

第3章

医薬品の開発

1. 開発から承認までの過程

医薬品の製造販売の承認については、薬事法等の一部を改正する法律（2013年法律第84号）による改正後の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（1960年法律第145号。以下「法」という）第14条の規定に基づき、これを製造販売しようとする者から申請があった場合に、申請に係る医薬品の成分・分量、用法・用量、効能・効果、副作用等に関する所要の審査を行った上で、厚生労働大臣が品目ごとにその承認を与えることとされており、承認申請にあたっては、その時点における医学薬学等の学問水準に基づき、倫理性、科学性及び信頼性の確保された資料により、申請に係る医薬品の品質、有効性及び安全性を立証するための十分な根拠が示される必要がある

（2014年11月21日付薬食発1121-(2)）。

医薬品の承認申請に際しては臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない（法第14条第3項）。

本項では、医薬品の開発に関して、治験手続き、対面助言、承認審査などについて概略を説明する。

なお、新医薬品とはすでに製造販売の承認を与えられている医薬品と有効成分、用法・用量、効能・効果、投与経路等が明らかに異なる医薬品である。

1.1 新医薬品の開発

新医薬品の開発においては、品質、有効性及び安全性を立証するための十分な根拠を収集す

ることが重要であり、非臨床試験及び臨床試験において新医薬品の品質、有効性及び安全性を示すために必要な成績を得なければならない。非臨床試験としては、理化学的試験、薬理・薬物動態・毒性に関する試験があり、臨床試験としては第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（又はカテゴリーとしての臨床薬理的試験、探索的試験、検証的試験、治療的使用）が行われる。特に各相における臨床試験を開始する上で、非臨床試験あるいは先行する臨床試験の結果により薬剤の安全性が十分に確保される必要がある。

承認を受けるために提出される資料は厚生労働省令で定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならないことが医薬品医療機器法で規定されており（法第14条第3項）、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（1997年3月27日付厚生省令第28号、一部改正2016年1月22日付厚生労働省令第9号）（以下、GCP）、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（1997年3月26日付厚生省令第21号、一部改正2008年6月13日付厚生労働省令第114号）（以下、GLP）及び「申請資料の信頼性の基準」（施行規則第43条）が施行されている。したがって、これらの基準が適用される試験資料については対応する基準に適合していることが医薬品の適正な評価において重要とされ、申請資料としての受入れ条件となる。なお、これら基準に対する適合性の調査は、厚生労働省の委託を受けてPMDAにより行われる。

新医薬品における開発から承認までの流れを図8（新医薬品における開発承認のフローチャート）に示す。

1.2 治験手続き

新医薬品等の製造販売承認申請の際に提出すべき資料の収集のために行われる臨床試験（治験）の実施においては、法及びGCPにより治験計画の事前届出義務、治験依頼者から治験施設

に対する治験依頼における遵守事項等が定められている。

GCPの範囲は患者を対象とする臨床試験のほか、健康志願者を対象とする第Ⅰ相試験、ヒトにおける生物学的同等性試験、既承認医薬品の効能追加等を目的とした試験及び市販後に実施される市販後臨床試験も含まれる。更に、2003年の一部改正により、医師主導による治験についても定められている。

治験の依頼については、初回治験計画の届書をPMDAが受理した日から起算して30日を経過した後でなければ治験契約をしてはならないこと（2回目以降の治験計画届書については、原則として、少なくとも2週間を目安とする）、治験依頼者は治験中に発生した重篤な副作用、感染症を当局に報告しなければならないこと、治験中に問題が生じた場合には当局は治験依頼者及び治験実施機関のGCP遵守状況を実地に調査することができること等も法制化されている。なお、被験者の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれのある疾患その他の健康被害の防止のために緊急に使用されることが必要な薬物に限っては、治験の開始後30日以内に治験の計画を届け出ることができるとされた（2013年5月31日付薬食審査発0531-(8)）。

治験計画の届出については、厚生労働省の委託により、PMDAが行う初回の届出内容に対するチェック制度が法制化され、又、治験実施計画等については同じくPMDAにより指導、助言がなされる“治験相談制度”が設けられた（1.4 対面助言の項を参照）。

治験計画の届出を必要とする場合は次のとおりである。

- ① 新有効成分薬物
- ② 新投与経路薬物（ただし、生物学的同等性試験は除く）
- ③ 新配合剤、新効能・効果、新用法・用量薬物（医療用目的のもの）（ただし、生物学的同等性試験は除く）

- ④ 新有効成分含有医薬品の再審査期間を経過していないものと有効成分が同じ薬物（ただし、生物学的同等性試験は除く）
- ⑤ 生物由来製品となることが見込まれる薬物（①～④は除く）（ただし、生物学的同等性試験は除く）
- ⑥ 遺伝子組換え技術を応用して製造される薬物（①～⑤は除く）（ただし、生物学的同等性試験は除く）

また、治験計画等の届書の種類と添付書類は次のとおりである。

- ① 治験計画届書（新有効成分薬物・新投与経路薬物・新医療用配合剤につき初めて届出をする場合は、治験を行う医療機関との予定契約締結日の少なくとも31日以上前に届け出る。これ以外は、治験を行う医療機関との予定契約締結日の少なくとも2週間程度前を目安として届け出る。）
 - a. 当該治験の依頼を科学的に正当と判断した理由を記した文書（2回目以降の届書では前回届出以降の新たな試験結果及び情報の概要に関する記述を含むものであること）
 - b. 治験実施計画書
 - c. インフォームド・コンセントに用いられる説明文書及び同意文書
 - d. 症例報告書の見本（治験実施計画書において、症例報告書に記載すべき事項が十分に読み取れる場合は、提出は不要であること）
 - e. 最新の治験薬概要書

なお、ICH（医薬品規制調和国際会議）にて「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン（ICH-M7）」が定められたことに伴い、2016年1月15日以降に届出される治験計画届書では上記aからeの添付書類に加えて、「DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理に関する資

料」も添付することとなった（2015年11月10日付薬生審査発1110-(3)、一部改正2018年6月27日付薬生薬審発0627-(1)）。

株化された細胞を用いて製造されるタンパク質性医薬品等について初めて届出をする場合は、治験薬の品質に関して以下の情報等を参考資料として別途添付する必要がある（2015年12月14日付事務連絡）。

- 治験薬の製造フロー図
- セルバンクが感染性物質に汚染されていないか
- 精製前の培養液が細菌、真菌、マイコプラズマ、迷入ウイルス等の病原体によって汚染されていないか
- ヒト又は動物由来原材料を使用している場合は、生物由来原料基準への適合性
- 治験薬製造で動物細胞又は生物由来の原材料が使用されている場合は、治験薬のウイルス安全性
- 不純物の除去状況、原薬及び製剤の規格試験のうち、安全性に関する試験の暫定規格

また、2019年10月1日以降に届け出る治験計画届書のうち、初めてヒトに投与する薬物を用いた治験の計画では、治験薬概要書作成の根拠となった非臨床安全性試験（毒性試験及び安全性薬理試験）の最終報告書を添付することとなった（2019年6月20日付薬機審長発第0620003号、薬機審長発第0620004号）。

- ② 治験計画変更届書（原則として届出事項の変更の前に治験計画届書ごとに届け出る。）
必要に応じ変更事項に関する資料
- ③ 治験中止届書（治験計画届書ごとに治験が中止された都度遅滞なく届け出る。）
必要に応じ中止理由に関する資料（中止に至るまでの投与症例に関する情報を含むものであること）

④ 治験終了届書（治験計画届書ごとに、全ての医療機関から治験を終了する旨の通知を受け、治験薬の回収が終了した時点で遅滞なく届け出る。）

⑤ 開発中止届書（本邦における当該薬物の全ての開発を中止する場合に届け出る。）

また、2011年4月1日以降に届け出る治験計画届書等（治験計画変更届書、治験終了届書、治験中止届書、開発中止届書を含む）の添付資料として、従来の紙媒体の他、電子媒体も提出することとなった（2013年5月31日付薬食審査発0531-(8)）。

