

革新的治療用生物由来製品の臨床試験申請に関
する申請資料要件
(モジュール2-5)

目次

モジュール2 コモン・テクニカル・ドキュメントの概要	1
2.3 品質に関する概括資料 (QOS)	1
2.3.S 原薬 (品名、製造業者)	1
2.3.P 製剤 (品名、剤型)	1
2.3.A 付属書	2
2.4 非臨床に関する概括評価	2
2.5 臨床に関する概括評価 (該当する場合)	4
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表	4
2.6.1 緒言	5
2.6.2 薬理試験の概要文	5
2.6.3 薬理試験概要表	5
2.6.4 薬物動態試験の概要文	6
2.6.5 薬物動態試験概要表	7
2.6.6 毒性試験の概要文	7
2.6.7 毒性試験概要表	8
2.7 臨床概要 (該当する場合)	8
モジュール3 薬学研究資料	9
モジュール4 非臨床試験報告書	9
モジュール5 臨床試験報告書 (該当する場合)	9

2.3 品質に関する概括資料 (QOS)

品質に関する概括資料 (QOS) は、モジュール3における主なデータの要約である。品質に関する概括資料には、CTDモジュール3又は他のセクションに記載されていない情報やデータを含めてはならない。

緒言

製品の一般情報を簡潔に要約すること。

2.3.S 原薬 (品名、製造業者)

製造工程に関しては、製造業者、工程フロー、発酵規模、及び発酵モードなどの情報を明確にすること。

原材料の管理に関しては、セルバンク及び製造過程において、ヒト/動物起源の原材料が使用されているかどうかを明確にし、使用されている場合は、その具体的な状況 (使用段階、使用量など) を明記し、安全性リスク評価を実施すること。外因性因子の混入リスクがないことを保証すること。自社製の原材料を使用する場合は、内因性因子及び外因性因子の安全性に焦点を当て、製造工程及び品質管理に関する情報を提供すること。

上流の構築及びセルバンクに関しては、標的遺伝子の由来、発現ベクターの構築プロセス、宿主セルバンク/宿主細菌の由来などの情報を簡潔に説明すること。セルバンクは包括的な検定を実施し、検定項目 (試験方法を含む) 及び結果はICH Q5A又は現行版の「中国薬局方」の要件に適合すること。

工程開発に関しては、臨床ロットと毒性試験用原液の製造工程の相違点に注目し、十分な比較試験資料 (品質及び安定性の比較性を含む) を提供すること。臨床試験用サンプルの未処理発酵ブロス (UPB) については、外来性因子の検定を行い、検定に合格すること。ウイルスクリアランスバリデーション (該当する場合) は、ICH Q5Aの要件に適合していること。

品質研究及び管理に関しては、製品の構造、物理化学的性質、活性及び不純物などを研究し、初期の品質管理項目及び方法を確立すること。臨床試験用サンプルの不純物レベルは、毒性試験で裏付けられた対応する不純物レベルを超えてはならず、臨床ロット及び毒性試験ロットの不純物プロファイルの研究に重点を置き、新たな不純物が生成されないこと、及び臨床ロットの品質が非臨床ロットより劣らないことを保証すること。臨床試験開始前に、安全性関連試験項目の分析法の方法論的バリデーション (薬局方試験法の適用性バリデーションを含む) を完了すること。

2.3.P 製剤 (品名、剤型)

処方、剤型、規格、ロットサイズ、工程フロー、添加剤などの一般情報を明確にすること。自社開発又は新規添加剤を使用する場合は、ヒト/動物起源の原材料の使用有

無を明確にし、それらの内因性及び外因性ウイルスの安全性について評価を行うこと。

工程開発に関しては、臨床ロットと毒性試験用製剤の製造工程の相違点に注目し、十分な比較試験資料（品質及び安定性の比較性を含む）を提供すること。臨床用サンプルの品質は、非臨床研究用サンプルの品質より劣らないことを保証すること。

品質研究及び管理においては、初期の品質管理項目及び方法を確立すること。臨床試験用サンプルの不純物レベルは、毒性試験で裏付けられた対応する不純物レベルを超えてはならず、臨床ロット及び毒性試験ロットの不純物プロファイルの研究に重点を置き、新たな不純物が生成されないこと、及び臨床ロットの品質が非臨床ロットより劣らないことを保証すること。臨床試験開始前に、安全性関連試験項目の分析法の方法論的バリデーション（薬局方試験法の適用性バリデーションを含む）を完了すること。

安定性に関しては、安定性試験データは臨床試験の実施を裏付けるものでなければならない。臨床試験用サンプルの保管、輸送、及び使用条件は、研究を通じて確認された条件の範囲内でなければならない。

