

- 江和彦：医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究(ICH)- ICH4 M2ブリュッセル会議を終えて、医療情報学、第18巻、第1号、71-77、1998。
2. 岡田美保子、開原成允、魚井徹、小出大介、大江和彦：ICH連携、第18回医療情報学連合大会論文集、42-43、1998。
3. 岡田美保子、小出大介、開原成允、大江和彦：ICH 医薬品規制情報電子的標準－実施に向けての調整と新たな取り組み、第19回医療情報学連合大会論文集、182-183、1999。

V. 分担研究報告 (CTD部門)

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

コモンテクニカルドキュメント（CTD）

分担研究者：首藤 紘一（国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センター、センター長）
研究協力者：高田 幸一（国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センター、主任審査官）
協力研究者：小野喜志雄（国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センター、審査管理官）
佐藤 岳幸（国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センター、主任審査官）

要旨

コモン・テクニカル・ドキュメント（Common Technical Document：CTD）は各極の規制当局が要求する新医薬品承認申請の様式、添付データ等をハーモナイズし、申請資料の共通化を目的としている。5回の専門家会議をとうして、記載項目の構成としての骨組みとなるTable of Contentsは品質・安全性・有効性においてStep 2に達した。さらに安全性については総括サマリー、サマリー及びサマリー表もStep 2に達している。今後は品質及び有効性がStep 2になる様、詳細な協議が進展するものとする。

キーワード：コモンテクニカルドキュメント（CTD）、申請資料の共通化、ICH-M、フィージビリティスタディ、品質・安全性・有効性
(Common Technical Document (CTD), Common Set of Regulatory Dossier, ICH-M4, Feasibility Study, Quality・Safety・Efficacy)

A. 研究目的

新ガイドラインのコモンテクニカルドキュメント（Common Technical Document、CTD）の作成の目的は、各極の規制当局が要求する新医薬品承認申請の様式、添付データ等をハーモナイズし、申請資料の共通化を目指すものである。

共通の申請資料様式が策定され、3極の規制当局に受理されれば、申請業務の迅速化がはかられ、大量の申請資料の重複を避けられる為、省資源になる。申請資料の共通化を目指した本トピックは、3年目を迎え大きな進展が期待できると考える。

本研究は、申請資料の国際的調和に関して検討し、その結果をICHの場における議論に反映させることを目的として行った。

B. 研究方法

1. 今までのEWGにおける討議経過

① 第1回ICH-EWG会議（1998年2月2日－5日、米国、バージニア州、タイソズコーナー）では日・米・欧三極の新薬の申請から承認までの相違を認識するため、各極の承認申請の流れについて説明し、三極の承認申請の相互理解を図った。

② 第2回ICH-EWG会議（1998年8月31日－9月3日、東京、港区台場、ホテルグランパシフィック）では品質においては本会議よりバイオのメンバーも参加し、品質のメンバーとしてはほぼ2倍の参加者を加えて開始された。この会議では範囲（Scope）、タスクフォース、CTD-Qとその他のICHトピックスとの関連性が討議された。安全性については三極が分担し、具体的なたたき台を提示し、配列、図表の重み付けを含め検討された。有効性についてはExecutive Summaryのあり方、薬物動態試験等に関する情報のまとめ方及び有効性に関する情報のまとめ方等が検討された。

③ 第3回ICH-EWG会議（1999年3月8日－11日、ベル

ギー、ブリュッセル、Europa Inter-Continental Brussels)では品質についてCTDの全体としての方向性が問題となり、その結果、フォーマットにおいては簡単な説明を加えることの合意が得られ、TOCのStep 1ドラフトの合意に達した。また、この会議でStageの概念が導入された。安全性についてはTOC、Executive Summary及びWitten Summaryの追加、修正がなされ、ほぼStep 2に達しているということで合意された。有効性についてはTOC及びそのSummaryの作り方について検討がなされた。

④ 第4回ICH-EWG会議（1999年10月4日－8日、米国、ワシントン、Renaissance Washington, D.C. Hotel）、に参加し、本会議において提起された問題を中心に、具体的な障害となる問題の解決に必要な調査／研究をおこなった。

⑤ 第5回ICH-EWG会議（2000年2月28日－3月2日、東京、港区台場、ホテルグランパシフィック）、に参加し、本会議において提起された問題を中心に、具体的な障害となる問題の解決に必要な調査／研究をおこなった。

