

事務連絡
平成14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

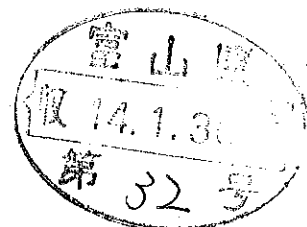
新医薬品等の承認申請資料等に関する留意事項について

標記について、別添のとおり「新医薬品等の承認申請資料等に関する留意事項」を取りまとめたので、新医薬品等の承認申請にあたり参考としていただくよう、貴管下関係業者等に対し周知方よろしくお願い致します。

なお、本留意事項は新医薬品等の承認審査における審査のポイントとなる事項を列記したものであり、一般に新医薬品等の承認申請資料等を作成する場合に留意すべき事項であります。承認申請の区分、添付資料の内容、申請に係る医薬品の性質等により審査の視点は同一ではないことから、個別品目の承認審査に必要なポイントの全てを網羅しているものではありません。更に、承認申請の区分、添付資料の内容、申請に係る医薬品の性質等により、必ずしも全ての項目が適用されるものではなく、また、科学的に合理的な説明等がなされていれば、必ずしも特定の項目における留意事項を満たしていなくても承認して差し支えないものと判断される場合があることを申し添えます。

担当：厚生労働省医薬局審査管理課
課長補佐 山田雅信
審査調整官 小野俊介

電話03（5253）1111
内線2789



別 添

新医薬品等の承認申請資料等に関する留意事項

I. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料・安定性に関する資料

1. 全体に係る事項

- 1) ICHガイドラインに基づく品質関連通知の内容が適切に反映されているか。
- 2) 分析値 (規格設定に必要なデータを含む) は具体的な数値として示されているか。

2. 個別事項

(1) 製造方法

- 1) 製造方法について、出発物質から目的産物に至るまでの経路が明らかにされ、添加物質、溶媒、反応条件、精製法 (特に再結晶)、途中で得られる副産物・不純物等の情報が必要に応じて示されているか。

(2) 構造決定

- 1) 適切な構造解析方法が選択されているか。
- 2) 元素分析の実測値は理論値と近似しているか。
- 3) 紫外吸収スペクトルは適切な溶媒及び濃度で設定されているか。
- 4) 赤外吸収スペクトルは特徴的な吸収帯の吸収が認められているか。
- 5) 核磁気共鳴スペクトルは構造と矛盾しないか。
- 6) 質量スペクトルは分子イオンピーク又はフラグメントイオンが検出されているか。推定開裂式があるか。

(3) 物理的・化学的性質

- 1) 物理的・化学的性質にロット毎に大きな差はないか。
- 2) 性状、溶解性、吸湿性、融点及び熱分析、解離定数、分配定数、pH、旋光度は日本薬局方に準拠しているか。
- 3) 結晶性及び結晶多形 (水和物を含む) については赤外吸収スペクトル及び粉末X線回折スペクトルデータ等を用いて論じているか。
- 4) 類縁物質 (出発物質及び試薬由来の不純物、中間体、副産物、分解物を含む) の検出法は、理論上生成しうる化合物並びに強制分解試験及び安定性試験で検出された化合物の構造、性質を踏まえて、十分検討の上で選定されたものであるか。
- 5) 見かけ上0.1%を超えるレベルで存在する不純物の構造決定に関して記載されているか。

(4) 規格及び試験方法

(4) - (1) 原薬・製剤共通事項

- 1) 規格及び試験方法への採用項目は品質を担保する上で十分か。
- 2) 確認試験、純度試験、定量法に関するバリデーションは十分か。
- 3) 規格値の設定根拠は実測値に基づいた妥当なものであるか。設定根拠となる個々の値が記載されているか。
- 4) 試験方法は日本薬局方に準拠しているか (例えば、含量、性状、吸光度、重金属、ヒ素等)。外国薬局方に従う場合は手順等が正確に記載されているか。
- 5) 確認試験としてUVスペクトル、IRスペクトルが設定される場合、参照スペクトルが規定されているか、あるいは適切な標準品との比較がなされているか。
- 6) 安全性の確認に必要な閾値を超えている類縁物質の毒性に関する考察は十分か。
- 7) TLC、HPLCに用いる溶媒として「医薬品残留溶媒ガイドライン」のclass II又はclass IIIに相当するものを使用していないか。class II相当の溶媒を用いざるを得ない場合は試験実施者に対する安全性が確保されているか。なお、特にclass II以上の溶媒に関しては、廃棄方法など環境に対する配慮がなされているか。
- 8) 原薬あるいは製剤のどのロットがどの非臨床試験や臨床試験に用いられたかを示すロット分析一覧表が記載されているか。
- 9) その他、適切に規格及び試験方法が設定されているか。

(4) - (2) 原薬に関する事項

- 1) 不純物、分解物について必要な規格値が設定されているか。
- 2) 標準品は核磁気共鳴スペクトル法等により構造が厳密に確認されたものであるか。また、含量計算に際して補正が不要となるだけの純度を有しているか。

(4) - (3) 製剤に関する事項

- 1) 製剤の長期保存試験において経時的に増加する不純物、分解物については個々に規格が設定されているか、また、総量の規格は設定されているか。
- 2) 製剤の特性に応じた製剤試験が選択されているか。
- 3) 内服固形製剤の場合、適切な溶出試験が設定されているか。崩壊試験しか設定されていない場合には、申請された有効期間を通じて崩壊律速性が確認されているなど、十分な理由が示されているか。臨床試験で用いられたロットと同等性が確認されているか。
- 4) 水に溶けにくい内服固形製剤の場合、pHや攪拌速度による溶出性の変化を詳細に検討した上で、溶出試験が設定されているか。

(5) 製剤設計

- 1) 特に徐放性製剤等の放出制御製剤など製剤的な工夫がなされているものについては、製剤設計のコンセプトが詳細に説明されており、かつ、妥当なものであるか。
- 2) 注射剤の場合、臨床の場で配合される可能性のある溶解液、輸液等の医薬品との間の配合変化試験が実施されているか。また、その情報が使用上の注意等に適切に反映されているか。
- 3) 注射用凍結乾燥製剤の含量は適切に記載されているか。