2.3.A 付属書

本項では、主に未処理発酵ブロス及びウイルスクリアランスバリデーションの結果を要約すること。未処理発酵ブロスの品質管理及びウイルスクリアランスバリデーション研究は製品の安全性に関連するため、申請者はこれらを非常に重視し、研究のプロセス及び結果を示すこと。

2.4 非臨床に関する概括評価

非臨床に関する概括評価は、医薬品の薬理学、薬物動態、毒性学に関する研究の総合的な評価であり、試験報告書を逐一要約する必要はない。

非臨床に関する概括評価は以下の順で示すこと：

非臨床試験計画概略

非臨床試験の計画については、考察し妥当性を示すこと。提出された試験資料がGLPに適合していることについて示し、可能な限り非臨床試験で得られた所見と医薬品の品質、臨床試験の結果及び類薬で認められた作用との関連を示すこと。実施した試験項目に関連するガイドラインがある場合、ガイドラインからの逸脱があった場合にはその理由について議論し説明すること。

非臨床試験と臨床試験で使用されたサンプル間の比較可能性を評価し、必要に応じて不純物、分解生成物、主要代謝物を評価すること。新しい添加剤を使用する場合は、当該添加剤の安全性情報を提供すること。

関連する科学論文及び類薬の特性を考慮すること。申請者が試験を実施する代わりとして、公表科学論文を引用する場合には、試験計画及び現行のガイドラインからの逸脱について考察し、妥当性を示すこと。また、これらの引用された試験で使用されたサンプルのロットの品質に関する情報の入手可能性についても示すこと。

薬理試験

薬力学的効果、作用機序、及び副次的薬理作用を確認するために行なった試験を評価し、発見された問題の意義について考察すること。

薬物動態試験

薬物動態、トキシコキネティクス及び代謝データの評価においては、用いた分析法、薬物動態モデル及び得たパラメータの妥当性について考察すること。薬理試験及び毒性試験での問題点をより詳細に検討するためには相互に参照することが適切である（病態に対する影響、生理学的変化、成分に対する抗体産生、トキシコキネティクスデータの動物種差の考察など）。データ間の矛盾についても考察すること。動物及びヒトにおける薬物の代謝及び全身曝露状態（AUC、C_{max}及びその他の適切なパラメータ）の違いについて比較考察し、ヒトで考えられる副作用を予測するための非臨床試験の有用性及び限界を明らかにすること。

毒性試験

毒性試験における動物種の選択根拠を説明し、毒性の発現時期、程度（強さ）並びに持続期間、用量依存性並びに可逆性の程度（又は非可逆性）及び種差又は性差について評価し、重要な特徴について、特に薬力学、毒性反応、死亡原因、組織病理学的所見、遺伝毒性（化合物の化学構造、作用機序及び既知の遺伝毒性を示す物質との関連）、がん原性（化合物の化学構造、既知のがん原性を示す物質との関連、遺伝毒性及び曝露データ）、ヒトに対する発がんリスク（疫学的データが入手できる場合には、それらを考慮すること）、生殖毒性（受胎能、胚胎児発生、出生前及び出生後の毒性）、幼若動物を用いた試験、妊娠前並びに妊娠期間及び授乳期間並びに出生児の発達期間中投与に関する経験と結果、局所刺激性、その他の毒性試験及び/又は特別な問題を解明するための試験などについて考察すること。

ある作用及び事象に関連する全てのデータがまとめられるように、毒性試験の評価を論理立てて配列すること。動物からヒトへのデータの外挿は、以下の項目に関連付けて考察すること：動物種、動物数、投与経路、投与量、投与期間、毒性試験に用いた動物種における無毒性量（NOAEL）及び毒性量での全身曝露とヒトにおける最高臨床推奨用量での曝露と関連付け、非臨床試験で認められた被験物質の作用とヒトで予測された又は認められた作用と関連付け。

丸ごとの動物を用いた試験に代わる試験を行った場合には、その科学的妥当性を考察すること。

総括及び結論

総括及び結論では、非臨床試験によって示された当該医薬品の特徴を明確に記載し、また、目的とする臨床使用における当該医薬品の安全性が裏付けられるように、論理的かつ十分に検討された結論を導くこと。非臨床試験（薬理、薬物動態及び毒性）の結果を踏まえて、その医薬品のヒトでの安全使用（すなわち、添付文書などに記載すべき事柄）について考察すること。

参考文献

2.5 臨床に関する概括評価（該当する場合）

臨床に関する概括評価は、コモン・テクニカル・ドキュメントに含まれる文書であり、臨床データを分析及び評価するものである。臨床に関する概括評価は、臨床概要、個々の臨床試験報告書、及びその他の関連報告書に記載された申請データを参考にするべきであるが、重点はこれらのデータの結論及び意義を紹介することであり、データの簡潔な要約ではない。具体的な作成要件については、ICH M4E（R2）を参照すること。