なお、国際共同治験が増加しつつあることを踏まえ、2008年4月1日以降に届け出る治験計画届書に国際共同治験の情報を記載することになった（2008年3月21日付薬食審査発第0321001号）。また、個別化医療に関連する医薬品とそのコンパニオン診断薬の開発動向を踏まえ、2014年2月1日以降に届け出る医薬品の治験計画届書では、対象医薬品に対応するコンパニオン診断薬等の開発が行われている場合、その旨及び当該コンパニオン診断薬等の開発状況などを備考欄に記載することになった（2013年7月1日付薬食審査発0701-(10)）。

製造販売された際にコンビネーション製品に該当すると考えられるものについて、治験の計画を届け出ようとする場合は、備考欄に「コンビネーション製品に関する治験」と記載した上で、薬物、機械器具又は加工細胞等のいずれかとして一つの治験の計画を届け出ることになった（2014年10月24日付薬食審査発1024-(2)・薬食機参発1024-(1)・薬食安発1024-(9)・薬食監麻発1024第-(15)、改正2016年11月22日付薬生薬審発1122-(4)・薬生機審発1122-(10)・薬生安発1122-(7)・薬生監麻発1122-(4)）。

1.3 治験中の安全性情報（副作用・感染症報告）

治験中に得られる安全性情報については、「治験中に得られる安全性情報の取り扱いにつ

いて」（1995年3月20日付薬審第227号：ICH-E2A）に規定されているとおり、速やかに報告することとされている。

このICHのガイドライン等を参考として、1997年4月の施行規則の改正において、外国での事例を含め、治験薬に係る副作用等の厚生労働大臣への報告義務が法制化された。その規定の概要は次のとおりである。

A: 7日報告（次に掲げる症例等の発生のうち当該治験薬等の副作用によるものと疑われるもの、又は、それらの使用によるものと疑われる感染症によるもので、かつ、治験薬概要書の記載からは予測できないものを知った時は、その時から7日以内に報告すること）

- a) 死亡
- b) 死亡につながるおそれのある症例

B: 15日報告（次に掲げる事項を知った時は、その時から15日以内に報告すること）

a) 次に掲げる症例等の発生のうち当該治験薬の副作用によるものと疑われるもの、又は、それらの使用によるものと疑われる感染症によるもので、かつ、治験薬概要書からは予測できないもの。

- ・ 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
 - ・ 障害
 - ・ 障害につながるおそれのある症例
 - ・ 以上の症例に準じて重篤である症例
 - ・ 後世代における先天性の疾病又は異常等
- b) 予測される死亡又は死亡につながるおそれのある症例
- c) 当該治験薬等に係る安全性問題等で、外国の規制当局がとった製造、販売中止等の措置

d) 当該治験薬等の副作用等によりがんその他重大な疾病等が発生するおそれがあること等を示す研究報告

2008年2月の施行規則の改正において、治験薬概要書から予測できる当該被験薬等の重篤な副作用等症例について、半年ごとに定期的に厚生労働大臣に報告することが義務付けられていたが、ICHでの合意を踏まえ、2012年12月28日に「薬事法施行規則等の一部を改正する省令」（厚生労働省令第161号）により施行規則の一部が改正され、1年毎の定期報告が可能となった。

開発中の医薬品等に関する安全性情報を定期的に報告する際に共通の基準となる「治験安全性最新報告について」（2012年12月28日付薬食審査発1228-(1)：ICH E2F）が公表されている。

製造販売された際にコンビネーション製品に該当すると考えられるものについて治験の計画を届け出たものは、コンビネーション製品の機械器具等に係る部分の不具合の報告が義務づけられ、その報告は医療機器の不具合報告に準拠することとされている（2014年10月24日付薬食審査発1024-(2)・薬食機参発1024-(1)・薬食安発1024-(9)・薬食監麻発1024第-(15)、改正2016年11月22日付薬生薬審発1122-(4)・薬生機審発1122-(10)・薬生安発1122-(7)・薬生監麻発1122-(4)）。

1.4 対面助言

治験実施計画に対するPMDAによる相談制度が設けられ、治験の質に関するより一層の充実、強化が図られている。また、治験相談と審査業務をPMDAの審査部門の同一チームが担当することで相談と審査業務の一体化が図られている。更に、治験相談の需要の増大に伴い、治験相談の準備・進め方・記録の作成等について、治験相談の質の向上を図りつつ治験相談希望者の要望に対応するための改善が進められている（2012年3月2日付薬機発第0302070号、一部改正2019年7月1日）。PMDAで実施する対面助言の主な相談項目は次のとおり。また、相談

項目の詳細、相談費用の最新情報と対面助言の申し込み手続きについては、次のPMDAのHPを参照されたい。

<http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0007.html>

なお、対面助言を円滑に進めるための事前相談も受けることができる。

1. 治験相談

- 医薬品手続相談
- 医薬品拡大治験開始前相談
- 医薬品生物学的同等性試験等相談
- 医薬品安全性相談
- 医薬品品質相談
- 医薬品第I相試験開始前相談
- 医薬品前期第II相試験開始前相談
- 医薬品後期第II相試験開始前相談
- 医薬品第II相試験終了後相談
- 医薬品申請前相談
- 医薬品製造販売後臨床試験等計画相談
- 医薬品製造販売後臨床試験等終了時相談
- 医薬品追加相談
- 医薬品レジストリ使用計画相談

2. 新医薬品の事前評価相談

新医薬品の事前評価相談（下記の各分野の申請予定資料に関して、審査上の問題点や課題等を整理するための事前のデータ評価）

- 品質
- 非臨床：毒性
- 非臨床：薬理
- 非臨床：薬物動態
- 第I相試験
- 第II相試験
- 第II相/III相試験

3. 新医薬品の優先審査品目該当性相談及び条件付き早期承認品目該当性相談

優先審査品目該当性相談は、先駆け審査指定制度の対象医薬品及び希少疾病用医薬品を除く医薬品で、承認申請前に優先審査を希望

する新医薬品について、優先審査の適用の可否を評価し報告書を作成するものである。医薬品条件付き早期承認品目該当性相談は、承認申請前に条件付き早期承認制度の適用を希望する新医薬品について、条件付き早期承認品目への該当性を評価し報告書を作成するものである。優先審査の取扱いについては、2016年1月22日付薬生審査発0122-(12)・薬生機発0122-(2)で示されている。

なお、医薬品申請前相談と並行して実施する場合は費用が異なる。

- 医薬品優先審査品目該当性相談
- 医薬品優先審査品目該当性相談
(医薬品申請前相談あり)
- 医薬品条件付き早期承認品目該当性相談
- 医薬品条件付き早期承認品目該当性相談
(医薬品申請前相談あり)

4. ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談

- 適格性評価
- 試験計画要点確認
- 追加相談（適格性評価）
- 追加相談（試験計画要点確認）

5. 医薬品の疫学調査相談

- 医薬品疫学調査手続相談
- 医薬品疫学調査計画相談
- 医薬品疫学調査追加相談

6. 医薬品添付文書改訂事前確認相談及び医薬品添付文書改訂相談

7. 医薬品レジストリ活用相談

8. 医薬品レジストリ信頼性調査相談

9. 後発医薬品の相談

- 後発医薬品生物学的同等性相談
- 後発医薬品品質相談

10. 一般用医薬品開発開始・申請前相談

- スイッチOTC等申請前相談
- 治験実施計画書要点確認相談
- 新一般用医薬品開発妥当性相談

11. 医薬品GCP/GLP/GPSP相談

12. 簡易相談

医療用医薬品、一般用医薬品等の承認審査又は原薬等登録原簿登録申請等に関する審査担当者への簡単な相談

- 後発医療用医薬品
- 一般用医薬品
- 医薬部外品
- 防除用製品
- 新医薬品
- 医薬品GCP/GLP/GPSP調査
- GMP/QMS調査
- GCTP調査
- 医薬品変更届出事前確認簡易相談
- 後発医薬品変更届出事前確認簡易相談

13. 医薬品の対面助言事後相談

対面助言においてPMDAと相談者の双方が事後の相談で対応可能とすることに合意したもののについて、追加的に相談に応じるもの。データの評価等は、先行する対面助言の場において既に行っていることから、対面助言事後相談では行わない。相談者が希望する場合には、有料で対面助言事後相談の記録を作成する。

