製剤、化学療法剤、生物学的製剤（各1/4品目（25.0%））
- 4回：該当なし
- 5回：生物学的製剤（1/1品目（100.0%））

そして、これら複数の対面助言を受けた品目の特徴について PMDA の公開情報³⁰⁾に基づき確認したが、製剤的に特別な技術を施した、非常に新規性の高い生物学的製剤である等品目自体が複雑であったり、試験デザインの新規性が高い等の特段の傾向は認められなかった。

4.2.2 相談区分別の対面助言実施の有無と総審査期間 <優先品目>

いずれの対面助言においても、対面助言実施の有無別の総審査期間及び総審査期間のばらつきは同程度であった。通常品目では、前期第Ⅱ相試験開始前相談において、相談を実施した場合の総審査期間（中央値）が相談を実施しなかった場合と比べて有意に短くなっていた（Mann-Whitney 検定、 $p=0.0236$ ）。しかし、優先品目では、前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施した品目は1品目で

あり、前期第Ⅱ相試験開始前相談の実施が総審査期間に影響を及ぼすか否かの評価を行うことはできなかった。

4.2.3 事前評価相談実施の有無と総審査期間 <優先品目>

事前評価相談を実施した場合、総審査期間に短縮傾向がみられたものの、統計学的な有意差は認められなかった。また、事前評価相談を実施しなかった場合と比べて、事前評価相談を実施した場合の方が総審査期間のばらつきが小さくなっていた。これらは品目数が少なく検討には限界があるものの、通常品目と同様な傾向がみられた。これは、当該相談を実施することにより各開発段階における課題等の抽出及び解決が承認申請前に促され、承認審査において検討すべき内容が絞られ、PMDAの審査業務が効率的に進められるためと考えられる。

上記の結果から、事前評価相談を実施することで、事前評価相談を実施しない場合と比べて総審査期間が短縮されること、そして標準的審査期間からのばらつきが小さくなることがうかがえ、目標とする総審査期間を検討する上で重要であると考えられる。

5 結論

- 1) 通常品目及び優先品目いずれにおいても、対面助言の実施数増加に伴い（通常品目は実施数3回以上の場合において）総審査期間が短くなる傾向がみられた。通常品目では、実施数2回と4回の総審査期間（中央値）はそれぞれ12ヶ月と10ヶ月であり、実施数4回の場合の総審査期間（中央値）が実施数2回の場合と比べて有意に短くなっていた（Kruskal-Wallis 検定／Steel-Dwass 法、 $p = 0.0483$ ）。このことから、対面助言を複数回実施する場合、コミュニケーションの機会が増えることで問題解決が図られ、総審査期間の短縮に繋がることが示唆された。一方、通常品目においては、実施数1回、2回及び3回の総審査期間（中央値）はそれぞれ10ヶ月、12ヶ月及び11ヶ月であり、実施数1回の場合の総審査期間（中央値）が実施数2回又は3回の場合と比べて短くなっていたことから（実施数1回と2回の間で総審査期間（中央値）に統計学的な有意差が認められた（Kruskal-Wallis 検定／Steel-Dwass 法、 $p = 0.0098$ ）、開発・申請方針に大きな懸念がない場合は、第Ⅲ相試験デザイン、臨床データパッケージと構成資料の充分性等申請に大きく影響する内容が議論の対象となる第Ⅱ相試験終了後相談や申請前相談を1回実施することで効率的な承認審査に繋がられる場合もあることが示唆された。
- 2) 通常品目においては、前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施した場合と実施しなかった場合の総審査期間（中央値）はそれぞれ9ヶ月と11ヶ月であり、前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施した場合、総審査期間（中央値）に有意な短縮が認められたが（Mann-Whitney 検定、 $p = 0.0236$ ）、第Ⅱ相試験終了後相談を実施した場合、総審査期間が長くなる傾向がみられたものの、統計学的な有意差は認められなかった。一方、優先品目においては、いずれの対面助言においても、相談実施の有無に関わらず総審査期間は概ね8ヶ月で、統計学的な有意差は認められなかった。
前期第Ⅱ相試験開始前相談の手数料は、希少疾病用医薬品（オーファン）で約132万円、希少疾病用医薬品以外（オーファン以外）で約175万円であり²⁰、本研究で調査対象とした対面助言の中で一番手数料が低いことを考慮すると、前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施することは意義があると考えられる。

