

薬生薬審発 0202 第 1 号  
平成 29 年 2 月 2 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

「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」の一部改正について

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は、平成 26 年 11 月 21 日付け薬食発 1121 第 2 号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」、平成 26 年 11 月 21 日付け薬食審査発 1121 第 12 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」において、その作成要領は平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「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」（以下「CTD 通知」という。）においてそれぞれ示しています。今般、コモン・テクニカル・ドキュメント（以下「CTD」という。）セクション 2.5.6「ベネフィットとリスクに関する結論」の記載方法の標準化に向けた医薬品規制調和国際会議における合意に基づき、CTD 通知を下記のとおり改正することとしましたので、御了知の上、貴管内関係業者等に対し周知方御配慮願います。

## 記

### 1. 改正の概要

- ・ CTD 通知の別紙 5 中、CTD セクション 2.5.1「製品開発の根拠」に記載すべき事項に「対象となる患者集団において現在使用されている主な治療法に関する概略を含めること。」を追加すること。
- ・ CTD 通知の別紙 5 中、CTD セクション 2.5.6「ベネフィットとリスクに関する結論」の記載を全面的に見直すこと。

2. 改正の内容

CTD 通知の別紙 5 を、この通知の別添のとおり改める。

3. 適用期日

この通知による取扱いは、平成 30 年 7 月 1 日以降に行われる製造販売承認申請について適用する。ただし、本日以降、この改正の内容に従って製造販売承認申請を行っても差し支えない。

以上

医薬品の承認申請のための国際共通化資料

コモン・テクニカル・ドキュメント

臨床

CTD-臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン

第2部（モジュール2）：2.5 臨床に関する概括評価

2.7 臨床概要

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 序文

臨床に関する概括評価（以下「臨床概括評価」と言う。Clinical Overview）の目的は、国際共通化資料（CTD）に含まれる臨床試験成績に基づき得られた重要な分析結果を示すことにある。その対象となる資料は、臨床概要（Clinical Summary）、個々の治験総括報告書（ICH E3）、及びその他関連資料で提供される申請データである。ただし、その主眼は、これらの資料から導かれる結論及び临床上の意義にあり、内容そのものの繰り返しとならないよう留意すること。特に、臨床概要においては臨床試験成績が事実に基づいて詳細に要約されることになるので、臨床概括評価では、試験成績について、関連する非臨床試験成績（例：臨床的意義が示唆される動物実験データ、製品の品質に関する情報）にも言及しつつ臨床的考察と解釈を簡潔に記載すること。

臨床概括評価は、主として、規制当局が承認申請資料中の臨床に関する資料を審査する際に用いられるためのものである。また、臨床以外の分野を審査する規制当局担当者にとり、臨床に関する知見を総括的に得る上でも有用な資料となる。この文書では、申請医薬品の開発計画及び試験結果の優れた点と限界を示し、目的とする適用におけるベネフィットとリスクを分析し、試験結果が添付文書中の重要な部分をどのように裏付けているか記述すること。

これらの目的のため、臨床概括評価は次のとおり記載すること。

- 申請医薬品に関する臨床開発全体の取り組み方を記述し、説明すること。試験デザイン上の重要な判断事項も含めること。
- 試験デザインや実施内容の質を評価し、GCP 遵守に関する記述を含めること。
- 臨床知見を簡潔に概観すること。重要と考えられる知見の制約についても記述すること（例：適切な実薬対照を用いた比較検討が行われていないこと、特定の患者集団・関連するエンドポイント・併用療法に関する情報の欠如）。
- 申請資料中の各臨床試験報告書の結論に基づいたベネフィットとリスクの評価結果を記載すること。記載には、有効性と安全性に関する知見がどのように申請する用法・用量及び効能・効果を裏付けるかの解釈、また、添付文書中の情報やその他の方策によって、いかにベネフィットが最適化され、リスクが管理されうるかについての評価を含めること。
- 開発中に見られた有効性又は安全性上の重要な問題点を挙げ、それらの問題がいかに評価され、解決されたかを述べること。
- 未解決の問題を挙げ、なぜそれらの問題が承認の障害とは考えられないのか説明し、解決のための計画を示すこと。
- 添付文書中の重要又は特別な内容についてその根拠を説明すること。

臨床概括評価は短い文書にまとめること（約 30 ページ）。しかし、その長さは申請内容の複雑さに依存する。文書を短くし、また、理解を助けるために、本文中では図や簡略化した表の使用が勧められる。なお、CTD 資料中の他の場所に十分に記載されている内容については、臨床概括評価中にそれを繰り返すことはせず、例えば、臨床概要や第 5 部の詳細な記述を参照すること。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 目 次

- 2.5.1 製品開発の根拠
- 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価
- 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価
- 2.5.4 有効性の概括評価
- 2.5.5 安全性の概括評価
- 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
  - 2.5.6.1 治療の背景
    - 2.5.6.1.1 疾患又は症状
    - 2.5.6.1.2 現行の治療
  - 2.5.6.2 ベネフィット
  - 2.5.6.3 リスク
  - 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価
  - 2.5.6.5 補遺
- 2.5.7 参考文献

## 臨床概括評価各項の内容についての詳細

### 2.5.1 製品開発の根拠

申請医薬品の開発の根拠については、次のとおり記載すること。

- 申請医薬品の薬理学的分類を特定すること。
- 申請医薬品の治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面を記述すること。
- 対象となる患者集団において現在使用されている主な治療法に関する概略を含めること。
- 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景を簡潔に要約すること。
- 臨床開発計画を簡潔に記述すること。進行中及び計画中の臨床試験についての記述、また、開発計画全体における申請のタイミングの妥当性に関する記述を含めること。外国臨床データの利用計画についても簡潔に記述すること（ICH E5）。
- 試験のデザイン、実施、解析に関して、現行の標準的方法との一致点、不一致点を挙げ、説明すること。関連する公表文献を引用すること。規制当局によるガイダンスや助言を記述し（臨床概括評価を提出する地域の当局からのものについては最低限必要）、いかにその助言に従ったかを論じること。公式の助言文書（例：公式議事録、ガイダンス、当局からの書簡）を参照し、その写しを第5部の参考文献の項に添付すること。

### 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本項の目的は、市販予定製剤の有効性、安全性に影響を及ぼすと考えられるバイオアベイラビリティに関する重要な問題点について、重要な結果を提示することにある（例：剤型又は含量の異なる製剤間の比例性、市販予定製剤と治験用製剤の相違、食事の影響）。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本項の目的は、CTD資料中の薬物動態学的（PK）、薬力学的（PD）及び関連する *in vitro* データについて重要な分析結果を提示することにある。分析では全ての関連するデータを検討し、導かれた結論がなぜ、どのように裏付けられているか説明すること。特異な結果や、既知の又は考えうる問題点は強調して示し、また、問題点がない場合にはその旨を示すこと。本項では、以下の事柄に言及すること。

- PK：例：健康被験者・患者・特別な患者集団における比較 PK の結果、内因性要因（例：年齢、性、人種、腎、肝機能障害）及び外因性要因（例：喫煙、併用薬、食事）を考慮した PK、吸収の速度と程度、血漿タンパク結合を含む分布、考えられる遺伝子多型や活性・不活性代謝物生成の及ぼす影響を含む特定された代謝経路、排泄、経時的 PK 変動、立体化学的問題点、他の医薬品又は物質との臨床的 PK 相互作用。
- PD：例：受容体結合等の作用機序に関する情報、作用の発現・消失、好ましい又は好ましくない薬力学的効果と投与量又は血漿中濃度との関係（すなわち PK/PD 関係）、推奨する投与量及び投与間隔を裏付ける PD、他の医薬品又は物質との臨床的 PD 相互作用、遺伝的に起こり得る PD 反応の差異。

- 臨床概要の第 2.7.2.4 項に要約される免疫原性試験及び臨床微生物学的試験、医薬品の薬効分類に特有なその他の PD 試験の結果と解釈。

#### 2.5.4 有効性の概括評価

本項の目的は、対象となる患者集団における申請医薬品の有効性に関連する臨床データの重要な分析結果を提示することである。分析では、成績の如何にかかわらず関連する全てのデータを検討し、これらのデータが推奨する効能・効果やその他の添付文書中の情報をなぜ、どのように裏付けるのか説明すること。有効性評価に直接関係すると思われる試験を特定し、また、適切かつ十分によく管理された比較対照試験であるにもかかわらず有効性評価に用いられていない試験については、その理由を明らかにすること。途中で中止した試験についても特定し、その影響について考慮すること。

本項では、一般的には、以下の諸事項について言及すること。

- 対象となった患者集団の特性について、人口統計学的特性、疾患のステージ、その他の重要と思われる共変量、重要な試験から除外された重要な患者集団、小児や高齢者 (ICH E11 及び E7) の検討状況等を含め、記述すること。試験対象集団と市販後実際に薬剤を投与されると予想される集団の間の相違について考察すること。
- 患者選択、試験期間、エンドポイント、対照群の選択を含めた試験デザインの記述：使用経験の少ないエンドポイントについては特に注意を払い、代替エンドポイントを使用した場合にはその適切性に言及すること。また、用いられた評価スケールのバリデーションについて考察すること。
- 有効性証明のため非劣性試験を用いた場合、その試験が十分な分析感度を有しており、また、非劣性の限界値の選択が妥当であると判断した根拠 (ICH E10)。
- 統計学的手法及び試験結果の解釈に影響すると考えられるあらゆる問題点 (例：最初のプロトコルに記載されたエンドポイントの評価及び計画された解析等重要な試験デザイン上の変更、当初は計画されていなかったものの中には実施された解析の適切性、欠測データの取扱い手順、複数エンドポイントに対する補正)。
- 試験間又は試験内の異なる部分集団における結果の類似性・相違、それらが有効性データの解釈に与える影響。
- 全対象集団及び各部分集団における適応症ごとの有効性、用量、用法の関係 (ICH E4)。
- 他地域で得られた臨床データを新地域へ外挿する場合、その可能性についての裏付け (ICH E5)。
- 長期間の使用が想定される申請医薬品の場合、有効性の長期維持及び長期投与の用法・用量の確立に用いた有効性に関する知見。また、耐薬性の発現を考慮すること。
- (もし、あれば) 血漿中濃度をモニタリングすることにより治療成績が改善されることを示唆するデータ、及び至適血漿中濃度範囲を示唆するデータ。
- 観察された効果の大きさの臨床的意義。
- 代替エンドポイントを用いて評価した場合、期待される臨床上のベネフィットの性質と大きさ、及びそのように期待することの根拠。
- 特別な患者集団における有効性。データが不十分にもかかわらず特別な患者集団における有効性を主張する場合、一般的な患者集団から外挿することの根拠。

### 2.5.5 安全性の概括評価

本項の目的は、安全性に関する試験結果が添付文書中の情報をどのように裏付けし、妥当であるかに留意しつつ、重要な分析結果を簡潔に記述することである。安全性の分析に当たっては、以下の諸事項を考察すること。

- 薬剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害作用。そのような作用を観察するために用いられた方法。
- 特定の有害事象（例：視覚系有害事象、QT 間隔延長）をモニターするための特別な方法。
- 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報。ヒトにおける安全性の評価に影響するか、影響する可能性のある知見について考慮すること。
- 被験薬及び対照薬投与の対象となった患者集団の特徴及び曝露の程度。安全性データベースの限界（例：選択／除外基準や被験者の人口統計学的特性）について考慮すること。それらの限界が、市販後の安全性予測にどのような影響を及ぼすか明確に検討すること。
- 比較的良好に見られる重篤でない有害事象（臨床概要中の被験薬及び対照薬別の有害事象一覧を参照すること）。考察の結果は、相対的に頻度の高い事象、プラセボと比較し頻度の高い事象、実薬対照での事象、同じ薬効分類にある医薬品の使用で発現することが知られている事象に焦点を当て、簡潔に記述すること。特に強い関心を持たれるのは、実薬対照と比較し被験薬において発現頻度が明らかに多い事象や少ない事象、あるいは持続期間と重症度からみて問題のある事象である。
- 重篤な有害事象（臨床概要中の関連表を参照すること）。本項では、死亡を含めた重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象（例：投与中止又は投与量の変更に至った事象）の絶対数及び発現率について考察し、被験薬と対照治療との比較結果について考察すること。因果関係の有無に関するいかなる結論をも記述すること。医学的に重大な影響を実際にもたらしたか、もたらす可能性のある臨床検査所見について検討すること。
- 各試験結果の類似性及び相違点、並びにそれらが安全性の評価結果に及ぼす影響。
- 人口統計学的特性、体重、合併症、併用療法、遺伝子多型代謝等により定義される部分集団における有害事象発現率の差異。
- 投与量、投与方法、投与期間と有害事象との関連性。
- 長期投与時の安全性（ICH E1）。
- 有害事象の予防、軽減、管理方法。
- 過量投与に対する反応。依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性、又はそれらのデータの欠如。
- 世界における市販後使用経験。次の点について簡潔に考察すること。
  - －世界における使用経験の程度。
  - －新たに明らかとなった安全性上の問題点。
  - －安全性のための規制上の措置。
- 他地域で得られたデータを新地域へ外挿することが適切であると判断した場合の裏付け（ICH E5）。



## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 序文

本項の目的は、申請医薬品の目的とする適応症におけるベネフィット・リスク評価について、簡潔、総合的かつ明確な説明を提示することである。ベネフィット・リスク評価は、申請医薬品の主要なベネフィットと主要なリスクのバランスに基づくものである。主要なベネフィットは、通常、医薬品開発における臨床試験を通じた主要評価項目及び他の臨床的に重要な評価項目により評価される好ましい効果であり、主要なリスクは、その頻度や重症度の観点から、臨床的に及び/又は公衆衛生上重要な好ましくない効果である。主要なベネフィット及び主要なリスクの特定には、申請医薬品に関連するすべての有効性及び安全性情報の批判的評価が必要である。必ずしもすべてのベネフィット及びリスクが主要なベネフィット及び主要なリスクとなるわけではない。既承認医薬品のベネフィット・リスク評価についてはICH E2C(R2)ガイドライン（定期的ベネフィット・リスク評価報告：PBRER）で記載されており、主要なベネフィット及び主要なリスクの概念は同様に使用されている。

本項を記載するにあたり、以下の点について検討すること。

- 2.5.6 項においては、ベネフィット・リスク評価に最も関連する治療の背景、ベネフィット及びリスクについて記載すること。本項における不必要な繰り返しを避けるために、より詳細に記載されている申請資料中の他の項を参照すること。
- 申請医薬品について複数の適応症を申請する場合、申請者は各項においてそれらをまとめて論じるべきか、分けて論じるべきかを考える必要がある。各適応症について分けて論じる場合、各サブセクションを適応症ごとに記載すること（例：2.5.6.1 肺炎、2.5.6.1 上気道感染と表示する）。
- 申請医薬品のある特徴がベネフィット又はリスクのいずれにおいても記載可能な場合があるが、両方の項に記載しないこと。
- ベネフィット及びリスクのデータは、異なる集団における複数の情報源から得られる場合もある。適切な場合には、それらの集積した結果を提示することができる。申請者はどのようにしてこれらの異なる情報源を取り扱ったかを説明すること（例えば、特定の試験の除外、併合手法）。
- 申請医薬品の目的とする適応症の対象となる患者集団が試験対象集団と異なる場合（例えば、エンリッチメント法が採用された場合）、申請医薬品の目的とする適応症の対象となる患者集団のベネフィット・リスク評価を提示すること。
- 治療の背景、ベネフィット、リスク及びベネフィット・リスク評価を記載する際に、患者視点<sup>1</sup>の情報を考慮できる。
- 申請者の判断で、ベネフィット・リスク評価の結果に加え、主要なベネフィット及び主要なリスクの臨床的な重要性を示すために要約表や図を用いることができる。

---

<sup>1</sup> 患者視点の情報は、治療の背景、ベネフィット及びリスクに関する患者の意向及び選好を示す。このような情報は、定性的、定量的又は記述的手法を用いて、患者から直接的に、又は他の利害関係者（たとえば、親、介護者）から間接的に得られる場合がある。この情報の詳細な資料は、第5部に添付すること。

### 2.5.6.1 治療の背景

本項では、申請医薬品の治療の背景を簡潔に記載すること。治療の背景では、治療の対象となる疾患又は症状、治療の対象となる集団、現行の治療のベネフィット及びリスクについて記載する。疾患又は症状を理解する上での重大な限界、並びに現行の治療のベネフィット及びリスクの重大な不確実性についても記載する。関連する部分集団における差異が知られている場合には、それらについて記載すること。申請医薬品に関するベネフィット及びリスクの情報を本項に記載すべきではなく、当該情報はそれぞれ 2.5.6.2 及び 2.5.6.3 項に記載すること。

#### 2.5.6.1.1 疾患又は症状

本項では、対象となる患者集団に最も関連する、又は重大な影響を及ぼす疾患もしくは症状の特徴（例えば、発病率、罹病期間、罹患率、死亡率、健康に関連する生活の質等）を記載すること。申請医薬品の目的とする適応症に関連する疾患の側面に焦点をあてること。必要な場合には、疾患の社会的影響又は公衆衛生への影響（例えば、感染症の不十分な予防及び管理が及ぼす影響）についても記載すること。

#### 2.5.6.1.2 現行の治療<sup>2</sup>

本項では、対象となる患者集団における主要な治療法（すなわち臨床ガイドラインにおいて推奨されている治療、最もよく用いられている治療等）とともに、有効性、安全性、忍容性、利便性又は患者による選好の観点から、新たな治療の医学的必要性について記載すること。薬理学的分類の異なる治療薬が存在する疾患領域では、薬効分類によりまとめて簡潔に記載してもよい。対象となる患者集団に対し用いられる他の治療についても、これが日常診療又は臨床ガイドラインとして確立している場合には記載してもよい。当該治療には、医学的処置、手術、適応外使用されている医薬品、他の非薬物的介入（例えば、食事療法、理学療法等）が含まれる。現在用いられている治療に関する地域間の主要な違いについても記載することができる。対象となる患者集団に対して現在利用可能な治療法がない場合には、その旨を記載すること。

### 2.5.6.2 ベネフィット

本項では、申請医薬品のベネフィット・リスク評価において議論される主要なベネフィットに関するデータの事実に基づく要約を記載すること。ベネフィットとは申請医薬品の好ましい効果である。ベネフィットは試験における評価項目の組み合わせで表される場合もある（例えば、喘息の増悪、入院の頻度、喘息に関連した死亡数等により喘息コントロールの改善のベネフィットを表す）。代替エンドポイントがベネフィット評価の根拠になっている場合、代替エンドポイントによる臨床的ベネフィットの予測可能性とその根拠について説明すること。また、ベネフィットには、患者のコンプライアンスの改善につながる利便性（例えば、より便利な用法・用量、又は投与経路）、又は患者以外の人に及ぼすベネフィット（例えば、ワクチンによる集団免疫のベネフィット）等、申請医薬品の重要な特性が含まれる場合もある。

---

<sup>2</sup> 本項においては、「治療」という用語には、薬物学的及び非薬物学的介入、予防的措置、並びに診断の意味を含む。また、therapy と treatment は同様の意味で使用している。

申請医薬品の主要なベネフィットを**特定**するにあたり、以下の特性について検討すること。

- ベネフィットの臨床的重要性（例えば、生存期間の延長、治癒、疾患修飾、症状軽減、患者のコンプライアンスの改善、機能又は生活の質の改善、疾患進行の抑制、感染症の予防、診断）
- 対照と比較した試験対象集団における効果の絶対的な差の大きさ；場合によっては、対照との相対的な差を示すことも有用である（例えば、反応率が申請医薬品の群で 20%、対照群で 8%の場合、絶対的な差は 12%（すなわち、20%-8%）、相対的な差は 2.5（すなわち、20%/8%））。

各主要なベネフィットについて**記載**するにあたり、上記の点に加えて以下の点についても考慮すること。

- 主要なベネフィットの経時的な変化（例えば、効果の発現時期、効果の持続性）
- 年齢、性、人種、臓器機能、疾患重症度、遺伝子多型などの関連する部分集団を考慮した主要なベネフィットの差異

本項では、各主要なベネフィットに関連するエビデンスの強さ、限界及び不確実性の分析、並びにこれらの情報の解釈についても記載すること。必要に応じて以下の点を考慮すること。

- 試験デザインの考察（例えば、実薬に対する優越性又は非劣性、プラセボに対する優越性、盲検性、比較対照なし）
- データ収集の完全性及び追跡期間
- 臨床試験の数、試験間での結果の一貫性
- 曝露量（例えば、薬物血中濃度）とベネフィットの関係
- 臨床試験結果の日常診療への一般化可能性（例えば、試験対象集団と目的とする適応の患者集団との臨床的に重要な差異）
- 対象となる患者集団におけるベネフィットを予測する代替エンドポイントの信頼性

### 2.5.6.3 リスク

本項では、申請医薬品のベネフィット・リスク評価において議論される主要なリスクに関するデータの事実に基づく要約を記載すること。リスクには申請医薬品に関連する有害事象及び他の好ましくない効果が含まれる。考慮されるリスクとしては、薬物相互作用、非臨床データにおいて特定されたリスク、患者以外の人に対するリスク（例えば、胎児、申請医薬品を取り扱う人及び投与する人）、薬理学的分類又は製品の現時点での知見に基づくリスクについても含まれる。製品の誤用、乱用又は転用の可能性についても考慮すること。本項で記載する主要なリスクには、申請資料の他の項（例えば、リスク管理計画、添付文書）で記載しているすべての重要なリスクが含まれないこともある。

申請医薬品の主要なリスクを**特定**するにあたり、以下のリスクの特性について検討すること。

- 重篤性及び/又は重症度

- 発現率
- 可逆性
- 忍容性

各主要なリスクについて記載するにあたり、上記の点に加えて以下の点についても考慮すること。

- 発現率は、一般的に、対照との比較及び対象となる患者集団における自然発現率に照らした絶対的な差として示される。場合によっては、対照との相対的な差を示すことも有用である。発現率が申請医薬品の群で 8%、対照群で 5%の場合、絶対的な差は 3%（すなわち、8%-5%）、相対的な差は 1.6（すなわち、8%/5%）である。
- リスクをモニタリング、最小化又は管理できるか否か
- 年齢、性、人種、体重、臓器機能、疾患重症度、合併症、併用療法又は遺伝子多型などの関連する部分集団を考慮した主要なリスクの差異
- 試験対象集団における有害事象の経時的な変化（すなわち、発現又は消失時期や、発現率が投与初期に高くその後低下するか、比較的一定であるか、又は曝露の累積とともに上昇するか等）

本項では、各主要なリスクに関連するエビデンスの強さ、限界及び不確実性の分析並びにこれらの情報の解釈についても記載すること。必要に応じて以下の点を考慮すること。

- 試験デザインの考察（例えば、実薬との比較、プラセボとの比較、盲検性、比較対照なし）
- リスク評価の妥当性（例えば、患者数、試験数及び試験デザイン、曝露期間、モニタリングの頻度）
- 医薬品開発において特定された安全性の課題に対応するための検討（例えば、非臨床試験の知見に対応するために計画された眼科検査）
- データ収集の完全性及び追跡期間
- 申請用法・用量が投与された関連する部分集団の患者数
- 非臨床情報又は同じ薬効分類の薬剤に共通する作用の情報を含む、既に知られている有害事象の発現機序
- リスクに影響する患者特性に関する情報の完全性（例えば、喫煙歴、併用療法）
- 試験間の結果の一貫性
- 曝露量（例えば、薬物血中濃度）とリスクの関係
- 臨床試験結果の日常診療への一般化可能性（例えば、試験対象集団と目的とする適応の患者集団との臨床的に重要な差異）

各主要なリスクを管理するための方策について、その方策によりそのリスクを適切に管理できることを保証する合理的な理由も含めて記載すること。リスク管理計画の詳細な記載の重複は必要ない。すべての主要なリスクを特定・記載した後に、全体的なリスク管理の方策を記載することで十分な場合もある。

#### 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本項では、目的とする適応症に対する申請医薬品のベネフィット・リスク評価に関する申請者の結論を記載すること。これは主要なベネフィット及び主要なリスクの評価並びに比較に用いられた根拠及び判断の簡潔な説明から始めること。加えて、不確実性がエビデンスにどのように影響を及ぼすか、及びそのベネフィット・リスク評価における影響についても説明すること。

ベネフィット・リスク評価を記載するにあたり、以下の内容を検討すること。

- 評価に対する治療の背景の影響
  - この議論には、以下の点を含めること。利用可能な場合には患者視点の情報を含めることができる。
    - 予想されるリスクの許容可能性に対する疾患の重症度及び予想されるベネフィットの影響
    - 申請医薬品が既存の治療選択肢に対しどのように位置づけられるか。
- ベネフィット・リスク評価を好ましい結果にするために重要なリスク管理の主要な内容
  - 添付文書案
  - ノンレスポnderが治療を中止することを容易に判断できるか否か
  - 患者登録や流通制限などの、他のリスク管理活動

ベネフィット・リスク評価を行うための多くの手法がある。本ガイドラインにおいて、特定の手法を規定するものではない。一般的にはデータの解釈及びベネフィット・リスク評価を明確に示す記述的な手法で十分である。申請者は評価における判断及び不確実性を定量的に表現する方法を選択することもできる。提出されたエビデンスを用いてベネフィット及びリスクの対比及び/又は比較の分析を提示することができる。しかしながら、申請者はそのような方法を用いる前に、その有用性、複雑性、その方法がどの程度確立されたものか、結果の解釈の容易さを考慮すること。このような方法を用いた場合には、概要及び結論の説明は本項に記載し、方法及び結論の詳細は 2.5.6.5 項に添付すること。主要な点又は結論を支持する、又はより明確にするために、本項において表や図を用いることができる。

#### 2.5.6.5 補遺

2.5.6.4 項で要約されているベネフィット・リスク評価に用いた方法及び結果の詳細は本項に添付することができる。

#### 2.5.7 参考文献

引用した参考文献のリストを「生物医学雑誌へ投稿するための統一論文規定: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)<sup>3</sup>」に関する最新の書式、又は「ケミカル・アブストラクト: Chemical Abstracts」に用いられている書式に従って作成すること。臨床概括評価で引用した全ての参

---

<sup>3</sup> 最初の生物医学雑誌へ投稿するための統一論文規定はバンクーバーのグループによって作成され、1979年に公表されている。

考文献の写しを第5部第5.4項に添付すること。

## 2.7 臨床概要

### 序文

臨床概要の目的は、国際共通化資料（CTD）中の全ての臨床情報の詳細な事実に基づく要約を提供することである。これには、ICH E3 でいう「治験の総括報告書」から得られた情報、第 5 部に報告書一式が添付されている試験のメタアナリシスや複数試験にまたがる併合解析から得られた情報、他の地域で販売されている品目については市販後のデータが含まれる。本文書で提供される試験間の結果の比較及び解析は、事実に基づく観察・結果に重点を置くこと。対照的に、「臨床に関する概括評価」では、臨床において得られた情報についての考察と解釈、及び既存の治療法の中における当該医薬品の位置付けに関する考察を含め、臨床試験計画とその結果に関する重要な解析を示すこと。