2. ICH-M4の主要メンバー

表1に品質・安全性・有効性のメンバーを示した。これらのメンバーを中心にEWG会議や国内委員会において本研究を推進した。

表1 ICH-M4の主なメンバー

<品質>	
MHW	佐藤岳幸、奥田晴宏、山本順二 志田あゆみ、鹿野真弓、近澤和彦
JPMA	佐藤仁尤、出口収平、奥田秀毅 古賀淳一、横手公幸
<安全性>	
MHW	高田幸一、西村多美子 高仲 正、蛭田浩一
JPMA	河合睦文、松澤利明、青木豊彦
<有効性>	
MHW	小野喜志雄、成川 衛、
JPMA	木次純夫、安藤良光

C. 研究結果

1. 品質・安全性・有効性の固有の問題点の解析

① 品質

品質に関しては、ブリュッセルの会議で、Q6B医薬品の規格及び試験法に関するガイドライン、生物薬品（バイオテクノロジー応用製品・生物起源由来製品）がステップ4になった。

i) 臨時ロンドン会議での検討内容

CTD品質分野の進行が他の2分野に比べて遅れていることから、1999年7月に臨時EWGが開催された。CTD-Qに関しては、「ガイドライン」の位置付けとし、現行の各国における規制と矛盾する内容を含まないことが確認された。しかしながら、将来的にはCTD-Q合意事項に基づいて現行の規制を変更するものと想定するものとされた。

a) 経過及び合意事項

TOCのPart Numberについて合意され、Data Moduleについては、題目と簡単な説明文を付けること、ICHガイドラインを参照することとされ、該当するガイドラインがない事項に関しては、ガイダンスあるいは説明文を追加添付することとされた。

化成品とバイテク薬の2グループに分かれて、TOCの各Data Moduleの説明文について議論され、追加添付文書が必要と考えられる項目について検討された。

各極の医薬品承認申請のタイミングについての類似点、相違点が議論され、CTD-QのTOCは、最終的に販売許可を得るまでに必要な資料の一覧表であることが再度確認された。また、各極の申請資料提出のタイミングの違いについて確認し、flaggingすることが必要であるとされた。

b) ワシントン会議に向けての準備

委任された担当者は、会議中に合意を得られなかったTOCの説明文（案）を作成し、各極はそれについて検討し、コメントを送付することとなった。

ii) ワシントン会議での検討内容

化成品とバイテク薬の2グループに分かれて、TOCに関して検討が行われた。

a) 会議の経過および合意事項

TOCがstep 2として合意された。またTOCについ

てより詳細な情報が必要であると判断された9個の分野については追加説明文書を添付することとされた。

各極の医薬品承認申請のタイミングについての類似点、相違点が議論され、CTD-Qが取り扱うデータの範囲は化成品についてはパイロットスケールであるとされた。

製造方法および製剤設計について討論された。

CTDガイドラインの概念についてPeter Siebley氏(CTD-S)から説明があり、各Moduleの配列について提案がなされたが、品質分野側から配列の修正を求める意見が出された。

b) 東京会議に向けての準備

委任された担当者は9つの追加添付文書ドラフトを作成し、各極はそれについて検討、コメントを提出することとなった。

また、Step 2として合意されたTOCについては、追加説明文が必要と判断された9分野を除いて、意見聴取のため公表された。

iii) 東京会議での検討内容

本会議では1. 追加説明文書、2. Executive Summary Reportの2点が主に取り扱われた。追加説明文書を含めてTOCは次回ブリュッセルでのstep 2合意を目標とすることとされた。また、その議論の過程で、時間的制約から、用語集については既存のICHガイドラインの用語に準拠し、厳密な定義をすることは避けることとされた。

a) 追加説明文書に関して

東京会議ではワシントン会議でstep 2として合意されたTOCに添付される9個の追加説明文書について化成品とバイテク薬のグループに分かれて討論された。下記にその内容を記す。なお、化成品、バイテク薬に共通する追加説明文書については化成品グループで取り扱われた。

1) 化成品に関して

ICHガイドラインが存在しない分野の追加説明文書については、3極間の要求事項に違いがあるため、具体的記載はせずに、より高次のレベルでの記載にとどめることとし、基本的に合意された。その対象となったのは以下の追加説明文書である。①S2.2新規合成医

薬品に関する製造方法およびプロセスコントロール②P3.3製造方法およびプロセスコントロール③S6、P6容器施栓系。

またP2製剤開発の経緯に関しては製剤と添加物との適合性、添加物、処方設計の経緯、製造工程、容器施栓系、微生物学的特性、用法等について記載することとされた。P2開発の経緯を含め、より具体的なレベルで合意するには新たなICHガイドラインの作成が将来的に必要であり、合成法の記載等5個のガイドラインが提案された。

