

○「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」に関するQ&Aについて

(平成16年5月24日)

(事務連絡)

(各都道府県衛生主管部(局)あて厚生労働省医薬食品局審査管理課通知)

新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成については、平成13年6月21日付医薬審発第899号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」及びこのQ&Aとして、「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」に関するQ&Aについて(平成13年10月22日付、平成15年1月28日付、平成15年6月27日付及び平成15年11月5日付事務連絡)(以下「事務連絡」という。)によりお願いしてきたところです。

事務連絡別添の項目は、順次、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)における合意に基づき追加及び修正を行っているところですが、今般、別添「コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)の構成」に対するQ&A、「CTD—非臨床試験報告書の作成要項に対するガイドライン」に対するQ&A及び「CTD—臨床試験報告書の作成要項に関するガイドライン」に対するQ&Aの項目が追加及び修正されましたので、ご了知の上、業務の参考として貴管下関係業者に周知方御配慮願います。

なお、本事務連絡の写しを日本製薬団体連合会他関連団体あてに発出していることを申し添えます。

別添1

「コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)の構成」に対するQ&A

#	質問	回答
19	CTDトレーニング	
	ICHが推奨する、CTD作成のための何か特別な総合トレーニングコースはあるか。	いいえ。CTD作成に関して、ICHが一般に推奨するようなトレーニングはない。
20	申請者のロゴ	
	申請者のロゴをCTDの上端(ヘッダー)又はCTD項目の表題中に追加してもよいか。	申請者はそのロゴをCTDの上端(ヘッダー)に自由に記載することができる。しかし、ロゴをCTD項目の表題中に記載することは認められない(CTD項目の表題は国際的にハーモナイズされたものであることから、申請者が勝手に修正することは認められない)。
21	生薬に関するCTD	
	生薬に関するCTDの公表予定はあるか。また、医薬品のCTDとどの程度異なるか。	ICHでは生薬に対して特別なCTDを公表する予定はない。
22	Granularity(階層構造): 項目の標題及び項目番号、文書の記載箇所/階層、文書のページ付け	
	CTDでは、多数の項目の標題及び項目番号が規定されている。 すべてのモジュールの標題について、それぞれの文書中の記載箇所及び項目の標題に関する手引きはあるか。また、CTD及びeCTD内で複数の文書が記載されている箇所を階層的に表すための手引きはあるか。 さらに、以上の定義を踏まえた、文書のページ付け及びモジュールの目次の記載に関する手引きについてはどうか。	「コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)の構成」の別添「Granularity Document(階層構造に関する文書)」を参照のこと。
7	「コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)の構成」に対するQ&Aの#7の変更	
	相互参照/引用文(紙申請の場合) CTDでは、引用において項目を明記するとされている。これはどういう意味か。項目番号だけでよいのか、それとも項目番号及び項目名が必要か?(項目名は、引用文として長す	平成15年1月28日に示された回答を以下と置き換える。 項目番号に項目名を付記することにより、特に経験の浅い読者にとっては参照しやすくなる。使いやすさを損なわずに、引用を短くす

	ぎる場合が多い。)	るためには、引用文中の項目番号のみを記載し、簡単な説明を加えて、読者に項目の内容が分かるようにすることが薦められる。例えば、「ポピュレーションPK試験101(第5.3.3.5項)に見られるように…」と記載すれば、読者にとって、該当する試験報告書がポピュレーションPK試験報告書の項目にあることが分かりやすくなるし、「…肺炎に関する非対照試験101A(第5.3.5.2項)では安全性の問題は認められなかった」という例では、該当する試験報告書が肺炎を適応とした非対照臨床試験報告書の項目にあることが分かりやすくなる。
--	------------------	---