- 3) 通常品目においては、事前評価相談を実施した場合と実施しなかった場合の総審査期間（中央値）はそれぞれ10ヶ月と11ヶ月であり、事前評価相談を実施した場合、総審査期間（中央値）に有意な短縮が認められた（Mann-Whitney 検定、 $p=0.0287$ ）。一方、優先品目においては、事前評価相談を実施した場合、総審査期間が短縮する傾向がみられたものの、統計学的な有意差は認められなかった。

通常品目において、PMDA の公開情報³⁰⁾から実施した事前評価相談の相談区分¹⁹⁾が特定でき、かつ、総審査期間が標準的審査期間より短くなっていた4品目では複数回事前評価相談を実施していた。このことから、事前評価相談を複数回実施することが総審査期間短縮に繋がることが示唆された。また、事前評価相談（第Ⅱ相／第Ⅲ相試験）を実施している品目はみられず、事前評価相談（第Ⅱ相／第Ⅲ相試験）を実施する意義は本研究からは確認できなかった。

- 4) 通常品目において、第Ⅰ相試験開始前相談及び前期第Ⅱ相試験開始前相談では、相談を実施した場合の総審査期間のばらつきは実施しなかった場合と比べて小さくなっていた。一方、申請前相談では、相談を実施した場合の総審査期間のばらつきは相談を実施しなかった場合と比べて大きくなっていた。そして、各対面助言において相談を実施した場合の結果をみると、対面助言の実施時期が臨床開発後期の相談区分になるに従い、総審査期間のばらつきが大きくなっていた。このことから、本邦における医薬品開発（臨床開発）の早期段階から対面助言を活用することにより、総審査期間の標準的審査期間からのばらつきが小さくなることがうかがえた。

6 総括

本研究で得られた結果から、通常品目においては、事前評価相談を複数回実施することと、前期第Ⅱ相試験開始前相談を実施することが総審査期間短縮に繋がることが示唆された。また、単に対面助言の実施数を増やすのではなく、開発・申請方針に大きな懸念がない場合は、第Ⅲ相試験デザイン、臨床データパッケージと構成資料の十分性等申請に大きく影響する内容が議論の対象となる第Ⅱ相試験終了後相談や申請前相談を1回実施することで効率的な承認審査に繋がられる場合もあることが示唆された。

PMDA の公開情報という限られた情報の中での研究結果ではあるが、医薬品開発プログラムのマネジメントにおいて、本研究で示された総審査期間の短縮は意義があると考えられる。また、開発計画全般に対する PMDA の見解や考え方を確認できること、申請者側、PMDA（審査側）の双方で開発計画や申請方針の共有が可能となること、開発品目の特徴や対象疾患の治療体系を踏まえた適切な臨床試験設計に関する PMDA からの助言を得られること等の対面助言を実施する他のメリットも踏まえ、戦略的に対面助言を利用することが申請者の利益に繋がると考える。

7 引用文献

- 1) 辻香織. 日本におけるドラッグラグの現状と要因－新有効成分含有医薬品398薬剤を対象とした米国・EU との比較－. 薬理と治療. 2009;37(6):457-495.
- 2) 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. 平成19年4月26日.
<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/dl/h0427-3b.pdf> Accessed January 17, 2019.
- 3) 新成長戦略. 平成22年6月18日閣議決定.
<http://www.kantei.go.jp/jp/sinseichousenryaku/sinseichou01.pdf> Accessed January 17, 2019.
- 4) 医療イノベーション会議. 医療イノベーション5か年戦略. 平成24年6月6日.
www.kantei.go.jp/jp/singi/iryoku/5senryaku/siryoku01.pdf Accessed January 17, 2019.
- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. PMDA のご紹介と取組み. 平成25年3月18日.
www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryoku/sanyokaigou/dai1/siryoku05.pdf Accessed January 17, 2019.
- 6) 総務省行政評価局. 医薬品等の普及・安全に関する行政評価・監視 結果報告書. 平成25年3月.
www.soumu.go.jp/main_content/000213398.pdf Accessed January 17, 2019.
- 7) 日本再興戦略. 平成25年6月14日閣議決定.
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/saikou_jpn.pdf Accessed January 17, 2019.
- 8) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構中期計画. 平成26年3月7日.
<https://www.pmda.go.jp/files/000209845.pdf> Accessed January 17, 2019.
- 9) 内海英雄. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. PMDA における相談・審査業務の現状と今後. 平成24年4月25日.
<https://www.pmda.go.jp/files/000164458.pdf> Accessed January 17, 2019.
- 10) 厚生労働省. PMDA の組織体制を強化します～平成30年度末までに常勤職員数1065人体制へ～. Press Release. 平成26年3月31日.
<https://www.mhlw.go.jp/kouseiroudoushou/shokanhoujin/dokuritsu/shiryoku02/dl/kyouka01.pdf>
Accessed January 17, 2019.
- 11) 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡. 「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」の改定について. 平成27年1月30日.

