

環境変化に応じた効率的な薬事文書（CSR 及び CTD（臨床パート））の作成の手引き

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 データサイエンス部会
2024年度タスクフォース2-2

Ver. 1.00
2025年07月11日

・本報告書の概括

ICH E3 (CSR) と ICH M4E (CTD) のガイドラインが発出されてから 20 年以上が経過し、新たな ICH ガイドラインの発出やデジタル技術の進歩、臨床試験環境の変化があった。ICH E3 及び M4E は日米欧の審査を効率的に進めるために作成された「指針」であったため、各社である程度の変更が可能であった。そのため、発出された当時（2000 年前後）は、各項目に具体的に何を記載すべきか、どのような資料を提出すべきかといった議論が繰り返されてきた。その後、各規制当局を介して審査報告書や申請資料（欧州では CSR も含む）が次第に開示されるようになり、記載すべき内容も明らかとなってきた。また、各社における MW の役割が明確となり、一定の経験値も蓄積されたため、これらの議論はいったん収束していた。しかしながら、現状の ICH E3, M4E は新たに発出された ICH ガイドラインのうち必要な内容が反映されていないこと（estimand など）、デジタル技術の進歩により効率化（簡略化）も求められるようになってきており、幾つかの課題も挙がってきた。

そこで、本 TF2-2 では、ICH E3 と M4E をベースに CSR と CTD（臨床パート）の記載について計 100 件の課題を抽出し、改善策を検討した。多くは作成上の工夫で対応可能だが、ICH ガイドラインの改訂や国内規制の変更により、組織横断的な対応が望ましいものがあった。ICH E3 への提案としては、ICH M11 が新たなガイドラインとして施行に向け準備が進められていることを受けた試験成績の集約に焦点をあてた文書の位置づけ変更、国内通知への提案としては、CSR/CTD 付録と eTMF 提出資料の重複解消、将来的な提案内容としては、CSR の構造化である。これらの検討結果を踏まえ、ICH E3 の改訂及び国内規制への提言をまとめる計画である。また、将来のために検討を始める必要のある課題として CSR の構造化についても考察を加えた。

本報告書は、CSR と CTD 作成の効率化を目指すとともに、ICH ガイドライン改訂の提案や国内規制に関する議論の参考資料として活用することを目的とした。

・本報告書の構成

以下に本報告書の構成と記述内容を示す。

- ・「背景」：本提案に至るまでの外部環境の変化を記述した。
- ・「検討方法」：本報告書の目的を達成するための検討方法を示した。
- ・「結果概要」：次章の「課題と対応策詳細」の全体像を示した。
- ・「課題と対応策詳細」：以下の 4 つの観点から課題と対応策の詳細を説明した。
 - 1) 「総括報告書」：ICH E3 の章立てに従い、CSR の構成及び記載内容を見直した上で改善策を提案した。
 - 2) 「CTD（臨床パート）」：ICH M4E の章立てに従い、CTD（臨床パート）の構成及び記載内容を見直した上で改善策を提案した。
 - 3) 「効率化のためのアイデア」：CSR 及び CTD（臨床パート）に跨がる効率化のためのアイデアを整理した。

4) 「国内通知に関する運用方法提案」：CSR 及び CTD の関連国内通知及び事務連絡の調査を踏まえ、改善案を提案した。

- ・「今後に向けて」：本報告書作成時点で進行中の治験実施計画書の構造化構想を踏まえ、将来的な structured contents management システムの構築、及び CSR の構造化について議論した。
- ・「さいごに」：総括と今後の期待を記述した。

・背景

近年のデジタル技術の急激な進化と急速な普及、治験デザインや実施方法の多様化により、医薬品開発の環境は大きな変革期を迎えている。また、ICH でも医薬品開発に関連する様々なガイドラインが検討され、新たなガイドラインも断続的に発出されており、既存のガイドラインに基づく薬事文書もこれらへの対応が必要となっている。日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会は、これらの変化に対応し革新的な医薬品の開発を推進し、円滑な承認審査を実現することを目的とし、TF2-2 を立ち上げた。TF2-2 では CSR 及び CTD（臨床パート）の構成及びその内容を現在の視点で見直し、更に進化するデジタル技術も踏まえ、効率的な文書作成の観点からも検討・評価した。本報告書は、医薬品の臨床試験・承認申請に携わる CSR 及び CTD 執筆者を対象として、薬事文書の記載内容について構造だけでなく効率的な文書作成方法を検討・評価し、まとめたものである。

CSR 及び CTD は、医薬品の品質・有効性・安全性を示すための基本的な要素であり、その構造と内容の適切さは薬事審査の迅速化と信頼性向上に不可欠である。CSR の作成に関連するガイドラインである ICH E3 は 1996 年 5 月 1 日に発出され、CTD の作成に関連するガイドラインである ICH M4E は 2003 年 7 月 1 日に発出された。現行のガイドラインは、長年にわたって一定の枠組みの中で運用されてきたが、現代では電子データ収集等のデジタル技術の進化や解析手法の進化等の臨床試験環境の変化に伴い、より効率的な文書作成が可能となり、再評価及び見直しが必要と TF2-2 では考えた。さらに、現代の情報社会（Society 4.0）から、サイバー空間とフィジカル空間を高度に融合させたシステムにより、経済発展と社会的課題の解決を両立する人間中心の社会（Society 5.0）への移行が進んでいる。医薬品開発に関わる資料作成方法にも各種デジタルツールが導入され、Society 5.0 の流れに沿って従来の紙文書中心の審査からデータ中心の審査への移行が進んでいる。ICH M11 は、2022 年 9 月 27 日に Step 3 に到達し、ICH 及び各地域の当局のデータ交換のニーズに柔軟に対応できる技術的仕様書の作成も進められている。デジタル技術の進展により、データの収集、分析、管理が以前よりも迅速かつ正確に行われるようになり、生産性の向上が期待される。これらのことから、医薬品開発におけるデジタル技術の利用がますます重要となっていると考えられる。

また、臨床試験のプロセスやデザインの標準化と最適化が求められ、国や地域による特有の環境要因も考慮することが重要である。本報告書では国内外の規制ガイドラインとの適合性向上も重要な課題として取り上げ、国際共同治験の増加に伴い、各国の規制当局が求める基準との整合性を保ちつつ、薬事文書を効率的に作成するための具体的提案を策定した。

・ 検討方法

薬事文書ガイドライン（ICH E3 及び M4E）の課題やその対応策を提案するにあたり，外部環境を6つの視点（政治，経済，社会，技術，法律，環境）から分析する PESTLE を用いて外部環境を分析した。TF2-2 では，薬事文書作成の効率化に係る課題の抽出及び検討を以下の方法で実施し，本報告書にて提案する。

(1) 課題抽出及び検討

CSR 及び CTD（臨床パート）の作成は，科学を探究するプロセスの一部である。科学としての合理性を保った上で，承認申請業務の効率化を追求することを念頭に，近年の環境変化と乖離した ICH E3 及び M4E の課題を抽出した。抽出された課題 100 事例のうち，ICH E3 が 71 事例，M4E が 29 事例であり，それぞれの課題の対応策を検討した。また，ICH E3 Q&A 発出の 2012 年 10 月 18 日以降に Step 5 となった ICH ガイドライン（ICH E2C，E2F，E8 R1，E9 R1，E11 R1，E17，E18，E19）及び作成が進められている ICH E6 R3，M11 が，CSR 及び CTD（臨床パート）へ与える影響を調査した。調査対象文書から検討すべき記載を特定し，反映する対象文書（CSR 及び CTD [臨床パート]）及び反映内容を検討した。

さらに，ICH E3 及び M4E の発出以降，CSR 及び CTD（臨床パート）の作成に係る国内通知又は事務連絡が追加で発出され，このため ICH E3 及び M4E に記載された内容と実際の運用との間に差異が生じ，一部の CSR や CTD はガイドラインと完全には整合しない形式で作成されている可能性が考えられた。そこで，厚生労働省法令等データベースサービス (<https://www.mhlw.go.jp/hourei/>) の通知検索機能を用いて，「CTD」「コモン・テクニカル・ドキュメント」「ICH M4」「総括報告書」「ICH E3」を検索キーワードとして，CSR 及び CTD（臨床パート）の作成に係る国内省令・事務連絡を抽出し（付録 2 参照），ガイドラインの内容との差異が文書作成の効率化に与える影響について検討した。

(2) 対応策の検討

それぞれの課題に対する改善提案を検討した。それらを，1. 総括報告書，2. CTD（臨床パート），3. 共通した効率化のためのアイデア，4. 国内通知に関する運用改善提案に分類し報告する。

