

事 務 連 絡

平成15年6月27日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬局審査管理課

「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

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きましては、平成13年6月21日付け医薬審発第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」（以下「課長通知」という。）により各都道府県衛生主管部（局）長あて通知し、また、課長通知に関するQ & Aを平成13年10月22日付け事務連絡「「CTD - 品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン」に対するQ & A」、平成15年1月28日付け事務連絡「「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」（以下「事務連絡」という。）により、各都道府県衛生主管部（局）に連絡したところです。

今般、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）において、事務連絡の別添2「「CTD - 非臨床試験報告書の作成要領に関するガイドライン」に対するQ & A」及び別添3「「CTD - 臨床試験報告書の作成要領に関するガイドライン」に対するQ & A」が、それぞれ別添1及び別添2のとおり修正されましたので、ご了知の上、業務の参考として貴官下関係業者にご周知いただくようお願いいたします。

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

### 「CTD - 非臨床試験報告書の作成要領に関するガイドライン」に対する Q & A

#	質 問	回 答
1	<p><b>妊娠動物および新生児における動態</b></p> <p>妊娠動物および新生児における動態が薬物動態の項に含まれている。これらのデータはPK試験から得ることが期待されているのか、それともSegment 2 試験における動態からのものでもよいのか？</p>	<p>CTD-Sガイドラインは、当ガイドラインの緒言に記されているように、どのような試験が要求されるのかを示すものではなく、得られた非臨床データを記載する際の適切な様式を示したものである。</p>
2	<p><b>特定の試験の実施/非実施</b></p> <p>仮にある特定の範疇の毒性試験（例えば、がん原性試験）がその薬剤の特性（例えば、制がん剤である）のため実施されなかった場合、CTD資料中の項目番号はそのままこれらの試験が実施されなかった理由を説明すべきか、それとも該当する項目番号を削除して、その後の項目番号を繰上げるべきか？</p>	<p>CTD資料中の項目番号は削除せず、これらの試験が実施されなかった理由について簡潔に説明すればよい。</p>
3	<p><b>重要な試験</b></p> <p>3 ヶ月間の臨床試験を支持するために必要とされた3 ヶ月毒性試験は、後に9 ヶ月毒性試験で置き換えられても、両者共に「重要」とみなし、表2.6.7.7のように表にするのか？</p>	<p>そのとおり。ICHM 3 ガイドラインに示された反復投与毒性試験の他、重要と考えられる反復投与毒性試験についても、各試験毎に1つの表を作成すること。</p>
4	<p><b>概要表</b></p> <p>申請者が毒性学的に有意な変化とみなすものだけを概要表に記載するのか？</p>	<p>CTDでは申請者が特記すべき所見と判断するもののみ概要表に記載すればよい。記載すべき事項としては、対照群との統計学的な有意差の他、統計学的に有意ではないが特記すべき所見が含まれる場合もある。</p>

5	<p><b>CTD-Sにおける不純物データの表 - 1</b></p> <p>一般に、医薬品の開発期間を通して関連物質に対する最終的な規格及び分析方法が確定している可能性は低い。従って、開発の様々な段階の間で関連物質のデータを直接比較することは、分析方法が変わるため、極めて困難と思われる。</p>	<p>「使用したロット（原薬）」の表の目的の一つは、特定された不純物の安全性確認の審査を容易にすることである。分析方法が変更された場合は、初期のバッチに関する情報が不純物の安全性確認に適用できないこともある。その場合は、「使用したロット（原薬）」の表の脚注を利用して、不純物の安全性確認に関連するバッチを明示することが望ましい。</p>
6	<p><b>CTD-Sにおける不純物データの表 - 2</b></p> <p>早期段階の毒性試験で使用された被験物質に関する不純物 - 規格試験結果をCTD表に含めてもよいか？CTD中の非GLP試験の被験物質に対する規格試験データは必要か？</p>	<p>非GLP試験で使用した原薬を分析することは要求されていない。しかし、そうした分析を実施した場合は、結果を「使用したロット（原薬）」の表に含めてもよい。</p>
7	<p><b>非臨床概要表のひな形</b></p> <p>非臨床概要表に対するひな形（モジュール 2.6）は、推奨されている様式か、それとも必須の様式か？</p>	<p>CTD中の非臨床試験の情報に関する概要表は、ガイドライン中に示された様式に従って作成することが望ましい。情報を最良の方法で提示し、また、試験成績の理解と評価を助けるために、申請者は必要に応じて様式を変更することができる。</p>
8	<p><b>参考文献リスト</b></p> <p>臨床概要や非臨床及び臨床概括評価と違い、非臨床概要については参考文献リストに対応する項目がガイドライン中に規定されていない。非臨床概要に用いた参考文献をどの項目に示すべきか明確にしてほしい。</p>	<p>規制側審査官の理解が促進される限り、申請者は最も適切な場所に参考文献リストを置き、それに新しい項目番号をつけても構わない。</p>
9	<p><b>非臨床薬物動態試験</b></p> <p>ひとつの非臨床薬物動態試験報告書に複数の試験項目が含まれてい</p>	<p>試験報告書を CTD のモジュールの初出箇所（例えば「吸収」の項）</p>