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

「2.6非臨床試験の概要文及び概要表」において、非臨床試験報告書を逐一まとめる際には、対応する試験のモジュール4における位置及び番号を明記すること。In Vitro試験では、試験系/モデル、試験方法/検出方法、主要な結果を明確に記載すること。In Vivo試験では、動物種、性別、動物数及び群分け方法、投与経路、投与量、投与周期、主要な結果などの情報を明確に記載すること。非臨床試験の概要文においては、図表を適切に使用することにより、一部の情報を効果的かつ簡潔に伝えることができる。図表は本文中に記載しても、それぞれの本文末尾にまとめて掲載してもよい。In Vitro試験があれば、In Vivo試験の前に記載すること。薬物動態及び毒性の項で、同一種の複数の試験を要約する場合は、動物種、投与経路及び投与期間別（期間が短いものから順に）に配列すること。非臨床試験の概要表は、非臨床試験の書面による概要の記載順序に従って作成すること。

考察及び結論の項において、複数の試験又は複数の動物種での結果を横断的に要約し、動物における曝露とヒトの予想臨床使用最高用量における曝露とを関連付けること。必要な場合には、年齢及び性別に関連した作用を考察すること。立体異性体及び/又は代謝物に関連する試験結果を適切に要約すること。非臨床試験の概要文では、単位を揃えることが望ましい。

非臨床試験の概要文及び概要表の記載順序については、以下の順序が望ましい。（以下の章内容は参考例に過ぎず、実際の作成時には医薬品の種類及び申請段階に応じて、ICH M3、S6及びS9などの関連ガイドラインを参照し、臨床試験申請をサポートするために完了した関連研究項目をまとめること。）

2.6.1 緒言

本項の目的は、審査官に医薬品及びその臨床適応を説明することであり、以下の要素を含むこと：医薬品の構造及び薬理的特性に関する簡潔な情報。申請された臨床適応、用量及び投与期間に関する情報。

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

薬理試験で得られた主要な所見を簡潔に要約する。本項では、一連の薬理データの内容についての簡潔な説明からはじめ、特定のデータの含有/除外（例えば動物モデルがない場合）のような特記事項についても述べること。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験を要約し、評価する。可能であれば、当該薬物の薬理作用を同種同効薬のデータ（選択性、安全性、効力などに関して）と関連付けて述べることが望ましい。

2.6.2.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験はこの項で器官ごと（該当する場合）に要約し、評価すること。

2.6.2.4 安全性薬理試験

安全性薬理試験は本項で要約し、評価すること。副次的薬理試験の成績がヒトで起こり得る副作用を予測又は評価できる場合には、副次的薬理試験と安全性薬理試験を併せて考察すること。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験が実施されている場合は、本項で簡潔に要約すること。

2.6.2.6 考察及び結論

薬理学的評価を考察し、また生じた問題の意義を論じること。

2.6.2.7 図表

本文中の図表は、本文中の適切な場所又は本文末尾のいずれに入れても差し支えない。

2.6.3 薬理試験概要表

ICH M4S（R2）及び付録Bの要件に従って、薬理試験概要表を作成・整理すること。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

薬物動態試験で得られた主要な所見を簡潔に要約すること。本項では、薬物動態学的評価に関する記述からはじめ、例えば検討した動物種及び系統が薬理試験及び毒性試験で使用されたものと同一かどうか、あるいは用いた製剤が類似又は同一であったかどうかを明確にすること。

2.6.4.2 分析法

本項では、生体試料中の分析法に関して分析法の検出限界及び定量限界を含めて簡潔に要約すること。可能であれば、分析法のバリデーションデータや生体試料中の安定性についても考察すること。異なった分析法が結果の解釈に影響を及ぼす可能性については、以下の該当する項で考察すること。

2.6.4.3 吸収

以下のデータを本項で要約すること。

吸収（In Vivo及びIn Situ試験における吸収の程度と速度）

薬物動態パラメータ、生物学的同等性及び/又はバイオアベイラビリティ（血清/血漿/血液PK試験）

2.6.4.4 分布（該当する場合）

以下のデータを本項で要約すること：組織分布試験、たん白結合及び血球中への移行、胎盤通過試験。

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）（該当する場合）

以下のデータを本項で要約すること：生体試料中の代謝物の化学構造及び含有量、推定代謝経路、初回通過代謝（消化管及び肝初回通過効果）、In Vitro代謝試験（P450試験を含む）、酵素誘導及び阻害。

2.6.4.6 排泄（該当する場合）

以下のデータを本項で要約すること：排泄の経路及び程度、乳汁排泄。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用（該当する場合）