2) バイテク薬に関して

化成品と同様、具体的記載はせずに、より高次のレベルでの記載にとどめるべきとの意見と、高次レベルでの記載のみでは実際に申請者が申請資料を作成する場合に役に立たないという意見が出された。追加添付文書をどこまで具体的にすべきかの結論は出ていないが、以下の追加説明文書について、記載すべき内容について討議された。①S2.2 製剤方法及びプロセスコントロール②S2.3 原材料の管理③S2.5 プロセス・バリデーション又はプロセス評価④S2.6 製造工程の開発の経緯⑤A1バイテク薬の製造施設及び設備⑥A2 ウイルス学的安全性の評価

b) Executive Summary Reportに関して

EMAの担当官であるJean-Louis Robertが作成した、Executive Summary Reportの記載事項及び記載内容を示すDraft Proposalを基に規制当局担当官のみでまず議論が行われた。具体的には、Executive Summary Reportの位置付け、基本骨格等について議論が行われ、①本Summaryはstand-aloneとして存在すべきものであること、②本Summaryは品質分野の評価者のために作成されるものであるが、評価そのものはcore dossier中の添付資料で実施されること、③本Summaryは申請者の主張も盛り込まれること、④Written Summaryと適切なTableを添付することで本Summaryが構成されること、⑤本Summaryは15-20ページ程度を目途に作成されること、等のコンセンサスが得られた。本Summaryの記載内容については、Drug SubstanceとDrug Productsとに大きく分けた上で、それぞれ、製造、包装形態、コントロール手法等について記述することとなっている。続いて、

申請者側を含む全体会合が行われ、本Draft Proposalが議論されたが、特に大きな修正意見は出されず、次回、ブラッセルで開催されるEWGで最終的なstep 2として合意することを目標にすることとされた。

c) その他

本東京会議においては、品質分野のCTDの枠組みについて、全体的なコンセンサスが得られ、今後のstepの格上げに関する目標及び時間的な目途もたち、有意義な成果が得られたが、品質分野においては、特に安全性分野に比べて、個々のガイドラインの整備が遅れていることが指摘され、今後、CTDの枠組みの外で（全体的ICHの中で）以下のガイドラインの整備を検討するよう提案が出された。これらは、Steering Commiiceへの提言とされた。

- ①NCE Synthesis ②Container Closure System ③ Manufacture of Drug Product (a) NCE and (b) Biotech
- ④Changes and Variations, and Specifically Comparability Protocols for Biotech ⑤ Biotech Process Validation and Evaluation

iv) ブリュッセル会議に向けての準備

追加説明文書を各極に回覧し、ブリュッセル会議に向けてコメントを求める予定である。

② 安全性

安全性に関しては、東京会議において安全性薬理試験（S7）がStep 2になった。

i) ワシントンでの検討内容

a) 会議の経過報告

安全性に関しては、前回の会議において、①試験項目の記載順序、②薬理、薬物動態、毒性試験毎に共通したものとして実施試験一覧表および要約を作成、③毒性試験については記載事項の詳細度の重み付け、④薬理、薬物動態試験については柔軟性を持たせた形にすることが合意されていたので、日程のうち前半の2日間は休会となり、後半の2日間で細部の修正を行い、Table of Contentsを含めすべての部分において合意に達し、Step 2となった。

今回の出席者は日本5名、米国3名、欧州2名、その他1名の規制当局者及び各極製薬工業会の11名が安全性（毒性、薬理・薬効薬理、薬物動態）グルー

プとして出席し、これらの素案に対する各国の要望について討議し、修正を行った。

b) 討議内容並びに合意事項

1) 文書表記の検討

文書表記は全体的なこと並びに薬理・薬物動態・毒性の個別分野に分けられている。

全体的なことに関しては、各分野の順序（薬理、薬物動態、安全性の順に記載すること）、一般的な要望として動物種、投与経路、用量群などについて記載すべきとしている。表及び図の使用については表及び図を例示して説明している。なお、非臨床分野の長さは100～150ページを越えないこと。

個別なことに関しては、薬理として薬力学、安全性薬理、薬力学的相互作用など、薬物動態として分析方法、動態、組織分布、代謝、薬物動態相互作用など、毒性として単回毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、発がん性、生殖毒性などについて記載すること。

2) 表及び図の検討

表については、前回の会議においてたたき台で合意がなされたレベルAからレベルDまでを具体的に作表すると共に表の形式及び数値を入れた実例を提示しながら検討した。表は約37形式について作成し、表形式の全体像、さらに測定項目、注釈などをそれぞれ個別に検討・修正が成された。