(6) 安定性

- 1) 安定性試験時の分解物の検索は十分か。適切な試験項目が設定されているか。試験方法は適切か。
- 2) 適切なスケールで製造された3ロットを用いて安定性試験が実施されているか。
- 3) 申請書記載の有効期間及び貯蔵方法は適切か。
- 4) 複数の剤形が申請されている場合、適切な剤形で適切な安定性試験が実施されているか。

(7) 申請書

- 1) 承認申請書上の「成分及び分量又は本質」欄、「製造方法」欄、「規格及び試験方法」欄、「貯蔵方法及び有効期間」欄の記載は適切か。それらの根拠となるデータは十分か。

3. バイオテクノロジー応用医薬品/生物由来医薬品(主として組換えDNA技術を応用して製造されるペプチド/たんぱく性医薬品に特有な事項)

(1) 全般的事項

- 1) ICHガイドラインに基づく生物製品関連通知の内容が適切に考慮されているか。

(2) 構造及び特性

(2) - (1) アミノ酸配列

- 1) 全アミノ酸配列が明らかにされているか。
- 2) ジスルフィド結合(Cys-S-S-Cys)の位置が示されているか。
- 3) 糖鎖付加等の翻訳後修飾がある場合は、それが明示されているか。
- 4) 糖や脂質等のアミノ酸以外の構成成分がある場合は、その組成及び構造(調べられているのであれば、アミノ酸等との結合部位も)が明示されているか。

(2) - (2) 特性

- 1) 生物活性を含む特性に関して、必要な情報が記載されているか。
- 2) 海外において承認申請中または承認されている同種の生物製品がある場合には、その使用状況、副作用の発生状況等について詳細に記載されているか。

(3) 製造方法

(3) - (1) 目的物質の構造遺伝子 (遺伝子組換え技術応用医薬品、一部の細胞培養技術応用医薬品)

- 1) 全塩基配列が示されているか。
- 2) 由来、特徴、単離又は合成方法に関して、適切な情報が記載されているか。

(3) - (2) 生物由来医薬品における生物材料

- 1) 起源 (採取部位、採取方法も含めて)、由来、材料中に混在する可能性のあるウイルス等について、適切な情報が記載され、必要に応じて、適切な方策がとられているか。
- 2) ヒト・動物由来成分やウシ等反芻動物由来物が原料に用いられている場合、各種関連通知に準拠した適切な対応がなされているか。
- 3) 細胞・組織利用医薬品やヒト由来細胞・組織加工医薬品については、各種関連通知に準拠した適切な対応がなされているか。

(3) - (3) 宿主 (遺伝子組換え技術応用医薬品)、種細胞 (細胞培養技術応用医薬品)

- 1) 由来、特徴 (病原性、毒素産生性、生存能力、栄養要求性、薬剤耐性の有無等) に関して、十分な情報が記載されているか。

(3) - (4) ベクター (遺伝子組換え技術応用医薬品)

- 1) 由来 (起原、入手方法、構築方法)、特徴 (サイズ、制限酵素地図、薬剤耐性遺伝子、栄養要求性、複製単位、伝達性、プロモーター等) に関して、十分な情報が記載されているか。

(3) - (5) 発現ベクター (遺伝子組換え技術応用医薬品)

- 1) 構築方法が適切かつ具体的に記載されているか。
- 2) ベクター以外に由来するDNA断片 (目的物質の構造遺伝子以外) が含まれている場合は、その由来、特徴 (例えば、制限酵素地図、発現調節機構、薬剤耐性遺伝子等) が記載されているか。

(3) - (6) 組換え体 (種細胞株) (遺伝子組換え技術応用医薬品)

- 1) 宿主への遺伝子導入方法、組換え体の選択及び同定方法、並びに種細胞株確立までの操作に関して、具体的に記載されているか。
- 2) 組換え体の性質に関して、必要な情報が記載されているか。

(3) - (7) セル・バンク・システム

- 1) マスター・セル・バンク (MCB)、ワーキング・セル・バンク (WCB) の作製・更新・

保存方法に関して、具体的に記載されているか。

2) MCB、WCBの管理試験(例えば、構造遺伝子の全塩基配列確認、制限酵素消化パターンの確認、目的物質の生産性、増殖能、薬剤耐性、栄養要求性、発現ベクター保持率、異種微生物試験または微生物否定試験、ウイルス否定試験等)に関して、試験方法、判定基準及び実測結果が具体的に記載されているか。

3) *In vitro*細胞齢の上限まで培養された細胞(CAL)を用いた遺伝的安定性、ウイルス等汚染評価及びそれらを踏まえた培養条件の妥当性が記載されているか。

(3) - (8) ウイルス・バンク・システム

1) マスター・ウイルス・バンク(MVB)、ワーキング・ウイルス・バンク(WVB)の作製・更新・保存方法に関して、具体的に記載されているか。

2) MVB、WVBの管理試験に関して、試験方法、判定基準及び実測結果が具体的に記載されているか。

(3) - (9) 培養工程

1) MCBから主培養工程に至る過程の具体的な培養条件(例えば、接種細胞数、培地組成、培養スケール、培養温度、培養時間等)に関して、十分な情報が記載されているか。

2) 培養上清又は菌体の回収・保存方法が適切であるか。

3) 主培養工程における工程内管理試験及び規格値/適否の判定基準が、必要に応じて適切に設定されているか。

4) 精製工程への受入れ基準が記載されているか。

(3) - (10) 精製工程

1) 適切な精製段階における精製の状況(回収率、精製率、活性収率、比活性等)が記載されているか。

2) 不純物(混入微生物等、外来性因子を含む)の除去効率が十分であるか。

3) 発現産物の化学的・酵素的処理等を行う場合は、その方法と最終目的物の単離方法が記載されているか。

4) 特に、ヒト・動物由来の製品である場合、又はヒト・動物細胞を用いて製造されている場合には、ウイルスクリアランス評価試験の結果が記載されているか。また、そのクリアランス能は許容可能か。

5) 精製中間体の保存条件は適切か。

6) Critical stepでの工程内管理試験及び規格値/適否の判定基準が、必要に応じて適切に設定されているか。

(4) 構造決定並びに物理的・化学的及び生物学的性質等

(4) - (1) 構造・組成

- 1) アミノ酸組成は、予測される組成に一致しているか。
- 2) アミノ酸配列は、遺伝子の塩基配列から推定される配列に一致しているか。
- 3) 例えば、N末端アミノ酸配列分析、C末端アミノ酸分析、ペプチドマッピング、アミノ酸組成等の解析結果は目的の構造に一致しているか。
- 4) ジスルフィド結合の位置と数は、目的の構造に一致しているか。
- 5) 必要であれば、翻訳後修飾、アミノ酸以外の成分に関して組成・構造が確認されているか。