14. 事前面談

対面助言を円滑に進めるために事前に相談項目の整理等を行う。事前面談ではデータの評価等は行わず、面談記録は作成されない。

15. 医薬品信頼性基準適合性調査相談

優先対面助言品目及び新医薬品の事前評価相談品目の承認申請時に添付する予定の資料について、GCP及びGLPへの適合性に対する指導及び助言を行う。

16. 医薬品再審査適合性調査相談

医薬品の再審査申請時に添付する予定の資料のうち、既に終了した製造販売後臨床試験、使用成績調査、又は特定使用成績調査に関する資料について、信頼性基準への適合性に関する指導及び助言を行う。

17. 医薬品添付文書改訂根拠資料適合性調査相談

医薬品の添付文書の改訂の根拠となる臨床試験に関する資料に対し、信頼性基準に準じて資料の信頼性に関する事項に関し、指導及び助言を行う。

18. レギュラトリーサイエンス総合相談・レギュラトリーサイエンス戦略相談（旧薬事戦略相談）

シーズ発見後の大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象とし、医薬品・医療機器等候補選定の最終段階から主に臨床開発初期（前期第II相試験程度迄）に至るまでに必要な試験・治験計画策定や開発計画等に関する相談。事前面談及び本相談は「レギュラトリーサイエンス戦略相談」として、個別面談は「レギュラトリーサイエンス総合相談」として実施。また、再生医療等製品及びヒトの体内で導入遺伝子を発現させることを意図した製品であって、予防を目的とするもの（ただし、再生医療等製品に該当するものを除く。例：遺伝子組換え生ワクチン）については、開発初期段階からの品質及び安全性に係わる指導・助言も行われることとなった。なお、遺伝子治療用医薬品における確認申請制度は廃止されている。

19. 先駆け総合評価相談

先駆け審査指定制度の対象医薬品に対する相談（下記の各分野の申請予定資料に関して、審査上の問題点や課題等を整理するための事前のデータ評価）

- 品質
- 非臨床
- 臨床
- 信頼性
- GMP/GCTP/QMS

20. 申請電子データの提出に係る相談

臨床電子データを添付して承認申請を予定している新医薬品（バイオ後続品を含む）の

承認申請時の電子データ提出に伴う事項について、申請前の段階で個々の品目ごとに内容を検討し、申請の準備及び申請後の審査を円滑に進めることを目的として相談を行うもの。区分は以下のとおり。

- 医薬品申請電子データ提出確認相談
- 医薬品申請電子データ提出方法相談
- 医薬品申請電子データ提出免除相談

21. 医薬品軽微変更届事前確認相談

軽微変更届出事項への該当性に関して、事前のデータ評価が必須となる事案に対する相談。

22. 後発医薬品変更管理事前確認相談

後発医薬品のうち生物学的製剤等を除く、今後一部変更承認申請を行う品目を対象に、事前に変更点に関する評価方針の妥当性やこれまでの変更管理や承認書への記載に関する資料の十分性等について、指導及び助言を行うもの。

23. 医薬品におけるPACMPを用いた承認事項の変更制度に係る相談

「医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について」（2018年3月9日付薬生薬審発0309-(1)、薬生監麻発0309-(1)）に基づき、承認後変更管理実施計画書（Post-Approval Change Management Protocol; PACMP）を用いた承認事項の変更手続き制度の利用を希望する場合に相談を行う。

- 医薬品PACMP品質相談
- 後発医薬品PACMP品質相談
- PACMP GMP相談

24. カルタヘナ法関連相談（対面助言/事前面談）

厚生労働大臣を主務大臣として申請等を予定するものに限った相談。

- 第一種使用規定承認申請に係る事前審査前相談

- 第二種使用等拡散防止措置確認申請に係る事前審査前相談

- カルタヘナ法関連事項相談

事前面談は対面助言を円滑に進めるため、事前に相談項目の整理等を行うもの。相談者が希望する場合には、有料で記録を作成する。

1.5 承認審査

申請にあたっては、申請区分ごとに添付すべき資料が定められている（「医薬品の承認申請について」（2014年11月21日薬食発1121-(2)）。資料の作成にあたり留意すべき事項については、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（2014年11月21日薬食審査発1121-(12)）等を参照すること。関係通知がPMDAのHPに掲載されている。

日本語HP：<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/otc/0001.html>

また、PMDAよりCTDの品質及び臨床的安全性の情報に関して推奨する標準的なフォーマットが提示されている（「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」2011年1月17日付事務連絡）。

新医薬品の承認審査に係る業務はPMDAが主に担当する。PMDAにおいて申請書が受理されると審査部門による詳細なチーム審査が行われる。また、申請資料の信頼性を確認するために適合性調査（原データからの検証）及びGCP実地調査などが実施される（第2章 4.2 製造販売承認審査の項を参照）。新医薬品の審査における留意事項として「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」がPMDAのHPに掲載されている。

日本語HP：

<http://www.pmda.go.jp/files/000157674.pdf>

英語HP：

<http://www.pmda.go.jp/files/000153830.pdf>

PMDAにおける審査が終了すると、薬事・食品衛生審議会（部会、薬事分科会）による最新かつ高度な科学的知見に基づく審議（報告）を経て、最終的な承認可否の判断が厚生労働大臣によりなされる。

承認審査に係る費用については、次のPMDAのHPを参照されたい。

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/user-fees/0001.html>

新医薬品の申請後のタイムラインは「新医薬品に係る承認審査の標準的プロセスにおけるタイムラインについて」（2015年1月30日付事務連絡）に示されている（図9 新医薬品に係る承認審査の標準的プロセスにおけるタイムライン（通常品目）、図10 新医薬品に係る承認審査の標準的プロセスにおけるタイムライン（優先品目）参照）。

新医薬品の総審査期間については、行政側、申請者側双方の努力により短縮して行くことが計画されており、申請者側期間の短縮を図る観点から申請にあたっての留意事項が「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る留意事項について」（2010年6月9日付事務連絡）に示されている。主な留意事項は次の通り。

- 長期投与試験に係る資料の取り扱い
全症例の6ヵ月間以上の投与が完了したデータを申請時資料として添付する。また、最終報告書（少なくとも全症例が1年間の投与を終了したデータに係る資料を含むもの）及びCTDの修正案についても、追加資料として可能な限り速やかに提出することが必要であり、遅くとも総審査期間の目標値の6ヵ月前までに提出する。
- 長期安定性試験に係る資料の取り扱い
追加資料は、総審査期間の目標値の遅くとも6ヵ月前までに、最終的な報告書（予定する有効期間設定に必要なデータを含むもの）として提出する。その後得られた追加データについては、専門協議資料搬入時までに提出する。

- 原薬等登録原簿（MF）を利用する場合の留意点

MF登録者とあらかじめ十分に連絡をとり、MFの登録状況を確認するとともに、製剤の承認申請後、遅滞なくMF登録情報に係るCTDの第2部に相当する部分の資料が提出されるように留意する。

- GMP適合性調査申請

申請者は、適切な時期に調査申請を行うとともに、審査担当部からの連絡等により調査可能と判断した場合は速やかに対象施設での調査に対応できるようあらかじめ準備する。

また、新医薬品の承認の予見性向上等に向け、承認申請の取扱い及び総審査期間の考え方を定めた「新医薬品の承認の予見性向上等に向けた承認申請の取扱い及び総審査期間の考え方について」（2014年10月6日付薬食審査発1006-(1)・薬食監麻発1006-(1)）により、PMDAが申請予定者と審査予定事前面談を行うこととされ、その実施方法が「新医薬品承認審査予定事前面談実施要綱について」（2014年10月6日付薬機発第1006001）で示されている。

1.6 適合性調査

1996年6月の薬事法改正後、新医薬品等の承認審査に添付される資料について、試験結果に基づき正確に作成されているか等の信頼性基準、GLP及びGCPへの適合性について、原データと照合・検証する調査がPMDAにより行われている。適合性調査は承認申請後に実施され、書面による調査と実地の調査に分けられる。従来、書面調査の実施手続きは、「新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施手続きについて」（2010年5月28日付薬機発第0528027号）に基づき、実地調査の実施手続きは、「医薬品の承認申請資料に係るGCP実地調査の実施手続きについて」（2010年5月28日付薬機発第0528028号）に基づき実施されてきたが、両通知を取りまとめた「医薬品の承認申請資料に係る適合性書面