また，ICH M11 として治験実施計画書の構造化が進められているため，今後に向けた新たな取り組みとして，臨床試験結果の構造化を考察した。

・結果概要

本項に提案内容を一覧表にまとめる。

1. 総括報告書

項	提案内容
1.	個人情報の観点から、署名ページと同一の情報（治験総括〔調整〕医師又は治験依頼者の医学責任者、治験依頼者側の署名者の氏名・所属・連絡先等の個人情報）を削除
6.	個人情報の観点から、治験責任医師等の個人情報の記載を削除
8.	ICH E9 R1 で estimand の考え方が導入されたが、ICH E3 では estimand の考え方の言及がないことから、臨床試験で規定した estimand 及び規定した理由を記載
9.1	ICH E8 R1 で患者の意見が医薬品開発のすべての段階で有意義とされたが、ICH E3 では患者や患者団体に意見を求めることの言及がないことから、試験デザインへ参加者の意見を取り入れた際の参加者の関与や取り入れた助言等を記載
9.2	ICH E17 で国際共同治験の計画及びデザインの妥当性の記述が推奨されているが、ICH E3 では国際共同治験の計画及びデザインは考慮されていないことから、国際共同治験特有の治験デザインの設定根拠を記載
9.5.2	9.2 と同様の理由から、国際共同治験特有の主要評価項目の設定根拠を記載
	選択的な安全性データ収集の利用に関する ICH E19 が発出されたが、ICH E3 では安全性データ収集の選択的なアプローチの言及がないことから、安全性データ収集の選択的なアプローチを実施した際の妥当性を記載
9.6	ICH E8 R1 ではクオリティ・バイ・デザインの概念が導入され、ICH E6 R3（Step 4 では acceptable range を超えた important quality issue の記載が求められたが、ICH E3 では該当する内容の言及がないことから、品質マネジメントの取り組み、important quality issue 及び acceptable range の有無の 3 点を記載
9.7.1	8. と同様の理由から、主要・副次 estimand に対応する推定量と感度分析を明確に規定した場合は本項に記載
9.8	8. と同様の理由から、感度分析及び補足的解析の規定又は実施時期を記載
11.4.1	8. と同様の理由から、主要な estimand に対応する主とする推定量及び感度分析における推定量を記載
11.4.2.8	ICH E17 で地域間及び属性別集団間の一貫性を評価すべきとされたが、ICH E3 では地域別の言及がないことから、国際共同治験で実施した際の地域別の部分集団解析を記載
11.4.6	ICH E3 の記載から、項目が必須でないと読み取れるため、群の平均データが主たる解析結果である場合、項の削除
12.4.1	11.4.6 と同様の理由から、項の削除
12.4.2.2	12.4.2.1 及び 12.4.2.3 で網羅されているため、項の削除

2. CTD (臨床パート) *

項	提案内容
2.5.1	ICH E17 で国際共同治験の計画及びデザインの妥当性の記述が推奨されているが、ICH M4E では該当する内容の言及がないことから、国際共同治験で実施した際の計画の妥当性を記載
2.5.4	ICH E9 R1 で estimand の考え方が導入されたが、ICH M4E では該当する内容の言及がないことから、主たる estimand や中間事象の発現数・発現時期を記載
2.5.6.3	ICH E19 で選択的な安全性データ収集を正当化される因子が列記されているが、ICH M4E では安全性プロファイルの一貫性の言及がないため、包括的な安全性データ収集が行われた際は安全性プロファイルが一貫していることを記載
	ICH E19 で選択的な安全性データ収集についてのベネフィット・リスクが考慮されているが、ICH M4E では非重篤な有害事象の考察のしかた又は包括的な安全性データ収集の必要性の言及がないため、ベネフィットがリスクを上回ることを保証するための包括的な安全性データ収集を記載
2.7.3.1	ICH E17 で国際共同治験は異なる規制当局での同時製造販売承認の実施可能性を示唆しているが、ICH M4E では国際共同治験の言及がないため、国際共同治験で実施した場合、地域間差を考慮した対象集団、投与量、エンドポイント、対照薬、併用薬、解析計画の選択理由を記載
2.7.3.3	2.7.3.2 で全てのデータを記載した場合、2.7.3.3 では重要な結果を記載
2.7.3.3.2	ICH E9 R1 で感度分析の役割が明記されたが、ICH M4E では統合データ解析の言及がないため、estimand と整合した推定量や感度分析結果を記載
2.7.4	ICH E19 に承認前の選択的な安全性データ収集の可能性の記載があるが、ICH M4E では該当する内容の言及がないことから、第Ⅲ相試験で選択的な安全性データの収集をした際は、その旨を記載
	ICH E19 に安全性プロファイル評価の規制状況及び作用機序の因子の記載があるが、ICH M4E では 2.5 に開発計画及び作用機序の記載が求められるが、2.7.4 には該当する内容の言及がないことから、2.5 項に開発計画及び作用機序の記載がない場合は本項に記載
2.5 2.7.4	ICH E19 で計画中の臨床試験と過去の臨床試験の類似性について、投与量・投与頻度、曝露期間、製剤・投与経路、患者背景の観点から記載があるが、ICH M4E では該当する内容の言及がないことから、その旨を記載
2.7.4	ICH E19 で安全性データの収集項目を例示し包括的ではないことを記載しているが、ICH M4E では該当する内容の言及がないことから、一般的に収集されるデータ要素が包括的ではない旨を記載
2.7.4.2.1.3	CSR や ISS で死亡を含む重篤な有害事象のみ集計した場合、死亡を含む事象を言及

項	提案内容
	し、項タイトルを「重篤な有害事象」に変更
2.7.4.7	死亡・重篤な有害事象の詳細は CSR に記載されているため、個人情報の観点からモジュール 2（表 2.7.4.6 含む）には一覧表の掲載なし
5.4	CSR で引用した参考文献は要求に応じて提出するとし、添付する参考文献を限定

*ICH E17 の理念に基づく国際共同治験の関わる CTD 作成は、下記成果物を参照のこと。

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2022 年度タスクフォース 2-2 E17 サブチーム「ICH E17 の理念に基づく国際共同治験成績を用いた CTD の構成」（2023 年 7 月 25 日作成）

3. 薬事文書作成の効率化のためのアイデア

Tips		
文書	項	アイデア
CSR	1*1	削除
	9.3.1, 9.3.3, 9.4.1, 9.5.1	最新版の治験実施計画書を参照
	16.1 (ICH E3 Q&A)	付録は 16.1.1, 16.1.2, 16.1.9 の最新版のみ（その他は eTMF で提出）
CTD (臨床)	2.5, 2.7.3, 2.7.4	相互参照
	2.5.1	要約のみの記載
	2.5.6.1	2.5.1 を参照
	2.7.1.2, 2.7.2.2, 2.7.3.2	2.7.6 と重複しない内容を記載
	2.7.4.2.2	5 部の Narrative を参照
	2.7.6	5.3.3, 5.3.4, 及び 5.3.5 の各 CSR 概要を参照

*1：治験総括（調整）医師又は治験依頼者の医学責任者の氏名と所属，治験依頼者側の署名者の氏名

4. 国内通知に関する運用方法提案

提案		
文書	項	アイデア
CSR	16.1	一部の付録と eTMF 提出資料の重複提出は避ける
CTD (臨床)	5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録の CTD への添付を省略
CTD (臨床)	2.7.4	国際共同治験の計画，デザイン及び評価に関する考え方に留意する

・提案及びその背景

1. 総括報告書

1. 標題ページ

<提案>

本項には、治験総括（調整）医師又は治験依頼者の医学責任者、治験依頼者側の署名者の氏名・所属・連絡先等の個人情報を含めない運用とする。

<背景>

CSR は公開される場合があるため、個人情報保護の観点からの提案である。なお、これらの情報は、署名ページ（付録 16.1.5）に含まれる。

6. 治験責任医師等及び治験管理組織

<提案>

本項には、治験責任医師等の個人情報を記載しない運用とする。

<背景>

CSR は公開される場合があるため、個人情報保護の観点からの提案である。なお、これらの情報は付録 16.1.4 に含まれる。

8. 治験の目的

<提案>

Estimand を規定した場合、規定した estimand 及びその設定根拠を本項に追加する。

<背景>

臨床試験の計画、デザイン、実施、解析及び解釈に関する議論をより良くすることを目的として、令和 6 年（2024 年）6 月 20 日に ICH E9 R1 が発出された。本ガイドラインでは、臨床試験の計画、デザイン、実施、解析及び解釈を整合させる構造化されたフレームワークを明示し、試験の目的に基づく臨床的疑問を反映する治療効果の詳細な説明である estimand の考え方を導入するとともに、試験結果の安定性を検討するための感度分析の役割が明確に記載されている。