(4) - (2) 物理的・化学的性質

- 1) 分光学的性質 (UV等) について検討されているか。
- 2) 等電点 (等電点電気泳動、等電点クロマトグラフィー等) について検討されているか。
- 3) 分子量に関する検討結果 (SDS-PAGE、サイズ排除クロマトグラフィー、質量分析等) は示されているか。
- 4) 電気泳動パターン (PAGE、SDS-PAGE等) は示されているか。
- 5) 各種クロマトグラムは示されているか。
- 6) 高次構造 (CD等) について検討されているか。

(4) - (3) 免疫化学的性質

- 1) 同一性、均一性や純度検定、定量等に応用する際の免疫学的手法 (イムノアッセイ、免疫電気泳動、中和反応等) が、適切であるか。
- 2) 上記試験法及び精製に抗体を用いた場合は、その抗体の作製法、免疫学的性質について記載されているか。
- 3) 抗体が目的物質の場合、その免疫学的性質 (例えば、親和性、交叉反応性) が十分に特性解析されているか。さらに、関連するエピトープを有する標的分子を生化学的に規定し、可能であればエピトープ自身が規定されているか。

(4) - (4) 生物学的性質

- 1) 目的物質の有する生物学的性質 (*in vitro*での知見、*in vivo*での知見) が記載されているか。
- 2) 代表的な生物学的活性評価法は、臨床効果を可能な限り反映した適切な方法であるか。
- 3) 比活性は、既存薬や文献値と比較して問題はないか。

(4) - (5) 苛酷条件下での変化

- 1) 苛酷条件下で生じる目的物質の変化 (物理的・化学的性質、生物活性等) について記載され

ているか。

(4) - (6) 不純物

1) 最終産物に混入する可能性のある不純物の除去状況又は混在状況、並びに毒性及び副作用との関連性に関する考察等が記載されているか。

(5) 規格及び試験方法

1) 原薬及び製剤に関して、医薬品の品質の恒常性を担保する上で、適切な規格項目、試験方法及び規格値/適否の判定基準が設定されているか。

規格に設定することを考慮すべき項目の例を以下に挙げる。ただし、これ以外の項目についても、規格化が必要な場合があるし、逆に、項目によっては、規格化の必要がない場合もある。また、工程内管理試験の内容や工程バリデーションの結果によっては、規格化が不要となる項目もある。

①起原又は本質

②性状

③確認試験 (例えば、理化学的試験、生物学的試験、免疫化学的試験)

④1次構造確認試験 (アミノ酸組成分析、末端分析、ペプチドマッピング等)

⑤糖鎖等、アミノ酸以外の構成成分に関する組成・構造 (特に、生体内での有効性、安全性に関わる項目)

⑥示性値 (pH、浸透圧比等)

⑦純度試験 (目的物質関連物質、不純物 (例えば、分解・変化物、宿主由来たん白及び宿主DNAを含む))

⑧乾燥減量又は水分

⑨強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分

⑩エンドトキシン試験 (又は発熱性物質試験。特段の理由がない限り、エンドトキシン試験を優先して設定する)

⑪無菌試験

⑫異常毒性否定試験

⑬その他の製剤試験 (不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、実容量試験、質量偏差試験等)

⑭含量、定量法

2) 規格試験に用いられる標準品、標準物質について詳細が記載されているか。

例えば、目的物質がバイオテクノロジー応用たん白性医薬品で、自家標準物質を確立している場合、資料概要の記載は、以下の記載例を参考にする。

<記載例>

①自家一次標準物質

記載内容例：自家一次標準物質を確立した目的

(i) 初代自家一次標準物質

記載内容例：確立方法、ロット番号、実測値(品質、特性解析結果)*、**、国際標準品(天然型)があればそれとの関係(活性単位等)

(ii) 更新された自家一次標準物質の実測値

記載内容例：実測値(規格試験項目以外の品質、特性解析結果もあれば示す)*、**

(iii) 自家一次標準物質の規格及び試験方法

記載内容例：作製・更新方法、規格及び試験方法**、***、規格項目設定根拠及び規格値設定根拠の妥当性、貯蔵方法及び有効期間

②自家常用標準物質

記載内容例：自家常用標準物質を確立した目的

(i) 自家常用標準物質の実測値

記載内容例：実測値(規格試験項目以外の品質、特性解析結果もあれば示す)*、**

(ii) 自家常用標準物質の規格及び試験方法

記載内容例：作製・更新方法、規格及び試験方法**、***、規格項目設定根拠及び規格値設定根拠の妥当性、貯蔵方法及び有効期間

*：必要に応じて試験方法も追記

**：自家一次標準物質又は自家常用標準物質の規格及び試験方法が、原薬、製剤等の規格及び試験方法とほぼ同様であっても、試験方法中、例えば比較対照に用いた物質が異なる等の相違点がある場合には、それらの点は省略せずに明示すること。規格値/適否の判定基準については必ず明示すること

***：自家一次標準物質又は自家常用標準物質を更新する場合の規格及び試験方法

(6) 製剤設計

1) 活性保持等を目的として製剤学的に工夫がなされている製剤については、製剤設計に関する検討結果及び最終的な処方に至った経緯が説明されているか。また、原薬についても、添加物や緩衝化剤等、活性保持等を目的とした工夫がされている場合には、その処方の根拠及び目的が説明されているか。

(7) 安定性

1) 貯蔵方法、有効期間は、長期保存試験の成績を踏まえて設定されているか。また、各種規格値設定時に安定性試験成績を考慮している場合、原則として長期保存試験成績を用いているか。

2) 長期保存試験及び加速試験を行う際に、試験項目として当該医薬品の特性を考慮した試験項目が設定され、適切な試験方法が選択されているか。

(8) 申請書

- 1) 資料概要中の記載との整合性がとれているか。
- 2) 原薬及び製剤の製造方法として、資料概要に記載されている必要事項が詳細に記載されているか。また、品質の恒常性維持のために必要な工程内管理試験の試験方法及び判定基準が製造方法の一部として記載されているか。
- 3) 血液製剤においては、原材料として用いる血液の別(国内献血由来血液、輸入血液)が記載されているか。

II. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

1. 全体に係る事項

- 1) 試験は GLP に従って実施されているか。
- 2) 各相の臨床試験を開始する前に必要な反復投与毒性試験及び各種毒性試験が実施されているか。
- 3) 治験前に必要とされる毒性試験の最終報告書が確定する以前に治験に入っている場合、適切に毒性データを評価した後に治験に入っているか。
- 4) 主要代謝物、製剤中に混入する類縁物質、分解物の毒性が評価されているか。
- 5) 当該申請成分に光学異性体が存在する場合、毒性試験(単回投与、反復投与、その他)により、ラセミ体またはどちらか一方を選んで開発を行った理由及びそれを支持するデータが示されているか。
- 6) 剤型、処方を開発途中で変更している場合、各試験にはどちらを用いたのか明確に示されているか。
- 7) 開発途中で原薬の変更があった場合には、橋渡し試験などで毒性学的な同等性が示されているか。

2. 個別事項

(1) 単回投与毒性試験

- 1) すべての用量段階において死亡が見られない場合、投与量設定根拠の妥当性が説明されているか。
- 2) 臨床での投与経路を用いて試験が実施されているか。臨床と異なる場合には、その妥当性が説明されているか。
- 3) 概略の致死量(およそその最小致死量)が求められているか。

- 4) 試験結果から性差が認められているか。
- 5) 概略の致死量が臨床用量に近い場合、ヒトへの安全性について考察されているか。
- 6) 毒性所見と被験薬との関連性について考察されているか。
- 7) 認められた一般状態所見(毒性徴候)を臨床試験でみられる副作用などと比較し、関連性のある所見が認められた場合は、適切に考察されているか。

(2) 反復投与毒性試験

- 1) 投与量の設定根拠は説明されているか。
- 2) 臨床での投与経路を用いて試験が実施されているか。臨床と異なる場合には、その妥当性が説明されているか。
- 3) トキシコキネティクス(TK)は実施されているか。
- 4) 投与方法が間歇投与である場合、その妥当性について説明されているか。
- 5) 高用量群は毒性が認められる用量となっているか。
- 6) 試験結果から性差が認められているか。
- 7) 認められた毒性所見について、発生機序が考察されているか。
- 8) 認められた一般状態所見(毒性徴候)を臨床試験でみられる副作用などと比較し、関連性のある所見が認められた場合は、適切に考察されているか。
- 9) 回復性試験が実施されているか。
- 10) 結果について適切な統計処理が施されているか。
- 11) 無毒性量推定の根拠に妥当性があるか。
- 12) 無毒性量と臨床用量との関係が考察されているか。
- 13) 小児が適用対象になる場合、幼若動物等を用いた試験を実施する等、幼児期に対する毒性が検討されているか。

(3) 生殖発生毒性試験

- 1) 投与量の設定根拠は説明されているか。
- 2) 臨床での投与経路を用いて試験が実施されているか。臨床と異なる場合には、その妥当性が説明されているか。
- 3) 生殖への影響を適切に評価することが可能な試験系であるか。
- 4) 高用量群は毒性が認められる用量となっているか。
- 5) 認められた毒性所見について、発生機序が考察されているか。
- 6) 無毒性量推定の根拠に妥当性があるか。
- 7) 無毒性量と臨床用量との関係が考察されているか。
- 8) 結果について適切な統計処理が施されているか。

(4) 遺伝毒性試験

(4) - (1) 細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

- 1) 適切な菌株及び細胞を用いて試験が実施されているか。
- 2) 適切な試験方法で実施されているか。
- 3) 十分な用量段階を用いて試験が実施されているか。
- 4) 陰性対照及び陽性対照は適切な値を示しているか。
- 5) 十分なプレート数を用いているか。
- 6) 観察は正確に行われているか。
- 7) 再現性は確認されているか（細菌を用いる復帰突然変異試験）。
- 8) 適切な判定がなされているか。

(4) - (2) げっ歯類を用いる小核試験

- 1) 十分な用量段階を用いて試験が実施されているか。
- 2) 適切な判定がなされているか。

(4) - (3) 遺伝毒性試験の標準的組み合わせ

- 1) 標準的な組み合わせの試験が実施されているか。
- 2) 得られた所見について、考察されているか。
- 3) 一部の試験で陽性の結果が得られた場合、生体内で遺伝毒性を示す可能性について適切に考察されているか。

(5) がん原性試験

- 1) がん原性試験が実施されているか。実施されていない場合、妥当性のある理由が説明されているか。
- 2) 臨床での投与経路を用いて試験が実施されているか。臨床と異なる場合には、その妥当性が説明されているか。
- 3) 用量設定試験は実施されているか。
- 4) 投与方法が間歇投与である場合、その妥当性について説明されているか。
- 5) 高用量群は用量選択の理由に合致しているか。
- 6) 試験終了時における、腫瘍以外の原因による死亡率が適切なレベルであるか。
- 7) 認められた腫瘍所見について、発癌メカニズムを含め考察されているか。
- 8) 非腫瘍性病変からも安全性が考察されているか。
- 9) 結果について適切な統計処理が施されているか。

(6) 局所刺激性試験

- 1) 得られた毒性所見について、考察されているか。

- ・ 作用機序が考察されているか。
- ・ ヒトへの安全性について考察されているか。

(7) その他の毒性試験

(7) - (1) 依存性試験

- 1) 得られた毒性所見について、考察されているか。
- ・ 作用機序が考察されているか。
 - ・ ヒトへの安全性について考察されているか。

(7) - (2) 抗原性試験

- 1) 得られた毒性所見について、考察されているか。
- ・ 作用機序が考察されているか。
 - ・ ヒトへの安全性について考察されているか。

(7) - (3) 皮膚感作性試験

- 1) 得られた毒性所見について、考察されているか。
- ・ 作用機序が考察されているか。
 - ・ ヒトへの安全性について考察されているか。

(7) - (4) 皮膚光感作性試験

- 1) 得られた毒性所見について、考察されているか。
- ・ 作用機序が考察されているか。
 - ・ ヒトへの安全性について考察されているか。

3. バイオテクノロジー応用医薬品／生物由来医薬品

(1) 全体に係る事項

- 1) 試験動物として感受性のある動物が用いられているか。また、動物種/モデルを適切に選択して実施されているか。
- 2) 投与により産生された抗体を測定しているか。
- 3) 長期毒性試験(がん原性試験を含む)等が実施されているか。
- 4) 通常の毒性試験が実施できず、特異的な方法を用いて試験を実施した場合は、その選択理由と、その方法による評価の妥当性について記載されているか。