臨床概要の長さは伝達すべき情報により変わるが、付表を除き通常 50 ページから 400 ページの範囲と想定されている。

## 2.7 臨床概要

### 目次

#### 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

- 2.7.1.1 背景及び概観
- 2.7.1.2 個々の試験結果の要約
- 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析
- 2.7.1.4 付録

#### 2.7.2 臨床薬理の概要

- 2.7.2.1 背景及び概観
- 2.7.2.2 個々の試験結果の要約
- 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析
- 2.7.2.4 特別な試験
- 2.7.2.5 付録

#### 2.7.3 臨床的有効性の概要

- 2.7.3.1 背景及び概観
- 2.7.3.2 個々の試験結果の要約
- 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析
- 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析
- 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性
- 2.7.3.6 付録

#### 2.7.4 臨床的安全性の概要

- 2.7.4.1 医薬品への曝露
- 2.7.4.2 有害事象
- 2.7.4.3 臨床検査値の評価
- 2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目
- 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性
- 2.7.4.6 市販後データ
- 2.7.4.7 付録

#### 2.7.5 参考文献

#### 2.7.6 個々の試験のまとめ



## 臨床概要の各項に関する詳細な指針

### 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

#### 2.7.1.1 背景及び概観

本項では製剤開発過程、*in vitro* 及び *in vivo* での製剤特性、バイオアベイラビリティ (BA)、比較 BA、生物学的同等性 (BE)、*in vitro* 溶出特性に関する情報の収集に用いた方法と根拠の概観を示すこと。試験の計画及び実施に際して参照したガイドライン又は文献を示すこと。また、本項では用いた分析法の概観について、特に分析法バリデーションの成績特性 (例：線形範囲、感度、特異性) 及び品質管理 (例：正確性及び精度) に重点をおいて示すこと。本項には個々の試験に関する詳細な情報は記載しないこと。

#### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

全ての生物薬剤学試験を基本的には一覧表で提示し (第 2.7.1.4 項 付録を参照)、BA 及び BE に関する *in vitro* 又は *in vivo* の重要なデータと情報が得られた個々の試験の内容と結果について、簡単な説明を付け加えること。説明は、論文抄録のように簡潔なものとし、デザイン上の特徴及び重要な結果のみを記載すること。試験デザインが似ているものはまとめて表記してもよい。その場合、結果がどの試験のものかが分かるように記載し、試験間の結果に重要な差異があれば示すこと。これらの記述は、総括報告書の概要 (シノプシス) (ICHE3) から抜粋してもよい。また、説明文中に、本項から各総括報告書へ参照できるように配慮しておくか、電子的リンクを貼りつけておくこと。

#### 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、原薬及び製剤について実施された全ての *in vitro* 溶出試験、BA 試験及び比較 BA 試験についての事実に基づく要約を、特に試験間の結果の違いに注目して示すこと。この概観では、以下のことを考慮して、一般的に本文及び表 (第 2.7.1.4 項 付録を参照) を用いて結果を要約すること。

- 製剤処方や製造法の変更が、*in vitro* の溶出及び BA、そして BE に関する結論に及ぼす影響についてのデータ。複雑な構造を持つ有効成分 (例：タンパク質) を含む医薬品について製造法又は製剤処方の変更を行う場合は、変更前後の医薬品を比較する薬物動態 (PK) 試験を行い、変更の結果として PK 特性が変化しないことを確認すること。こうした試験は、しばしば BE 試験と呼ばれるものの、一般的には製剤からの有効成分の放出を評価することには焦点をあてていない。しかし、このような試験は本項で報告すること。また、PK 試験だけでは製剤間の類似性を確認するには必ずしも十分でないことに注意すること。多くの場合に、薬力学 (PD) 試験又は臨床試験が必要となり、状況によっては、さらに抗原性データも必要となることがあるかもしれない。これらの試験が実施された場合、その結果を申請資料の適当な場所に添付すること。
- 食事の種類又は食事のタイミングについて、BA 及び BE 判定に対する食事の影響の程度に関するデータ (適切な場合)。
- 溶出に対する pH の影響を含む *in vitro* 溶出性と BA との相関性に関するデータ及び溶出規格に関する結論。
- 異なる含量の製剤について BE 判定を含む比較 BA。

- 有効性を検証した臨床試験に用いた製剤と市販用製剤との比較 BA。
- 比較 BA 試験において各製剤で認められた被験者間変動及び被験者内変動の原因と大きさ。

#### 2.7.1.4 付録

文書が読みやすくなるのであれば、図や表を適切に文章中に挿入すること。大きな表は、本項の最後に付録として添付することができる。

表 2.7.1.1 及び表 2.7.1.2 はそれぞれ BA 試験及び *in vitro* 溶出試験に関する情報や結果を報告するための表様式の例である。これらの表は、結果はもちろん試験の種類とデザインをも特定する。BE 試験の結果を報告するために作成された表には、C<sub>max</sub> 及び AUC の幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤）並びにその 90%信頼区間、又は現在推奨されている BE 評価に対する基準も含める。

これらの表はテンプレートではなく、申請者が生物薬剤学試験をまとめる際に考慮すべき情報の種類を単に示したものである。これらの試験から得られた情報や結果が表、文章、図を用いて最も分かりやすく示されているかについても判断すること。例えば、結果が文章及び図で良く示されている場合は、表は試験の一覧を示すためだけに用いられることになる。

## 2.7.2 臨床薬理の概要

### 2.7.2.1 背景及び概観

本項では、臨床薬理試験についての総括的な概要を示すこと。これらの試験には、ヒトでの薬物動態 (PK) と薬力学 (PD) を評価するための臨床試験、PK に関連するヒト細胞、組織、又は関連試料 (以後、ヒト生体試料という) を用いて実施した *in vitro* 試験が含まれる。ワクチン製品については、本項で投与量、投与スケジュール、最終製剤の選択を裏付ける免疫反応データを示すこと。適切な場合には、第 2.7.1 項、第 2.7.3 項、第 2.7.4 項で要約する関連データも参照して、薬物動態、薬力学、PK/PD、ヒト生体試料に関する情報の収集に用いた方法と根拠の包括的な概要を示してもよい。本項には個々の試験に関する詳細な情報を含めないこと。

本項は、まず、PK 又は PD データの解釈を助けるために実施されたヒト生体試料試験の簡潔な概観から始めること。透過性 (例：腸での吸収、血液脳関門通過)、タンパク結合、肝代謝、代謝に基づく薬物相互作用に関する試験は特に重要である。次に、健康被験者及び患者における PK/PD 関係、PK と PK/PD 関係に対する内因性及び外因性要因<sup>4</sup>の重要な影響についての試験等、医薬品の PK 及び PD の特性を明らかにするために実施された臨床試験の簡潔な概観を記載すること。試験デザイン及びデータ解析の重要な側面を記載すること (例：単回又は反復投与の選択、試験対象集団、検討した内因性及び外因性要因の選択、PD エンドポイントの選択、データを収集・解析して PK 又は PD を評価するために標準的方法を用いたのか、あるいはポピュレーション法を用いたのか)。

### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

全ての臨床薬理試験を、通常、一覧表で提示し (第 2.7.2.5 項 付録を参照)、PK、PD 及び PK/PD 関係に関する *in vitro* 又は *in vivo* のデータと情報が得られた重要な個々の試験の内容と結果について、簡単な説明を付け加えること。説明は、論文抄録のように簡潔なものとし、デザイン上の特徴及び重要な結果のみを記載すること。個々の試験結果及び試験間の重要な違いに着目して、試験デザインが似ているものはまとめて表記してもよい。また、本項から各総括報告書へ参照できるように配慮しておくか、電子的リンクを貼りつけておくこと。

薬力学的エンドポイントを用いた用量-反応又は濃度-反応試験の要約を本項に含めること。しかし、これらが適切に管理された試験であり、有効性又は安全性に関する重要なデータが得られる場合には、第 2.7.3 項又は第 2.7.4 項で要約し、ここでは引用するのみとする。

### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、当該医薬品の PK、PD、PK/PD 関係を特徴づけるために実施した *in vitro* ヒト

---

<sup>4</sup> 外国臨床データを受入れる際に考慮すべき民族的要因についての ICH E5 ガイドラインでは、被験者集団間で異なる医薬品の反応を引き起こす可能性のある要因を内因性民族的要因と外因性民族的要因に分類している。CTD においては、これらの分類をそれぞれ内因性要因と外因性要因と呼ぶ。

生体試料試験、PK、PD、PK/PD 試験の全ての結果を用いること。これらの結果のうち、個体内及び個体間変動に関する成績、これらの PK 関係に影響を及ぼす内因性及び外因性要因について示すこと。

本項では、通常は文章と表を用いて、以下の事柄に関する全ての試験データを事実に基づいて示すこと。

- *In vitro* 薬物代謝試験及び *in vitro* 薬物相互作用試験の結果及びその臨床的な意味。
- 標準的なパラメータの最良推定値及び変動要因の記載を含むヒト PK 試験。対象疾患の患者集団及び特別な患者集団（例：小児、高齢者、腎障害や肝障害を有する患者）における用量及び用量調整を裏付けるデータに重点を置くこと。
- 単回投与時と反復投与時との PK の比較。
- 外因性要因又は内因性要因によると思われる PK 又は PD の個体間変動を検討するために、複数の試験において実施された少数サンプリングに基づく結果等のポピュレーション PK 解析。
- 用量－反応又は濃度－反応関係。ここでは、重要な臨床試験で用いた投与量と投与間隔の選択を裏付けるデータに重点を置くこと。なお、添付文書案中の用法・用量を裏付ける情報については、第 2.7.3.4 項に示すこと。
- ヒト生体試料試験、PK 試験又は PD 試験から得られた結果における大きな矛盾点。
- 外国臨床データが新地域に外挿できるかどうかを決定するために実施された PK 試験（ICHE5 参照）。地域又は人種間の PK データの類似性に関する試験結果及び解析結果を本項に要約すること。PD バイオマーカーを用いる試験（しかし臨床的有効性は評価しない）は同様に本項で要約してよい。また、独立した下位の項を作り、これらの種類のデータを要約してもよい。

#### 2.7.2.4 特別な試験

本項では、特定の種類の医薬品に関連する特別な種類のデータを得るために実施した試験を示すこと。免疫原性試験及び他の試験で、データが PK、PD、安全性、有効性データと関係する可能性のあるものは、その関係に係る説明を本項で要約すること。PK、PD、安全性、有効性に対して認められた影響又は考えられる影響については、本項と相互参照しながら臨床概要の適切な項に示すこと。特に懸念される安全性上の問題が認められた試験については、本項に記述する代わりに第 2.7.4 項「臨床的安全性の概要」に示すこと。

なお、本項の報告書は第 5 部第 5.3.5.4 項「その他の臨床試験報告書」に添付することができる。

#### 例 1：免疫原性

特異的な免疫反応が認められたタンパク製剤やその他の製剤について、免疫原性に関するデータを本項で要約すること。特定の免疫反応を誘発するためのワクチンや他の製品については、免疫原性データを有効性の項（第 2.7.3 項）に記載すること。用いた分析法を簡単に説明し、その性能（例：感度、特異性、信頼性、確実性）に関する情報を要約する

こと。申請資料中の詳細な情報の記載箇所を相互参照すること。

用いた抗体分析法（例：ELISA 法による IgG、中和法）の種類別に、抗体発現率、抗体価、抗体発現時期、持続期間に関するデータを要約すること。基礎疾患、併用薬、投与量、投与期間、投与方法、製剤と抗体産生との関係を検討し要約すること。長期的に持続して投与される医薬品については、治療の中断が抗原性に及ぼす影響に関するデータを解析し要約すること。

臨床的意味があるかもしれない免疫原性との相関を分析し、要約することは特に重要である（例：特定の種類又は特定の力価の抗体の存在と、PK の変化、PD の変化、有効性の減弱、有害事象プロフィールの変化、有害事象の発現がどの程度相関すると考えられるかを判定すること）。免疫学的に仲介される可能性のある事象（例：血清病）及び投与された医薬品に対する抗体による交叉反応性内因性物質の結合により生じた事象には特に注意を払うこと。

## 例 2：臨床微生物学

抗菌薬又は抗ウイルス薬については、活性スペクトルを検討するための *in vitro* 試験は、臨床的有効性に関する試験計画全体の中で重要な部分を占める。有効性決定の一環としての臨床分離株の感受性に関する特性検討を含む臨床的有効性試験は、第 2.7.3 項「臨床的有効性の概要」に示すこと。しかし、世界各地から得られた菌株の *in vitro* 感受性のパターン等を評価する試験（すなわち臨床的な有効性試験とは別の意味合いの試験）は本項に示すこと。

### 2.7.2.5 付録

文書が読みやすくなるのであれば、図や表を適切に文章中に挿入すること。大きな表は、本項の最後に付録として添付することができる。

表 2.7.2.1 は PK についての薬物相互作用試験に関する情報や結果を報告するための表様式の例である。PK/PD 試験、用量－反応試験、ヒト生体試料に対する影響に関する試験、ポピュレーション PK 試験についても、同様の表を作成できる。この表はテンプレートではなく、申請者が臨床薬理試験をまとめる際に考慮すべき情報の種類を単に示したものである。これらの試験から得られた情報や結果が、表、文章、図を用いて最も分かりやすく示されているかについても判断すること。例えば、結果が文章及び図で良く示されている場合は、表は試験の一覧を示すためだけに用いられることになる。