調査及びGCP実地調査の実施手続きについて」(2012年10月12付薬機発第1012063号)が示され、原則として書面調査は実地調査に合わせて実施されることとなった。その後、「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」(2015年4月27日付薬食審査発0427-(1))に基づき2016年10月1日から電子データ提出が開始されることに伴い、「医薬品医療機器総合機構・医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続きについて」(2016年5月11日付薬機発第0511005号)が改定された。

● 書面調査

「新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について」(2006年1月31日付薬食審査発第0131010号、改定2014年11月21日付薬食審査発1121-(5))が示された。通知に基づき、申請者が承認審査資料の根拠となった資料をPMDAに搬入して行われる調査であるが、PMDA職員が承認申請資料及びその根拠資料が保管されている場所(国外を含む)を訪問する調査も実施されている。

また、電子症例報告書が使用されている場合には、「EDCを利用した治験、製造販売後臨床試験及び使用成績調査に係る適合性調査等の実施手続きについて」(2013年3月27日付薬機審長発第0327001号)が示され、EDC管理シートを作成し、事前に提出することとなっている。

● 実地調査

PMDAの調査員が承認審査資料の収集された又は作成された現地に赴いて調査することをいう。GCP適合性の実地調査については、「医薬品GCP実地調査の実施要領について」(2006年1月31日付薬食審査発第0131006号、改定2014年11月21日付薬食審査発1121-(1))が示されている。

調査は一般的には治験依頼者及び治験実施医療機関(通常品目の場合は4施設程度、優先審査品目の場合は2施設程度)を対象として行

われる。調査対象医療機関の選定については、治験の実施症例数や過去にGCP調査を実施した時期等が考慮される。

なお、自主点検の際の参考として書面調査及び実地調査のチェックリスト・管理シートはPMDAのHPに掲載されている。一方、2017年3月1日、PMDAから書面調査・GCP実地調査で企業が使用する「GCP管理シート」が正式に公表された。使用を希望する企業は、調査の直前資料としてPMDAに提出する。

<http://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/gcp/0002.html#r=s&r=s>

1.7 GMP適合性調査

医薬品の製造販売を行うには、医薬品の品質、有効性及び安全性に関する所要の審査を行ったうえで、事前に厚生労働大臣(承認基準が制定されている一般用医薬品等については都道府県知事)から品目毎に製造販売承認を受けなければならない。

製造販売承認は、当該品目の種類に応じた製造販売業許可を受けた者に対して、製造販売しようとする品目が医薬品として適切か否かの審査が行われ、その品目を製造する製造所においてGMP適合性が確認された上で与えられる。すなわち、GMPは製造販売承認を取得するための要件となっている(法第14条第2項第4号)。

なお、医薬品の製造所がGMPに適合していると認められないときは、厚生労働大臣は製造販売承認を与えないことができる。

1.7.1 GMPの適合性

新規に医薬品製造販売承認を申請する場合には、現実に当該製造所がGMPに適合しているかどうか規制当局により評価される。(「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る

省令及び告示の制定及び改廃について」2005年3月30日付薬食監麻発第0330001号)

実際には、まず、条項別GMP適合状況が、管理規則及び設備規則に規定されている条項ごとに下記の基準に基づき、品目ごとに評価される。

| 評価ランク | 基準 |
|------------|--|
| A (適合) | 適切に実施されている場合 |
| B (軽度の不備) | 医薬品の品質への影響はほとんど問題とならないが、管理規則の運用上、完全を期すため改善が必要な場合 |
| C (中程度の不備) | 医薬品の品質への影響が否定できず、管理規則の運用上、改善が必要な場合 |
| D (重度の不備) | 明らかに管理規則に抵触する場合 |

次に、品目別GMP適合状況が管理規則及び設備規則のそれぞれについて、条項ごとの各項別GMP適合状況の審査結果に基づき、以下の判定基準により品目別に評価される。

適合：Aのみの場合。

概ね適合：AとB又はBのみの場合。

要改善：Cが全項目数の半分以下であり、かつ、Dが全くない場合。

不適合：上記のいずれにも該当しない場合。

品目別GMP適合状況が、「おおむね適合」又は「要改善」に該当する場合には、審査結果がBに分類された項目について、文書により改善を指示される。

この場合、申請者は具体的な改善計画書を提出しなければならない。改善が完了した場合には、改善結果報告書を提出する。改善されたことが確認された場合には、当該項目は「適合」と判定し直される。

以上の段階ごとの評価結果又は判定結果は取りまとめられ、当該申請書を提出した製造所の当該申請内容に対するGMP適合状況調査報告書が作成される。なお、当初の品目別GMP適合状況の判定結果が「概ね適合」又は「要改善」の

いずれかに該当する品目の場合には、逐次、これらの経過がGMP適合状況調査報告書に記録される。

1.7.2 GMPの国際整合

日本は、GMPレベルが同程度である国とGMPの相互承認に関する二国間の覚書を締結し、GMP査察結果の受入れ、二国間に流通する医薬品の情報交換を行う等、我が国に輸入される医薬品の品質確保を図っている。二国間の覚書(MOU)は、ドイツ、スウェーデン、スイス、オーストラリアと締結された。一方、EU加盟国とのGMP相互承認(MRA)は2003年5月より受入れが開始され、2016年4月よりEU加盟の28カ国全てが日欧MRAの対象国となった(2016年4月26日付薬生監麻発0426-(3))。2018年7月には相互承認の対象医薬品の範囲が拡大され、化学的医薬品では、原薬及び無菌製剤が新たに対象医薬品となり、生物学的医薬品については、適用されるGMPの同等性が再確認されていないものを除き、原薬及び無菌製剤(ワクチン等)を含めて新たに対象医薬品となった(2018年7月18日付薬生監麻発0718-(1))。

また、国際整合性等の観点から、医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム(PIC/S)のGMPガイドラインを参考として活用する際の考え方が示され、2012年3月に厚生労働省、PMDA及び都道府県からPIC/Sへの加盟申請が提出され、2014年7月1日付で加盟が承認された(「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」(2012年2月1日付事務連絡、一部改正2017年8月9日))。

2013年8月にはPIC/SのGMPガイドラインとの整合性を図るため、GMP施行通知(2005年3月30日付薬食監麻発第0330001号)が改正されている(2013年8月30日付薬食監麻発0830-(1))。

1.7.3 輸入医薬品の品質確保に関する基準

輸入医薬品についても国内製造品と同様にその品質確保を図ることは極めて重要であること

から、輸入販売業者が医薬品等を輸入するに当たり、製品管理及び品質管理に関して遵守すべき事項については、従来「医薬品及び医薬部外品の輸入販売管理及び品質管理規則」（1999年6月2日付厚生省令第62号）で定められてきたが、輸入販売業の許可は製造販売業又は製造業に取り込まれたことから、2005年3月31日をもって廃止された。従来の輸入業者が外国製造業者と取決めべき事項、取決めに基づき輸入販売業者が輸入先製造所において適正な製造管理及び品質管理が実施されていることを確認すること、基準書等に基づき製品の出納、保管及び試験検査等を実施すること等の主な内容は「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（2004年12月24日付厚生労働省令第179号）に踏襲されている。

また、輸入先国が我が国とGMP相互承認に関する政府間覚書を交換している場合であって、当該輸入医薬品について輸入先製造業者の製造所が輸入先国政府機関により、当該国のGMPに適合することの確認を受けていること及び国内の輸入業者が輸入先製造業者の行った試験検査記録を入手していることの両者が満たされるときは、品質管理業務の一部を省略することが出来るとされている。

なお、2005年4月1日より医薬品等の製造販売業者又は製造業者が業として医薬品等を輸入する場合には、通関の時までに輸入届を提出する必要があったが、2015年12月で廃止され輸入届は不要となった。2016年1月からは、業許可証等及び輸入する品目に関する製造販売承認書等を提示して通関手続きを行うこととなった。

