

事 務 連 絡

平成 23 年 1 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る CTD のフォーマットについて

新医薬品の製造販売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、「新医薬品の製造販売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」（平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 899 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）により示されているところであり、また、新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る留意事項については、「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る留意事項について」（平成 22 年 6 月 9 日厚生労働省医薬食品局審査管理課、監視指導・麻薬対策課事務連絡）により示されているところであるが、今般、新医薬品の総審査期間短縮に向け、申請者側期間の短縮を図る観点から申請にあたっての CTD 作成上の留意事項として、「CTD における標準的なフォーマットについて」を別添のとおり作成したので、貴管下関係業者に対して、その徹底が図られるよう周知願いたい。

CTDにおける標準的なフォーマットについて

1. 目的

本文書は、承認申請に際して提出されるコモン・テクニカル・ドキュメント（国際共通化資料、以下、「CTD」という）における品質と臨床的安全性の情報に関し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という）として推奨する標準的なフォーマットを提示することで、承認申請後におけるCTDの大幅な修正・変更等を避け、効率的な審査に資することを目的とする。

本文書は、CTD形式で提出される新医薬品の全ての承認申請品目を対象とする。本文書で推奨している記載方法に従う限り、原則として、承認申請後に、当該部分の記載方法等について大幅な変更を求めることはないが、PMDAとして変更が必要と判断した場合には、その理由を説明した上で、やむを得ず申請者に対応を求める場合がある。

また、承認申請を行う新医薬品の性質、特徴等から、申請者として、他の記載方法が適切と考えられる場合等には、対面助言等を利用して予め担当する審査チームに相談することが望ましい。

2. 品質に関する記載方法

・承認申請書上の製造方法欄における目標値/設定値等に関する一覧表

承認申請書の製造方法欄には、製造工程中の一連の操作手順のうち、品質の恒常性確保に必要な事項が適切に選択され記述されている必要がある。承認審査において記載内容の適切性を審査側が効率的に理解し、審査の迅速化及びGMP調査との連携を円滑に進めるために、新規製造販売承認申請、及び承認事項一部変更承認申請のうち、製造方法欄の記載を含む承認申請時には、承認申請書の製造方法欄における記載の背景情報として、以下に示すパラメータ及び操作条件の許容範囲設定に関する資料を作成し、CTD1.13に添付すること。ただし生物製剤は除く。

承認申請書上、軽微変更届出対象事項とされている箇所（仕込量は除く）及び承認申請書に記載しなかった主な製造工程パラメータについて、下記の記載例を参考に、承認申請書上の記載、製造所において現在使用されている製品標準書上等の規定、立証された許容範囲、及び承認申請書上での設定理由・根拠を一覧表の形で提示すること。なお、「設定理由・根拠」については、各パラメータ又は操作条件の許容範囲が確認されている場合にはその範囲、許容範囲に関する検討を特に行っていないければその旨についても記載し、さらに情報が得られていれば、設定された範囲外で製造された場合の製品品質に与える影響についても簡潔に説明すること。

また、記載に際しては、検討が実施された製造スケールについても記載すること。実生産規模でのバリデーション結果が得られておらず製品標準書が確定していない場合には、その旨（例えば「実生産規模での製造バリデーションを実施しておらず、許容範囲に関する検討は特に行っていない。また、製品標準書も確定していない。承認申請書では小～パイロットスケールでの製造データの蓄積に基づいて記載した」等）を記載すること。その場合にあっては、実生産でのバリデーションが終了し、確定した時点で、改訂した表を担当する審査チームへ追加提出すること。

なお、原薬等登録原簿における製造方法欄の記載についても、同様な対応とするが、パラメータ及び操作条件の許容範囲設定に関する資料は、当該原薬等登録原簿を利用した医薬品の承認審査においてCTD第2部に相当する資料を審査当局に提出する際に合わせて提出すること。

<記載例 1> (軽微届出事項)