その他の種類の臨床薬理試験において表を作成する場合には、以下の情報を含めることを考慮すること。これらは単なる例示であり、どの情報を示す必要があるかは申請者が決定すること。

- ヒト生体試料を用いた代謝試験：用いた生体試料（例：ミクロソーム、肝細胞）、ブローブ医薬品、代謝酵素、その酵素の寄与率と速度論的パラメータ（例：Vmax、Km）
- ヒト生体試料を用いた *in vitro* の薬物相互作用試験：新医薬品を阻害する他の医薬品

に関する試験については、阻害された代謝物生成、影響を受けた代謝酵素、用いた阻害剤の濃度範囲、IC<sub>50</sub> 及び K<sub>i</sub> 値、考えられる阻害機構を含めること。他の医薬品を阻害する新医薬品に関する試験については、これらの情報に加え、阻害された医薬品及び代謝物を含めること。

- ポピュレーション PK 試験：検討された共変量、対象被験者の数及び種類、統計パラメータの要約、平均 (±標準偏差) PK パラメータの最終推定値

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

第 2.7.3 項は適応症ごとにおこすこと。ただし、適応症が密接に関連する場合はひとつの項目にまとめてもよい。本項が複数のセクションとなる場合、2.7.3 肺炎、2.7.3 尿路感染症等と表示すること。

#### 2.7.3.1 背景及び概観

本項では、個々の申請適応症における有効性を評価した比較対照試験及びその他の試験の実施計画を記述すること。これらの試験における安全性評価の結果は、第 2.7.4 項「臨床的安全性の概要」で考察すること。

本項は、有効性を評価するために実施された比較対照試験のデザインを概観することから始めること。対象となる試験には、用量反応試験、比較対照試験、長期有効性試験、特別な患者集団における有効性試験が含まれる。無作為化手順、盲検化手順、対照治療の選択、対象患者の選択、クロスオーバー法やランダム治療中止デザイン等のデザイン特性、run-in 期間の設置、その他のエンリッチメント法 (強化法)、採用したエンドポイント、試験期間、事前に計画した解析方法等の重要な試験デザインの特徴について考察すること。本項は臨床的評価に焦点を置いたものであるが、適宜、非臨床データや臨床薬理学データも参照し、有効性に関連する臨床使用経験を包括的に要約してもよい。ただし、本項には個々の試験の詳細を記述しないこと。

#### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

申請医薬品の有効性を検討した (又は検討を目的とした) 全ての試験を、通常、一覧表で提示し (第 2.7.3.6 項 付録を参照)、重要な試験については説明的な記述を加えること。説明は、論文抄録のように簡潔なものとし、デザイン上の特徴及び重要な結果のみを記載すること。試験デザインが似ているものはまとめて記載してもよいが、その場合、結果がどの試験のものかが分かるように記載し、試験間の結果に重要な差異があれば示すこと。また、安全性評価上重要な試験については、どの程度被験者が被験薬又は対照薬に曝露されたか、安全性データをどのように収集したかについて説明すること。これらの記述は、総括報告書の概要 (シノプシス) (ICH E3) から抜粋してもよい。また、本項から各総括報告書へ参照できるように配慮しておくか、電子的リンクを貼りつけておくこと。

ある特定の外国臨床データが新地域に外挿できるかどうかを評価するために実施した試験等、臨床的エンドポイントを用いたブリッジング試験 (ICH E5 を参照) に関する記述は、本項に含めること。必要であれば、そのブリッジング試験の結果について、外国試験

での有効性と安全性を外挿するうえで有用と思われるその他の情報（例：PK 及び PD データ）と共に検討すること。検討により得られた結論は第 2.7.3.3.2 項「全有効性試験の結果の比較検討」の最初に示し、検討結果の全文は第 5 部に添付すること。

### 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

第 2.7.3.3 項中のサブセクションでは、文章、図、表を適切に用い（第 2.7.3.6 項 付録を参照）、当該医薬品の有効性を特徴づける全てのデータを要約すること。この要約には、最終的な結論を裏付けているかどうかにかかわらず、全てのデータの解析結果が含まれていなければならない、従って、関連する試験が互いにどの程度結論を確立するうえで有用かどうかを考察すること。有効性に関するデータ間に重大な不整合があれば記載し、追加検討を要する事柄を明らかにすること。

本項における有効性に関する検討方法は通常二種類あり、一つは個々の試験結果の比較であり、もう一つは複数試験からのデータを併せた分析である。本項に記載できない詳細な検討結果は別途第 5 部第 5.3.5.3 項に添付すること。

さらに、添付文書中の用法・用量の内容を裏付ける第 2.7.2 項に含まれるデータ等の重要な科学的根拠を示すこと。対象となるデータとしては、推奨する用量及び投与間隔、個々の患者における用量調整、特別な患者集団における用量変更の必要性（小児、高齢者、肝障害、又は腎障害のある患者等）、用量－反応又は濃度－反応関係（PK/PD）等が含まれる。

#### 2.7.3.3.1 試験対象集団

有効性を検討した全ての試験における被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を記載する。含むべき内容は以下のとおり。

- 被験者における疾患の特性（例：重症度、罹病期間）と前治療、選択／除外基準。
- 試験間又は試験グループ間における試験対象集団の基準値特性の差異。
- 主たる有効性の評価対象となった試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異。
- 試験から脱落した患者の数、中止時期（治験期間中あるいは追跡期間中の試験日・来院時期）、投与中止理由についての評価。

表形式により試験対象集団を併記して比較することは有用と思われる。

#### 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

ある特定の外国臨床データを新地域に外挿できるかどうかを検討するために実施した試験等、臨床的エンドポイントを用いたブリッジング試験（ICH E5 を参照）に関する要約は、本項に記載すること。地域間における有効性データの類似性について検討した結果、又は新地域における有効性データの外挿を可能にする情報も本項にて要約する。これらの要約のため本項にサブセクションをおこしてもよい。

結論が明確でない試験や否定的な試験も含め、有効性の評価を目的とした全ての試験の結果を要約し比較すること。エンドポイント、対照群、試験期間、統計解析方法、被験者集団、投与量等で重要な試験デザイン上の差異があれば明示すること。

試験間の比較は、プライマリーエンドポイントとして事前に規定した項目に焦点を合わせて行うこと。しかし、プライマリーエンドポイントが試験間で共通でない場合や測定点在同一でない場合は、全ての試験に共通して測定された重要データを用いて比較することが有用であろう。経時的な結果が重要だと思われるのであれば、各試験における経時的な変化を図示してもよい。

治療効果に関する信頼区間を表示し、点推定値を解釈するための助けとすること。ベースラインからの変化量においてプラセボと治療薬との間に差が認められる場合、プラセボ群又は実薬対照群（用いた場合）を含む各々の治療群でのベースライン値と治療効果の大きさを、基本的には表形式で、あるいは文章に図を添付した形式で示すこと。実薬対照を用いた試験の目的が、同等性又は非劣性の証明にある場合、群間差の値や比率を信頼区間と共に示すこと。結果は、事前に定義した同等性又は非劣性の基準により評価し、その基準の理論的根拠と試験の分析感度を検討した根拠を示すこと（ICH E10を参照）。

試験デザインが似ているにもかかわらず試験結果に重大な相違が認められた場合は、その違いを詳述し考察すること。また、相違に関係したと思われる要因を試験間で比較し示すこと。

メタアナリシスが実施されている場合、その解析がプロトコルに基づきなされたものか、試験後に実施されたものかを明確にすること。試験デザインの比較や試験対象集団の違い、あるいは有効性評価法の違いを記述して、結果や結論の類似性及び妥当性の評価ができるようにすること（ICH E9を参照）。メタアナリシスの方法や結果に関する詳細な説明は、通常、別の報告書として提出すること（第5部第5.3.5.3項）。

### 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

本項では、特定の患者集団における有効性に関する個々の試験の結果又は全試験を通じての概括的な評価を要約すること。部分集団にて比較する目的は、対象となる全ての部分集団、特に、懸念される特別な理由がある部分集団で、主張する治療効果が一貫して得られているかどうかを示すことにある。比較をすることで、検討や考察をさらに必要とする有効性のバラツキを明らかにすることにもなるだろう。ただし、こうした分析には限界もあることを認識しておくこと（ICH E9）。また、かかる比較は、特定の効能・効果の根拠そのものを生み出すためのものではなく、全体の結果が好ましくない状況下で有効性の根拠を補強するためのものでもないことに注意すること。

個々の試験における症例数が十分でない場合、複数の試験をまとめて分析を行い、有効性に影響する主要な人口統計学的特性（年齢、性別、人種）、事前に定めた又は関連する内因性／外因性要因（例：重症度、前治療、合併症、併用薬、飲酒、喫煙、体重）につい



て評価すること。さらに、一般的に懸念される要因（例：高齢者）や当該医薬品の薬理作用から考えられる要因、又は開発の初期段階にて生じた特別な要因等も評価すること。申請適応症から小児も対象となり得る場合、小児における有効性を分析し記述すること。詳細な解析が実施された場合は、その報告書を第5部に添付し、要約をこの項に記載してよい。

#### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本項では、有効性における用量－反応又は血中濃度－反応関係（用量－血中濃度関係を含む）、そして投与量の選択及び投与間隔の選択のために使われた全ての資料の概要と分析結果を記載すること。非臨床試験からの関連するデータを引用し、薬物動態試験、臨床薬理試験、比較対照試験、非対照試験を要約して、用量－反応又は血中濃度－反応関係を説明すること。第2.7.2.2項で要約した薬物動態試験と薬力学試験については、その要約を繰り返し記述せず、参照しながら内容を引用する方が適切な場合もある。

これらのデータがいかに推奨する用法・用量を裏付けているかについての解釈は「臨床に関する概括評価」に記載されるものであるが、本項では、当該用法・用量（開始用量と最大用量、用量漸増法、用量個別化のための注意事項を含む）を推奨するために使用された個々の試験の結果と試験を総括的に分析し得られた結果を要約すること。また、非線形性の薬物動態、効果発現の遅延、耐薬性の発現、酵素誘導等による比較的単純な用量－反応や血中濃度－反応関係からの逸脱についてもこの項に記載すること。

患者の年齢、性別、人種、疾患、その他の要因により生じる用量－反応関係の差異を示すデータを記載すること。薬物動態的、薬力学的反応の差異を示すデータも本項にて提示するか、第2.7.2項を引用すること。差異が見られない場合でも、どのような検討を行ったかその方法を記載すること（例：部分集団における特別な試験、部分集団別有効性分析、被験薬の血中濃度測定）。

#### 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

効果の持続に関する情報があれば要約すること。長期投与時のデータが得られている被験者数と曝露期間を示すこと。耐薬性（経時的な効果の減弱）のデータを示すこと。経時的な投与量の変更と長期投与時の有効性との間に明らかな関係が存在していないか検討することは有用であろう。

本項での主眼は、長期有効性のデータを収集するためにデザインされた比較対照試験に置き、比較対照試験終了後の継続投与オープン試験等の厳密でない試験とは明確に区別すること。このような区別は、耐薬性や効果に対する投与終了の影響等を検討する特別な試験でも行うこと。安全性に関連した離脱作用や反跳作用についてのデータは、安全性の項に提示すること（第2.7.4項を参照）。

長期有効性試験に関して、治療中止や他療法への切り替えが有効性の評価にどのような影響を与えたかを考察すること。これらの事柄は短期の試験についても重要であるので、

適切と考えられる場合には、同様に考察すること。

### 2.7.3.6 付録

文書が読みやすくなるのであれば、図や表を適切に文章中に挿入すること。大きな表は、本項の最後に付録として添付することができる。

表には、有効性の評価に関連した全ての試験（中止した試験、進行中の試験、理由にかかわらず有効性を示せなかった試験、公表文献のみ利用可能な試験、総括報告書 (ICH E3) にまとめられた試験、「簡略化された報告書」にまとめられた試験を含む）を示し、それぞれの試験における最も重要な結果を記載すること。ただし、進行中の試験における計画外の間解析は、原則として必要でないし、薦められない。複数の適応症による申請において第 2.7.3 項が複数存在する場合、通常、各項ごとに表を付録として添付すること。

降圧薬の表を例示するが、例示が全ての申請において当てはまるわけではない。一般的に、申請にあたっては、その薬効分類又は実施された試験用に作成された表や図が必要となる。

#### 表 2.7.3.1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

#### 表 2.7.3.2 有効性試験の結果

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

本項では、個々の総括報告書及び他の関連する報告書（例：一部地域にて通常提出されている安全性に関する統合解析）の結果をまとめ、対象となる患者集団における申請医薬品の安全性に関するデータを要約すること。安全性関連データの示し方は、次の三つのレベルで考察することができる（ICH E3）。

- － 曝露状況（投与量、投与期間、患者数、患者のタイプ）を検討し、データベースからの程度の安全性評価が可能なかを決定すること。
- － 比較的よくみられる有害事象や臨床検査値の変化を明確にし、妥当な方法で分類し、それらの発現に関する要約を行うこと。
- － 重篤な有害事象（ICH E2A による定義）及びその他の重要な有害事象（ICH E3 による定義）を明確にし、それらの発現について要約すること。これら事象の頻度を、特に長期にわたり使用される可能性がある医薬品については、経時的に検討すること。