一方で、平成 8 年（1996 年）5 月 1 日に発出された ICH E3 では、estimand の考え方について言及されていない。主要な estimand と整合し、臨床試験の計画、デザイン、実施、解析及び解釈について、最新の ICH ガイドラインの情報に基づき本項に上記を提案する。

9. 治験の計画

9.1 治験の全般的デザイン及び計画－記述

<提案>

試験デザインに参加者の意見を取り入れ、取り入れた助言等が重要な場合は本項で説明する。

<背景>

臨床試験のデザインの多様性やデータソースの利用を考慮しつつ、臨床試験における質の設計を含む、臨床開発の設計、実施、データの収集、解析、解釈における一般的な考慮事項のガイダンスを提供することを目的として、令和4年（2022年）12月23日にICH E8 R1が発出された。本ガイドラインの「2.3 医薬品開発への患者からの情報の反映」では、患者や患者団体に意見を求めることは医薬品開発のすべての段階で有意義になり得ると記載されている。

一方で、平成8年（1996年）5月1日に発出されたICH E3では、患者や患者団体に意見を求めることについて言及されていないため、留意事項として上記を提案する。

9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察

<提案>

臨床試験が国際共同治験である場合、国際共同治験特有の治験デザイン（併用薬、対照薬）の設定根拠を本項に追加する。

<背景>

世界各地の承認申請で国際共同治験の受け入れ可能性を高めることを目的として、平成30年（2018年）6月12日にICH E17が発出された。本通知では、国際共同治験の計画及びデザイン的一般原則として、併用薬、対照薬、主要評価項目等に対する考え方が示されている。本ガイドラインでは、被験者の選択、評価項目の選択、試験全体の症例数、対照薬の選択及び併用薬の取り扱いの項でそれぞれの妥当性を確認し説明することが推奨されている。

一方で、平成8年（1996年）5月1日に発出されたICH E3では、本項で治験デザインの考察が求められているものの、国際共同治験の計画及びデザインは考慮されていない。国際共同治験では、単一国での治験と比較して各国の医療環境や規制を考慮した複雑な治験デザインとなりうるため、その妥当性を説明することは重要である。このことから、上記を提案する。

9.5 有効性及び安全性の項目

9.5.2 測定項目の適切性

<提案>

臨床試験が国際共同治験である場合、国際共同治験特有の主要評価項目の設定根拠があれば本項に追加する。

<背景>

「9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察」と同様。

<提案>

臨床試験で安全性データ収集の選択的なアプローチを実施した場合は、その妥当性を本項で追加する。

<背景>

試験参加者の安全性を確保しつつ、選択的な安全性データ収集の利用に関して、国際的に調和されたガイドラインを提供することを目的として、令和5年（2023年）5月9日にICH E19が発出された。安全性データ収集の選択的なアプローチとは、当該アプローチを正当化しうる因子を十分に検討した上で、臨床試験において特定の種類のデータ収集を減らすことである。安全性データの収集方法を最適化することにより、データ収集のアプローチを合理化し、より効率的に臨床試験を実施できる可能性がある。

一方で、平成8年（1996年）5月1日に発出されたICH E3では、安全性データ収集の選択的なアプローチについて言及されていない。安全性データ収集を選択的に行う場合、当該アプローチで被験者の安全性を適切に確保でき、治験薬の安全性を評価するための十分なデータを確保できると考える根拠を説明することは重要であることから、上記を提案する。

9.6 データの品質保証

<提案>

本項に以下を追加する：

- ・ 品質マネジメントの取り組み（例；計画書類でどのようにリスクコントロールしようと計画していたのか、及びその結果〔必要であれば、措置〕）
- ・ 事前に規定した **acceptable range** を超えた **important quality issue** 等
- ・ **Acceptable range** を事前に規定していない場合は「**acceptable range** を規定しなかった」旨

<背景>

令和4年（2022年）12月23日に発出されたICH E8 R1「臨床試験の一般指針」でクオリティ・バイ・デザインの概念が導入され、「報告書には、試験の質に関する重要な要因（CTQ 要因）が記載されているべき」と述べられている。また、ICH E6 R3「医薬品の臨床試験の実施に関する基準のガイドライン」（Step 4、令和7年（2025年）1月6日採択）に基づき「事前に規定した **acceptable range** を超えた **important quality issue**」を記載することとあるため、本項に記載する必要がある。

9.7 治験実施計画書で計画された統計手法及び症例数の決定

9.7.1 統計及び解析計画

<提案>

Estimand に対応する解析方法を本項で追加する。

主要な estimand と整合し、主要解析を導く主とする推定量を、仮定からのずれに対する安定性を調べるための適切な感度分析と共に事前に規定した場合、本項に追加する。

規制上の意思決定を支持する可能性がある副次的な試験目的（例えば、副次変数に関するもの）に対する estimand についても、それぞれ対応する主とする推定量と適切な感度分析と共に定義し、明確に規定した場合には、本項に追加する。

<背景>

「8. 治験の目的」と同様。

9.8 治験の実施又は計画された解析に関する変更

<提案>

主要な estimand と整合し、主要解析を導く主とする推定量と、仮定からのずれに対する安定性を調べるための適切な感度分析及び補足的解析について、治験実施計画書又は統計解析計画書に変更・追加があった場合には事前に規定されていたか、試験の盲検性が維持されている間に導入されたのか、又は事後的に実施されたのかを明記の上で変更・追加内容本項で記載する。

<背景>

「8. 治験の目的」と同様。

11. 有効性の評価

11.4 有効性に関する成績及び個別患者データ一覧表

11.4.1 有効性の解析

<提案>

規定した主要な estimand に対応する主とする推定量及び感度分析における推定量を本項で追加する。その際、これらの推定量が事前に規定されていたか、試験の盲検性が維持されている間に導入されたのか、又は事後的に実施されたのかを明記した上で体系的に追加する（11.4.2.1 項「共変量による調整」等の内容と統合してもよい）。

<背景>

「8. 治験の目的」と同様。

11.4.2 統計・解析上の論点

11.4.2.8 部分集団の検討

<提案>

臨床試験が国際共同治験の場合、地域別の部分集団解析を本項に追加する。

<背景>

9.2 項 背景で記載のとおり、世界各地域の承認申請で国際共同治験の受け入れ可能性を高めることを目的として、平成 30 年（2018 年）6 月 12 日に ICH E17 が発出された。本ガイドラインでは、地域間、属性別集団間の治療効果の一貫性を検討するための体系的な探索が計画されるべきであるとされている。

一方で、平成 8 年（1996 年）5 月 1 日に発出された ICH E3 では、本項で年齢別、性別等の部分集団について検討が求められているものの、地域別については言及されていないことから、上記を提案する。

11.4.6 患者ごとの表示

<p><提案></p> <p>群の平均データが主たる解析結果である場合，本項を削除する。</p>
<p><背景></p> <p>現行の記載では，「群の平均データが主たる解析結果である場合，このような「症例報告の抜き出し情報」にはあまり利点がないかもしれない」と記載されており，必須ではない項と読み取れることからの提案である。</p>

12. 安全性の評価

12.4 臨床検査値の評価

12.4.1 患者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表 (14.3.4)

<p><提案></p> <p>本項を削除する。</p>
<p><背景></p> <p>現行の記載では，「安全性に関連する全ての臨床検査の成績については，報告書に添付する必要はないが，以下の表に近い一覧表を必要に応じ利用可能としておくこと。」と記載されており，必須ではない項と読み取れることからの提案である。</p>

12.4.2 各臨床検査項目の評価

12.4.2.2 個々の患者の変化

<p><提案></p> <p>本項を削除する。</p>
<p><背景></p> <p>通常，12.4.2.1 治験期間を通しての臨床検査値や12.4.2.3 個々の臨床的に重要な異常で網羅されることからの提案である。</p>