- ①Level A：実施試験一覧表（試験項目一覧）、② Level B：毒性試験結果を簡潔に表記（急性毒性試験、予備試験など）、③Level C：毒性試験結果を詳細に表記（長期毒性試験、生殖毒性試験、遺伝毒性試験など）、④Level D：薬理、薬物動態試験に適応（試験の性格上表記に柔軟性を持たせている）

ii) 東京会議に向けての準備

ワシントン会議で安全性に関してはすべてStep 2になったため、Table of Contentsに関しては翻訳作業を行い平成11年12月1日に「コモン・テクニカル・ドキュメントにおける試験報告書の配列に関するガイドライン（案）」として意見聴取を行った。さらにExecutive Summary, Written SummaryおよびTabulated Summaryに

関しては平成11年12月24日に「コモン・テクニカル・ドキュメントにおける非臨床試験成績のサマリーに関するガイドライン（案）」として意見聴取を行った。

iii) 東京会議での検討内容

安全性グループに関しては、EUの意見聴取が5月まで、米国においても東京会議までに意見聴取が間に合わないことから、正式な会議にならなかった。

このため意見聴取が終了後、速やかにコメントを集め、次回のブリュッセルに対応することとなった。

③ 有効性

有効性に関しては、臨床試験に関する部分を調和させることが必要とされている。この分野のガイドラインは、長期投与（E1）、安全性（E2A, E2B, E2C）、総括報告書（E3）、用量-反応関係（E4）、人種差（E5）、GCP（E6）、高齢者（E7）、一般指針（E8）及び統計的原則（E9）がステップ5となっている。

i) ワシントン会議での検討内容

1999年10月にワシントンにて開催されたEWGでは、① 添付資料（総括報告書）の配列順に関するガイドランスの完成、② Written Summary作成のガイドランスの継続的な検討、③ Executive Summaryの位置づけの合意及びガイドランスの作成作業の開始の3つを目標に作業を行った。

結果として、①添付資料（総括報告書）の配列順に関するガイドランスについてStep 2の合意に至った。これについては、Q及びSの文書と合わせて1999年12月に意見聴取のために公表している。

② Written Summary作成のガイドランスについては、前回までの検討結果を踏まえた新たなバージョンについて継続的に検討がなされ、一応の形が整う段階にまで来た。今後、外国臨床データ利用時のブリッジングに関するデータの提示法なども含めて、詰めの検討が行われる。なお、米国で作成・提出されているISSについては、CTDの対象とはしないこととなった。

③ Executive Summaryの位置づけについては、開発の経緯、重要なデータの要約、外国での開発状況、リスク/ベネフィットなどの情報をコンパクトにまとめるハイレベルのサマリーとすることで合意し、その作成のためのガイドランスの作成にとりかかった。

ii) 東京会議での検討内容

2000年2月に東京にて開催されたEWGにて(a) Written Summary作成のガイドランスの継続的な検討、(b) Executive Summaryのガイドランスの作成の継続的な検討を行った。

また、E3 Synopsisについては内容を更に検討することとなった。添付する図表については日本でのみ必要とし、他の地域では必要と考えられた場合のみ添付することとなった。

ガイドランスの具体的な内容について議論を行い、一応の形が整う段階まで来た。今後更に、「効能・効果」、「用法・用量」、「使用上の注意」等の設定根拠についても記載していくよう検討している。

iii) ブリュッセル会議に向けての準備

今回の議論を踏まえて改訂されたガイドランスドラフトに対して各極から意見を提出し、当該意見を取り入れて再改訂されたガイドランスについて、次回のブリュッセルでのEWGで検討を行うこととなった。

D. 考 察

第5回専門家会議を通して、品質・安全性・有効性いずれにおいてもTable of Contentsがステップ2に達した。さらに安全性については全ての部分でステップ2に達している。これらのことから品質及び有効性についても東京大会でのステップアップが望まれていたが、ブリュッセル会議に持ち越された。

なお、日本における意見聴取の結果、品質について70、安全性について30、有効性について104個の意見並びに質問が寄せられている。これらの意見を参考にして共通化を図るべくさらなる進展が望まれる。

E. 結 論

本ガイドラインの策定においては、申請資料の全てをハーモナイズし、規制当局の個々の要請を全て満たすことは、最初から企画されておらず、共通部分についてできるだけ多くの内容につきハーモナイズしようという柔軟性のあるスタンスでの作業がはじまったものである。ワシントン会議で記載項目の構成としての骨組みとなるTOCが完成した。

東京会議において、記載要領、Executive Summary

等、その他の部分についても今後のstep upの目途がたち、次回のブリュッセルを経てサンジェーゴでは最終目標であるstep 4へ到達する可能性が考えられる。

F. 研究発表

1) 首藤紘一、高田幸一：Common Technical Document

(CTD)、医薬品等国際ハーモナイゼーション促進研究推進班平成11年度班会議総会、国立教育会館、2000年1月31日

2) K. Takada : 9th International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA), Berlin, Germany, April 25-29, 1999.