全ての臨床的安全性データを解析し、得られた申請医薬品の安全性プロファイルは、図表を使って詳細に、明確に、客観的に概説すること。

### 2.7.4.1 医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本項では、安全性に関する評価計画の全体を概括すること。その際、非臨床データ、同じ薬効分類の薬剤に共通する作用、そして臨床では、安全性データの元となった資料（比較対照試験、オープン試験等）について特に配慮したり観察した事柄に言及すること。記載は、一般的には、一覧表形式にて安全性データの元となった全ての臨床試験を適切にグループ化し、まとめること（第 2.7.4.7 項 付録を参照）。有効性と安全性を共に評価した試験や安全性情報を得た非対照試験のみでなく、安全性上の特別な問題点を検討した試験も列記すること。例として、二つの異なる治療法を用いて特定の有害事象の発現率を比較検討した試験や、特別な人口統計学的特性について検討した安全性試験、離脱症状や反跳現象を検討した試験、その他、特定の有害事象（例：鎮静、性的機能、運転に対する影響、同一薬効群の薬剤で一般的に認められる有害事象がないこと）を評価した試験等が挙げられる。当該申請にて承認を求めている適応症についての試験や進行中の試験も、安全性の解析に有用であるならば、本項の表に含めること。

本項では、これらの試験について文章で説明すること。ただし、有効性と安全性データの両方を含む試験の説明は第 2.7.3.2 項に記載し、本項ではそれを参照すること。説明の詳しさは、審査担当者が被験薬又は対照薬への曝露状況を理解でき、またどのように安全性データを収集したかが理解できるようなものであること（例：収集方法及び個々の試験における被験者観察の範囲）。試験一つ一つでなく、グループ化して解析した場合、その旨を記載し、一つの説明にまとめてもよい。

#### 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

全ての臨床開発の相における治験薬への曝露状況を表形式（第 2.7.4.7 項 付録中の例を参照）にまとめ、適切な説明をつけて概括すること。表には、異なるタイプの試験、異なる投与量、投与経路、投与期間別に曝露された被験者数を示すこと。もしも、投与量、曝露期間

の種類が多い場合、当該医薬品に適切と思われる方法でグループ化してよい。例えば、各投与量、投与量の範囲、投与期間ごとに、1日以下、2日から1週、1週から1ヵ月、1ヵ月から6ヵ月、6ヵ月から1年、1年超（ICH E3）といった曝露期間別に被験者数を表示することができる。申請適用におけるその医薬品の安全性評価に特別な意味を持つと思われる診断別部分集団や特定の併用療法を受けた患者群を明確にすることが重要となる申請もある。

この表に記載される投与量は、投与された最大投与量、最も長期間投与された用量、平均1日用量等が考えられる。累積投与量が適切である場合もある。表示法としては、必要に応じ、実際に投与された1日用量又は mg/kg あるいは mg/m<sup>2</sup> 単位とする。有害事象や臨床検査値の変化との相関性を検討するため薬物濃度（例：有害事象発現時の濃度、最大血漿中濃度、AUC）も、もしデータがあれば、有用である。

安全性解析には、治験に組み入れられ、少なくとも1回治験薬の投与を受けた全ての被験者を含めるものと想定している。そうでない場合には、その旨説明すること。

#### 2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

要約表を作成し、開発期間中、治験薬に曝露された集団の人口統計学的特性（表 2.7.4.2）について概観すること。年齢幅を決める時は、ICHE7（特別な患者集団における試験：高齢者）及びICHE11（小児集団における医薬品の臨床開発について）での議論を考慮すること。もし、比較対照試験における人口統計学的特性別グループでの曝露が全体の曝露との比較において異なる場合、まとめの表は別にする方が便利なることもある。

さらに、一つ以上の表を用い、試験集団全体の特性及び特殊な特性を有する被験者数を示すこと。特殊な特性には次のものが含まれる。

- －疾患の重症度
- －入院
- －腎機能障害
- －合併症
- －特定の医薬品の併用
- －治験実施地域

これらの特性が比較対照試験と全体のデータベースの間で異なる分布を示す場合、一般的に両グループを別の表で示すとよい。

被験薬とプラセボ、対照薬との間で人口統計学的特性上の不均衡があれば表に説明をつけること。特に、その不均衡が安全性の評価結果に違いをもたらす可能性がある場合には、説明をつけること。

また、特定の患者（合併症、疾患の重症度、併用医薬品）を除外した場合、その事実を記載すること。

人口統計学的特性は、適応症ごとに一覧表としてまとめること。ただし、適応症が相互に密接に関連している場合、被験者特性からみたりリスクが同じと考えられるならば、一緒に扱ってよい。

## 2.7.4.2 有害事象

### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

本項には、有害事象の頻度に関するデータを文章及び表形式にて記載すること。文章によるまとめは第2.7.4.2.1項中の適切なサブセクションに示し、文中に含めない独立した表は第2.7.4.7項 付録に添付すること。

治療開始後に発現した又は悪化した全ての有害事象（「治療により発現した兆候及び症状」、治療前には見られなかった事象、治療前からあったが治療中に悪化した事象）について作表し、事象の種類とそれぞれでの被験者数、頻度を被験薬、実対照薬、プラセボの別に要約すること。その表に投与量を示してもよいし、変更して、重症度別や（開始後）発現時期別、因果関係別に発現頻度等を示してもよい。

もし、記載しようとする安全性データがごく少数の治験に基づく場合（例：一つか二つの試験のみ）や被験者群の特徴が非常に異なっている場合には、データを試験別にまとめるほうが適切であることが多い。データが少数試験によらない場合には、いくつかの試験を合わせ、データを併合し、推定値の精度や差に対する感度を増すよう考慮してみることに。

試験を合わせ、データを併合することは有用であることが多いが、解釈が難しくなったり差異を見えにくくしたりすることもあるので、注意して取り扱うこと。差異が明確である場合には、試験ごとにデータをまとめる方が適切である。考慮すべき事柄としては次のようなものがある。

- データを併合するのが適切と考えられるのは、投与量、投与期間、有害事象の評価方法及び患者集団等の試験デザインが類似している場合である。
- ある特定の有害事象の発現率が併合する個々の試験においてかなり違う場合、併合解析から得られる推定値の意義はあまりない。
- 他の試験と比較し、有害事象のパターンが違っている試験は別途まとめること。
- 解析の程度は、見られた有害事象の重篤性と因果関係の根拠の強さによる。因果関係のある有害事象の発現率、重篤な有害事象の発現率、又は投与中止あるいは用法・用量の変更をもたらした事象の発現率に明らかな違いがあれば詳細に検討を必要とするが、その他の有害事象について詳細に解析する意味はない。
- どのような被験者が臨床検査の極端な異常値（「アウトライアー」）を経験するか検討することは、特定の有害事象に対するハイリスク集団を明らかにするのに有用であろう。

次のような試験は併合し、安全性解析を行ってよい。

- 全ての比較対照試験又は比較対照試験の部分集団。例えば、全てのプラセボ対照試験、何らかの実薬対照を用いた試験、特定の実薬対照を用いた試験、特定の適応症に

について検討した試験（異なる患者集団にて実施された試験）がその対象になる。これらのグループ化は、比較的良好に見られる有害事象についての最も重要な情報源であると考えられ、これにより、自然発生的な事象と治験薬と関連のある事象とを区別することができる。有害事象の発現率については対照薬群と被験薬群との間で比較すること。

- 健康被験者を対象とした短期試験を除いた全ての試験。比較的稀な事象を評価するには、このグループ化が最も適している。
- 特定の投与経路、投与方法、特定の併用療法を用いた全ての試験。
- チェックリストや直接質問に基づき有害事象を調査した試験、又は自発報告に基づく試験。
- 試験を実施した地域ごとに併合した結果。

これらのうち、最初の二つのグループ化はほぼ全ての場合に有用である。しかし、他のグループ化の意義は薬剤により異なるので、個々の試験結果を精査した後に決める方がよい。いかなる試験方法であれ、試験それぞれにおける発現率は実際の使用における発現をおおよそ表現したものにすぎないことを認識すること。

いくつかの試験のデータを併合する場合は、その方法を選択した根拠を説明すること。一般的な方法としては、併合した試験での症例数を分母に、有害事象件数を分子にすることである。その他にも、試験の規模に基づいた、あるいはバラツキの大きさに反比例させたデータの重みづけをすることも可能である。

試験間の有害事象発現率が大きく異なる場合は、その旨を記載し、考えられる理由について考察すること（例：被験者集団、投与方法、有害事象データ収集法）。

有害事象の記載内容は、個別総括報告書と同じとすること（ICH E3）。多くの試験を併合する場合は、標準的な用語を用いて表現し、類義語は基本語（preferred term）に統一することが重要である。そのため MedDRA 用語集（ICH M1）等一つの標準的辞書を用いること。MedDRA が完全実施されるまでは、他の辞書を用いてもよい。その場合、使用した用語集を示すこと。有害事象は、基本語ごとや定義された事象のグループごとに頻度を示すこと。治療変更（投与中止、用量変更、治療の追加）をもたらした有害事象にどのようなものがあつたか検討することは、有害事象の臨床的重要性を評価するのに有用である。これらの有害事象の発現率を有害事象一覧表に含めてもよいし、別表としてもよい。試験別にトータルの中止率を示すことは有用である。しかし、別表を用い、投与中止に至った特定の有害事象を明記することも重要である。有害事象は、器官別にグループ化し、頻度の高い順に並べること。

#### 2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

有害事象発現率を表形式でまとめ（第 2.7.4.7 項 付録を参照）、被験薬群と対照薬群における発現率を比較すること。もし重症度分類と因果関係分類がなされていれば、表中に併記すると、治療群間の比較検討がし易く便利である。因果関係分類を示していても、データの中には（因果関係の有無にかかわらず）全ての有害事象を含めることに注意すること。なぜ

なら、因果関係の評価は本質的に主観的なものであり、実際には関係があるにもかかわらず予期されていない有害事象を除外していることがあるからである。さらに、個々の試験における被験薬群と対照薬群との間で有害事象発現率を比較し本項で要約すること。特定の試験を選択し、有害事象発現率を表としてまとめると有用であることが多い(表 2.7.4.4、第 2.7.4.7 項 付録を参照)。

当該医薬品と関連すると思われ、比較的良好に見られる有害事象(用量反応性があるもの、被験薬とプラセボとの間で発現率が明らかに異なるもの)を、以下の因子との関連について検討しつつ厳密に評価することは一般的に有用である。

- －投与量
- －mg/kg 又は mg/m<sup>2</sup> で示される投与量
- －投与方法
- －投与期間
- －総投与量
- －年齢、性別、人種等の人口統計学的特性
- －併用医薬品
- －腎機能等ベースライン特性
- －有効性の結果
- －データがあれば、薬物の濃度

これら薬剤と関連のある有害事象を、発現時期や持続時間との関連で検討した結果の要約もまた有用と考えられる。

ただし、上記の各因子それぞれと有害事象との関連について、一般的に、厳密な統計的評価を行う必要はない。データをまとめた時点や検討した時点で既に人口統計学的特性、その他のベースライン特性に対し意味ある関連性がないことが明らかな場合もある。そのような場合、特定の因子についてさらに解析を行うことは不要であるし、解析をしてもその結果をこの項に記載する必要はない。また、安全性の解析結果が広範なもので、その詳細を示すことができない場合には、第 5 部第 5.3.5.3 項に示し、本項ではその要約を示せばよい。内容によっては、有害事象の発現率をそのまま記述するよりも、生命表法や類似の解析方法で報告する方が望ましいこともある。

#### **2.7.4.2.1.2 死亡**

治験中の死亡例は、すべて第 2.7.4.7 項 付録中の表に列記すること(試験終了後短期間での死亡、例えば中止後 30 日以内又は治験プロトコルに規定された期間内の死亡、それ以後の事例ながら試験中の何らかの経過(process)に起因したと考えられる死亡例)。ただし、進行癌等の死亡率の高い集団での試験や疾患に起因する死亡率が主要評価項目となっている試験において、プロトコルに規定された疾患に関連し、治験薬に関連しない死亡例(これらの死亡例は、ICH E3 治験総括報告書に報告することとされている)はこの一覧表から除外すること。これらの死亡についても、群間に予想外のパターンがなかったかどうかを検討し、

新たな差異が観察された場合には解析を追加すること。死亡例はそれぞれについて評価し、個々の試験及び全体における総死亡率と原因別死亡率について分析すること。第 2.7.4.2.1.1 項に示した因子との関係も考慮すること。死亡原因を特定することは難しいかもしれないが、比較的解釈しやすいものもある。対象となる患者集団において予想される原因による死亡例（例：狭心症患者集団における心臓発作及び突然死）一つ一つに情報価値はないと考えられるかも知れないが、例え 1 症例であってもそれが QT 時間延長を伴う不整脈、再生不良性貧血、肝障害によるもの等であれば重要情報となる。死亡原因を合併症に関連付けるにあたっては、特別の注意を払うこと。

#### **2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象**

本項に、全ての重篤な有害事象（死亡ではないが、時間的に死亡に関連する、又は死亡に先行する重篤な有害事象を含む）を要約すること。また、被験薬を中止した後に発現した重篤な有害事象も含めること。その他、ICHE2A 定義により重篤な有害事象と思われた臨床検査値異常、異常なバイタルサイン、異常な身体的観察項目を含めること。重篤な有害事象については経時的頻度を検討すること。特に、長期に亘って使用される可能性のある医薬品については検討を要する。また、第 2.7.4.2.1.1 項に示した因子との関連性も考察すること。