2. 承認申請に必要な資料

医薬品の承認申請に際して添付すべき資料に関する基本通知である「医薬品の承認申請について」（1999年4月8日付医薬発第481号、一部改正2004年5月25日付薬食審査発第0525003号）が示され、その細部の取り扱い等が「医薬品の

承認申請に際し留意すべき事項について」

（1999年4月8日付医薬発第666号）により通知された。更に、2005年4月からの改正薬事法の施行に伴い医薬品の製造販売の承認申請に際して添付すべき資料に関する新たな取り扱いが

「医薬品の承認申請について」（2005年3月31日付薬食発第0331015号、一般用医薬品についての一部改正2008年10月20日付薬食発第1020001号、バイオ後続品についての一部改正2009年3月4日付薬食発第0304004号、コンパニオン診断薬及び関連する医薬品についての一部改正2013年7月1日付薬食審査発0701-(10)、要指導・一般用医薬品についての一部改正2014年6月12日付薬食発0612-(6)）に示され、医薬発第481号が廃止されると共に、その細部の取り扱い等が「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（2005年3月31日付薬食審査発第0331009号、一般用医薬品についての一部改正2008年10月20日付薬食審査発第1020002号、バイオ後続品についての一部改正2009年3月4日付薬食審査発第0304015号、コンパニオン診断薬及び関連する医薬品についての一部改正2013年7月1日付薬食審査発0701-(10)、要指導・一般用医薬品についての一部改正：2014年6月12日付薬食審査発0612-(1)）に示された。

その後、医薬品医療機器法の施行に伴い、2014年11月21日に「医薬品の承認申請について」（薬食発1121-(2)）及び「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（薬食審査発1121-(12)）が改めて発出された。新通知は、旧通知の内容を踏襲しつつ、承認申請書に添付すべき資料として添付文書等記載事項を追加するなどの変更が加えられている。

ICH（医薬品規制調和国際会議）においてコン・テクニカル・ドキュメント（CTD）が合意されたことを受け、「医薬品の承認申請に添付すべき資料の取扱いについて」（2001年6月21日付医薬発第663号）が通知され、上記通知の一部が変更された。更に、「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」（2001年6月21日付医薬審発第899号、一部改正2017年7月5日付薬生薬審0705-(4)）が通知され、CTDによる承認申請書に添付すべき資料の作成要領が定められた。CTD様式における承認申請書に添付すべき資料の構成は、次のとおりとなっており、モジュール2からモジュール5までの資料は本作成要領の別紙1及び別紙3から5までに示されるCTDに関するガイドラインに基づき作成することとされている。なお、2017年2月2日付一部改正通知では、「ベネフィットとリスクに関する結論」の記載方法が全面的に見直された。

CTDの電子化仕様（eCTD）については、「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について」（2003年6月4日付医薬審発第0604001号、一部改正2009年7月7日付薬食審査発0707-(3)）が発出されており、Version3.2.2が2009年10月1日より適用されている。電子化仕様資料提出時の取扱いは、「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様の取扱いについて」（2004年5月27日付薬食審査発第0527004号、一部改正2016年8月24日付薬生薬審発0824-(3)）において示されている。

2017年7月5日付けで「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」（薬生薬審発0705-(1)）及び「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（事務連絡）が発出され、eCTD Version 4.0 ICH合意にもとづく、eCTD作成要領の一部改正が示されたが、適用期日は別途通知される予定である。

また、承認申請時に臨床試験の電子データ提出することについては、2016年10月1日から開始されることに伴い、承認申請の添付資料はeCTDによることを原則とするとされた（2020年3月31日までは経過措置期間）。

なお、「日本再興戦略」（2013年6月14日閣議決定）においてPMDAの強化の必要性が指摘され、更に「健康・医療戦略」（2013年6月14

日関係大臣申合せ）において、PMDA自らが臨床データ等を審査等に活用することとされたことを受け、「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」（2014年6月20日付薬食審査発0620-(6)、一部改正2019年1月24日付薬生薬審発0124-(1)）とそのQ&A（2019年1月24日付事務連絡）が発出された。また、「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」（2015年4月27日付薬食審査発0427-(1)、一部改正2019年1月24日付薬生薬審発0124-(4)）及びそのQ&A（2019年1月24日付事務連絡）が発出され、これらの通知及びQ&A等により、電子データの提出範囲が説明されている。更に、2016年10月1日からゲートウェイを通じての電子データの提出が開始された。なお、対象となる臨床試験のデータについては、Clinical Data Interchange Standards Consortiumの規格に準拠した形式での提出が求められる。

電子データ提出にあたっては申請電子データ提出に係る経過措置期間が2020年3月31日に終了となり、承認申請日が2020年4月1日以降は、提出範囲とされたすべての試験・解析に係る電子データを提出する必要がある。

電子データの提出対象となる品目は、原則として局長通知（医薬品の承認申請について2014年11月21日付薬食発1121-(2)の別表2-(1)に掲げる(1)~(7)、(9)、(9の2)）の医療用医薬品である。

1. モジュール1（又は第1部、申請書等行政情報及び添付文書に関する情報）

(1) モジュール1を含む申請資料の目次

- ① 第1部を含む申請資料の目次
- ② 概説表

(2) 承認申請書（写）

- ### (3) 証明書類（承認申請資料の収集・作成業務を統括する責任者の陳述書、GLP・GCP関連資料、共同開発に係る契約書（写）等、2004年5月27日付薬食審査発第

0527004号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様の取扱いについて」により添付が求められている陳述書等)

- (4) 特許状況
- (5) 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
- (6) 外国における使用状況等に関する資料
- (7) 同種同効品一覧表
- (8) 添付文書（案）
- (9) 一般的名称に係る文書
- (10) 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
- (11) 医薬品リスク管理計画書（案）
- (12) 添付資料一覧表
- (13) その他
 - ① 既承認医薬品に係る資料
 - ② 治験相談記録（写）
 - ③ 照会事項（写）及び照会事項に対する回答（写）
 - ④ その他の資料（機構への提出資料（写）、厚生労働省への提出資料（写））

「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」（2011年1月17日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）に示されているように、生物製剤を除いて、承認申請書上の製造方法欄における目標値/設定値等に関する一覧表を添付する。

また、新添加物に関する審査資料は「医薬品新添加物の審査資料の提出について」（2017年6月23日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構）に示されているように、機構への提出資料（写）に組み込む。

- ⑤ eCTDの形式に関する留意事項等

2. モジュール2（又は第2部、CTDの概要（サマリー））

- (1) 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次
- (2) 緒言
- (3) 品質に関する概括資料
- (4) 非臨床試験の概括評価
- (5) 臨床に関する概括評価
- (6) 非臨床試験の概要文及び概要表
 - ① 薬理
 - ② 薬物動態
 - ③ 毒性
- (7) 臨床概要
 - ① 生物薬剤学及び関連する分析法の概要
 - ② 臨床薬理の概要
 - ③ 臨床的有効性の概要
 - ④ 臨床的安全性の概要
 - ⑤ 参考文献
 - ⑥ 個々の試験のまとめ

3. モジュール3（又は第3部、品質に関する文書）

- (1) 第3部（モジュール3）目次
- (2) データ又は報告書
- (3) 参考文献

4. モジュール4（又は第4部、非臨床試験報告書）

- (1) 第4部（モジュール4）目次
- (2) 試験報告書
- (3) 参考文献

5. モジュール5（又は第5部、臨床試験報告書）

- (1) 第5部（モジュール5）目次
- (2) 全臨床試験一覧表

(3) 臨床試験報告書

(4) 参考文献

([図11. Common Technical Document \(CTD\)の構成](#)を参照)

なお、CTDとは別に承認申請時に提出が必要とされる資料は、以下である。

- ・ FD申請の書面（鑑）、FD内容の書面
- ・ 製造販売業許可証（写）
- ・ 医薬品等承認審査調査申請書
- ・ 輸入契約書又はこれに準ずる資料
- ・ MFを利用する場合は、MF登録証（写）
- ・ MF利用に関するMF登録者との契約書（写）
- ・ 申請資料作成関与委員リスト
- ・ 競合品目・競合企業リスト
- ・ 競合品目に係る関与委員リスト