	<p>る場合、当該試験報告書を薬物動態試験のそれぞれの項に記載する必要があるか？</p>	<p>にのみ記載し、それ以外の項では当該試験報告書を参照することとしてもよいし、それぞれの項に完全な試験報告書を記載してもよい。なお、電子化CTDで提出する場合には重複してファイルを作成する必要はなく、1つのファイルを作成し、それを参照することとすればよい。</p>
10	<p><b>微生物学関連情報</b>  (米国ガイドラインで従来要求されてきた)抗感染症薬の<i>in vitro</i>試験(作用機序、耐性発現機序等)及び<i>in vivo</i>試験(病態モデル動物、PK/PD等)における微生物学関連情報の「概要」、「概括評価」、「試験報告書」はどこに入れておけばよいか？</p>	<p><i>In vitro</i>及び<i>in vivo</i>試験から得られた微生物学関連情報は薬理の項に含める。抗感染症薬の薬理学的及び毒性学的作用は、薬理及び毒性の「概要」においてそれぞれPK/TKデータと併せて考察する。品質、安全性、有効性試験における関連は「概括評価」でも考察する。薬理作用に関する「試験報告書」は薬理の項に含める。</p>

## 別添 2

### 「CTD - 臨床試験報告書の作成要領に関するガイドライン」に対する Q & A

#	質問	回答
1	第 5 部に含まれる臨床試験報告書は、第 2 部の「臨床に関する概括評価」及び/又は「臨床概要」に引用される。引用に際して、各臨床試験報告書には固有の短い名称をつけることがある。引用方法及び名称の付け方は全てのモジュールを通して一貫したものでなければならないか？	各試験には固有の識別子 (identifier) を付け、それを申請書を通して一貫して用いることが望ましい。申請者はこの識別子を選択することができる。引用は識別子を用いることでよいが、別途、「臨床試験一覧表」に試験の完全な表題を示すこと (第 5.2 項)。
2	<b>用語の定義</b> CTD で用いられる「比較的良好に見られる有害事象」の定義は何か？	ICH E3 ガイドラインを参照のこと。
3	<b>第 5 部における項番号及び表題</b> CTD の第 5 部では、項中の各試験報告書に項番号を付すことが必要か、それとも表題を述べるだけで十分か。例えば、 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 5.3.5.1 申請する...比較対照試験報告書 5.3.5.1.1 プラセボ対照... 試験 XXX	ICH "Granularity document"を参照のこと。
4	複数の適応症を含む申請書では、臨床概要は何ページにすべきか？	適応症が 1 つの場合、臨床概要の推定サイズは 50 ~ 400 ページである。複数の適応症を含む申請の場合は、有効性の項も複数となるため、これより大きくなると予想される。
5	<b>第 2.7.3.3 項 全試験を通しての結果の比較と解析</b> ガイドラインでは「本項では、添付文書中の用法・用量の内容を裏	第 2.7.3.3 項は医薬品の有効性を検討した全試験データを要約したもの