2. CTD（臨床パート）

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

2.5.1 製品開発の根拠

<p><提案></p> <p>国際共同治験で実施した場合は、その計画の妥当性も説明する。</p>
<p><背景></p> <p>医薬品開発のグローバル化の進展と共に、国際共同治験で得られたデータが、医薬品の製造販売承認を得る主たる根拠として、各地域及び各国の規制当局に受け入れられることが重要となってきた。平成30年（2018年）6月12日に発出されたICH E17は、世界各地域での承認申請において国際共同治験の受け入れ可能性を高めるため、国際共同治験の計画及びデザイン的一般原則を示すガイドラインであり、戦略上の課題に加えて、検証的国際共同治験の計画及びデザイン上の課題を取り上げている。ICH E17では、被験者の選択、評価項目の選択、試験全体の症例数、対照薬の選択及び併用薬の取り扱いの項でそれぞれの妥当性を確認し説明することが推奨されている。</p> <p>一方で、平成29年（2017年）2月2日に発出された「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」の一部改正では、申請のタイミング、有効性及び安全性に関する妥当性の確認又は評価について説明することが推奨されているものの、国際共同治験で実施した場合の計画全般的な妥当性については触れられていないことから、本項に上記の追加を提案する。</p>

2.5.4 有効性の概括評価

<p><提案></p> <p>主たる estimand や中間事象の発現数・発現時期を明記する。</p>
<p><背景></p> <p>臨床試験の計画、デザイン、実施、解析及び解釈に関する議論をより良くすることを目的として、令和6年（2024年）6月20日にICH E9 R1が発出された。本ガイドラインでは、臨床試験の計画、デザイン、実施、解析及び解釈を整合させる構造化されたフレームワークを明示し、試験の目的に基づく臨床的疑問を反映する治療効果の詳細な説明である estimand の考え方を導入するとともに、試験結果の安定性を検討するための感度分析の役割が明確に記載されている。</p> <p>一方で、平成29年（2017年）2月2日に発出されたICH M4Eでは、estimand の考え方について言及されていない。主要な estimand と整合し、臨床試験の計画、デザイン、実施、解析及び解釈について、最新のICHガイドラインの情報に基づき本項に上記の追記を提案する。</p>

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.3 リスク

<提案1>

包括的な安全性データ収集が行われた臨床試験において安全性プロファイルが一貫していることを追記する。

<背景>

開発後期の承認前又は承認後に実施される特定の臨床試験において、安全性データの収集方法を最適化しデータ収集のアプローチを合理化することで、より効率的に臨床試験を実施できることを目的として、令和5年(2023年)5月9日にICH E19が発出された。「2.2項の医薬品の安全性プロファイルが選択的な安全性データ収集の正当化のために十分に特徴づけられているという結論に寄与する因子」で、医薬品の安全性プロファイルが十分に特徴づけられ、提案された臨床試験において選択的な安全性データ収集が正当化されるという結論に寄与する因子が15項目列記されている。その中で、「5. 包括的な安全性データ収集が行われた臨床試験において安全性プロファイルが一貫していること。」として安全性の一貫性について記載されている。

一方で、平成29年(2017年)2月2日に発出されたICH M4Eの「2.5.6.3項 リスク」には、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が明記されているものの、安全性プロファイルの一貫性について言及されていない。臨床試験にて得られた包括的なデータにおいて安全性プロファイルが一貫していることを示すことは重要であると考えられることから、本項に最新のICHガイドラインの情報に基づき上記の追記を提案する。

<提案2>

ベネフィットがリスクを上回ることを保証するために、包括的な安全性データ収集が必要となる旨を追加する。

<背景>

令和5年(2023年)5月9日に発出されたICH E19の「2.6項 選択的な安全性データ収集についてのベネフィット・リスクの考慮」には、以下の記載がある。

医薬品のベネフィット・リスクプロファイルに対する非重篤な有害事象の寄与は、適応症や患者の特性(例えば、年齢、心血管リスク因子等)により異なることを認識すべきである。患者集団の比較可能性や選択的な安全性データ収集の適用可能性を受け入れる際には、これらの要因が考慮されるべきである。具体的には、重症疾患(例:進行がん、心不全)の患者集団において、ある医薬品の安全性が十分に特徴づけられている場合であっても、比較的重症でない疾患(例:片頭痛、高血圧症)を有する患者集団では、当該患者集団においてベネフィットがリスクを上回ることを保証するために、包括的な安全性データ収集が必要となる場合がある。

安全性を評価する際に重篤な有害事象又は重症疾患患者にフォーカスする傾向にあるが、非重篤な有害事象又は患者に対する安全性についても十分評価されるべきであると考え。

一方で、平成29年(2017年)2月2日に発出されたICH M4Eの「2.5.6.3項 リスク」には、医薬

品のベネフィット・リスクプロファイルに対する非重篤な有害事象の考察のしかた又は包括的な安全性データ収集の必要性について言及されていない。

上記により、各主要なリスクについて、以下の4項目に続き「ベネフィットがリスクを上回ることを保証するために、包括的な安全性データ収集」について、本項に明記することを提案する。

- 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、発現割合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）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

<提案>

国際共同治験で実施した場合、地域間差を考慮した対象集団、投与量、エンドポイント、対照薬、併用薬、解析計画の選択理由について追記する。

<背景>

世界各地域での承認申請において国際共同治験の受け入れ可能性を高めるため、国際共同治験の計画及びデザインの一般原則を示すことを目的として、平成30年（2018年）6月12日にICH E17：ステップ5が発出された。本ガイドラインに準じて適切にデザインされ実施される国際共同治験は、より効率的な医薬品開発を促進し、異なる地域の複数の規制当局に対して、製造販売承認申請を同時に実施する可能性を高めると提言している。

一方で、平成29年（2017年）2月2日に発出されたICH M4Eにおいて、試験計画及びデザインに関する説明はされているものの、国際共同治験についての説明はされていない。地域ごとに試験実施上の違いが存在することを踏まえると、異なる地域の規制当局に対して試験計画を受け入れられるように妥当性を説明することは極めて重要であることから、ICH M4Eの冒頭の「2.7.3.1 背景及び概観」に、国際共同治験を実施した場合に地域間差を考慮した対象集団、投与量、エンドポイント、対照薬、併用薬、解析計画の選択理由について、本項に明記することを提案する。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

<提案>

プライマリーエンドポイント等の重要な結果に焦点を合わせて記載する。

<背景>

「2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析」では、「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も考察すること。」と記載されている。

一方で、「2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討」では、「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。」と記載されており、それぞれで求められている内容が異なっている。「2.7.3.2 個々の試験結果の要約」に全てのデータを記載することとすれば、2.7.3.3 項では全ての結果を記載する必要はないと考えられることから、2.7.3.3 項は、重要な結果に焦点を合わせて記載することを提案する。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

<提案>

臨床試験成績の記述に関して、各試験の主要な estimand に整合し、主要解析を導く主とする推定量と仮定からのずれに対する安定性を評価するための適切な解析結果を、試験ごとの estimand の違いに触れつつ考察する。

<背景>

臨床試験の計画、デザイン、実施、解析及び解釈に関する議論をより良くすることを目的として、令和 6 年（2024 年）6 月 20 日に ICH E9 R1 が発出された。本ガイドラインでは、臨床試験の計画、デザイン、実施、解析及び解釈を整合させる構造化されたフレームワークを明示し、試験の目的に基づく臨床的疑問を反映する治療効果の詳細な説明である estimand の考え方を導入するとともに、試験結果の安定性を検討するための感度分析の役割が明確に記載されている。

一方で、平成 29 年（2017 年）2 月 2 日に発出された ICH M4E では、estimand の考え方について言及されていないことから、最新のガイドラインの情報に基づき上記を提案する。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<提案 1>

第Ⅲ相試験で選択的な安全性データの収集をした場合は、その旨を追加する。

<背景>

令和 5 年（2023 年）5 月 9 日に発出された ICH E19 の「1.3 項 ガイドラインの適用範囲」に以下

の記載がある。

本ガイドラインは、主に承認後の状況において、主に介入試験の安全性データの収集に対して適用するものである。状況によっては、承認前の状況でも適用が考慮される場合もあるかもしれない。

承認前の状況

承認前の状況では、例えば、患者背景、病歴、併用療法等による部分集団間の差異の可能性を含む、有害事象の発現頻度、重症度、重篤度及び用量反応性を明らかにするために、包括的な安全性データ収集が一般的に期待される。まれに、完了した臨床試験から十分な安全性データが得られているときには、第III相試験において選択的な安全性データの収集が正当化できる場合もあるかもしれない。

一方で、ICH M4E には、承認前の状況について言及していないことから、「2.7.4 項 臨床的安全性の概要」の冒頭に記載することを提案する。

<提案 2>

本項の冒頭に開発計画、作用機序や薬理学的分類について記載する。

<背景>

令和 5 年（2023 年）5 月 9 日に発出されたガイドライン ICH E19 の「2.2 項 医薬品の安全性プロファイルが選択的な安全性データ収集の正当化のために十分に特徴づけられているという結論に寄与する因子」には、「規制の状況」について以下の記載がある。