(2) 個別事項

- 1) 単回投与毒性試験は実施されているか。
- 2) 反復投与毒性試験は実施されているか。また、回復期間を設けているか。

- 3) 免疫毒性学的試験が実施されているか。
- 4) 生殖発生毒性試験は実施されているか。
- 5) 遺伝毒性試験は実施されているか。
- 6) がん原性試験は実施されているか。
- 7) 局所刺激性試験については実施されているか。

Ⅲ. 薬理作用に関する資料

1. 全体に係る事項

- 1) 現在の科学的水準に基づいて資料が作成されているか。
- 2) 各試験結果を総合的に見た場合に、矛盾が生じないか。矛盾がある場合には妥当な説明がなされているか。
- 3) 試験結果の再現性について確認されているか。
- 4) 各薬理試験の結果において、作用点に関する説明又は考察がなされているか。
- 5) 吸収、分布、代謝、排泄 (ADME) と薬理の試験結果を相互に比較可能にする試験内容 (共通の動物種、実験条件等) であるか。
- 6) 投与により体内で生成する個々の代謝物 (特に活性代謝物。薬剤がラセミ体の場合は各光学異性体) 等についての薬理作用に関しても検討されているか。
- 7) 臨床で併用される可能性のある薬物との薬力学的薬物相互作用が検討されているか。
- 8) 試験結果の解析は統計手法を含め適切になされているか。

2. 個別事項

(1) 作用機序

- 1) 作用機序について適切にまとめられているか。
- 2) 薬理作用のプロフィール、効力等について、国内又は海外で既承認の同薬効類薬との比較検討、考察がなされているか。
- 3) 申請資料全体及び提出された添付文書 (案) を通して、作用機序等に関する記載は、薬理試験の結果を適切に反映したものであるか。

(2) 効力を裏付ける試験

- 1) 適切な実験系が選択されているか。
- 2) 用量相関性があるか。
- 3) 作用が選択的であるか。
- 4) 適切な対照薬が選択されているか。
- 5) 提出された一連の試験成績は臨床における有効性の裏付けとなっているか。

(3) 一般薬理試験

- 1) 適切な実験系が選択されているか。
- 2) 用いた用量幅又は濃度幅は十分であるか。
- 3) ヒトにおける臨床用量に外挿した考察がなされているか。
- 4) 作用機序等から予測される副作用についても考察されているか。
- 5) 薬理作用から類推される副作用が、臨床の有害事象として認められていないか。

IV. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 全体に係る事項

- 1) 被験薬の性質に応じた適切な薬物動態試験の項目及び方法が選択されているか。
- 2) 現在の科学的水準に基づいて資料が整備されているか。
- 3) 非臨床薬物動態データは毒性及び薬理試験、臨床薬物動態データは臨床試験と関連づけた横断的な考察が可能であるか。
- 4) 種差（動物間、動物とヒトの間）の考察が適切になされているか。
- 5) 被験薬が光学活性を有する場合、薬効や副作用発現に重要と考えられる代謝物が生じる場合には、必要に応じて、それらの薬物動態についても検討されているか。
- 6) 薬物動態の面から、申請の用法・用量（投与回数、投与間隔等）の妥当性が説明されているか。必要に応じて、性別、食事の影響、高齢者、肝障害及び腎障害患者、薬物代謝酵素の遺伝的欠損者などへの影響が検討され、薬物動態の評価に基づいた適正な情報提供が行われているか。

2. 個別事項

(1) 定量分析法

- 1) 薬物動態試験に用いる定量分析法について、その分析法の妥当性を示すデータが示されているか。
- 2) 被験薬などの薬物濃度の測定が不可能な場合には、その理由が説明されているか。

(2) 被験薬及び被験物質

- 1) 被験薬及び被験物質（標識体を含む）は、試験目的からみて適切に選択されているか。

(3) 臨床薬物動態データ

- 1) 臨床薬物動態試験の試験デザインは、試験目的及び開発段階に応じて適切に設定されているか。

- 2) 薬物濃度の経時的推移はグラフなどを用いて適切に示されているか。
- 3) 薬物動態パラメータは、適切な解析法により算出されているか。
- 4) 薬物動態パラメータは、適切な統計解析法により評価され、結果は適切に要約されているか。
- 5) 薬物動態の線形性が検討されているか。
- 6) 反復投与による被験薬の蓄積性はあるか。ある場合には、その原因について検討されているか。
- 7) 最終製剤を用いて薬物動態試験が実施され、基本的な薬物動態パラメータ及び臨床投与経路が経口の場合には食事の影響が検討されているか。
- 8) 外国臨床試験データの受け入れに際しては、薬物動態における民族間の違いが考察されているか。

(4) 吸収

- 1) 動物において、吸収の程度と速度、初回通過効果の評価などがなされているか。
- 2) ヒトにおいて、臨床投与経路による吸収の評価、また、必要に応じて吸収に影響を与える要因(食事の影響を含む)が検討されているか。

(5) 分布

- 1) 動物及びヒトにおいて、分布容積、血漿蛋白結合性(結合蛋白の種類と非結合率)及び血球移行率などが明らかにされているか。
- 2) 動物を用いた単回投与及び反復投与試験が行われ、各種臓器及び組織への分布、経時的変化並びに蓄積性に関して検討されているか。
- 3) 胎盤・胎児、乳汁中への移行性は検討されているか。

(6) 代謝

- 1) 動物及びヒトにおいて、被験薬及びその主要な代謝物の同定と定量が行われているか。
- 2) 動物及びヒトにおいて、推定代謝経路及び代謝の程度と速度は明らかになっているか。また、代謝に関与する主たる酵素及び必要に応じてその分子種は明らかになっているか。
- 3) 代謝酵素に対する本薬の影響(阻害又は誘導)は検討されているか。
- 4) ヒトにおける代謝に関して遺伝多型の影響があるか。

(7) 排泄

- 1) 動物及びヒトにおいて、被験薬及び主要代謝物の排泄経路及び排泄の程度と速度は明らかになっているか。必要に応じて、排泄に影響を与える要因が検討されているか。
- 2) 胆汁中への排泄、腸肝循環はあるか。

