

事 務 連 絡

平成15年1月28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」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、課長通知全般及び課長通知の別紙1「コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の構成」、別紙4「CTD - 非臨床試験報告書の作成要領に関するガイドライン」及び別紙5「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、別添2及び別添3のとおり合意されましたので、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。

## 「コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の構成」に対する Q &amp; A

| # | 質問   | 回答  |
|---|--|---|
| 1 | <p><b>書式又は内容</b></p> <p>CTD様式（第2部から第5部）による申請資料はすべての極で同一でなければならないか？</p>   | <p>必ずしも同一であるとは限らない。</p> <p>CTDはICH3極の規制当局へ情報を提出するための共通の様式を示している。しかしながら、CTDは申請資料の内容について述べたものではない。各極ごとに、多くの要求事項があり、また、申請者の好みなどもあって、そういうことが各極で提出される申請資料の内容に影響を及ぼすものと考えられる。</p> |
| 2 | <p><b>Expert Reports</b></p> <p>CTD 様式での申請に Expert Report は依然として必要か？</p>   | <p>いいえ。Expert Report は第二部にとって代わられる。</p> <p>（注：専門家の署名に関する欧州固有の要求事項に関しては、欧州委員会（European Commission）のウェブサイト参照のこと）</p>  |
| 3 | <p><b>目次とページ付け</b></p> <p>紙でのCTD申請に際し、ガイドラインでは、第一部（モジュール1）に包括的な目次を付け、ただしページ番号は付けないこととされている。このことは、第一部の目次だけに適用されるのか、それとも各モジュール中の全ての目次に関して適用されるのか？また、巻番号及び仕切り以外に、モジュール番号を加える必要はないか？第3部、4部、5部に関し、巻番号を目次に加える必要はあるか？</p> | <p>目次のページ番号についてのガイドラインは特にない。</p> <p>モジュール番号、巻番号、仕切り番号は全ての目次に加えるべきである。</p>   |

|   |   |   |
|---|---|---|
| 4 | <p><b>引用文献のページ付け</b></p> <p>引用文献がある場合、紙でのCTD申請では、ページ番号をどのように付けるのか？各引用文献について1ページから始めるのか？それとも、参照元（雑誌、アブストラクト等）のページ番号のみでよいのか？</p>  | <p>引用文献は参照元（雑誌、アブストラクト等）の番号にしたがってページを付けること。</p>   |
| 5 | <p><b>副次項目番号、項目内番号</b></p> <p>文書内の副次項目への番号付けはどのようにすべきか？文書によっては、最大50ページもの長さがありながらCTDガイドラインで決められた項目名が付かない場合があり、その結果、その文書が目次の項目やブックマークに出てこないことがあり得る（電子的バージョンの場合）。各極での受入れの解釈の違いを避けるため、ガイダンスが必要ではないか？</p>  | <p>文書の中で、申請者がCTDガイドラインで定義されている項目番号より下位の項目番号を使うことは可能である。しかし、総目次には、CTDガイドラインで定義されている番号より下位の項目名を入れてはならない。</p> <p>例えば、項目 3.2.P.3.3 に関し、下位の項目番号（3.2.P.3.3.1, 3.2.P.3.3.2等）をこの文書の中で更なるガイド（ナビゲーション）として使用することは可能である。これらは総目次に入れてはならないが、PDFファイル中のブックマークに加えることは問題ない。</p> |
| 6 | <p><b>項目中にある文書の表題について（例えば、報告書等）</b></p> <p>申請資料中の各ヘッダー又はフッターには目次に記載された表題を入れることとされている。例えば、臨床試験報告書の場合には、目次に試験の表題を入れることになるが、表題が非常に長い場合がある。試験番号を（単独で）使うことで十分と考えるが如何？</p> <p>また、臨床試験報告書では、各ページに試験の表題が入るが、品質項目（第3部）では報告書がないため、試験の表題が入らない。つまり、申請資料が一種類のページレイアウトで統一されず、臨床試験</p> | <p>CTD申請資料の全項目（第1部から第5部）において、個別の識別子（Identifier）を全てのページのヘッダー又はフッターに記載することが勧められる。しかしながら、正式名称である必要はなく略語で十分である。</p> <p>紙による申請では、既に存在するヘッダー又はフッターのために、新しい共通形式でのヘッダー又はフッターで申請資料を統一できない場合がある。この場合には、必要な情報がそのページ中に含まれていれ</p>  |

|    |   |   |
|----|---|---|
|    | 報告書のレイアウトと品質項目（第三部）のレイアウトが混在することになるがよいか？  | ば十分であるが、同一モジュール内は可能な限り同一の形式とされたい。   |
| 7  | <b>相互参照（紙申請の場合）</b><br>CTDでは、引用において項目を明記することとされている。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、引用文として長すぎる場合が多い。）               | 明確化のため、また、読者/審査官の便宜のため、紙による申請においては、項目名と表題の両方を相互参照（又は引用文）に記載すべきである。<br><br>（表題全部を書く必要はなく、省略形で十分である。） |
| 8  | <b>一般用語集</b><br>CTDで使われる一般用語集を作成する予定はあるか？   | 現時点では、用語集の作成予定はない。  |
| 9  | <b>生物学的同等性の情報を記載する場所</b><br>同等性の項目をまとめたものがあれば審査過程で役立つと思われる。CTDを修正して、生物学的製剤に関してそのような項目を作成することは可能か？                                 | いいえ。現時点ではCTDに独立の項目を作って、そこに全ての同等性データをまとめることは考えていない。  |
| 10 | <b>ジェネリック薬の申請に関する情報について</b><br>米国のANDA及び欧州の簡略申請では、ジェネリック薬について、非臨床及び臨床データは公表文献に基づいて申請できる。CTDの非前臨床と臨床概要の項目（第4部と第5）は、ジェネリック薬の申請に必要か？ | CTDは規制当局に情報を提出するための様式を定めたものであり、内容について規定したものではない。特定の種類の申請に必要な資料については、各極毎の要求資料を確認されたい。                |

## 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

| # | 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>   |

## 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

| # | 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><br>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><br>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、<br>5.3.5 有効性及び安全性試験報告書<br>5.3.5.1 申請する...比較対照試験報告書<br>5.3.5.1.1 プラセボ対照...<br>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><br>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><br/>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><br/>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><br/>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> |