規制の状況

1. 製品の規制の状況、すなわち、当該医薬品が規制当局から製造販売承認を受けているかどうか。

ICH M4E の「2.5 項 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）」に開発計画を記載することになっているが、「2.7.4 項 臨床的安全性の概要」に記載ガイドがされていないことから、2.5 項に記載がない場合は、本項に開発計画について記載することで、2.5 項又は 2.7.4 項のいずれかに開発計画について記載出来るようにしておくことを提案する。

同様に、ICH E19 の「2.2 項」には「メカニズムに関する因子」について以下の記載がある。

メカニズムに関する因子

2. 医薬品の作用機序の理解；オフターゲット作用の特徴づけ（ミネラルコルチコイドと女性化乳房、ミノキシジルと多毛症等、関心のあるターゲット以外のターゲットを介在する予期しなかった作用）
3. 同じ薬理学的分類の医薬品の安全性プロファイルに関する知見。例えば、そのクラスで唯一の医薬品よりも、確立された薬理学的分類の医薬品の一つである方が選択的な安全性データ収集の支持は、強くなるであろう。

ICH M4E の「2.5 項 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）」にメカニズムに関する因子の情報を記載することになっているが、「2.7.4 項 臨床的安全性の概要」に記載ガイドがされていないことから、本項にもメカニズムに関する因子について記載出来るようにしておくことを提案する。

<提案 3>

ICH M4E のガイドラインに計画中の臨床試験と過去の臨床試験の類似性について、ICH E19 の「2.2 項」の「計画中の臨床試験と過去の臨床試験の類似性」に以下の点について追記すること。

2.2 項-7：2.7.4 項に投与量についての記載はあるものの、注意喚起の記載はなく、計画中の臨床試験と過去の臨床試験の類似性にまで言及されていないため、補足説明を追記する。

2.2 項-8：2.5.6.3, 2.7.3.5, 2.7.4.1 項で補完されているものの、計画中の臨床試験と過去の臨床試験の類似性にまで言及されていないため、補足説明を追記する。

2.2 項-9：2.5.6, 2.7.4 項で補完されているものの、計画中の臨床試験と過去の臨床試験の類似性にまで言及されていないため、補足説明を追記する。

2.2 項-10：2.7.4.2.1 項で補完されているものの、計画中の臨床試験と過去の臨床試験の類似性にまで言及されていないため、補足説明を追記する。

<背景>

令和 5 年（2023 年）5 月 9 日に発出された ICH E19 の「計画中の臨床試験と過去の臨床試験の類似性」に以下の記載がある。一方で、ICH M4E では全般的に補完されているが、計画中の臨床試験と過去の臨床試験の類似性について、2.5 項や 2.7.4 項に記載することを提案する。

7. 提案された臨床試験において計画している投与量と投与頻度。一般的に、計画中の投与量と投与頻度は、その医薬品の安全性を特徴づけるために用いられた過去の臨床試験で検討されたものを超えるべきではない。
8. 曝露期間。過去の臨床試験における曝露期間は、提案された臨床試験における曝露期間を支持するのに十分な期間である必要がある。
9. 医薬品の製剤（例えば、剤形、原薬、添加物等）及び投与経路の比較可能性。提案された臨床試験の製剤と投与経路は、安全性を特徴づけるために過去の臨床試験で用いられたものと比較可能であるべきである。
10. 重要な患者背景、合併症、既往症、併用療法及びその他の要因（例えば、シトクロム P450（CYP）の表現型等）に関して、過去の臨床試験における集団が、計画中の臨床試験の集団と類似していること。安全性を特徴づけるために用いられた臨床試験に含まれる集団よりも、検討予定の集団が薬物の有害作用に対してより感受性が高い場合、例えば、より高齢又はより若年の試験参加者、腎臓若しくは肝臓の障害、又はより高い心血管リスクに関連する因子を有するような試験参加者等の場合、選択的な安全性データ収集は実施不可能であろう。

<提案4>

ICH M4E の「2.7.4 項 臨床的安全性の概要」に「包括的ではない」ことを追記する。

<背景>

令和5年(2023年)5月9日に発出された ICH E19 の「2.4 項 一般的に収集されるべきデータ」には以下の記載がある。

ICH E2A ガイドライン (治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて) 及び ICH E6 ガイドライン (「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて) に従い、有害事象とは、医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状、又は病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。

以下に示すリストは、一般的に収集されるべきデータ要素を含めているが、包括的であることを意図したものではない。

1. 重篤な有害事象 (ICH E2A, ICH E6 ガイドライン参照)
2. 重大な医学的事象 (ICH E2A ガイドライン参照)
3. 投与過誤/過量投与 (故意又は故意でないもの)
4. 試験薬剤の投与中止に至った有害事象
5. 妊娠及び授乳時における曝露とその結果
6. 安全性評価に極めて重要であるとして、試験実施計画書で特定されている特に注目すべき有害事象 (臨床検査値の異常含む) (ICH E6 ガイドライン, ICH E2F ガイドライン (治験安全性最新報告), CIOMS VI 参照)。

各地域又は各国の規制で許可/合意されており、試験実施計画書において十分にその正当性が裏付けられている場合、それらの地域では、上記リストの一部のデータの選択的な収集が考慮されうる。

ICH M4E の「2.7.4 項 臨床的安全性の概要」に以下の記載があるものの、ICH E19 の記載と整合させるために上記6項目について、「一般的に収集されるべきデータ要素を含めているが、包括的であることを意図したものではない」ことを記載することを提案する。

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, データベースからどの程度の安全性評価が可能なのかを決定すること。
- － 比較的好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。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

<提案>

CSR 及び ISS での集計が死亡を含む重篤な有害事象のみである場合、本項では死亡を含む重篤な有害事象について言及し、必要に応じて項タイトルを「2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象」に変更する。

<背景>

本来であれば、重篤な有害事象の集計で、2.7.4.2.1.3 項のタイトルに準じて、死亡を除く重篤な有害事象の集計を行うことが望ましいと考えられるが、CSR や ISS の重篤な有害事象の集計で、実施された集計が死亡を含めた重篤な有害事象のみである場合は、2.7.4.2.1.3 項には死亡を含む重篤な有害事象について言及すること、更に項タイトルも必要に応じて「2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象」に変更することを提案する。

2.7.4.7 付録

<提案>

「2.7.4.7 付録」に、表 2.7.4.6 死亡例一覧を掲載しない。

<背景>

「2.7.4.2.2 個別有害事象」の文章による説明には、「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。」と記載されている。死亡、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象については、通常、総括報告書に記載されているため、その記載箇所を明示すれば良いと考えられる。よって、個人情報保護の観点から、表 2.7.4.6 死亡例一覧を含め、モジュール 2 には死亡例、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧を掲載しないことを提案する。

5.4 参考文献

<提案>

「5.4 参考文献」で添付する範囲を臨床概括で引用した全ての参考文献のコピーのみ又は臨床概括で引用した全ての参考文献のコピー及び臨床概要で引用された重要な参考文献のコピーとする。

<背景>

申請時点で重要と思われる情報は、CTD に網羅されると考えられる。また、総括報告書は申請よりもかなり先立って作成されるものもあり、情報自体も古くなっていることも考えられる。よって、総括報告書で引用された参考文献については、要求があれば速やかに提出することとし、申請

時に提出する参考文献を「参考文献で添付する範囲を臨床概括で引用した全ての参考文献のコピーのみ又は臨床概括で引用した全ての参考文献のコピー及び臨床概要で引用された重要な参考文献のコピー」とすることを提案する。

3. 薬事文書作成の効率化のためのアイデア

ガイドラインなどの明確な規定からの提案ではなく、試行錯誤した経験の中から、CSR 及び CTD をより効率的に作成するためのアイデアを ICH E3 及び M4E の項順に表 3-1 及び表 3-2 に示した。これらのアイデアには、各資料の重複を避け、より読みやすい資料とするため相互参照を活用すること、又は個人情報の観点から一部の文章を削除することも一案であると考えた。各品目により状況が異なるため、一概にアイデアを採用することは難しいが、効率化のアイデアとなればより良い資料作成に貢献できると考えた。

表 3-1. CSR 作成のアイデア

ICH E3 の項番号又は項目	アイデア
1 (治験総括 (調整) 医師又は治験依頼者の医学責任者の氏名と所属, 治験依頼者側の署名者の氏名)	個人情報記載最小化の観点から, 削除する。
9.3.1, 9.3.3, 9.4.1, 9.5.1	治験実施計画書に該当項目がある場合は, 付録の治験実施計画書から参照する。
16.1 (ICH E3 Q&A)	効率化の観点から, 以下の最新版の資料のみを付録とし, 残りの資料は eTMF で提出する。 治験実施計画書 (16.1.1), 症例報告書の見本 (16.1.2), 統計手法に関する文書 (16.1.9)