別添2

「CTD—非臨床試験報告書の作成要項に関するガイドライン」に対するQ&A

#	質問	回答
10	「CTD—非臨床試験報告書の作成要項に関するガイドライン」に対するQ&A#10の変更	平成15年6月27日に示された回答を以下と置き換える。
	微生物学関連データ 微生物学関連データとしてはin vitro試験及びin vivo 試験の両方がある。微生物学関連の「概要」、「概括評価」、「試験報告書」はどこに含めるべきか。	In vitro試験及びin vivo 試験から得られた微生物学関連データは、ともに臨床の有効性の項に含めるべきである。「概要」の情報は2.7項「臨床概要」の適切な箇所に、「試験報告書」は5.3.5.4 項「その他の試験報告書」に含めること。 これに加えて、微生物学関連情報は適宜非臨床の項において記述することもできる。

別添3

「CTD—臨床試験報告書の作成要項に関するガイドライン」に対するQ&A

#	質問	回答
11	微生物学関連データ	
	微生物学関連データとしてはin vitro試験及びin vivo試験の両方がある。微生物学関連の「概要」、「概括評価」、「試験報告書」はどこに含めるべきか。	In vitro試験及びin vivo試験から得られた微生物学関連データは、ともに臨床の有効性の項に含めるべきである。「概要」の情報は2.7項「臨床概要」の適切な箇所に、「試験報告書」は5.3.5.4 項「その他の試験報告書」に含めること。 これに加えて、微生物学関連情報は適宜非臨床の項において記述することもできる。
12	Clinical variation	(略)
13	Integrated analysis of efficacy (ISE) —第2.7項「臨床概要」—解析一覧 (米国の)Integrated analysisにおいて統計解析の結果が膨大な量(数千ページ)になる場合、書式や記述についてはどうすればよいか。	第5.3.5.3項「複数の試験成績を併せて解析した報告書」で述べているように、例えば第2.7項「臨床概要」のような概要文書に記載するには解析が詳細すぎる場合には、それらを別の報告書としてまとめること。このような報告書は第5.3.5.3項に添付すること。
14	相互参照(紙申請の場合) CTDの構成に対するQ&Aを参照のこと。	
15	安全性データベースの限界及びそのような限界の影響	
	第2.5項「臨床に関する概括評価」及び第2.5.5項「安全性に関する概括評価」ではともに、安全性データベースの限界の評価について言及されているが、その記述の仕方につ	安全性データベースの限界、及びそのような限界があることが薬の市販後の安全性にどのような影響を与えるかをCTDで記述する方法を詳述すると次のようなものになる：

いてはほとんど説明がない。この限界については、どのように記述すべきか。さらに、この限界を是正するために申請者がとり得る市販後の対応策についても、具体的な記載がない。市販後の医薬品安全性監視及びその他の市販後試験の計画に関する考察はどこに記載すればよいか。

- ・ 非臨床毒性及び安全性薬理に関する問題。例えば、現有するヒトのデータでは十分解明できない生殖・発生毒性、がん原性、肝障害、中枢神経系障害、心再分極に対する影響等から生じる問題や試験が不完全であることから生じる問題。
 - ・ ヒト安全性データベースの限界。例えば、
 - 医療現場において治療の対象となる可能性のある患者が除外された患者選択基準
 - 特定の目的に対する不十分な評価（例えば、鎮静作用のある多くの薬剤は、高齢者における認知機能に対する影響について評価されていないなど）
 - 特定の患者集団または部分集団に対する薬剤の暴露（投与）が限定的であること。例えば、小児、女性、高齢者、肝障害又は腎障害患者
 - ・ 一般の患者集団や特定の部分集団における頻度及び（又は）重篤性に関して、さらに特徴付けや評価が必要な同定済み（既知）の有害事象、及び潜在的な有害事象
 - ・ さらに評価が必要な重要な潜在的リスク（例えば、薬理学的に類似した薬剤の既知のリスク）
 - ・ 十分に評価されていない薬物間相互作用
- このような情報は第2.5.5項「安全性に関する概括評価」に記述し考察する必要がある。なお、適宜、第2.7.4項「臨床的安全性の概要」及び他の関連項目と相互参照する。市販前の安全性データベースの限界に対処すべく計画される市販後の活動又は試験の考察がある場合には、第2.5.5項「安全性に関する概括評価」に記述し、個々の試験の実施計画書は第5.3.5.4項「その他の試験報告書」か、又は適当な他の項目（例えば非臨床試験の場合には第4部）に添付する。なお、安全性データ及びその限界の記述方法、並びに計画された市販後の活動及び試験の記述方法に係る問題点にさらに対応するため、ICHガイドライン（E2E 医薬品安全性監視の計画）を現在策定中である。