「申請資料作成関与委員リスト」、「競合品目・競合企業リスト」及び「競合品目に係る関与委員リスト」は、申請直後、専門協議前、医薬品部会前に提出が求められる。

医薬品添加剤の一日最大使用量を当局側において適切に管理するため、製造販売承認申請中（一変申請を含む）に、申請者より医薬品添加剤の一日最大使用量を算出するための換算係数等を提出することになった。（2016年10月7日付薬機審マ発第1007001号、一部改正2017年9月27日付薬機審マ発第0927001号）

2.1 承認申請書に添付すべき資料の範囲

2.1.1 医療用医薬品

医療用医薬品の申請に必要とされる資料は、医薬品の分類に応じて基本通知「医薬品の承認申請について」（2014年11月21日付薬食発1121-(2)）の別表1及び別表2-(1)に示されている（[表3 医療用医薬品製造販売承認等の申請の際に必要な提出書類](#)）。なお、医薬品の申請資料はCTD様式での提出が求められている。

2.1.2 要指導医薬品・一般用医薬品

薬事法及び薬剤師法の一部を改正する法律（2013年法律第103号）が2014年6月12日に施行され、従来の医療用医薬品、一般用医薬品に加え、要指導医薬品の区分が新設された。要指導医薬品及び一般用医薬品については、提出すべき申請資料の範囲が（[表4 要指導・一般用医薬品の承認申請に際し添付すべき資料の範囲](#)）のように通知（2014年11月21日付薬食発1121-(2)）で示されている。なお、要指導・一般用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作成要領については、CTD完全施行後（2003年7月1日以降）も従前の例によることができるが、新有効成分含有医薬品にあっては、当面の間、製造方法、規格及び試験方法等に関する資料の作成についてCTD様式を参考に作成することとなっている。

3. 医薬品の承認申請に関するガイドライン

医薬品製造販売承認申請資料の作成にあたって参考とすべき標準的な方法や必要な基準等はガイドライン等として示され、効率的かつ適正な研究開発が実施されるよう配慮されている。なお、これらガイドラインは当該分野の専門家からなる研究班の検討結果に基づき作成されている。

更に、ICHでの合意に基づき、各極において各種基準及びガイドラインが制定、施行されており、承認申請に際し必要とされる資料の質・量ともに国際的に共通化されつつある。製薬企業においては、このようなグローバル化の進展の中で、新薬開発の効率化や経費削減の強い要請とあいまって、データの国際的相互利用を企図した新薬の開発がますます盛んなものとなってきている。

日本もこうした環境の変化に伴い各種対応を行ってきており、外国で実施された物理的・化学的試験、安定性試験、動物試験等の非臨床試験成績は日本の規制要件に適合していれば原則、申請資料として受入れられる。

一方、臨床試験に関する海外データの受け入れに関しては、「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」（1998年8月11日付医薬発第739号）、「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」

（1998年8月11日付医薬審発第672号、一部訂正：1999年1月4日付事務連絡）及びそのQ&A

（2004年2月25日付事務連絡、2006年10月5日付事務連絡）が通知された。本通知によると、外国で実施された臨床データを日本における承認申請資料として利用する場合には、まず日本の規制要件を満たしていることが必要とされる。更に、日本の規制要件を満たした上で、その医薬品が民族的要因（内因性要因及び外因性要因）による影響を受け易いか否かを評価し、必要な場合には、ブリッジング・スタディを実施して、外国臨床データが日本人に外挿可能との結論が得られた場合には、海外データを受入れることが可能とされている。実際に受入れが可能か否かは各規制当局の判断に任されているため、PMDAが実施している治験相談により、ブリッジングが成立するための要件を協議することが薦められている。

また、新規医薬品開発の効率化・迅速化並びに、諸外国と比べ新薬承認時期が数年遅いという問題（ドラッグ・ラグ）を解消する目的で国際共同治験の推進を図るべく国際共同治験に関する基本的な考え方が示された（「国際共同治験に関する基本的考え方について」2007年9月28日、薬食審査発第0928010号）。更に、日中韓の規制当局との間で臨床試験に関する協力の成果や最新の知見を元に、東アジア地域における国際共同治験の円滑な実施を意図して、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」（2012年9月5日事務連絡）が示された。

加えて、「国際共同治験開始前の日本人での第I相試験の実施に関する基本的考え方について」（2014年10月27日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）において、国際共同治験に日本が参加する場合に第I相試験が必要か否かを検討する際の留意点等が示された。

医薬品開発のグローバル化が進展し、多くの国際共同治験が計画、実施されるようになってきた背景を踏まえ、「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」（2018年6月12日付薬生薬審発0612-(1)：ICH-E17）が通知された。これには世界各地域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が示されている。

既に承認されている医薬品であって、その効能・効果又は用法・用量以外の使用（適応外使用）が医療現場で行われている医薬品については、本来法による製造販売承認を受けてより適切に使用されるべきであることから、次の場合で、これらの資料により適外用使用に係る効能・効果、用法・用量が医学薬学上公知であると認められる場合には、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、承認の可否の判断がなされることがある（「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」1999年2月1日付研発第4号・医薬審発第104号）。この通知発出後は、これに対応した公知申請が行われ、承認がなされている。

- ① 外国（日本と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国をいう。以下同じ。）において、既に当該効能・効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合
- ② 外国において、既に当該効能・効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲

載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合

- ③ 公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実績に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

医薬品の製造販売承認申請の際の添付資料は邦文で記載する必要があったが、規制緩和推進計画の一環で、原文が英文で記載されたものについては原文及び日本語の要約を添付すれば全文の翻訳を不要とする旨が、1998年3月18日付医薬発第256号及び同日医薬審発第265号で通知された。更に、CTD形式による承認申請において、モジュール3（第3部）、モジュール4（第4部）及びモジュール5（第5部）は原文が英文で記載されたものについては、日本語の要約も不要とされている。

3.1 品質及び非臨床試験

1) 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関するガイドライン

承認申請書の規格及び試験方法の記載内容は、定められた試験の指針等を参考に必要な試験項目を設定しなければならない。化学合成により製造される新有効成分含有医薬品については、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（2001年5月1日付医薬審発第568号：ICH-Q6A）により示されている。生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）である新医薬品については、「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」（2001年5月1日付医薬審発第571号：ICH-Q6B）に示されている。これらの通知は、いずれもICHでの合意に基づき通知されたものである。ICH-Q6A及びICH-Q6Bが十分に利用されるためには、薬局方の一般試験法の調和が必要であると考え、「薬局方テキストをICH地域において相互利用するための評価及び勧告に関するガ

イドライン」（2009年5月26日付薬食審査発第0526001号：ICH-Q4B）が発出された。これにより、ICH地域において薬局方テキストが相互利用可能であると判断された場合には、薬局方テキストは、事項別付属文書に示された条件に従い、相互利用が可能となった。

物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する承認申請書に添付すべき資料を作成するための試験の主なガイドラインは、表6に示すとおり発出されている。

また、規格及び試験方法（含量規格、確認試験、純度試験、定量法等）については日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格等に公表されている品質基準が参考となる。

徐放性製剤にあつては、上記ガイドラインの他に「徐放性製剤（経口投与製剤）の設計及び評価に関するガイドライン」（1998年3月11日付薬審発1-(5)）を考慮することとされている。

2) 安定性試験に関するガイドライン

医薬品の承認申請における安定性試験は、温度、湿度、光等の様々な環境要因の影響の下での品質の経時的変化を評価し、原薬のリテスト期間、製剤の有効期間及び医薬品の貯蔵条件の設定に必要な情報を得るために行う試験である。

医療用医薬品の新有効成分含有医薬品の安定性試験については、従来の当該安定性ガイドライン（2001年5月1日付医薬審発第565号）が廃止され、ICHでの合意に基づきガイドラインが定められている（「安定性試験ガイドラインの改定について」2003年6月3日付医薬審発第0603001号：ICH-Q1A(R2)）。また、新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤の光安定性試験は「新原薬及び新製剤の光安定性試験のガイドライン」（1997年5月28日付薬審発第422号：ICH-Q1B）に基づき実施することとされている。加えて、新投与経路医薬品等については「新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドラインについて」（1997年5月