表 3-2. CTD 作成のアイデア

ICH M4E の項番号又は項目	アイデア
2.5, 2.7.3, 2.7.4	効率化の観点から, 重複記載部分に相互参照を活用する。
2.5.1	効率化の観点から, 内容の要約のみ記載し, 相談内容の詳細は 1.13.2 を参照する。
2.5.6.1	効率化の観点から, 2.5.1 を参照する。
2.7.1.2, 2.7.2.2, 2.7.3.2	効率化の観点から, 2.7.6 からの相互参照を活用する, 又は 2.7.6 と重複しない内容 (治験実施中の計画変更点等) を記載し, 2.7.6 と共に簡略化する。
2.7.4.2.2	個人情報記載最小化の観点から, 5 部の Narrative (各 CSR の 14.3.3) を参照する。
2.7.6	5.3.3, 5.3.4, 及び 5.3.5 の各 CSR 概要への参照先を一覧表にして, 提示する。

4. 国内通知に関する運用方法提案

CSR 又は CTD を作成する際に文書作成効率化の観点で課題と感じている工程（又は CSR/CTD の項）を抽出し、その工程を実施する上で根拠となる通知を特定し、これらの文書作成に係る通知の記載内容が文書作成の効率化に与える影響を検討（考察、分析）した。

以下、業務への影響が最も大きいと考えた国内通知とこれらに関連した本 TF からの提案について、4.1～4.3 項に示した。

4.1. CTD 通知 第四 VII の 6

<提案>

CSR 付録の一部は eTMF 提出資料と重複しており、CSR 作成効率化のため重複提出は避けるべきである。

<背景及び提案の詳細>

CTD 通知の第四 VII の 6 には、以下のように記載されている。

“6. 臨床試験成績に関する資料として提出される総括報告書には、付録文書のうち治験実施計画書、症例記録用紙及び同意説明文書の見本を添付すること。なお、「承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について」（平成 27 年 4 月 27 日付け薬食審査発 0427 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）（以下「実務的通知」という。）に基づき承認申請に際し電子データを提出する場合は、無作為化の方法及びコード（患者の識別及び割り付けられた治験）、統計手法に関する文書、臨床検査に関して施設間の標準化及び品質保証を行ったのであればその方法と手順に関する文書、治験に基づく公表文献、総括報告書で引用された重要な公表文献を併せて提出することが望ましい。この他の付録文書については、通常、申請資料に組み込む必要はないが、審査当局から要請があった場合には、速やかに提出できるようにしておくこと。”

（下線部は「薬食審査発 0707 第 3 号」から「薬生薬審発 0705 第 4 号」で追記された箇所）

一方、ICH E3 Q&A（平成 24 年 10 月 18 日付け事務連絡）の No.3 回答には、以下のように記載されている。

“審査員が総括報告書を審査する際に必要な文書は、すべて総括報告書の付録に含めるべきであり、TMF は販売承認申請時に提出されないため、TMF に保管されているのみでは不十分である。治験実施計画書（付録 16.1.1）や統計手法に関する文書（付録 16.1.9）、治験責任医師及び治験実施医療機関の一覧（付録 16.1.4）、症例報告書の見本（付録 16.1.2）など、試験の重要な情報を記載した文書は、審査員が試験を評価する上で常に必要な情報であるため、たとえ TMF に保管されていたとしても総括報告書の付録に含めるべきである。また、国や地域によって、総括報告書に添付することが要求されている文書がある場合は、それに従うべきである。例えば、ICH-GCP に従い、監査証

明書（付録 16.1.8）が法令又は審査当局によって要求されている場合は、必ず提供すべきである。文書を添付すべきかどうか不明な場合は、当該規制当局に相談することを推奨する。治験責任医師の履歴書（付録 16.1.4）や倫理委員会の承認、同意説明文書（付録 16.1.3）、被験者ごとの治験薬のロット番号（付録 16.1.6）などの補助的な文書は、TMF あるいは治験薬データベースに保管されるため、一般的には総括報告書の付録に含める必要はない。付録に含めなかった文書はいずれも、後で審査当局から要求された場合に速やかに提出できるようにしておく必要がある。”

CSR 付録 16.1 への添付に関する CTD 通知と ICH E3 Q&A の考え方の相違を表 4-1 に示した。

表 4-1 CSR 付録 16.1 への添付に関する CTD 通知と ICH E3 Q&A の考え方

資料名 (ICH E3 に基づく)	CTD 通知 第四 VII の 6 (平成 29 年 7 月 5 日付け)	ICH E3 Q&A No.3 回答 (平成 24 年 10 月 18 日付け)	TF2-2 からの 提案
16.1.1 治験実施計画書とその改訂	◎	◎	◎ (最新版のみ添付)
16.1.2 症例記録用紙の見本 (内容の異なるページのみ)	◎	◎	◎ (最新版のみ添付)
16.1.3 治験審査委員会の一覧 (確認が行われた年月日、並びに委員の氏名及び職名), 患者への説明文書及び同意書の見本	△ ◎	△ △	△ △
16.1.4 治験責任医師及び他の重要な治験参加者の一覧表及び説明(簡潔な(1 ページ) 履歴書又は治験の実施に関連する訓練や経験についての履歴書と同等の要約を含む)	△ △	◎ △	△ △
16.1.5 治験総括(調整)医師又は治験依頼者の医学責任者の署名	△	△	△
16.1.6 複数のロットが用いられた場合には、治験に用いられたロットごとの薬剤を投与された患者一覧表	△	△	△
16.1.7 無作為化の方法及びコード (患者の識別及び割り付けられた治療)	○ ^a	△	△

資料名 (ICH E3 に基づく)	CTD 通知 第四 VII の 6 (平成 29 年 7 月 5 日付け)	ICH E3 Q&A No.3 回答 (平成 24 年 10 月 18 日付け)	TF2-2 からの 提案
16.1.8 監査手順に関する資料, 監査 証明書 (可能であれば)	△	◎ ^b	△
16.1.9 統計手法に関する文書	○ ^a	◎	◎ (最新版のみ添付)
16.1.10 臨床検査に関して施設間の標 準化及び品質保証を行ったのであれ ばその方法と手順に関する文書	○ ^a	△	△
16.1.11 治験に基づく公表文献	○ ^a	△	△
16.1.12 総括報告書で引用された重要 な公表文献	○ ^a	△	△

◎：必須，○：推奨，△：必要はないが，当局からの求めに応じて速やかに提出

a: 申請電子データとして提出する場合

b: 法令又は審査当局によって要求されている場合。本邦では，GCP ガイダンス第 25 条の 4 で要求されている。

上述のとおり，CTD 通知及び ICH E3 Q&A とともに，CSR 付録 16.1 を「添付が必要な文書」と「補助的な文書」に分類している。

CSR に添付が必要な文書は，CTD 通知では「臨床試験成績に関する資料として提出される総括報告書に必要な付録文書」，ICH E3 Q&A では「審査員が総括報告書を審査する際に必要な文書」とそれぞれ述べており，承認申請時の臨床試験成績評価の際に必要な文書は CSR 付録に添付すべきという考え方で共通している。さらに，ICH E3 Q&A では，審査員が総括報告書を審査する際に必要な文書は試験を評価する上で常に必要な情報であるため，承認申請時には提出されず TMF に保管されているのみでは不十分であると述べている。一方，補助的な文書は TMF に保管されるため，一般的には CSR の付録に含める必要はなく，当局の求めに応じて速やかに提示できるようにしておけば問題ない，と述べている。

「添付が必要な文書」と「補助的な文書」の基本的な考え方は CTD 通知と ICH E3 Q&A で類似しているものの，それぞれに分類されている文書には両通知間で若干の差異が認められている。両通知の制定又は改正時期の違いから，多少の差異が生じることはやむを得ないところであり，「添付が必要な文書」と「補助的な文書」を分類するための基準が不明瞭であることが，差異が生じる要因の一つと考えられた。

本 TF では，CSR 作成の効率化の観点から，CSR 付録と eTMF 提出資料との重複は避けるべきであり，CSR 付録で提出すべき資料を特定する必要があることが課題と考えている。表 4-1 には本 TF