#### **2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象**

顕著な血液学的異常、又はその他の臨床検査値異常（重篤という定義を満たすものを除く）、及び何らかの処置（治験薬の中止、減量又は重要な併用療法の追加等）を必要とした全ての事象を示すこと。

治験薬の投与中止をもたらす有害事象は重要な安全性上の関心事であり、次の二つの理由から安全性解析には特別の注意を払う必要がある。第一に、（薬理活性に基づき）予期されていたものであれ、中止（又は他剤に変更）する必要性があったということは、患者や医師がその有害事象の重症度と重要性をいかに感じたかを示している。第二に、投薬中止は、まだ因果関係が認識されていない治験薬と関連する有害事象であることを意味する場合がある。中止に至る有害事象は、当初その因果関係が認識されていなくとも、また、偶発症と考えられる場合でも、治験薬との関連性を否定できないと考えること。中止について、その理由を検討し、中止率を試験間並びに治験薬群とプラセボ群、実薬対照群との間で比較すること。さらに、第 2.7.4.2.1.1 項に示した各因子と関連があるかどうかデータを検討すること。

#### **2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析**

死亡、その他の重篤な、又は重要な有害事象の因果関係や危険因子についての評価は、それらの事象が高頻度で起こらないため、多くの場合、簡単でない。その結果、相互に関連性のある事象を、例え重要性の低い病態生理学的な事象であれ、一つのグループとしてまとめ検討することが、安全性の特徴を理解する上で有用なこともある。例えば、突然死が 1 例見られた時、治療との因果関係があるかどうかは、失神、動悸や無症候性不整脈の発現状況と共に考察することにより明らかになることもある。

このように、有害事象を器官別にまとめれば、臨床検査値異常を含め諸事象との関連性を



検討することもできる。器官別のまとめは、第 2.7.4.2.1.5 項中の第 2.7.4.2.1.5.1 項、第 2.7.4.2.1.5.2 項等のサブセクションとして記載し、表題には当該器官名を付すこと。器官のまとめ方や有害事象のグループ化は、有害事象データが理解しやすいよう配慮すること。有害事象が症候群（例：インフルエンザ様症候群、サイトカイン放出症候群）として現れる場合には、器官別ではなく、症候群別用に第 2.7.4.2.1.5 項のサブセクションをおこしてもよい。

同じデータや要約は、第 2.7.4.2.1 項のサブセクションに一度記載すればよく、繰り返さないこと。必要があれば相互参照すること。

#### 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象は、臨床的に重要な関心事であるため（ICH E3、治験総括報告書に記載）、事例それぞれの記述が申請資料中のどこにあるかを、審査担当者の利便のため、本項にて示すこと。治験総括報告書が作成されている場合、事例報告そのものは、その一部として存在するはずである。もしも作成されていない場合（例：安全性解析のために全てのオープン試験を併合しており、個々の報告書が作成されていない）、記述は第 5 部第 5.3.5.3 項に示してもよい。したがって、ごく簡単にでも説明しておかなくては当該医薬品の評価に支障があると考えられない限り、本項には含めないこと。

#### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では、被験薬の使用に伴う臨床検査値の変動パターンを要約すること。顕著な異常や何らかの処置を要したものは第 2.7.4.2.1.3 項又は第 2.7.4.2.1.4 項に報告すること。もし、それらのデータを本項に記載する場合は、内容が重複していることを示すこと。臨床検査値の評価は、得られた結果そのものから行いうるが、通常、以下に列記する解析も実施し記載すること。各解析は、試験規模を考慮しつつ、被験薬群と対照薬群とで比較すること。各検査項目に対し正常範囲を示すこと（ICH E3）。可能であれば、臨床検査値は国際標準単位で示すこと。

全ての試験を通して、重要な臨床検査値の変動に関し簡単に概括すること。臨床検査データとしては、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、その他必要に応じて実施された検査データを含む。治験期間中の各測定点（来院時等）で得られた各パラメータは以下の 3 段階にて表記すること。

- 中心傾向、例、群の平均値及び中央値
- 値の範囲及び異常値を示した被験者数、又は特定の範囲（例：正常値範囲の上限の 2 倍、上限の 5 倍等。その選択について説明すること）の異常値を示した被験者数。もしも、正常範囲が異なる施設からのデータを併合する時、併合に用いた方法を記載すること。各投与群における被験者の変動の解析には適宜いろいろな方法を用いることができる（例：シフトテーブル、ICH E3 を参照）。
- 中止例を含む、臨床的に重要な個々の臨床検査値異常。これらの臨床検査値の変動についてその重要性及び医薬品との関連性を評価すること（例：投与量との関連性、薬物濃度との関連性、治療継続で消失、投与中止で消失、再投与で再発、併用療法の内容）。第 2.7.4.2.1.1 項で示した他の因子との関連についても検討すること。

#### 2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

全ての試験を通してバイタルサイン（例：心拍数、血圧、体温、呼吸数）、体重及び安全性に関連するその他のデータ（例：心電図、X線）を比較する方法は、基本的に前記の臨床検査値と同じ方法にて行うこと。被験薬が影響を及ぼしている証拠がある場合、用量－反応性もしくは薬物濃度－反応関係、又は患者の特性（例：疾患、人口統計学的特性、併用療法）との関係を明らかにし、この所見の臨床上的意義について記述すること。有効性の項目として評価されない変化及び有害事象とみなされる変化に特別の注意を払うこと。QT 間隔延長に関する試験等、特別な安全性上の問題を評価するために計画された試験には、特別の注意を払うこと。

#### 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

##### 2.7.4.5.1 内因性要因

本項では、ICH E5 にて「内因性民族的要因」と定義される人口統計学的因子や他の要因に基づいて治療及び管理を患者個々に考慮するための安全性データを要約すること。内因性要因には、年齢、性別、身長、体重、除脂肪体重、遺伝子多型、身体組成、他の疾患及び臓器機能不全が含まれる。申請適応症が小児でも考えられる場合は、小児における安全性も分析すること。これらの要因が安全性に与える影響については他項に記載されることになるが、腎疾患又は肝疾患患者等における安全性は、薬物動態、その他の情報と共に本項で要約すること。もし、高血圧、心疾患、糖尿病等の特定の合併症のある患者の例数が十分であれば、合併症が治験薬の安全性にどのような影響を与えるのか分析すること。患者部分集団における解析を行う場合は、作成した有害事象の表又は記述を相互に参照すること。

##### 2.7.4.5.2 外因性要因

本項では、ICH E5 にて「外因性民族的要因」と定義される人口統計学的因子や他の要因に基づいて治療及び管理を患者個々に考慮するための安全性データを要約すること。これらの因子は、患者をとりまく環境に関する因子である。例としては、医療環境、他剤の使用状況（第 2.7.4.5.3 項 薬物相互作用を参照）、喫煙、飲酒、食事の習慣等が挙げられる。

例えば、代謝プロフィール、試験結果、市販後調査又は類薬情報等により飲酒と治験薬との相互作用が示唆される場合、それらの内容を本項に示すこと。

##### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物－薬物又は薬物－食事相互作用に関する試験は、CTD 臨床薬理試験の要約の項（第 2.7.2 項）に要約すること。これらの相互作用が安全性に与える影響については、薬物動態、薬力学や臨床的観察に基づいて分析し本項で要約すること。さらに、他の治療との併用時に観察された有害事象プロフィールの変化、リスクに結びつきそうな血中濃度の変化、被験薬の薬効の変化等を本項で示すこと。

##### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

開発中及び他の情報源から得られた妊娠及び授乳時の安全性に関する情報を本項で要約

すること。

#### **2.7.4.5.5 過量投与**

過量投与に関連すると思われる臨床症状、臨床検査値所見、対症療法、解毒薬の使用等のデータがあれば、全ての情報を要約し考察すること。また、過量投与に対する解毒薬や透析の有効性も、データがあれば記載すること。

#### **2.7.4.5.6 薬物乱用**

ヒト及び動物における新薬の依存性に関する試験や情報を要約し、「非臨床概要」を参照すること。特に依存性を生じやすい患者集団を明らかにすること。

#### **2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象**

当該被験薬の反跳作用に関する試験結果及び情報を要約すること。二重盲検試験や実薬投与の中止後に何らかの事象が発現したり、重症度を増したりした場合、それが投与中止によるものかどうか検討すること。離脱症状、反跳現象を評価するよう計画された試験には特に重視すること。

耐薬性に関するデータを「臨床的有効性の概要」の第 2.7.3.5 項に要約すること。

#### **2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害**

五感、協調運動、その他の障害に基づく自動車運転や機械操作能の低下、精神機能の障害等に関する安全性データを要約すること。これには安全性モニタリングで報告された関連する有害事象（例：眠気）及び自動車の運転や機械操作能力に及ぼす影響、精神機能障害に関する特別な試験が含まれる。

#### **2.7.4.6 市販後データ**

当該医薬品が既に販売されている場合、申請者が入手できる全ての市販後データ（安全性定期報告を含む既発表又は未発表資料）を要約すること。定期安全性情報は第 5 部に含めてもよい。曝露されたと推測される患者数を、適応症、投与量、投与経路、投与期間、治験実施地域等適切に分類し記載すること。そして、患者数を推定するために用いた方法を記載すること。人口統計学的特性の評価があれば、それを示すこと。

市販後、報告された重篤な有害事象を表としてまとめること。もし、重篤な薬物相互作用の可能性を示唆するものがあれば含めること。

市販後、種々の部分集団にて得られたいかなる知見も記載すること。

#### **2.7.4.7 付録**

安全性評価のための全ての試験について、重要な結果と、特に、添付文書の内容を裏付ける結果を表形式にまとめること。

文書が読みやすくなるのであれば、図や表を適切に文章中に挿入すること。大きな表は、本項の最後に付録として添付することができる。

作表例を以下にいくつか例示するが、臨床概要では、それぞれの医薬品、医薬品分類及び適応症に応じた作表や作図が、通常、必要となるはずである。

第 2.7.4 項に含める表の種類・内容については、本ガイドラインの第 2.7.4.2.1 項、第 2.7.4.2.2.3 項及び第 2.7.4.3 項も参照すること。

#### 表 2.7.4.1 平均 1 日投与量及び投与期間別曝露

#### 表 2.7.4.2 比較対照試験における被験者の人口統計学的特性

#### 表 2.7.4.3 併合したプラセボ及び実薬対照比較試験における有害事象発現率

#### 表 2.7.4.4 選択した特定の試験における有害事象発現率

#### 表 2.7.4.5 試験別の中止例：比較対照試験

#### 表 2.7.4.6 死亡例一覧

### 2.7.5 参考文献

臨床概要にて引用した参考文献を列記すること。重要文献は、全てコピーし第 5 部第 5.4 項に添付すること。文献リストには、コピー添付の有無を示しておくこと。また、コピーを添付しない文献は、要求に基づき提供できるようにしておくこと。

### 2.7.6 個々の試験のまとめ

ICH E3 ガイドライン（「治験の総括報告書の構成と内容」）では、治験総括報告書にはシノプシス（概要）を含めることを提案し、また、その様式も例示されている。

本項に、臨床試験一覧表と個々の試験の概要を、第 5 部の試験報告書の添付順序と同じ順序で記載すること。

シノプシスは、試験ごとに一つ作成し、全ての地域で共通使用すること、また、本項及び第 5 部（モジュール 5）の臨床試験報告書の一部として使用することになっている。長さは通常 3 ページ以下であるが、複雑かつ重要な試験の場合は長くてもよい（例：10 ページ）。概要の理解のため必要であれば、表や図を加えること。

表 2.7.1.1 バイオアベイラビリティ試験の要約

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	投与方法 (用量、剤型、投与経路) [ロット番号]	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢 (平均、範囲)	パラメータの平均値(±SD)						試験報告書添付場所
					Cmax (mg/L)	Tmax (hr)	AUC* (mg/L x hr)	Cmin** (mg/L)	T1/2 (hr)	その他	
192 (日本)	200mg 錠 と 200mg 対照薬の吸収率を比較した予備的BA試験	非盲検、無作為化、クロスオーバー、200mg 単回投与試験	200mg錠 経口[17762]	20 (10/10) 健康志願者 27 (20-35)	83±21	1	217±20		3.1		
			200mg錠 経口[19426]		80±32	0.5	223±19		2.9		
195 (日本)	空腹時と摂食時のXXのBA比較対照試験	非盲検、無作為化、クロスオーバー、単回投与試験	200mg錠 経口[19426]	30 (15/15) 健康志願者 32 (26-50)	83±21	1	217±20				
					120±30	2	350±40				

AUC\* : AUC<sub>TAU</sub> 又は AUC<sub>inf</sub>

Cmin\*\* : 反復投与試験の場合

表 2.7.1.2 *In Vitro* 溶出試験の要約

試験 番号	製品 ID/ バッチ番号	剤 型	条 件	用量ユニッ ト数	採取時間 (min)			試 験 報 告 書 添 付 場 所
					溶 出 (%)			
1821	979-03	25mg カプセル	溶出：装置 2(米国薬局方) 回転数：50rpm 溶媒/温度：水、37°C	12	10 42(32~49)	20 71(58~85)	30 99(96~100)	