(8) 薬物動態学的相互作用

- 1) 吸収過程における薬物相互作用が適切に検討されているか。
- 2) 組織移行及び体内分布における薬物相互作用が適切に検討されているか。
- 3) 薬物代謝における薬物相互作用が適切に検討されているか。
- 4) 排泄過程における薬物相互作用が適切に検討されているか。
- 5) ヒトを対象とした薬物相互作用試験を実施している場合、試験デザインの設定や相互作用の有無の判定などが適切になされているか。
- 6) 薬物動態学的相互作用に関して、添付文書などへの反映は適切になされているか。

(9) 生物学的同等性

- 1) 内服固形製剤などで剤型、処方を開発途中で変更している場合、又は、主な臨床試験に用いた製剤と含量違いの製剤を申請している場合には、生物学的同等性が確認されているか。

V. 臨床試験の試験成績に関する資料

1. 申請資料の確認

(1) 提出資料一覧表

- 1) 資料と参考資料が区別されているか。その区別は適切か。
- 2) 海外の臨床試験成績を評価資料としている場合、ICH-E5 に基づいた完全な臨床データパッケージになっているか。
- 3) 実施された国内治験が全て申請資料に記載されているか。
- 4) 海外臨床データについては実施された試験一覧が記載されているか。
- 5) 提出された資料以外に重要な試験が行われていないか。

2. 背景情報(資料概要イ項)

- 1) 対象疾患の自然歴は適切に記述されているか。
- 2) 対象疾患の治療法、薬物治療の現状(コンセンサス)は記述されているか。
- 3) 申請品目の特徴としてあげられた項目は適切か。それを支持するデータが記述されているか。
- 4) 最新の海外での開発・市販状況が記載されているか。
- 5) 申請品目の過去の申請、承認、取り下げ等の履歴が適切に記載されているか。
- 6) 類薬の情報(一覧表)は適切に記載されているか。
- 7) 医薬品機構で行われた治験相談の内容は適切に記載されているか。
- 8) 小児に対する適応が予想される場合、小児に対する開発計画が説明されているか。

3. 臨床:開発の全体計画の評価

- 1) 全体計画の中で個々の試験の位置づけが明らかにされており、次相への移行の根拠が明らかにされているか。
- 2) 治験実施計画書及び統計解析計画書の内容、データ・クリーニング、統計解析並びに結果の評価に関する統計的な事項は試験統計家（生物統計家）によって適切に検討され、その結果が次相以降の計画に反映されているか。

4. 臨床:個別の試験の評価

(1) 治験実施計画書(プロトコール)の内容と改訂履歴

(1) - (1) 試験の目的

- 1) 医学的に妥当であるか。
- 2) 治験実施計画書において、試験の目的は明確に記述されているか。
- 3) 検証的試験の場合、申請の効能・効果と試験の目的との間に整合性があるか。

(1) - (2) 対象患者(選択・除外基準)

- 1) 選択、除外基準は妥当であるか。
- 2) 治験実施計画書において、対象患者は明確に記述されているか。

(1) - (3) 試験デザイン

- 1) 明確に記述されているか。
- 2) 目的に応じ適切な試験デザイン(並行群間試験、クロスオーバー試験、要因試験、漸増法試験、固定用量用量反応試験等)が選択されているか。
- 3) 試験のデザインは開発計画全体の中での位置づけを適切に反映したものであるか。
- 4) 偏りを最小にするための適切な方法(ランダム化、盲検化)が採られているか。
- 5) 試験の実施に際して対象となる疾患において、当然懸念される安全性上の問題点又は治験薬若しくは対照薬に関して予想される安全性上の問題点を捉えることができるよう、予め安全性の評価を行うための統計的な検討も含めた十分な配慮がなされているか。

(1) - (4) コントロール群

- 1) 対照薬(プラセボ又は実薬)の選択は臨床的に適切であるか。
- 2) 比較試験の場合、目的に応じ臨床的に適切な対照群(プラセボ、無処置、実薬対照、被験薬の異なった用量等)が選択されているか。

(1) - (5) 有効性及び安全性の評価項目(測定項目、頻度)