が考える「CSR 付録で提出すべき資料」を示した。

4.2. CTD 通知 第四 VII の 7

< 提案 >

患者データ一覧表の CTD への添付は省略すべきである。

< 背景及び提案の詳細 >

CTD 通知の第四 VII の 7 には、以下のように記載されている。

“7. 以下の症例一覧表及び図を第 5 部 (3) の「⑦患者データ一覧表及び症例記録」に含めて提出すること。 なお、実務的通知に基づき、必要な電子データを全て承認申請時に提出する場合は、電子データを提出した臨床試験に関する症例一覧表のうち、以下①及び⑤に該当する症例一覧表は提出しなくても差し支えない。

①用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表

②実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表

③実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表

④実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表

⑤実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図

①～⑤に掲げる一覧表及び図は、原則として日本語で作成すること。ただし、総括報告書作成の際に用いられた既存の英語のデータベースによりこれらの症例一覧表及び図を作成する場合には、用語及び略号に関する日本語と英語のわかり易い対応表を添付の上、英語によりこれを提出して差し支えない。”

(下線部は「薬食審査 0707 発第 3 号」から「薬生薬審発 0705 第 4 号」で追記された箇所)

表 4-2 に示すとおり、CTD 通知の第四 VII の 7 の①～⑤に掲げる一覧表及び図はそれぞれ CSR 又は CTD の該当箇所に既に示されており、CTD 作成効率化の観点から、患者データ一覧表の CTD 5.3.7 への添付を省略することを提案する。

表 4-2 CTD 通知の第四 VII の 7 の①～⑤に示されている一覧表及び図と
CSR 又は CTD 該当箇所との関係

CTD 通知第四 VII の 7 の①～⑤に示されている 一覧表及び図 (CTD 5.3.7 患者データ一覧表)	対応する CSR 又は CTD の該当箇所
① 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	CSR 16.2.6 個々の有効性反応データ
② 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	CSR 16.2.7 患者ごとの有害事象一覧表 又は CTD 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した

	報告書 (ISS)
③ 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	CSR 14.3.2 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表 又は CTD 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 (ISS)
④ 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	CSR 14.3.4 患者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表 又は CTD 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 (ISS)
⑤ 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	CSR 12.4.2.2 個々の患者の変化 (推移図, 散布図, シフトテーブル等)

なお、2026年4月1日からのeCTD V4.0への完全移行に伴い、申請電子データをeCTDに含めて提出することになる。その結果、将来的にはCTD 5.3.7に添付していた患者データ一覧表及び症例記録は申請電子データ提出に代替されるようになるかもしれない。

4.3. CTD 統一フォーマット事務連絡

<提案>

CTD 統一フォーマット事務連絡の記述は、現在の国際共同治験の計画、デザイン及び評価に関する考え方に合致していない可能性があるため、十分に留意する必要がある。

<背景及び提案の詳細>

CTD 統一フォーマット事務連絡の「3. 臨床的安全性情報等の記載方法 (2)有害事象の記載方法 1) 一般的留意事項」のうち、国際共同治験の安全性評価に関して、以下のように記載されている。

“日本人を含む国際共同治験が評価資料として提出される場合には、それらの試験における日本人症例での有害事象とそれ以外の外国人症例における有害事象が比較できるように、表等を作成して提示すること。なお、日本人以外のアジア人が多く含まれている場合には、それらアジア人での有害事象とも比較が可能となるように留意すること。”

(下線は強調のため、TF2-2にて追記)

国際共同治験への日本の積極的な参加を推進する観点から、「国際共同試験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について(平成24年9月5日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)等、国際共同治験に関連する通知が発出され、日本の国際共同治験への参加の潮流は盛んとなっている。昨今、日本を含むアジア主要地域の国際共同

治験での参加率は増加傾向にあり、2023年での日本での国際共同治験の参加率は全試験の26.9%、2023年でのアジア主要地域（日本、韓国、中国、台湾、シンガポール、タイのいずれか）が含まれる国際共同治験の割合は全試験の49.2%となっている¹⁾。また、ICH E17の日本でのStep 5（「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）を受けて、国際共同治験に関する基本的な考え方の理解・周知が進んできていると考えられる。

「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和3年12月10日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）の「2. 国際共同治験に関する一般的な留意事項 6) 国際共同治験の結果を評価する際に留意すべき点は何か。」の回答として以下のように記載されている。

“日本人を対象に国内で実施される臨床試験の結果の評価と同様の手順で、患者背景の確認、有効性評価、安全性評価を行うことが原則である。評価の際には、全集団の評価に加えて日本人集団のみの評価を行った上で、全集団との間の一貫性について検討することが必要となるが、日本人集団が試験における部分集団であり必ずしも試験目的を達成するのに十分な症例数が組み入れられていない可能性、組み入れられた集団間に結果として差異が生じている可能性等に留意することが重要である。したがって、日本人集団の結果の評価に際しては、日本人症例数を踏まえ、点推定値のみならずその精度（標準偏差等）にも着目する必要がある。また、日本人集団における主要評価項目の評価だけではなく、副次評価項目についても、主要評価項目の結果や全集団の結果と同様の結果が示されているか確認すべきである。また、安全性についても同様に、全集団と日本人集団との間で著しく異なった傾向が認められていないか確認すべきである。全集団と日本人集団との間で結果に差異が認められた場合には、要因毎の部分集団解析結果等も参考に差異が生じた原因について十分に考察し、当該国際共同治験の結果を日本人の有効性及び安全性の根拠とすることが可能であるのか慎重に評価する必要がある。なお、これらの評価結果及び考察については、申請時にCTDに適切に記載すべきである。”

（下線は強調のため、TF2-2にて追記）

CTD統一フォーマット事務連絡では、「日本人集団」と「それ以外の外国人集団」の類似性を検討し、ICH E5に基づくブリッジングによる外挿可能性の評価を想定した記述となっているのに対し、国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）では、「全集団」の部分集団としての「日本人集団」として捉え、その類似性又は特異性を議論するという、ICH E17に基づく記述に変わっていることに着目すべきである。逆にいえば、CTD統一フォーマット事務連絡の記述は、現在の国際共同治験の計画、デザイン及び評価に関する考え方に合致していない可能性があるため、十分に留意する必要がある。

- 1) 東 宏ら. 近年における国際共同治験の動向調査—2023年までの動向とアジア地域について—
政策研ニュース. 医薬産業政策研究所. 2024 Nov; 73: 12-21.

<https://www.jpma.or.jp/opir/news/index.html>

・今後に向けて

ICHにて、臨床試験実施計画書の構造化に関するガイドラインであるICH M11の準備が進められている。このガイドラインは、目次、共通見出し及び内容を含む臨床試験実施計画書のフォーマットと構造を提示するものである。臨床試験実施計画書間で一貫性をもって、かつ同じ配置で情報を伝えることにより、治験依頼者、治験責任医師等の実施医療機関スタッフ、試験参加者、倫理委員会、規制当局等の関係者で試験実施計画書の効果的な理解促進を図ることに加え、臨床試験実施計画書のフォーマットと構造を統一することにより、内容の相互運用可能な電子的交換を可能にし、製薬企業内での他文書への臨床試験実施計画書コンテンツのリユース、規制当局への届け、臨床試験研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT）等への情報公開に至るまでのプロセスが大幅に効率化されることが期待されている。特にデータの整合性（data integrity）と透明性が向上し、臨床試験の質の向上につながると考えられ、さらに国際的な臨床試験データの相互運用性も促進されることで、グローバルな臨床開発の効率化にも貢献することが期待される。

将来的には、臨床試験実施計画書とjRCTや臨床試験で作成することとなる後続の文書やシステム間でのコンテンツのリユースや活用が進展することにより、各製薬企業内のみならず、企業間、さらには企業と行政機関の間及び企業と試験実施医療機関の間でもstructured contents managementシステムが構築されることが期待される。

このような背景のもと、本報告書では臨床試験実施計画書の構造化に続いて、臨床試験結果の構造化を提案する。臨床試験結果の構造化にあたっては、ICH E3が該当する。しかし、ICH E3 Q&AのNo.1の回答では、「あくまで指針を示すものであり、テンプレートではなく、適宜変更して構わないもの」となっていることから、ICH E3はICH M11が意図するフォーマットと構造の統一を示すものと同等なものではない。本報告書で提案する総括報告書で一貫性をもって、かつ同じ配置で情報を伝えること（以下、構造化）のメリット・活用方法・課題を以下に示す。

総括報告書の構造化の要否検討にあたっては、その活用先を十分に検討することが重要である。そこで、活用先の候補として臨床試験結果を掲載する以下の文書が考えられる。

製薬企業内での活用：

- ・CTD（臨床パート）
- ・治験薬概要書
- ・次相の臨床試験実施計画書
- ・一般向け臨床試験結果の簡潔な要約（PLS）
- ・添付文書
- ・公表論文
- ・再審査申請資料概要
- ・インタビューフォーム
- ・RMP
- ・jRCT等の臨床試験登録システムへの試験成績の登録