薬物動態学的薬物相互作用試験（In Vitro及び/又はIn Vivo）が実施されている場合は、本項で簡潔に要約すること。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験（該当する場合）

非臨床疾患モデル（腎障害動物など）を用いた試験が実施されている場合は、本項で要約すること。

2.6.4.9 考察及び結論

本項では、薬物動態学的評価を考察し、また生じた問題の意義を論じること。

2.6.4.10 図表

本文中の図表は、本文中の適切な場所又は本文末尾のいずれに入れても差し支えない。

2.6.5 薬物動態試験概要表

ICH M4S (R2) 及び付録Bの要件に従って、薬物動態試験概要表を作成・整理すること。

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

毒性試験で得られた主な所見は、簡潔に要約すること。本項では、毒性試験の内容を表形式で示すことができる（試験結果を除く、試験の種類及び投与期間、投与経路、動物種を含む。代謝物が試験された場合は被験物質を明記すること）。毒性評価は、予定臨床使用と関連付けて記載すること。また、試験のGLP適合性についても記載すること。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

単回投与毒性データを、動物種及び投与経路別にごく簡潔に要約すること。場合によっては、データを表形式で提示することが有利な場合がある。

2.6.6.3 反復投与毒性試験（補足的トキシコキネティクスの評価を含む）

動物種、投与経路及び投与期間の順に、試験内容を要約する。方法学について簡潔に説明し、重要な試験所見（標的臓器に対する毒性及びその重篤度、用量（曝露量）反応関係、無毒性量など）を強調すること。重要な試験以外については簡略化して要約すること。（重要な試験とはICH-M3ガイドライン中に記載されているGLP適合試験をいう。）

2.6.6.4 遺伝毒性試験（該当する場合）

試験内容を、以下の順に簡潔に要約すること：非哺乳動物細胞系でのIn Vitro試験、哺乳動物細胞系でのIn Vitro試験、哺乳動物系でのIn Vivo試験（補足的トキシコキネティクスの評価を含む）、その他の試験系。

2.6.6.5 がん原性試験（補足的トキシコキネティクスの評価を含む）又はがん原性評価

試験法及び高用量選択の根拠を説明すること。各試験内容を以下の順で要約すること：

長期がん原性試験（動物種順に）、反復投与毒性試験又は薬物動態試験に適さない用量設定試験を含む

短期又は中期がん原性試験（反復投与毒性試験又は薬物動態試験に適さない用量設定試験を含む）

その他の試験

2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及び補足的トキシコキネティクスの評価を含む）（該当する場合）

以下に示す順序に従って試験を要約すること。方法学について簡潔に説明し、重要な試験所見（変更した試験デザインを用いた場合には、それに伴ってサブタイトルも変更すること）を強調すること：

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

胚及び胎児発生に関する試験

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

出生児（幼若動物）への投与及び/又は更なる評価の試験（該当する場合）

2.6.6.7 局所刺激性/製剤安全性試験（該当する場合）

局所刺激性試験を実施した場合には、動物種、投与経路及び投与期間の順に、試験内容を要約する。方法学について簡潔に説明し、重要な試験所見を強調すること。

2.6.6.8 その他の毒性試験（該当する場合）

その他の毒性試験を実施した場合には、要約すること。必要に応じて、試験を実施した根拠を示すこと：抗原性試験、免疫毒性試験、毒性発現の機序に関する試験（他項に含まれていない場合）、依存性試験、代謝物の毒性試験、不純物の毒性試験、その他の試験。

2.6.6.9 考察及び結論

本項では、毒性評価を行い、得られた異常な毒性所見の意義について考察すること。対照群と比較して統計的に有意であったもの、及び統計的に有意ではなかったものの毒性学的意義を有する可能性のあるものを含め、すべての重要な異常所見について考察すること。

2.6.6.10 図表

本文中の図表は、本文中の適切な場所又は本文末尾のいずれに入れても差し支えない。

2.6.7 毒性試験概要表

ICH M4S（R2）及び付録Bの要件に従って、毒性試験概要表を作成・整理すること。

2.7 臨床概要（該当する場合）

臨床概要は、コモン・テクニカル・ドキュメントにおけるすべての臨床情報の詳細な要約である。具体的な作成要件については、ICH M4E（R2）を参照すること。

モジュール3 薬学研究資料

本章の内容は、ICH M4Q (R1) モジュール3に従って作成すること。

モジュール4 非臨床試験報告書

本章の内容は、ICH M4S (R2) モジュール4に従って作成すること。

モジュール5 臨床試験報告書（該当する場合）

本章の内容は、ICH M4E (R2) モジュール5に従って作成すること。