

(別紙5)

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臨床上の意義にあり、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
- 2.5.7 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。
- 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実際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

本項の目的は、前項に記述する生物薬剤学、臨床薬理、有効性、安全性に関する結論の全てを統合し、医療現場において使用した場合のベネフィットとリスクを総合的に評価することである。規制当局からの助言又はガイドラインからの逸脱、利用可能なデータにおける重大な限界が考えられれば、その意味するところを本項で考察すること。この考察を添付文書中の重要な内容として反映させること。代替治療法と比較した場合のベネフィットとリスク、医学的治療法がない疾患においては、治療を行わなかった場合と比較した場合のベネフィットとリスクについても評価し、申請適応症に対する当該医薬品の予想される治療上の位置付けを行うこと。もし、投与を受ける患者以外の人々に対するリスクが考えられる場合には、そのリスクについて考察すること（例：軽度の疾患に抗生物質を汎用した場合の薬剤耐性菌発現のリスク）。これらの内容がこれまでの項で既に記述されていれば本項にて繰り返さないこと。特に問題がない場合や、申請医薬品が良く知られた薬効分類に属する場合は、本項の記述はかなり簡略化できる。

このベネフィットとリスクに関する分析は、一般的には極めて簡潔であることが期待されるが、以下の点について重要な結論及び問題点が何かを明らかにする必要がある。

- 申請適応症それぞれに対する有効性。
- 重大な安全性所見、及び安全性を高めると思われるあらゆる方策。
- 用量－反応及び用量－毒性関係。最適な用量の範囲及び投与方法。
- 部分集団（例：年齢、性、民族、臓器機能、疾患重症度、遺伝子多型により定義される部分集団）における有効性と安全性。
- （データがあれば）年齢にて層別化した小児データ、及び小児における開発計画。
- 食物－薬物及び薬物－薬物相互作用を含む既知又は可能性のある相互作用の患者に対するリスク、及び推奨される使われ方。
- 自動車の運転能又は重機器類の操作能に対し予測される影響。

ベネフィットとリスクに関し、より詳細な考察を必要とする例を以下に列記する。

- 致命的でない疾患の治療に用いられる医薬品で、癌原性、催奇形性、催不整脈作用の可能性（QT 間隔への作用）、肝毒性の徴候等、重篤な毒性を有しているか有する可能性がある場合。
- 申請医薬品が代替エンドポイントに基づき評価されており、かつ、十分に資料が得られている重要な毒性がある場合。
- 申請医薬品を安全に、かつ(又は)、効果的に使用するために、場合によっては困難な医師・患者の選択や管理（医師の特別な専門性や患者のトレーニングを含む）が求められる場合。

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)¹」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考文献の写しを第5部第5.4項に添付すること。

¹ 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。

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) (ICH E3) 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_{max} 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¹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。

¹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。

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 関係の特徴づけるために実施した *in vitro* ヒト生体試料試験、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（ICH E5 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（しかし臨床的有效性は評価しない）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：マイクロソーム、肝細胞）、プローブ医薬品、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、IC₅₀ 及び K_i 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が同一でない場合は、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が、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接解析は、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