規制当局での活用：

- ・ 審査報告書

これらの文書等への活用を想定し、必要十分な粒度で結果を構造化する必要がある。すべての文書には数値結果レベルで構造化をすることで活用可能となる。具体的には、背景、治験薬曝露、有効性、安全性等のデータは、投与群ごと、項目ごと、更に集計の場合は統計量ごとにデータを保持する（下表参照）。また、解釈・結論等数値ではない箇所については文章単位でデータを保持することで、様々な文書への活用が可能となると考えられる（例：新たな安全性シグナルは検出されなかった）。

上述の粒度で構造化する場合、数値結果レベルの箇所は総括報告書の構造化であると同時に ADaM (Analysis Data Model) に似た構造となるため、総括報告書用として構造化するというアプローチよりも ADaM を改良したデータセットとして作成し、structured contents management システムに保管するアプローチにすることで工数削減できる（下表が構造化されたデータのイメージ）。下表のデータセットは ADaM のデータセット名、変数は要約する内容（下の例であれば年齢のため AGE と名付けた）、統計量は変数に対する統計量を、投与群は投与群、結果は各群の統計量結果を、単位は結果を表す単位を表す。

総括報告書の構造化にあたって、結果はデータセットで代用されるため、総括報告書の 10～13 章の記載が中心としたものになることが想定される。また構造化後、それを活用する各種文書を生成するシステムの構築も課題となる。

表 背景情報構造化イメージ

データセット	変数	統計量	投与群	結果	単位
ADxx	AGE	Mean	A	XX.X	Years
ADxx	AGE	Mean	B	XX.X	Years
ADxx	AGE	SD	A	XX.X	Years
ADxx	AGE	SD	B	XX.X	Years
ADxx	AGE	Median	A	XX.X	Years
ADxx	AGE	Median	B	XX.X	Years
ADxx	AGE	Min	A	XX	Years
ADxx	AGE	Min	B	XX	Years
ADxx	AGE	Max	A	XX	Years
ADxx	AGE	Max	B	XX	Years
ADxx	AGEGRy	<65	A	XX.X	%
ADxx	AGEGRy	<65	B	XX.X	%
ADxx	AGEGRy	>=65	A	XX.X	%
ADxx	AGEGRy	>=65	B	XX.X	%
ADxx	RACE	Asian	A	XX.X	%
ADxx	RACE	Asian	B	XX.X	%
ADxx	RACE	White	A	XX.X	%
ADxx	RACE	White	B	XX.X	%
ADxx	RACE	Black	A	XX.X	%
ADxx	RACE	Black	B	XX.X	%

他にも提案した構造化の方法にはいくつか課題が存在する。1つには、近年の臨床試験では、多様なデザインが採用されたり、特殊な検査が実施されたりすることも多くなっているため、全ての試験に対して統一的な構造化仕様書を定義することには限界がある。そこで、試験ごとにそれら特殊な情報の格納を説明する仕様書の作成は必須となると考えられる。他には構造化によるベネフィットを最大化し、この新しいアプローチの普及を促進するためには、さらなる活用方法の検討が必要となる。そのため、構造化の粒度・構造化する部分の再検討が必要となる点は課題として挙げられる。なお、このアプローチには技術的な懸念はあるものの、ICH M11による臨床試験実施計画書の構造化活用が先行して実施されることから、一定の技術者の育成は進んでいることが想定される。これにより、結果の構造化においても必要な技術的基盤が整備されつつあると考えられる。

・さいごに

「本報告書の概括」にも記載のとおり、ICH E3（CSR）及びICH M4E（CTD）は発出から20年超が経過しており、その間に新たなICHガイドライン、CSR又はCTD記載に関する国内省令・事務連絡の発出、デジタル技術の進歩や臨床試験環境の変化があった。

本TFでの検討後、本報告書においてICH E3に対しては、ICH M11施行を受けた試験成績の集約に焦点をあてた文書の位置づけの変更、国内通知に対しては、CSR/CTD付録とeTMF提出資料の重複解消について提案した。さらに中長期的な展望として、ICH M11の発出を念頭に置き、各種文書やシステムとの連携が期待されるCSRの構造化についても考察を加えた。

本報告書は、CSRとCTD作成の効率化を目指すとともに、ICHガイドライン改訂の提案や国内規制に関する議論の参考資料として活用することを目的としたものである。これらの提案内容を踏まえ、本TFでは、ICHガイドラインの改訂及び国内省令・事務連絡に対する提言をまとめることを計画している。

以上

付録1 略語表

略語	正式名称
ADaM	Analysis Data Model
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CSR	治験総括報告書
CTD	Common Technical Document
CTD 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」(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, 平成21年7月7日付け薬食審査発0707第3号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知, 平成29年2月2日付け薬生薬審発0202第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知, 平成29年7月5日付け薬生薬審発0705第4号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知により改正)
CTD 統一フォーマット事務連絡	「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係るCTDのフォーマットについて」(平成23年1月17日 事務連絡)
CTQ	Critical to Quality
CYP	シトクロム P450
eCTD	Electronic Common Technical Document
eTMF	Electronic Trial Master File
GCP	Good Clinical Practice
ICH	The International Council for Harmonisation (医薬品規制調和国際会議)
ICH E2A	治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて
ICH E2C	定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER)
ICH E2F	治験安全性最新報告
ICH E3	治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン
ICH E3 Q&A	「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」に関する質疑応答集 (Q&A)
ICH E5	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ついての指針
ICH E6	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
ICH E8	臨床試験の一般指針
ICH E9	臨床試験のための統計的原則
ICH E11	小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス
ICH E17	国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドライン
ICH E18	ゲノム試料の収集及びゲノムデータの取扱いに関するガイドライン
ICH E19	開発後期の承認前又は承認後に実施される特定の臨床試験における安全性データ収集の選択的なアプローチ
ICH M4E	CTD-臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン
ICH M11	電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書 (CeSHarP)
ISS	安全性に関する統合解析
jRCT	臨床研究等提出・公開システム (Japan Registry of Clinical Trials)
MW	メディカルライター
PESTLE	Political, Economic, Social, Technological, Legal, and Environmental
PLS	plain language summary

TF2-2	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 TF2-2MW 新時代：革新的な医薬品開発及び円滑な承認審査に資する薬事文書のあり方 <薬事文書ガイドライン（ICH E3及び M4E等）への技術革新や試験環境変化に応じた提案検討>
TMF	Trial Master File
RMP	Risk Management Plan

付録2 CSR 及び CTD に関連する通知一覧（令和 6 年 11 月現在）

件名	制定年月日	種別・番号
新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る CTD のフォーマットについて	平成 23 年 01 月 17 日	事務連絡
「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	平成 29 年 02 月 02 日	薬生薬審発 0202 第 1 号
「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」等の一部改正について	平成 29 年 07 月 05 日	薬生薬審発 0705 第 4 号
「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について	令和 03 年 12 月 10 日	事務連絡
「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）による承認申請について」の改正について	令和 05 年 02 月 06 日	薬生薬審発 0206 第 1 号
「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）による承認申請について」に関する質疑応答集（Q&A）について	令和 05 年 02 月 06 日	事務連絡
「承認申請時等の電子データ提出に関する取扱いについて」の一部改正について	令和 06 年 04 月 08 日	医薬薬審発 0408 第 3 号
「承認申請時等の電子データ提出に関する取扱いについて」に関する質疑応答集（Q&A）について	令和 06 年 04 月 08 日	事務連絡
治験における品質マネジメントに関する基本的考え方について	令和 01 年 07 月 05 日	薬生薬審発 0705 第 5 号
新医薬品の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の提出について	令和 06 年 09 月 06 日	事務連絡

執筆者

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2024年度タスクフォース2-2

タスクフォースメンバー

杏林製薬株式会社	鈴木正弘
マルホ株式会社	新井恵里子
大正製薬株式会社	松田剛
大塚製薬株式会社	橋口祥子
エーザイ株式会社	武田匡嗣
アステラス製薬株式会社	増田巳代司
興和株式会社	横山莉子
塩野義製薬株式会社	楯野真也
MSD 株式会社	山田佐千世
千寿製薬株式会社	川崎晶子
日本化薬株式会社	中村哲朗

タスクフォース 2-2 リーダー兼推進委員

中外製薬株式会社	上田正倫
----------	------

タスクフォース 2 推進委員

MSD 株式会社	津森桂子
----------	------

担当監事

エーザイ株式会社	酒井弘憲
----------	------