28日付薬審発第425号：ICH-Q1C)、新医薬品たる生物薬品については「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)の安定性試験について」(1998年1月6日付医薬審発第6号：ICH-Q5C)に基づき、実施することとされている。

更に、安定性試験の科学的な簡略化の手法に関する考え方が「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について」(2002年7月31日付医薬審発第0731004号、一部訂正：2003年6月3日付事務連絡：ICH-Q1D)により示されている。

後発用医薬品などについては、「医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて」(1991年2月15日付薬発第165号及び薬審第43号)において、長期保存試験、苛酷試験及び加速試験の標準的方法が示されている。

3) 毒性試験に関するガイドライン

医薬品の承認申請等の目的で実施される安全性に関する試験について標準的な実施方法を示し、医薬品の安全性の適正な評価に資することを目的とした「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」

(1989年9月11日付薬審1-(24))が通知され、「医薬品毒性試験法ガイドライン」が定められた。その後、ICHでの合意に基づき、表7に示す各種ガイドライン等が制定され、「医薬品毒性試験法ガイドライン」はこれらのガイドライン等により逐次改定されている。

医薬品の承認申請に際しては、以下に示す資料のうち申請区分毎に必要な資料を、以上の各種ガイドライン等を踏まえて作成し、提出することが求められている(表3 医療用医薬品製造販売承認等の申請の際に必要な提出書類)。

- ① 単回投与毒性に関する資料
- ② 反復投与毒性に関する資料
- ③ 遺伝毒性に関する資料

- ④ がん原性に関する資料
- ⑤ 生殖発生毒性に関する資料
- ⑥ 局所刺激性に関する資料
- ⑦ その他の毒性に関する資料

なお、依存性については、これらの毒性試験法ガイドラインとは別に、「薬物依存性に関する動物実験と臨床観察の適用範囲と実施要領について」(1975年3月14日付薬麻発第113号)及び「薬物依存性に関する動物実験と臨床観察の適用範囲について」(1978年6月7日付薬麻発第383号)に規定されている。

また、バイオテクノロジー応用医薬品については「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(2012年3月23日付薬食審査発0323-(1))、感染症予防ワクチンについては、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」(2010年5月27日付薬食審査発0527-(1))、抗悪性腫瘍薬については、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」(2010年6月4日付薬食審査発0604-(1))及びそのQ&A(2019年3月27日付事務連絡)が出されている。

4) GLP

医薬品の製造販売承認申請、再審査等に際して提出する各種毒性試験データは「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」(1997年3月26日付厚生省令第21号、一部改正2008年6月13日付厚生労働省令第114号)、いわゆるGLPを遵守して実施されたものであることが義務づけられている(2001年6月21日付医薬審発第902号「安全性薬理試験ガイドライン」により、安全性薬理試験もGLP省令を準用して実施することとされた。)。なお、GLPの一部改正省令の取扱いは「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令による改正後の医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の取扱いについて」(2008年6月13日付薬食発第0613007号)において通知されている。

この省令は以下のとおり、8章19条で構成されている。

第1章（1-4条）本省令の趣旨、用語の定義、試験委託者の責務等に関する規定

第2章（5-8条）試験施設の運営管理者、試験責任者及び信頼性保証部門責任者の責務等に関する規定

第3章（9、10条）試験施設の構造、設備、機器に関する規定

第4章（11、12条）試験施設内における標準操作手順書（運営管理者により作成）及び動物の飼育管理に関する規定

第5章（13、14条）被験物質及び対照物質等の取扱いに関する規定

第6章（15、16条）試験計画書（試験責任者により作成）及び試験の適切な実施に関する規定

第7章（17、18条）最終報告書（試験責任者により作成）及び試験関係資料の保存に関する規定

第8章（19条）試験が複数の場所にわたって実施される場合の規定

承認審査に当たって、GLP省令が適用される試験（GLP適用試験）を実施した試験施設は、原則として厚生労働省がPMDAに委託するGLP省令への適合性の確認を受けなければならない（品目調査）が、以下のPMDAが行う施設に係るGLP適合性調査（施設調査）によるGLP適合施設で実施された場合には、この確認が省略できる。

この施設調査は、PMDAが定める「医薬品GLP又は医療機器GLPの実地による調査の実施要領の制定について」（2008年6月20日付薬機発第0620058号、2008年8月15日付薬機発第0815007号、2014年11月21日付薬機発第1121005号）に基づき実施されている。GLP適合状況の評価は、GLP適合性調査結果を基に適合・不適合の二区分で行われる

適合：調査対象試験施設は、医薬品等GLPに逸脱する事項はないか、あっても、当

該部分について適切な改善措置が講じられた若しくは当該部分による試験施設全般の運営及び管理に及ぼす影響が許容し得る範囲内であると認められる場合。

不適合：調査対象試験施設における医薬品等GLPからの逸脱事項が試験施設全般の運営及び管理に及ぼす影響が許容し得る範囲ではなく、GLP適合と認められない場合。

この調査において評価が適合の場合、原則として当該試験施設で実施された試験成績はGLP適合確認書の発行日から3年間以内に開始し終了した試験に限り、審査資料として受入れられる。

これらのGLP規定は外国で実施され得られたデータが我が国の承認申請資料として提出される場合にも適用される。外国のGLP適用試験施設で実施された試験のGLP適合性については、原則として、GLPに従って試験を実施していることを証する外国の政府機関等の文書を提出し、これに基づき判断される（2014年11月21日付薬食審査発1121-(9)、薬参発1121-(13)）。

5) 薬理試験に関するガイドライン

薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験、更に薬物相互作用に関する試験の結果が必要により求められている。

薬理試験に関して表8のガイドラインが発出されている。

安全性薬理に関する資料を作成するための試験系の選択及び計画における一般的な指針としては、ICHの合意に基づき制定された「安全性薬理試験ガイドライン」（2001年6月21日付医薬審発第902号：ICH-S7A）があり、安全性薬理試験は原則として、GLP省令を準用して実施することが求められている。なお、安全性薬理試験のガイドラインの目的は次のとおりであり、これらの目的に合うような研究計画を明確にし、

詳述すべきである。①ヒトの安全性に関連のあると思われる被験物質の望ましくない薬力学的特性を特定すること。②毒性試験もしくは臨床試験で認められた被験物質の有害な薬力学的もしくは病態生理学的作用を評価すること。③これまで認められたもしくは危惧される薬力学的有害作用の機序を検討すること。

また、効力を裏付ける試験と併せて薬理作用の種類と程度を全般的に把握し、被験物質が有する薬理作用のプロフィールを明らかにする副次的薬理試験については、「一般薬理試験ガイドライン」（1991年1月29日付薬新薬発第4号別添）を参考として実施することとされている（2001年6月21日付医薬審発第902号）。その他、薬力学的薬物相互作用に関する資料の作成に当たっては「薬物相互作用の検討方法について」（2001年6月4日付医薬審発第813号）を参考とすることとされている。

6) 薬物動態試験に関するガイドライン

薬物動態試験に関して表9に示すガイドラインが発出されている。

体内薬物動態に関するデータは動物における毒性試験及び薬理試験の投与量その他の条件設定に役立つのみならず、それらの結果を評価、理解することにより、ヒトにおける有効性、安全性の評価にきわめて有用な情報を提供する。これについては「非臨床薬物動態試験ガイドライン」（1998年6月26日付医薬審発第496号）が公表され、動物及び *in vitro* 試験系を用いて被験物質の吸収、分布、代謝及び排泄を検討し、体内薬物動態を明確にするように求められている。このガイドラインでは分布試験については原則として単回投与とされているが、反復投与を考慮すべき状況とその際の試験の実施については、「反復投与組織分布試験ガイダンス」（1996年7月2日付薬審発第442号：ICH-S3B）を参照することとされている。