	<p>付けるデータ等、第 2.7.2 項に含まれる重要な科学的根拠も相互参照すること」とされている。しかしながら、本ガイドラインには「第 2.7.3.4 項 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析」もある。第 2.7.3.3 項と第 2.7.3.4 項の違いについて明確に示してほしい。</p>	<p>であるのに対して、第 2.7.3.4 項は有効性の用量 - 反応関係又は血中濃度 - 反応関係の総合的な要約である。いずれの場合も、第 2.7.2 項からの裏付けデータを含めることができる。</p>
6	<p><b>全般的な曝露状況</b> ガイドラインでは、全ての臨床開発の相における医薬品への全般的な曝露状況を示すために、表を作成することが要求されているが、表には「患者のみ」を含めるのか、それとも「患者及び健常者」を含めるのか？</p>	<p>表では、医薬品に少なくとも 1 回以上曝露された全ての被験者を示すべきである。申請された適応症に関連する被検者群の適切なサブセットについても別途考慮すること。</p>
7	<p><b>臨床的安全性の概要</b> 外国臨床安全性データを新地域へ外挿することの妥当性に関する情報は、どこに記載すべきか？</p>	<p>臨床的エンドポイントを用いたブリッジング試験（すなわち、外国臨床データを新地域へ外挿できるかどうかを評価するための試験（ICH E5 ガイドラインを参照のこと））の概要は、第 2.7.3.2 項に含めるべきである。内因性及び外因性民族的要因（ICH E5 ガイドライン）に関連した情報についても、必要に応じて、安全性データの概要を第 2.7.4.5.1 項および第 2.7.4.5.2 項に記載する。また、場合によっては正規のブリッジング試験、他の関連臨床試験及びその他の適切な情報を考慮して、ブリッジングに関する詳細な解析を第 5.3.5.3 項に含めることができる。</p>
8	<p><b>バイオアベイラビリティ（BA）/ 生物学的同等性（BE）試験データ</b> ジェネリック申請では、生物学的同等性試験の情報はどこに記載す</p>	<p>BE 試験報告書は、第 5 部臨床資料の「第 5.3.1 項 生物薬剤学試験報</p>

	べきか？	告書」に記載すべきである。より具体的に言えば、比較 BA / BE 試験報告は、第 5.3.1.2 項に入るべきである。
9	<p><b>書面による CTD における臨床試験一覧表</b></p> <p>第 5 部の第 5.2 項は「臨床試験一覧表」とされている。この項は、申請に添付された全ての臨床試験をまとめた一覧表なのか、それとも個々の臨床試験報告書を記載するのか？ 言い換えれば、臨床試験報告書への補遺としてではなく個別の試験報告書の補遺をここに記載するのか、それとも単に全ての試験をまとめた一覧表だけでよいのか？</p>	<p>第 5.2 項に記載する一覧表は、申請に添付された全ての臨床試験の一覧表である。</p> <p>一覧表の具体例については、表 5.1 を参照すること。</p>
10	<p><b>ISS/ISE</b></p> <p>CTD モジュール 2 の安全性セクションは、( 米国の ) 21 CFR 314.50(d)(5)(v, vi) で求められている安全性及び有効性に関する統合概要 ( ISS/ISE ) の替わりとなり得るか。</p>	<p>ISS/ISE は安全性及び有効性に関する提出資料の重要な構成要素であり、規則で提出が義務付けられているものである。申請資料における臨床及び統計セクションの様式及び内容に関する FDA ガイドラインでは、これらのサマリーの作成法について解説している。名前はサマリーであるが、内容は全関連データの統合解析であり、決してサマリーではないことに注意すること。</p> <p>CTD の臨床安全性セクションは、ICH-E3 ( 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン ) の経験により若干修正されたが、ほぼ ISS/ISE のセクションのアウトラインに従っている。CTD モジュール 2 における臨床概括評価及び概要は通常、ISS に対して求められるほど詳細なものではない。ISE に対して必要とされる程度の詳細さはあ</p>

		<p>るかもしれないが、これは個々のケースに応じて判断する必要がある。</p> <p>ある特定の申請において、CTD モジュール 2 の概要にある記載内容が 21 CFR 314.50 の要件と合致すれば、CTD モジュール 2 セクションが ISS/ISE の要件を満たすと言える場合もあるだろう。場合によっては、モジュール 5 に適切な補遺を付して、CTD モジュール 2 で必要とされているよりも多くのことを書くことがよいこともある。また、モジュール 2 で ISS/ISE を要約し、モジュール 5 に詳細なレポートをおくことも可能であろう。</p> <p>これらの事項に関して質問がある場合は（FDA の）審査課に連絡すること。</p>
--	--	---