No.	工程	承認申請書	製品標準書等	立証された許容範囲	申請書での設定理由・根拠
		軽微変更届出事項	管理範囲	不適合境界が確認されてい れば不適合境界について	
001	Step	『20℃』	○～○℃	○～○℃	

<記載例 2> (承認申請書に記載しなかった主な製造工程パラメータ)

No.	工程	承認申請書	製品標準書等	立証された許容範囲	申請書での設定理由・根拠
		承認申請書にパラメータ記載 のない製造工程	管理範囲	不適合境界が確認さ れていれば不適合境 界について	
001	Step	A『×kg』及びB『×kg』を流 動層造粒機に入れて混合する。	○rpm、 ○～○分間	○～○rpm、 ○～○分間	

3. 臨床的安全性情報等の記載方法

(1) 一般的留意事項

- CTD2.7.3 及び 2.7.4 に添付する付録については、原則、正本及び副本のみに添付すればよく、審査担当者用資料に含める必要はない。
- 製造承認申請書の添付資料(参考資料を除く)における臨床的安全性情報に関する記載は、原則、下記の(2) - (4)における記載に従うこととするが、合理的な理由があり、予め担当する審査チームの合意を得ている場合には、他の記載方法あるいは箇所で記載することも可能とする。
- 本文書で例示した表は、提示すべき内容及びその提示方法を示しているものであり、表の罫線の種類・太さ、記載順序、脚注等については、必要に応じて変更しても差し支えない。なお、内容を比較する必要がある場合などについては、比較しやすいようなレイアウトとなるように考慮すること。
- eCTDによる申請で、本文書で提示している内容や表と同様の事項が、Module 5にある場合には、その箇所へのリンクを Module 2 内に作成することで代用することも可能であるが、その場合には、公開時にリンク先の Module 5 の表についても公開されるよう対応する必要がある。

(2) 有害事象の記載方法

1) 一般的留意事項

- CTD Module 2 で記載する有害事象については、審査を効率的に行う観点からも、国内外とも同じ規則に基づき整理すること。また、有害事象名については、全て日本語で記載することが望ましい。なお、MedRA 用語への読み変えに関して、国内外で大きな差異がある場合には、その差異に関する説明も CTD2.7.4 等で記載すること。
- 有害事象の発現例数に関する説明及び表等に関し、CTD2.7.4 で複数の試験結果を併合した解析結果を記載した場合でも、評価資料として提出している試験については、1 試験ごとの結果を別途記載すること。なお、2.7.6 に当該情報が記載されている場合には、その箇所を容易に参照できるよう 2.7.4 で引用等を記載することで差し支えない。
- CTD2.7.4 に掲載する表については、ある発現率以上の事象のみに限定して記載することは可能

である。しかしながら、何%以上の事象を記載することが適切かについては、個別の疾患分野により異なると考えられ、発現率の下限値の設定について適切な根拠を記載した上で提示すること。なお、有害事象が多数発現する様な疾患分野（例：抗悪性腫瘍剤）ではいずれかの群における発現率が「10%以上」、比較的少ない疾患分野ではいずれかの群における発現率が「2%以上」を基本的な目安とし、異なった下限値を用いて集計した場合には、その根拠を CTD 中に記載する。その他の疾患分野にかかる具体的な下限値については、予め担当する審査チームに疾患ごとに確認することが望ましい。