- 1) プライマリーエンドポイント、セカンダリーエンドポイントに対応した、適切な評価項

目が設定されているか。

2) 評価項目の定義とその測定法が、盲検の開鍵前、統計データ解析前に確定されているか。

3) 当初計画および計画変更履歴において、事前に定義された項目と試験結果の評価後、事後に定義された項目とが区別されているか。

4) 評価項目の改訂があった場合、それは統計解析や結論にどのような影響を与えるものか考察されているか。

5) 安全性情報の評価について、評価項目の内容とそのタイミング(例えば、診察日、バイタルサイン測定、臨床検査実施時期など)は適切か。

6) バイタルサイン、臨床症状、臨床検査値に異常をみとめた場合の、経過観察(正常に回復するまでフォローする規定となっているか等)の規定は適切か。

(1) - (6) 治験薬の用法・用量

1) 用法・用量、治療期間は何を根拠にどのように決定されたか。

2) 治験実施計画書において、用量調節、中止等の基準は明確に記述されているか。

(1) - (7) 前治療、併用療法

1) 治験実施計画書において、許容される前治療、併用療法の内容は、有効性、安全性の評価に影響を及ぼす内容となっていないか。

(1) - (8) 統計解析

1) 治験実施計画書違反、途中中止・脱落症例の理由、経緯、解析時の取扱い(解析への採否)が詳しく示されているか。

2) 不完全例の解析時の取扱い方針が変更されている場合はその理由、経緯が明示されているか。

3) 被験者数の設定根拠が示されており、目的を達成するために適切であるか。

4) 薬効を検証するための主要評価変数(プライマリーエンドポイント)が明確に定義されているか。また、その評価時期が適切に設定されているか。

5) 主要評価変数の比較等に関する統計解析手法及び解析時期が予め規定されているか。

6) 解析計画は適切か。どの時点で作成されたか。改訂の理由、時期及び手続きは明らかにされているか。

7) 統計的解析結果が提示されているか。

8) 統計解析手法の詳細な説明はあるか。

9) 統計解析手法は妥当か。

10) 中間解析や複数の評価変数(エンドポイント)があるか。

11) 複数の評価変数(エンドポイント)が規定されている場合、中間解析が予定されている場合には、多重性の調整に関する適切な方法が予め規定されているか。

12) 独立データモニタリング委員会等が設置されている場合、その手続きが明確に記述されているか。

(1) - (9) 治験実施計画書の改訂

1) 試験途中で治験実施計画書を変更している場合、その内容と時期、妥当性が示されているか。

(2) 結果

(2) - (1) 試験デザイン

1) 比較試験における比較の方法は適切であったか。特に、並行群間比較試験以外の方法で実施された場合、適切な結果の解釈がなされていたか。

2) 比較の形式は目的に応じたデザインが選択されていたか。

3) 治験薬を評価するに足る投与期間が設けられていたか。

4) 前治療の影響を排除するだけの wash out 期間が設けられていたか。

5) 併用療法の位置づけが明確であり、被験薬の評価に影響を及ぼすことはなかったか。

6) 登録方法・割付方法は適切であったか。

(2) - (2) 患者背景

1) 適格性の判断: 選択・除外基準に従って適格者がエントリーされたか、又、被験者の適格性は担保されているか。

2) 被験者の登録(組入れ)の手順は、適格性を担保できる適切な手順であったか。

3) 比較試験の場合、群間で患者背景に偏りがみられないか。

(2) - (3) 治験実施計画書の遵守状況

1) 治療法の遵守 1: 患者は正しいときに正しい薬を投与されたか(服薬コンプライアンス)。

2) 治療法の遵守 2: プロトコルにより用量調節や用量維持、もしくは中止が規定されている場合、それに従っているか。

3) 有効性評価: 有効性の評価変数(エンドポイント)は、プロトコルに規定された通りの評価時点において適切に評価されているか。

4) 安全性評価: 安全性の評価変数(エンドポイント)は、プロトコルに規定された通りの評価時点において適切に評価されているか。

5) 被験者の割り付け及び盲検化は治験実施計画書に予め規定されていたとおりに実施されているか、又、方法は適切であるか。

6) データ・クリーニングが行われている場合、そのクライテリアは明確に記載されていたか。治療群間で均等になされているか。

(2) - (4) 被験者数の確保

1) 事前に設定したとおりの被験者数が確保されているか。

(2) - (5) 除外・脱落例

1) 除外された症例は、除外基準に合致しているか。

(2) - (6) 有効性

1) 有効性評価結果はプロトコールに規定されたとおりに記述されているか。

2) 「最大の解析対象集団を用いた解析」、「評価可能症例を用いた解析」、「治験実施計画書を完全に満たした被験者のみの解析」等の異なる解析対象集団間で結果の差が考察されているか。

3) 中止・脱落例が、治療効果不足、副作用等に関連していないか。

4) 有効性評価項目、対象患者は医学的に妥当であるか。

5) とくに主要評価変数については、学会や臨床評価ガイドライン等により策定された適切な評価基準を踏まえ、医学的に十分な検討のうえ設定されているか。そうでない場合には、その妥当性について適切かつ十分な説明がなされているか。

6) 評価の信頼性を担保するための対策が採られているか。

7) 有効性評価方法はプロトコールに規定された通りか。

8) 有効性の主要評価変数項目についての試験結果はどうであるか。

9) 有効性と用量、曝露期間、薬物動態、患者背景(年齢、性別、人種など)、重症度との関係は考察されているか。

10) 同等性(非劣性)の検証は適切に行われているか。

11) 主要評価変数項目で統計的に有意な結果が得られている場合、それは臨床的に見ても意義のある差と解釈できるか。

12) 被験薬の有効性を示す根拠として主要評価変数以外に検討されている評価変数があるか。

13) 副次評価変数に基づく解析結果は、主要評価変数の結果を支持する結果となっているか、又は別の視点から有効性を示す結果となっているか。

(2) - (7) 安全性

1) 死亡例：国内外での臨床試験、市販後情報、症例報告を含む全ての個々の患者データについて評価されているか。

2) 死亡以外の重篤な有害事象：治験実施計画書に規定されている有害事象の報告手順は遵守されているか。

3) 除外・脱落例における有害事象：因果関係の有無に関わらず、除外・脱落症例全例の一

覧表が作成されているか。

4) その他の有害事象：投与量を減量せざるを得なくなった有害事象や、治験薬投与継続のために、新たに前投薬、併用療法が必要となった有害事象等について評価されているか。

5) 臨床検査値異常：

- ・臨床検査値異常変動の解釈は、個別の検査値の動きだけでなく関連する臨床検査値の変動、自他覚症状の内容を包括して判断されているか。

- ・臨床検査のコンプライアンスを集計し、欠測が安全性の評価に影響をもたらさないかが考察されているか。

- ・検査値は中央測定で得られた値か、施設毎で独自に得られた値かが区別されているか。

- ・臨床検査値のベースラインからの変化量の平均値あるいは中央値が各項目について記載され、考察されているか。

- ・はずれ値を示す症例について考察されているか。

- ・臨床検査値異常に起因する除外・脱落例について考察されているか。

- ・臨床検査値異常を呈した患者の経過観察が適切になされているか。

- ・有害事象・副作用の評価と同様に、dose-dependency, time-dependency, drug-demographic interaction, drug-disease interaction, drug-drug interaction の観点から臨床検査値異常が解析されているか。

- ・治験中、異常所見がみられた症例について治験終了後の追跡調査がなされているか。

(2) - (8) 統計的側面

1) 統計解析は治験実施計画書又は解析計画書に規定されたとおりに実施されたか。

2) 統計解析は、キーコードの開示後に適切に実施されているか。

3) データ・クリーニングは適切に行われているか。その際、盲検性は担保されているか。

4) 解析への採用基準・除外基準は妥当か。

5) 不完全例についての解析上の取扱いは妥当か。

6) 主要評価変数の比較等に関する統計解析手法は適切であるか。

7) 統計解析の結果を示すところには、用いた統計解析手法、有意水準、具体的な p 値、片側・両側検定の区別が記載されているか。

8) 中間解析を行う場合、盲検性の確保はどのようになされているか。

9) 中間解析を行う場合、どのようなデータに基づき適切に解析が実施されたか。

10) 複数の評価変数が規定されている場合、中間解析が規定されている場合には、適切な多重性の調整がなされているか。

11) 治験の実施状況について、適切に記録され原資料にアクセスすることができるか。

12) モニタリングにより適切な質の監視が行われており問題点が発見された場合には適切な処置が講じられているか。

5. 臨床：有効性と安全性の横断的な評価

(1) 有効性の証拠

(1) - (1) 効能・効果の範囲

- 1) 効能・効果は臨床試験で検証されているか。
- 2) 選択・除外基準等が検討され、試験結果がより大きな集団での安全性や有効性にどの程度外挿可能か評価されているか。
- 3) 効能・効果の記載方法は医学的に妥当か。
- 4) 効能・効果は海外及び類薬の承認内容と比較して妥当であるか。