表 2.7.2.1 薬物動態試験の要約

試験/実施 計画書番 号(国)	製品 ID/バ ッチ番号	試験の目 的	試験のデ ザイン	被験者数/ 登録数/完 了数(性別)	HV/PT <sup>1</sup> (平 均年齢、年 齢範囲)	投与		試験薬の薬物動態学的パラメータ、平均(%CV)					比の平均 <sup>2</sup> (信頼区間)		試験報告 書添付場 所
						試験薬	相互作用薬	Cmax	Tmax	AUC	T1/2	CL/kg	Cmax	AUC	
001 (米国)	19B バッチ0034	薬剤 X に 対するワ ルファリ ンの作用	無作為化 クロスオ ーバー試 験	(男 8/女 4)/ (男 7/女 4)	HV (34, 20-41)	薬剤 X 100mg 1日2回 7日間	プラセボ	45 (18) µg/mL	2.0 (30) hr	456 (24) µg*hr/mL	4.25 (30) hr	0.05 (20) mL/min/ kg	1.16 1.01- 1.30	1.16 1.03- 1.34	
						薬剤 X 100mg 1日2回 7日間	ワ ル フ ァ リ ン 10mg 1日4回 7日間	52 (20) µg/mL	2.1 (35) hr	530 (27) µg*hr/mL	4.75 (35) hr	0.04 (22) mL/min/ kg			
001 (米国)	19B バッチ0034	ワ ル フ ァ リ ン に 対 する薬剤 X の作用	無作為化 クロスオ ーバー試 験	(男 8/女 4)/ (男 7/女 4)	HV (34, 20-41)	ワ ル フ ァ リ ン 10mg 1日4回 7日間	プラセボ	12 (25) µg/mL	1.5 (30) hr	60 (37) µg*hr/mL	40 (35) hr	0.04 (30) mL/min/ kg	1.08 0.92- 1.24	1.07 0.92- 1.18	
						ワ ル フ ァ リ ン 10mg 1日4回 7日間	薬剤 X 100mg 1日2回 7日間	13 (20) µg/mL	1.45 (27) hr	64 (39) µg*hr/mL	42 (37) hr	0.39 (34) mL/min/ kg			
002 (英国)	19B2 バッチ0035	薬剤 X に 対するシ メチジン の作用	クロスオ ーバー逐 次単回投 与試験	(男 4/女 8)/ (男 4/女 8)	HV (30, 19-45)	薬剤 X 50mg 1日2回 5日間	プラセボ	49 (18) µg/mL	2.1 (30) hr	470 (24) µg*hr/mL	4.4 (30) hr	0.05 (20) mL/min/ kg	1.22 1.03- 1.40	1.36 1.11- 1.53	
						薬剤 X 50mg 1日2回 5日間	シメチジン 200mg 1日2回 5日間	60 (10) µg/mL	2.2 (30) hr	640 (24) µg*hr/mL	5.2 (30) hr	0.03 (20) mL/min/ kg			

<sup>1</sup>HV=健康志願者、P=患者

<sup>2</sup>相互作用薬と併用した試験薬の値/プラセボと併用した試験薬の値

表 2.7.3.1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号	試験施設数 場所	試験開始日 登録状況 日付 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の種類	試験薬、比較 対照薬 投与 量、投与経路 投与方法	試験の目的	登録時/完了 時の 群別被験者数	試験期間	男性/女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主たるエンド ポイント
PG-2476	1  U.Antarctica	1994年8月  1998年8月 完了、50/50	無作為化 二重盲検 平行群 プラセボ	試験薬：30 mg 経口 1日2回	有効性と安全 性	27/24	4週間	27/23  38(20-64)	軽症高血圧 拡張期 90-100 収縮期 150-170	4週後におけ る収縮期及 び拡張期血 圧のベース ラインから の変化量
				プラセボ		23/21				
PG-2666	4  フロリダ の加盟医師 Smith & Jones CRO	98年5月  2001年5月 現在進行中 126/400	無作為化 非盲検 平行群 プラセボ及び 用量-反応性	試験薬： 100mg 経口 1日2回	長期的な有効 性と安全性	34/30	4週間、続い て12週間非盲 検	66/60 55(24-68)	軽症高血圧 収縮期 150-170 拡張期 90-100	4週後及び12 週後におけ る収縮期及 び拡張期血 圧のベース ラインから の変化量
				試験薬：50mg 経口 1日2回		30/28				
				試験薬：25mg 経口 1日2回		34/32				
				プラセボ		28/26				



表 2.7.3.2 有効性試験の結果

試験番号	治療群	登録患者数/ 完了者数	収縮期及び拡張期血圧の平均			主たるエンドポイント 40週間におけるプラセボを 差し引いた拡張期血圧の変化	統計検定/ P値	副次的エンドポイント 正常化率* (FAS)	その他の コメント
			ベース ライン	20週	40週				
PG-2678	試験薬：100mg 経口 1日2回	34/30	162/96	140/85	138/84	6	88		
	試験薬：50mg 経口 1日2回	30/28	165/97	146/87	146/87	4	78		
	試験薬：25mg 経口 1日2回	34/32	167/96	148/88	148/88	2	50		
	試験薬：10mg 経口 1日2回	26/20	162/95	153/93	153/93	-4	20		
	プラセボ	28/26	166/97	160/92	159/91		30		

\*定義を規定すること。

**表 2.7.4.1**  
**平均 1 日投与量及び投与期間別曝露**  
**静注用製剤 N= データ締切り**

投与期間 (週)	平均 1 日投与量(mg)							合計 (全ての投与量)	%
	0<投与量 ≤ 5mg	5<投与量 ≤ 10mg	10<投与量 ≤ 20mg	20<投与量 ≤ 30mg	30<投与量 ≤ 50mg	50mg<投与量			
0<期間 ≤ 1									
1<期間 ≤ 2									
2<期間 ≤ 4									
4<期間 ≤ 12									
12<期間 ≤ 24									
24<期間 ≤ 48									
48<期間 ≤ 96									
96< 期間									
合計 (全ての期間)									
%									

投与量の中央値、最頻値及び最高値について、類似の表を作成することができる。例えば、年齢群、性、民族的要因、合併症、併用薬、これらの要因のあらゆる組み合わせに基づいた関心のあるサブグループごとに類似な表を作成することができる。

用量は mg/kg、mg/m<sup>2</sup>として、あるいはデータが得られれば血漿中濃度に関して作成することが可能である。

**表 2.7.4.2**  
**比較対照試験における被験者の人口統計学的特性**  
 データ締切り日:

	投与群		
	治験薬 N =	プラセボ N =	実薬対照 N =
年齢 (歳) 平均値±SD 範囲 群	50±15 20-85		
<18	N%	N%	N%
18~39	N%	N%	N%
40~64	N%	N%	N%
65~75	N%	N%	N%
>75	N%	N%	N%
性別			
女	N%	N%	N%
男	N%	N%	N%
人種			
アジア人	N%	N%	N%
黒人	N%	N%	N%
白人	N%	N%	N%
その他	N%	N%	N%
他の要因			

**表 2.7.4.3**  
併合したプラセボ及び実薬対照比較試験における有害事象発現率

器官/有害事象	被験薬			プラセボ n=425	実対照薬 1 20mg n=653	実対照薬 2	
	全投与量 n=1685	10mg n=968	20mg n=717			50mg n=334	100mg n=546
一般的全身症状							
めまい	19(1%)	7(1%)	12(2%)	6(1%)	23(4%)	1(<1%)	3(1%)
心血管系							
起立性低血圧	15(1%)	10(1%)	5(1%)	2(<1%)	7(1%)	6(2%)	12(2%)
消化器系							
便秘							

**表 2.7.4.4**  
**選択した特定の試験における有害事象発現率**

器官/有害事象	治療群別の発現率							
	試験 95-0403			試験 96-0011		試験 97-0007		試験 98-0102s
	試験薬 X 60mg 1日2回 N=104	試験薬 X 30mg 1日2回 N=102	プラセボ N=100	試験薬 X 60mg 1日2回 N=500	プラセボ N=495	試験薬 X 60mg 1日2回 N=200	試験薬 Y 100mg 1日1回 N=200	試験薬 X 60mg 1日2回 N=800
一般的全身症状								
めまい	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
心血管系								
起立性低血圧								
消化器系								
便秘								

**表 2.7.4.5**  
**試験別の中止例<sup>5</sup>： 比較対照試験**  
**データ締切り日：**

試験		中止例数の合計				中止理由			中止後の有効性データがない例数
		合計	男性/女性	年齢>65	人種 (群分けを示す)	有害事象	無効	その他	
試験XXX	試験薬X	N(%)	N(%) / N(%)	N(%)	N(%) / N(%) / N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
	プラセボ								
試験AAA	試験薬X								
	比較対照薬A								
試験BBB	試験薬X								
	比較対照薬B								
試験CCC	試験薬X								
	比較対照薬C								
全試験									

注意：有用であると思われるなら、中止データを投与量別に細分化してもよい。

<sup>5</sup> 中止例とは、登録されたが試験を完了しなかった被験者である（投与を中止した被験者、あるいは途中で治療を変更した被験者、及び又は追跡調査ができなかった被験者を含む）。

表 2.7.4.6  
 死亡例一覧  
 治療：被験薬  
 データ締切り日：

治験／情報源	実施医療機関	患者 ID	年齢（歳）	性別	投与量（mg）	投与期間（日）	診断	死因	併用薬	他の医学的状態	記載場所

臨床試験において発生したか、例えば市販後調査のような二次的な情報源から得られた事象にもかかわらず選択規定に該当する死亡例はすべて本表に記載すること。電子申請では、当該事象に関する説明又は他の証拠資料とのリンクを貼ること。

脚注には、どのような死亡例が表に含まれているかの規定、例えば、薬剤投与期間中に発生した全ての死亡、あるいは薬剤投与を中止してから 30 日の観察期間内に発生した全ての死亡、並びに 30 日の観察期間以降に死亡したが、薬剤投与期間中、又は 30 日の観察期間中に発現した有害事象に起因する死亡を記述すること。これら以外の死亡例の規定も同様にありうる。

プラセボ及び対照薬を投与された患者に関しても同様の表を提示すること。

## 第5部 (モジュール5)

### － 臨床試験報告書 －

#### 序文

「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン(E3)」が公表されているが、この第5部では、医薬品承認申請のための国際共通化資料(CTD)における総括報告書、その他臨床データ及び参考文献の配列に関する指針を示すものである。これらCTD資料の配列は、承認申請書類の作成及び当局による審査を容易にするものである。

このガイドラインは、臨床試験報告書の配列を示すものであり、承認取得のためにどのような試験が要求されるのかを示すものではない。



## 第 5 部（モジュール 5）における臨床試験報告書

- 5.1 目次
- 5.2 臨床試験一覧表
- 5.3 試験報告書及び関連情報
  - 5.3.1 生物薬剤学試験報告書
    - 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
    - 5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
    - 5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
    - 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書
  - 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
    - 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
    - 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
    - 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
  - 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
    - 5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書
    - 5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
    - 5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書
    - 5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書
    - 5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書
  - 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
    - 5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
    - 5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
  - 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
    - 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書
    - 5.3.5.2 非対照試験報告書
    - 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
    - 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書
  - 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
  - 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録
- 5.4 参考文献

## 第5部（モジュール5）における臨床試験報告書 及び関連情報の詳細な配列

本ガイドラインは、承認申請書類の作成とその審査が円滑に行われるよう、また資料を完全なものにするため、臨床試験報告書及び関連情報の一定の配列を推奨するものである。報告書の配列は、主たる試験目的によって決めること。各報告書は一つの項のみに添付し、複数目的の場合は、添付を繰返さずその項を参照すること。添付する報告書又は情報がない項目には、「該当せず」又は「試験を実施せず」等と記載すること。

### 5.1 目次

試験報告書の目次を作成すること。

### 5.2 臨床試験一覧表

全ての臨床試験及び関連情報の一覧表を作成すること。試験ごとの記載内容は、通常、本ガイドラインの表 5.1 に示す情報が含まれることになる。その他の情報は、申請者が有用と判断するものを含めてよい。順序は、下記第 5.3 項の配列に従うこと。異なる配列を使用する場合は、一覧表の序文にその旨を説明すること。

### 5.3 試験報告書及び関連情報

#### 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

BA 試験は、医薬品から有効成分が放出される速度と程度を評価するものである。比較 BA 試験又は BE 試験は、PK、PD、臨床的又は *in vitro* の溶出性等のエンドポイントを用い、単回又は反復投与で実施される。試験の主たる目的は PK の評価であるが、同時に BA 情報を得たものであれば、その結果は第 5.3.1 項に添付し、第 5.3.1.1 項、第 5.3.1.2 項では第 5.3.1 項を参照すること。

##### 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

本項の BA 試験には以下の試験が含まれる。

- 経口固形製剤からの有効成分の放出及び全身の利用率を、静脈内投与又は経口服液剤による全身の利用率と比較した試験
- 含量の異なる製剤間における比例性試験
- 食事の影響に関する試験

##### 5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

本項に添付する試験は、有効成分放出の速度と程度を類似した製剤間（例：錠剤と錠剤、錠剤とカプセル）で比較しているものとする。比較 BA 又は BE 試験に含まれるものとしては以下の試験があげられる。

- 有効性を裏付ける試験で用いられた製剤と市販予定製剤との比較試験
- 有効性を裏付ける試験で用いられた製剤と安定性試験で用いられた製剤との比較試験
- 製造者が異なる製剤間の比較試験