- CTD2.7.6 では、全ての評価資料について、予め担当する審査チームと合意している場合を除き、%で区切らず、因果関係を問わない全ての有害事象と因果関係が否定できない有害事象で集計した結果を提示する。
- 因果関係の判定基準（判定のための分類とその定義）及び因果関係の有無を判断した基準（判定基準のうちのどの段階から因果関係なしと判断したのか）を明確に記載すること。なお、国内外で基準が異なる場合には、それぞれについて記載し、また、因果関係が判定されていないような場合には、その旨を明記すること。
- 1 試験における投与群が多数である等、1 つの表として提示することが困難な場合には、群間の比較が可能となるように配慮した上で、「因果関係を問わない事象」と「因果関係が否定できない事象」を別表として提示することも可能である。
- 有害事象としては、器官別大分類（SOC: System Organ Class）と基本語（PT: Preferred Term）の両方の集計結果を記載する必要がある（SOC と PT を同一表で提示することが望ましいが、別表で集計されている場合には、別表として提示することも可能である）。
- 有害事象による中止例に関する記載については、同一症例で発現した事象が特定できるよう表又は文中での記載を考慮すること。
- 日本人を含む国際共同試験が評価資料として提出される場合には、それらの試験における日本人症例での有害事象とそれ以外の外国人症例における有害事象が比較できるように、表等を作成して提示すること。なお、日本人以外のアジア人が多く含まれている場合には、それらアジア人での有害事象とも比較が可能となるように留意すること。
- 表の脚注には、引用した第 5 部添付資料の CTD 中での Module 番号及び該当する表番号を記載する。ただし、eCTD で該当箇所へのリンクを作成する場合や Module2 で独自に作成する場合には、この限りではない。

<有害事象に関する記載例>

本剤の安全性について、因果関係を問わない有害事象は○%（○/○例）に認められ、いずれかの群で●%以上に認められた主な事象は表○のとおりであり、鼻咽頭炎、．．．．等であった。

因果関係が否定できない有害事象は○%（○/○例）に認められ、いずれかの群で●%以上に認められた主な事象は表○のとおりであり、鼻咽頭炎、．．．．等であった。

表 有害事象の発現例数(%) (〇〇試験)

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	A 群 (n=150)	B 群 (n=148)	C 群 (n=151)	A 群 (n=150)	B 群 (n=148)	C 群 (n=151)
有害事象発現例数 (%)	132 (88.0)	135 (91.2)	140 (92.7)			
感染症及び寄生虫症	32 (21.3)	40 (27.0)	50 (33.1)			
鼻咽頭炎	23 (15.3)	25 (16.9)	30 (19.9)			
.....						
.....						
上気道感染	0 (0)	3 (2.0)	4 (2.6)			
体位性めまい	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0)			
....						

事象名：MedDRA/J ver〇.0

因果関係の判断基準：因果関係は、「なし」、「おそらくなし」、「あるかもしれない」、「たぶんあり」、「あり」、「不明」の6段階で評価され、「あるかもしれない」、「たぶんあり」、「あり」又は「不明」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

総括報告書表 20 (5.3.5.1.1) から引用

(3) 死亡及び重篤な有害事象に関する記載

1) 一般的留意事項

- 死亡及び重篤な有害事象発現症例に関しては、因果関係の有無を問わず、提出された臨床データパッケージ(評価資料及び参考資料)における全ての症例を 2.7.4.2.1.2 項(死亡)又は 2.7.4.2.1.3 項(その他の重篤な有害事象)において、一覧表で記載すること。なお、この表が数十ページ以上となるような場合には、別途記載することも考えられるので、その記載箇所について、予め担当する審査チームと相談すること。
- CTD2.7.4 においては、下記の要領に基づき症例一覧表を記載すること。
 - 全試験を対象とし、日本人症例と外国人症例が区別できるように記載すること。なお、外国人症例については、その人種が明確になるよう記載すること(日本人以外のアジア人、白人等)。
 - 評価資料と参考資料は、明確になるよう区別して提示すること。
 - 試験ごとに症例をまとめて記載すること。
 - 症例一覧表には、試験番号、投与群、症例番号、人種、性別、年齢、投与量(漸増法の場合には発現時用量)、有害事象(基本語)、重症度、重篤/非重篤の別、有害事象発現日(投与開始日を含むか否かが明確になるように記載)、持続期間又は消失日、因果関係、治験薬の処置(継続・投与中止等)、転帰を記載すること。なお、必要に応じて、死因となった有害事象や重篤な有害事象のみでなく、該当する症例で発現した全ての有害事象についても記載すること。
 - 表の脚注には、症例の詳細を記載している総括報告書の CTD 中での Module 番号及び該当する表番号を記載する。ただし、eCTD で該当箇所へのリンクを作成する場合や Module2 で独自に作成する場合については、この限りではない。