16 複数の適応症

一つの申請で複数の適応症を申請する場合、申請文書の臨床部分（例えば、第2.5項「臨床に関する概括評価」、第2.7.3項「臨床的有効性の概要」、及び第5.3.5項「有効性及び安全性試験報告書」）において申請者はどのように複数の適応症を提示すべきか。

申請する複数の適応症については、第2.5項「臨床に関する概括評価」一つにまとめ、製品開発の根拠、及びそれぞれの適応症に対応する第2.7.3項「臨床的有効性の概要」と第5.3.5項「有効性及び安全性試験報告書」への相互参照を添えておくことが推奨される。「ベネフィットとリスク」の結論は、それぞれの申請適応症を支持するものである必要がある。

適応症が複数ある場合、第2.7.3項「臨床的有効性の概要」については、以下の構成が推奨される。それぞれの適応症を識別しつつ現行のCTDの項目番号を使用する。例えば：

2.7.3. 尿路感染症（UTI）臨床的有効性の概要
2.7.3.1. UTI 背景

		2.7.3.2. UTI 個々の試験結果の要約 2.7.3.3. UTI 結果の比較と解析 2.7.3.3.1. UTI 試験対象集団 2.7.3.3.2. UTI 有効性試験の結果の比較 2.7.3. 肺炎 臨床的有效性の概要 2.7.3.1. 肺炎 背景 (以下繰り返し) 必要に応じて、他の項目についても同様の構成とする。 適応症が複数ある場合、第5.3.5項「有効性及び安全性試験報告書」については、以下の構成が推奨される。それぞれの適応症を識別しつつ現行のCTDの項目番号を使用する。例えば： 5.3.5. 尿路感染症 (UTI) 5.3.5.1. UTI 対照試験 5.3.5.2. UTI 非対照試験 5.3.5. 肺炎 5.3.5.1. 肺炎 対照試験 5.3.5.2. 肺炎 非対照試験 必要に応じて、他の項目についても同様の構成とする。
17	説明的記述	
	CTDガイドラインの第2.7.4.1.1項「総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述」には、有効性及び安全性のいずれにも寄与する試験に関する説明は第2.7.3.2項「個々の試験結果の要約」に記載し、安全性に関する項目では参照するにとどめるべきであると記されている。第2.7.3.2項に記載すべき説明として、安全性の結果に加え、「審査担当者が…曝露の状況を理解でき、またどのように安全性データを収集したかを理解するのに十分詳細な情報」も含めるべきか、あるいはそれらの結果は第2.7.4.1.1項に記載すべきかを明らかにしてほしい。	一般に、第2.7.3項「臨床的有效性の概要」は有効性を記述する項目であり、安全性の結果は第2.7.4.1.1項に記載すべきである。同一試験を2回記述する必要がないように、第2.7.3.2項では、安全性及び有効性の両方に関する試験について、妥当と思われる範囲で完全な説明を必要とし、試験の説明としては、どの程度被験者が被験薬に曝露されたか、安全性データがどのように収集されたかの情報を含めるものとする。このような記載の仕方が第2.7.4.1.1項においても念押しされている。すなわち同項では、安全性と有効性両方のデータを含む試験の説明は第2.7.3.2項に記載することとされている。ただし、第2.7.3.1項「臨床的有效性の背景及び概観」に述べられているように、これらの試験結果で安全性評価に関係するものについては、第2.7.4項「臨床的安全性の概要」で考察する必要がある。