- <https://www.pmda.go.jp/files/000159256.pdf> Accessed January 17, 2019.
- 12) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 平成23年度計画. 平成23年3月31日.
<https://www.pmda.go.jp/files/000155024.pdf> Accessed January 17, 2019.
- 13) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 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.
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0014.html> Accessed January 17, 2019.
- 14) 薬生審査発0122第12号、薬生機発0122第2号 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知. 優先審査等の取扱いについて. 平成28年1月22日.
<https://www.pmda.go.jp/files/000211344.pdf> Accessed January 17, 2019.
- 15) JPMA News Letter No.134. 平成21年11月.
http://www.jpma.or.jp/event_media/forum/pdf/repo21.pdf Accessed January 17, 2019.
- 16) 薬機発第0302070号 独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について. 平成24年3月2日通知、平成31年1月1日一部改正.
<https://www.pmda.go.jp/files/000219237.pdf> Accessed January 17, 2019.
- 17) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 治験相談等（新医薬品）.
<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0007.html> Accessed January 17, 2019.
- 18) 中村龍太. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 対面助言と治験・審査. 平成23年9月25日.
<https://www.pmda.go.jp/files/000163561.pdf> Accessed January 17, 2019.
- 19) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医薬品事前評価相談制度の概要.
<http://www.pmda.go.jp/files/000160077.pdf> Accessed January 17, 2019.
- 20) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 対面助言・安全性試験調査・輸出証明確認調査等. 手数料等の区分. 平成30年6月1日改定.
<https://www.pmda.go.jp/files/000224411.pdf> Accessed January 17, 2019.
- 21) 長谷藤信五、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－2000～2011年承認品目－. 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.55. 平成24年11月.
http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_055/paper_55.pdf Accessed January 17, 2019.

- 22) 長谷藤信五、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－2000～2012年承認品目－．医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.62．平成26年1月．
www.jpma.or.jp/opir/research/rs_062/paper_62.pdf Accessed January 17, 2019.
- 23) 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・シリーズ No.63．平成26年11月．
http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_063/paper_63.pdf Accessed January 17, 2019.
- 24) 加賀山貢平、小野俊介．日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績－2000～2014年承認品目－．医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.68．平成27年11月．
www.jpma.or.jp/opir/research/rs_068/paper_68.pdf Accessed January 17, 2019.
- 25) 加賀山貢平、白神昇平、小野俊介．日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績－2000～2015年承認品目－．医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.69．平成28年11月．
www.jpma.or.jp/opir/research/rs_069/paper_69.pdf Accessed January 17, 2019.
- 26) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構．承認情報 医療用医薬品 新医薬品の承認品目一覧．
www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html Accessed July 2, 2018.
- 27) 医薬審第1015号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知 HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて．平成10年11月12日．
- 28) 薬食審査発0401第6号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知．先駆け審査指定制度の試行的実施について．平成27年4月1日．
<https://www.pmda.go.jp/files/000204929.pdf> Accessed January 17, 2019.
- 29) 厚生労働省．先駆け審査指定制度について．
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/topics/tp150514-01.html
Accessed January 17, 2019.
- 30) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構．承認情報 医療用医薬品．
<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0019.html>
Accessed July 2, 2018.

8 謝辞

本研究の遂行にあたり、終始、御指導御鞭撻を賜りました武蔵野大学大学院薬科学研究科レギュラトリーサイエンス研究室教授、永井 尚美 博士、武蔵野大学客員教授 豊島 聡 博士に心より御礼申し上げます。

また、本論文の主査として審査を賜りました武蔵野大学大学院薬科学研究科薬学キャリア教育研究センター教授 加瀬 義夫 博士（センター長）、副査として審査を賜りました武蔵野大学大学院薬科学研究科臨床薬学センター教授 三原 潔 博士に深謝いたします。

そして、本論文及び学術論文の執筆に際し、多くの有益な御助言及び御討論を頂きました武蔵野大学大学院薬科学研究科レギュラトリーサイエンス研究室特任講師 鈴木 浩史 博士、横浜薬科大学レギュラトリーサイエンス研究室教授 山田 博章 博士に深謝いたします。