2) 個別症例の詳細について

- 評価資料の「死亡例」及び「重篤な有害事象」の個別症例の詳細(経過)は CTD 2.7.6 で記載する。参考資料に関しては、個別症例の詳細を記載する必要はない。なお、試験の規模、対象疾患

等により、個別症例の詳細に関する記載が1試験で数十ページ以上となる場合には、別途記載することも考えられるので、記載箇所について、予め担当する審査チームと相談すること。

- CTD 2.7.6 で記載する症例の詳細については、症例番号、人種、性別、年齢、投与群（投与量を含む）、有害事象（基本語）、因果関係、処置、死因、因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解（必要に応じて治験担当医師の見解：見解が申請者と異なっている場合は必ず記載）、病歴（既往歴）、併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）が明確になるように記載すること。なお、ここで記載する有害事象は、死因となった有害事象や重篤な有害事象のみでなく、該当する症例で発現した全ての有害事象について記載すること。
- 因果関係が否定できない死亡例については、上記の事項以外に、CTD 2.7.6 で、表又は文中により患者背景、死亡に至るまでの経過、処置内容、治験担当医師の見解、併用薬の種類、因果関係判定の根拠等の詳細を記載する。
- CTD 2.7.6 で記載する個別症例の詳細に関し、Module 5 での該当箇所が容易に判るように、添付資料番号及び項番号等を CTD 2.7.6 で記載する。ただし、eCTD で該当箇所へのリンクを作成する場合や Module2 で独自に作成する場合については、この限りではない。

<死亡例に関する症例一覧表の記載例>

第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.1: 0085642 試験）における死亡例は、A 群で○例、B 群で○例及び C 群に○例で認められ、その内訳は下表のとおりである。

表 死亡例一覧（○○試験）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日(投与●日目)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
A 群 (n=150)	0001	日本人	100mg/日	女性	74	心室細動	5	6	なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
						心筋梗塞	5	10	なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	0006	白人	200mg/日	男性	78	発熱	5	2	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						急性肺塞	30	32	おそらくなし	高度	重篤	投与中止	死亡
B 群 (n=148)	0018	日本人	300mg/日	男性	64	...	7	7	なし				
	0030	アジア人	300mg/日	女性	68	26	30	多分あり				
	0053	黒人	400mg/日	女性	82	心不全	80	81					死亡
C 群 (n=151)	0065	アジア人	0 mg/日	男性	65	がん悪化	14	14	なし				死亡

事象名：MedDRA/J ver○.0
 総括報告書表 28（5.3.5.1.1）から引用
 有害事象発現日は、投与開始日を1日目として起算

<重篤な有害事象に関する症例一覧表の記載例>

第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.1: 0085642 試験）における重篤な有害事象は、A 群で○例、B 群で○例及び C 群に○例で認められ、その内訳は下表のとおりである。

表 重篤な有害事象を発現した症例一覧（?????試験）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日（投与●日目）	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
A 群 (n=150)	0003	白人	100mg/日	女性	78	心房細動	10		なし	軽度	非重篤	なし	回復
						骨折	34		なし	中等度	重篤	投与中止	回復
	0008	アジア人	100mg/日	男性	69	25		おそらくなし			薬剤投与により継続	回復
B 群 (n=148)	0031	日本人	300mg/日	男性	54	...	4		なし			なし	未回
	0045	日本人	300mg/日	女性	47	骨盤骨折	35		なし			投与中止	回復
	0068	白人	300mg/日	女性	58	肺炎	80		多分あり			投与中止	回復
C 群 (n=151)	0070	黒人	0 mg/日	男性	65	...	14		なし			なし	回復
		日本人											