(1) - (2) 用法・用量

- 1) 用法・用量は非臨床試験及び臨床試験の結果、海外の用法・用量を踏まえて妥当なものとなっているか。
- 2) 特殊な対象(高齢者、肝障害、腎障害、合併症、重症度等)での用量変更の必要性について検討されているか。

(1) - (3) その他の横断的検討

- 1) 薬物動態/薬力学的解析、患者背景、疾患重症度等と有効性との関係について考察されているか。

(2) 申請資料全体を通じた横断的な安全性の評価

- 1) 申請時点の最新の安全性情報(治験副作用報告、文献報告、PSUR、海外情報を含む)に基づいて評価されているか。
- 2) 申請効能が致命的でない疾患を対象としており、かつ、長期間の投与が想定される場合には、添付資料中に十分な安全性データベースが示されているか。
- 3) 安全性の評価を有意差のみで論じていないか。
- 4) 有害事象(副作用)一覧表が作成され、解析されているか。
- 5) 臨床検査値異常変動一覧表が作成され、解析されているか。
- 6) 有害事象と患者背景の関係:安全性と用量、薬物動態、患者背景(年齢、性別、人種など)、重症度等の関係について考察されているか。
- 7) 有害事象の用量反応性について考察されているか。
- 8) 有害事象の発生時期について考察されているか。
- 9) 有害事象の持続時間について考察されているか。
- 10) 有害事象の発現等に関する探索的検討がなされているか。
- 11) 薬物相互作用による有害事象について考察されているか。
- 12) 臓器別の有害事象が検討されているか。
- 13) 退薬症候群や薬物依存を引き起こす可能性等について考察されているか。

14) ヒトでの生殖発生への影響について考察されているか。

15) 過量投与について考察されているか。

(3) 結果の総合的な評価

(3) - (1) リスク&ベネフィットの評価

1) 臨床試験成績を総合して本薬のリスクとベネフィットを勘案し、申請効能の妥当性が説明されているか。

(3) - (2) evidence の強さ

1) 提出された資料は、申請の根拠とできるものであるか。

(3) - (3) 一般化可能性

1) 被験者の登録基準 (適格基準、選択基準、除外基準) は適切であるか。将来当該被験薬が使用される目的集団に対して、外挿可能性の考察は行われているか。

(3) - (4) 特殊集団についての検討

1) 特殊集団における安全性、有効性の差の有無について、解析、検討がなされているか。また、その結果が使用上の注意等に反映されているか。

VI. 効能・効果、用法・用量、使用上の注意、添付文書

1. 効能・効果

1) 申請の効能・効果の記載は、臨床試験で対象とし有効性・安全性の確認された患者集団・疾患を的確に表しているか。

2) 医学薬学上公知なものとして、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく申請されたものの場合 (「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日研第 4 号・医薬審第 104 号) に基づく申請等の場合)、根拠は十分に示されているか。

2. 用法・用量

1) 臨床開発の各段階で、用量反応関係について十分な検討がなされているか。

2) 申請の用法・用量の記載は、臨床試験で有効性・安全性が確認された範囲の内容であるか。また、薬物動態の面から、申請の用法・用量 (投与回数、投与間隔等) の妥当性が示されているか。

3) 適宜増減の記載は必要か、必要であるとすればそれを支持するデータはあるか。

4) 投与期間の目安を設ける必要はあるか、その場合、用法・用量に記載すべきか、それと

も使用上の注意(「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項等)への記載で十分か。

5) ヒトにおける薬物動態の検討において、性別及び食事の影響が認められている場合、また、高齢者、肝及び腎機能障害患者、薬物代謝酵素等の遺伝的欠損者などの背景因子による影響が確認されている場合、薬物動態の定量的情報及び臨床試験における有効性・安全性情報に基づき、必要に応じて用法・用量の調整に関する具体的な情報提供がなされているか。

6) 海外で行われた臨床試験成績をもって申請が行われている場合は、特に用量の妥当性について、ブリッジング試験等で確認されているか。

7) 点滴用注射剤等の場合、輸液等との配合変化のデータに基づき、用法・用量中に溶解液の種類と量及び点滴速度等の情報が適切に記載されているか。

3. 使用上の注意

1) 既承認薬で「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等に記載されている事項のうち、申請薬剤についても注意喚起すべき事項が適切に記載されているか。

2) 「禁忌」、「原則禁忌」、「慎重投与」の項が、臨床試験成績及び市販後に使用が予想される患者層を考慮した場合に、適切に記載され、かつ、矛盾なく整理されているか。

3) 必要に応じて「効能又は効果に関連する使用上の注意」及び「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項が設定され、かつ、適切に記載されているか。

4) 薬物動態学的相互作用等に関する重要な情報が、「相互作用」の項あるいはその他の関連した項に適切に記載されているか。

5) 市販後に相当数の高齢者に使用されることが予想される薬剤の場合、薬物動態試験、一般臨床試験等で高齢者での使用経験が十分あり、得られたデータに基づき「高齢者への投与」の項に適切な記載がなされているか。

6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与について、非臨床試験、臨床試験、海外における使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な記載がなされているか。

7) 小児に特異的な有害事象や薬物代謝等の情報が臨床試験成績、文献等から得られている場合、「小児等への投与」の項に適切に記載されているか。

8) 非臨床試験で認められた重要な知見について、使用上の注意の適切な項で必要な注意喚起がなされているか。

4. 添付文書

1) 「薬物動態」の項に記載されたデータは、申請資料の内容を適切に反映したものであり、かつ、食事の影響、薬物動態学的相互作用、肝機能や腎機能との関係に関するデータなどが得られている場合には、その点を含め分かりやすく記載されているか。

2) 「臨床成績」の項の記載は、提出された臨床試験成績を適切に反映したものであり、有効性や安全性が誇張された表現となっていないか。

3) 「薬効薬理」の項は、臨床効果の裏付けとなる試験成績を中心に記載されており、かつ、申請資料の内容を適切に反映したものであるか。また、臨床での作用発現の可能性が低いと思われる試験成績をもって薬剤の特徴として主張していないか。