#### 5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

*In vivo* との関連を検討した *in vitro* 試験等、BA に関する情報が得られた *in vitro* 溶出試験があれば、この第 5.3.1.3 項に添付すること。バッチの品質管理、バッチの出庫可否判断のために用いた *in vitro* 溶出試験報告書は、CTD の第 3 部 (モジュール 3) 「品質に関する文書」に添付すること。

#### 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

生物薬剤学試験又は *in vitro* 溶出試験で用いた生物学的分析法、理化学的分析法は、通常、個々の試験報告書に記載すること。ある一つの方法が複数試験で用いられた場合は、方法及びそのバリデーションに関する報告書を第 5.3.1.4 項に添付し、個々の試験報告書においてはそれを引用すること。

#### 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

ヒト生体試料とは、有効成分の PK 特性を評価するために *in vitro* や *ex vivo* で用いられたヒトに由来する蛋白質、細胞、組織、及び関連試料を指す用語である。例として、生体膜透過性及び輸送過程の評価のために用いられる培養ヒト結腸細胞や血漿蛋白結合検討のために用いられるヒトアルブミン等がある。特に重要なものは、薬物代謝経路を検討し、代謝経路に関係する薬物-薬物相互作用を検討するための肝細胞、肝ミクロソーム等のヒト生体試料である。その他の特性 (例: 無菌性や薬力学) を検討するために生体試料を用いて実施した試験は、臨床試験報告書の部に添付せず、非臨床試験報告書の部に添付すること (第 4 部 (モジュール 4))。

##### 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

*Ex vivo* 蛋白結合試験の報告書は、本項に添付すること。PK 試験から得られた蛋白結合に関するデータは、第 3 項に添付すること。

##### 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

肝組織を用いた代謝及び薬物相互作用試験の報告書は、本項に添付すること。

##### 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

その他の生体試料を用いた試験の報告書は、本項に添付すること。

### 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

健康被験者、患者における PK 特性の評価は、投与計画及び用量調整の検討や、併用薬剤による影響の予測、観察された薬力学的作用の差異を解釈する上で重要である。PK 評価は、親化合物及び代謝物（特に薬理活性がある場合）が、生体内でどのような挙動を示すかを経時的に検討するものであり、最高血漿中濃度（最大曝露量）、AUC（総曝露量）、クリアランス、そして蓄積に焦点が置かれるものである。

第 5.3.3.1 項及び第 5.3.3.2 項の対象となる PK 試験の目的としては、(1)血漿中薬物及び代謝物濃度の経時的測定、(2)有用又は必要な場合には尿中又は糞中の薬物及び代謝物濃度の測定、(3)蛋白質や赤血球と結合した薬物及び代謝物の測定等が一般的である。PK 試験には、組織、臓器、体液（例：滑液や脳脊髄液）への薬物分布測定が含まれる場合もあるが、その結果は第 5.3.3.1 項又は第 5.3.3.2 項に適切に添付すること。これらの試験により、薬物の PK 特性を明らかにするとともに、健康被験者、患者における薬物及び活性代謝物の吸収・分布・代謝・排泄に関する情報を提供すること。マスバランス試験や、用量（例：用量比例性）や時間（例：酵素誘導又は抗体産生の影響）と関連した PK の変化を検討した試験は特に重要であり、結果は第 5.3.3.1 項又は第 5.3.3.2 項に添付すること。健康志願者及び患者における PK の測定結果は、平均値による記述とは別に、個々の変動範囲についても記述すること。外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因に関する ICH E5 ガイドラインでは、異なる集団における異なる薬物反応をもたらす要因として内因性民族的要因と外因性民族的要因を挙げている。本ガイドラインでは、これらの分類をそれぞれ内因性要因及び外因性要因と記述する。これら内因性要因（例：年齢、性、人種、体重、身長、疾患、遺伝子多型及び臓器機能不全）及び外因性要因（例：薬物間相互作用、食事、喫煙及び飲酒）による PK の変化の結果としての全身曝露量の違いを評価することもある。これら内因性及び外因性要因の影響を検討した試験報告書は、第 5.3.3.3 項及び第 5.3.3.4 項にそれぞれ添付すること。

繰返しサンプルを採取する標準的 PK 試験に加え、臨床試験において少数回サンプルを採取するポピュレーション PK 解析によっても、用量－PK－反応関係の変化における内因性及び外因性要因の関与を検討することができる。ポピュレーション PK 試験で用いられる方法は、標準的 PK 試験で用いられるものとは本質的に異なっているため、これらの試験報告書は第 5.3.3.5 項に添付すること。

#### 5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

健康被験者における PK 及び初期忍容性試験の報告書は、本項に添付すること。

#### 5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

患者における PK 及び初期忍容性試験の報告書は、本項に添付すること。

### 5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

内因性要因を検討した PK 試験報告書は、本項に添付すること。

### 5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

外因性要因を検討した PK 試験報告書は、本項に添付すること。

### 5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

有効性及び安全性試験を含む臨床試験で少数回採取したサンプルに基づくポピュレーション PK 試験の報告書は、本項に添付すること。

## 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

ヒトにおける医薬品の PD 作用を検討することを主目的とする試験の報告書は、本項に添付すること。しかし、有効性の確立や、安全性データの集積が主目的である場合には、第 5.3.5 項に添付すること。

本項の対象となる試験には、(1)期待される臨床効果と関連するか関連すると考えられる薬理学的特性 (生物学的マーカー) に関する試験、(2)主たる臨床的效果を検討する短期試験、(3)期待される臨床効果と関連しないその他の特性に関する PD 試験等がある。薬理学的効果と用量ないし血漿中薬物/代謝物濃度との定量的関係については、通常関心のあるところであり、PD 関連情報は、用量反応試験あるいは PK 試験 (濃度-反応又は PK/PD 試験) における薬物濃度に関する情報と共に得られることが多い。

適切に管理された試験から得られたものではない PK と PD 作用との関係は、しばしばモデルを用いて評価され、用量反応試験のデザインの根拠として、時に、部分集団における薬物濃度の違いの影響を解釈する根拠として利用される。

用量探索試験、PD 試験、PK-PD 試験は、健康被験者及び/又は患者を対象に実施されるが、それらの試験を、ある適応症を対象に行う安全性及び有効性試験に組み入れることもできる。健康被験者で実施されたこれらの試験報告書は第 5.3.4.1 項に、患者で実施された報告書は第 5.3.4.2 項に添付すること。

患者における PD 試験で得られる短期 PD、用量探索、PK-PD に関する情報には、受け入れられる代用マーカー (例: 血圧) や治療上のベネフィットを示すエンドポイント (例: 疼痛の緩和) に対する効果を反映するものもあるため、有効性評価に寄与するデータを提供する場合もある。同様に、PD 試験が重要な安全性情報を含むこともある。ゆえに、PD 試験のうち有効性及び安全性を証明するものがあれば、その試験は有効性及び安全性試験とみなし、第 5.3.4 項ではなく第 5.3.5 項に添付すること。

#### 5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

健康被験者を対象とした、治療を目的としない PD 試験、PK/PD 試験は、本項に添付すること。

#### 5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

患者を対象とした PD 試験、PK/PD 試験は、本項に添付すること。

#### 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

本項には、申請医薬品の有効性、安全性に関する全ての臨床試験報告書を添付すること。対象となるのは、治験依頼者が実施した試験か入手可能な報告書であり、申請適応症であるか否かを問わず、完了しているか進行中であるかを問わない。報告書の詳細さは、その試験の重要性及び申請における位置付けに相応したものであること。安全性と有効性の両方を裏付ける試験の報告書の内容については ICH E3 に記述されている。試験によっては、簡略化された報告書を提出してもよい (ICH E3 及び地域ごとのガイダンスを参照)。

本項における配列は、試験のデザイン (比較対照試験、非対照試験) に拠ること。また比較対照試験の配列は、対照の種類に拠ること。さらに各項では、総括報告書と簡略化された報告書 (ICH E3) とに分け、総括報告書を先に添付すること。データが限られているか、又は追加データが入手できない公表文献は、最後に添付すること。

複数の適応症を申請する場合には、適応症ごとに第 5.3.5 項を起こし、該当する報告書を分けて添付すること。ある有効性試験がひとつの適応症のみと関連している場合は、該当する適応症の第 5.3.5 項に添付すること。複数の適応症と関連している場合は、最も適切と考えられる適応症の第 5.3.5 項に添付し、必要に応じて他の適応症の第 5.3.5 項 (例: 第 5.3.5 肺炎、第 5.3.5 尿路感染症) においてはそれを参照すること。

##### 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

比較対照試験報告書は、対照の種類により配列すること。

- プラセボ対照 (実対照薬や他の用量等プラセボ以外の対照を同時に比較していてもよい)
- 無治療対照
- 用量反応対照 (プラセボ対照なし)
- 実薬対照 (プラセボ対照なし)
- 外部 (既存) 対照 (対照治療にかかわらず)

薬剤の有効性評価と関連がある場合には、対照の種類別に、試験を投与期間ごとに添

付すること。申請した適応症に関する試験ではないが、申請した用法・用量での有効性を裏付けるデータを提供する試験は、第 5.3.5.1 項に添付すること。

薬力学試験が有効性を裏付ける場合には、第 5.3.5.1 項に添付すること。試験が実施された時期的な順序は添付する順序には関連しない。したがって、プラセボ対照比較試験は、実施された時期にかかわらず、第 5.3.5.1 項に添付すること。安全性に関する比較対照試験も、申請の対象ではない条件での試験も含めて、第 5.3.5.1 項に添付すること。

#### 5.3.5.2 非対照試験報告書

非対照試験の報告書（例：非盲検の安全性試験）は、本項に添付すること。これには承認申請の対象ではないものも含まれる。

#### 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

申請に関する臨床上の問題点は、複数の試験成績を考慮した解析によって扱われることがある。そのような解析結果は、一般に臨床概要に要約されるべきであるが、解析結果を詳細に記述し提示することは、その結果を解釈する上で重要である。臨床概要に記載するには解析が詳細すぎるような場合には、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。本項に含まれる報告書の例には、以下のものが含まれる。

- －全ての患者及び/又は特殊な部分集団における有効率の全体的な推定値を決定するための正式なメタアナリシス又は有効性に関する広範な探索的解析の報告書
- －安全性データベースの妥当性、有害事象発現率の推定、並びに用量、人口統計学的特性、及び併用薬といった変数に関連した安全性等を評価するための安全性に関する統合された解析の報告書

正式なブリッジング試験、関連する他の臨床試験、他の適切な情報（例：PK 及び PD 情報）を考慮したブリッジングに関する詳細な解析報告書は、臨床概要に含めるには長すぎる場合には、本項に添付すること。

#### 5.3.5.4 その他の 試験報告書

本項には以下の報告書が添付される。

- －申請された適応症に関連した試験の中間解析に関する報告書
- －他に報告されていない安全性に関する比較対照試験の報告書
- －申請された適応症とは関連しない比較対照試験又は非対照試験の報告書
- －第 5.3.5.1 項には含まれない、当該医薬品の臨床経験に関する公表文献。ただし、有効性の裏付けのために重要である場合には、第 5.3.5.1 項に添付すること。
- －進行中の試験に関する報告書

—第 5 部の他の項に添付することが適当でないと判断された報告書（例：第 2 部 第 2.7.2.4 項 特別な試験）

### **5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書**

現在市販されている製品については、市販後の使用経験（全ての重要な安全性に関する知見を含む）をまとめた報告書を第 5.3.6 項に添付すること。

### **5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録**

症例記録及び患者データ一覧表については、「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」の付録 16.3 及び 16.4 として記載されている。これらを添付する際には、臨床試験の報告書と同じ順序で第 5.3.7 項に添付し、試験ごとに索引をつけること。

## **5.4 参考文献**

重要な公表論文、公式な会議録、又は他の規制当局のガイダンスや助言を含む参考資料のコピーを本項に添付する。これには、臨床概括で引用した全ての参考文献のコピー、臨床概要又は第 5 部第 5.3 項に添付される個々の報告書で引用された重要な参考文献のコピーが含まれる。各参考文献についてはコピーを一部添付すること。本項に含まれない参考文献のコピーは、要求があれば直ちに提供すること。



表 5.1 臨床試験一覧表

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
バイオアベイラビリティ (BA)	001	第 3 巻 第 1.1 項 183 頁	絶対的 BA 静脈内対錠剤	クロスオーバー	錠剤、50mg 単回 投与、経口、 10mg IV	20	健康被験者	単回投与	完了 簡略化された報告書
生物学的 同等性 (BE)	002	第 4 巻 第 1.2 項 254 頁	臨床試験で使用した製剤と市販予定の製剤との比較	クロスオーバー	2 種類の製剤、 50mg、経口	32	健康被験者	単回投与	完了 簡略化された報告書
薬物動態 (PK)	1010	第 6 巻 第 3.3 項 29 頁	PK を明らかにする	クロスオーバー	錠剤、50mg 単回 投与、経口	50	腎不全	単回投与	完了 完全な報告書
薬力学 (PD)	020	第 6 巻 第 4.2 項 147 頁	地域間のブリッジング試験	無作為化 プラセボ比較	錠剤、50mg 反復 投与、経口、8 時間ごと	24 (実薬 12 名、 プラセボ 12 名)	本態性高血 圧を有する 患者	2 週間	進行中 中間報告書
有効性	035	第 10 巻 第 5.1 項 1286 頁	長期、 有効性と安全性、 ポピュレーション PK 解析	無作為化 実薬対照比較	錠剤、50mg 経口、8 時間ごと	300 (被験薬 152 名、実薬 148 名)	本態性高血 圧を有する 患者	48 週間	完了 完全な報告書