事象名：MedDRA/J ver〇.0
 総括報告書表 32 (5.3.5.1.1) から引用
 有害事象発現日は、投与開始日を1日目として起算

（4）個別疾患特有の記載事項

1）抗悪性腫瘍薬による有害事象の重症度別の表について

抗悪性腫瘍薬に関するCTDでは、下表を参考に、有害事象の重症度別（同一症例で複数認められる場合は、最も重い重症度を基準とする）の集計結果をCTD2.7.4で試験ごとに整理して提示すること。なお、当該集計結果は、ある発現率以上の事象のみに限定して記載することは可能であるが適切な根拠を記載した上で提示すること。なお、原則としていずれかの群における発現率が「10%以上」の有害事象を対象とするが、状況により担当する審査チームが予め又は審査過程において、やむを得ず異なった発現率（%）での集計を求める場合もあるが、この場合には回答として提出することで差し支えない。

<抗悪性腫瘍薬による有害事象の記載例>

表 重症度別での有害事象（発現率10%以上）の一覧（〇〇試験）

	○群 (N=●)			△群 (N=●)		
	n, (%)			n, (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
●●	● (●)	● (●)	● (●)	● (●)	● (●)	● (●)
●●	● (●)	● (●)	● (●)	● (●)	● (●)	● (●)
...	● (●)	● (●)	● (●)	● (●)	● (●)	● (●)
...	● (●)	● (●)	● (●)	● (●)	● (●)	● (●)
...	● (●)	● (●)	● (●)	● (●)	● (●)	● (●)

2）長期臨床試験で認められた有害事象について

致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品に関し、長期臨床試験が実施されている場合には、認められた有害事象の発現時期が明確になるように、以下の点に留意し、CTD 2.7.4で整理して提示すること。

- 区分する時期については、治験薬投与開始から原則3ヶ月間ごととするが、新医薬品の性質、特

徴、有害事象の発現状況等を踏まえて、適切な時期となるよう考慮する。

- 二重盲検試験からの継続投与試験として長期投与試験を実施するなどの場合には、二重盲検期開始時点からのイベントについても集計する必要があるとあり、開始時点、区分する間隔等については別途検討が必要と考えるので、予め担当する審査チームと相談することが望ましい。
- 発現時期については、原則、同一被験者で当該有害事象が初めて観察された時点をイベントとして集計する。
- 複数の試験結果を併合して集計する場合には、集計対象となった試験を明記するとともに、各試験デザインの差異（投与期間、用量等）も踏まえて、比較可能性の観点から併合して集計することが適切と判断した根拠を説明した上で提示すること。
- 原則、全期間で 2%以上発現した有害事象を集計対象とする。なお、担当する審査チームが予め又は審査の過程で、やむを得ず異なった%での集計を求める場合もあるが、この場合には回答として提出することで差し支えない。
- 評価例数については、各評価期間での評価症例数を提示すること。
- 予め注目すべき有害事象が明らかとなっているような場合には、発現時期をイベントとした Kaplan-Meier プロットの提示も有用である。
- それぞれの事象について、発現時期に関する中央値（最短値, 最長値）を付加的に追記することが有用な場合もある。

<長期臨床試験における時期別の有害事象の記載例>

表 臨床試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象

発現時期	合計	本剤				
		～3 ヵ月	4 ヵ月～6 ヵ月	7 ヵ月～9 ヵ月	10～12 ヵ月	13 ヵ月～
評価例数	100 例	100 例	92 例	85 例	80 例	76 例
全有害事象	68 (6.8 %)	13	○	○	○	○
死亡例数	○ (○ %)	○	○	○	○	○
死亡以外の重篤な有害事象例数	○ (○ %)	○	○	○	○	○
中止例数	○ (○ %)	○	○	○	○	○
鼻咽頭炎	○ (○ %)	○	○	○	○	○
頭痛	○ (○ %)	○	○	○	○	○
……						
……						

以上