臨床薬物動態を評価するために母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析を実施する際

の留意点については、「医薬品の臨床薬物動態試験について」（2001年6月1日付医薬審796）により基本的な考えが示されている。その後、海外におけるガイドラインや集積された治験を踏まえ、「母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン」（2019年5月15日付薬生薬審0515-(1)）が示された。

7) 生物学的同等性試験

開発段階における製剤変更に関するガイドラインは示されていないが、変更時期や変更内容を踏まえて、必要に応じて表10に示すガイドラインを適用することができる。一般的には後期第Ⅱ相試験以降の治験製剤は市販製剤との同等性が求められる。

3.2 臨床試験

1) 基本的要件

臨床試験の目的は、対象となる疾患又は症候に対する治験薬の治療的ないし予防的効果や、更なるその使用に際しての危険性や副作用をヒトについて検討し、最終的には治療効果と副作用の相対的評価等に基づいて、臨床における有用性を評価することにある。また、臨床試験はヒトを被験者とすることから倫理的な配慮のもとに、科学的に適正な方法で行われなければならない。被験者の立場からは、期待し得る利益に比し、危険にさらされる可能性を最小にするような方法で行われなければならない。

ICHでの検討に伴い、日米欧3極で臨床試験及び臨床開発方法の手順に関する一般指針が制定されてきた。1998年には、これら3極の一般指針を基礎にして「臨床試験の一般指針について」（1998年4月21日付医薬審発第380号：ICH-E8）の通知が出された。これは、新医薬品の承認審査資料の国際的ハーモナイゼーションを推進する厚生労働省の努力のひとつとしてまとめられたものであり、本通知は本ガイドラインの目的、一般的原則（被験者の保護、科学的な臨

床試験のデザインと解析)、開発の方法(開発計画に関する考慮点、個々の臨床試験における考慮点)から構成されている。

被験者の保護という観点では、臨床試験を開始する条件として、非臨床試験あるいは先行する臨床試験の結果によって、予定されている臨床試験における薬剤の安全性が十分に示されなければならない。また、医薬品開発の期間を通じて、新たに得られる動物での毒性試験データ及び臨床試験データについては、有能な臨床医及び他の専門家により、常に被験者の安全性との関わり合いの観点から検討、評価されなければならない。

科学的な側面では、臨床試験はその目的を達成するために適切な科学的原則に従って計画され、実施され、解析されるべきであり、試験結果は適切に報告されるべきであるとされている。また、合理的な薬剤の開発の本質は、主要な問題を提起し、十分に管理された臨床試験によってその問題に答えることであり、いずれの試験においても主要な目的は明確にされなければならない。

更に、臨床試験は、その目的によって区分可能であり、医薬品の臨床試験を段階的に進める方法の根拠となっている基本原理は、先行する試験の成果を次の試験の計画に役立てるべきであるとされている(表5 目的別臨床試験の分類)。

臨床試験の実施については、臨床試験を倫理的配慮のもとに科学的に適正に実施するための基準として、GCPがICHにおいて合意を得たことから、日本においても「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(1997年3月27日付厚生省令第28号、一部改正2016年1月22日付厚生労働省令第9号等)としてGCPが法制化された。GCPは、医薬品の製造販売承認申請の際に提出すべき資料の収集のために行われる臨床試験(治験)の計画、実施、モニタリング、監査、記録、解析及び報告等に関する遵守事項を定め、被験者の人権、安全及び福祉の保護のも

とに、治験の科学的な質と成績の信頼性を確保することを目的としている。

また、「治験における臨床検査等の精度管理に関する基本的考え方について」(2013年7月1日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)が示され、治験における臨床検査データの信頼性を確保するための精度管理の重要性が示されている。

2) 開発計画に関する留意点

2.1) 非臨床試験

非臨床試験の内容及び臨床試験との関連における非臨床試験の実施時期を決定する際に考慮すべき点として以下があげられる。

- ① 個々の患者に対する投与期間及び総投与量
- ② 医薬品の特徴
- ③ 治療対象とする疾患又は症状
- ④ 特別な母集団における使用
- ⑤ 投与経路

具体的な個々の非臨床安全性試験の実施時期について、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイダンス」(2010年2月19日付薬食審査発0219-(4): ICH-M3R(R2)、Q&A集: 2012年8月16日付事務連絡)により示されている。

(i) 安全性試験

ヒトにおける最初の試験においては、臨床試験に移行する前に実施が必要な非臨床試験での薬理学的及び毒性学的評価を注意深く考慮した上で、投与量を決定しなければならない。初期の非臨床試験においては、ヒトの初回投与量及び安全な投与期間を選択するために十分な情報を提供すべきであり、更には、新薬の生理学的又は毒性学的作用についての情報を提供すべきである。

(ii) 薬理学的試験

初期段階の臨床調査及び開発の根拠と方向性は、以下のような情報を含む候補薬物の非

臨床試験で明らかとなった薬理学的プロフィールに基づいて決定される。

- ① 主要な薬効の薬理学的根拠（作用機序）
- ② 用量－反応又は濃度－反応関係と作用持続時間
- ③ 可能性のある臨床投与経路の検討
- ④ 主要な臓器における薬理学的作用及び生理学的反応を含む全身的な一般薬理試験
- ⑤ 吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験

2.2) 治験薬の品質

臨床試験で使用される製剤の特性は、可能な限り生物学的利用率に関する情報を含めて十分に明らかにされていなければならない。製剤は治験薬の開発段階に応じて適切なものであることが必要である。理想的には、用量幅を検討する一連の試験を実施するのに十分な量の製剤が提供されるべきである。

治験薬に関しては、早期探索的段階を含め、治験の特性を考慮し、治験の各段階に応じた治験薬の品質保証が可能となるよう2008年7月9日に治験薬GMPが改正された（薬食発第0709002号）。その後治験薬GMPに関するQ&A集も出されている（2009年7月2日付監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

2.3) 開発の相と実施される試験について

臨床試験は、これまで4つの開発の相（第I相－第IV相）から成るという概念が広く用いられてきた。しかし、日米欧3極のICHによる合意に基づき「臨床試験の一般指針について」（1998年4月21日付医薬審発第380号：ICH-E8）が通知され、臨床試験の分類として試験の目的による分類がより望ましいとされ、以下の4つの試験が示された。

- ① 臨床薬理試験
- ② 探索的試験
- ③ 検証的試験
- ④ 治療的使用

目的により分類された試験において実施すべき内容（目的）や試験の例を表5（目的別臨床試験の分類）に、また、試験の種類と開発の相による分類との関係を図12（開発の相と試験の種類の相互関係）に示した。

図12は、2つの分類法は密接ではあるが、必ずしも一致しない関係を示している。また、試験の種類が自動的に開発の相として定義されないことを示している。

臨床開発は、理想的には初期の小規模な試験から得られた情報を、後期のより大規模で明確な目的を持った試験の計画及び根拠付けに用いるという段階的な方法で進められる。効率的な医薬品開発のためには、初期の段階で治験薬の重要な特徴を見極め、それに基づいて適切な開発計画を立案することが必須となる。以下に、開発段階の4つの相について述べる。

(i) 第I相試験

（最も代表的な試験：臨床薬理試験）

第I相は、治験薬を初めてヒトに投与することから開始される。最も代表的な試験の種類としては、臨床薬理試験があげられる。臨床薬理試験は通常第I相と同一であるが、一連の開発の過程の中で他の相で行われることもある。第I相の目的には通常以下の一つあるいは組合せが含まれる。

- ① 初期の安全性及び忍容性の評価
- ② 薬物動態の検討
- ③ 薬力学的な評価
- ④ 初期の薬効評価

参考とすべき資料として「医薬品の臨床薬物動態試験について」（2001年6月1日付医薬審発第796号）、「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」（2012年4月2日付薬食審査発0402-(1)、一部改正2019年12月25日付薬生薬審発1225-(1)）が示されている。医薬品の開発を目的として行われる一連の臨床における薬物動態試験について、その評価項目と安全に実施するための基本的な考え方が示されている。

(ii) 第 II 相試験**(最も代表的な試験：探索的試験)**

第II相は、通常患者において治療効果を探るための試験を開始する段階である。典型的な第II相は、明確に定義された基準に従って選択され、その状態を観察されている患者群を対象として行われるもので、代表的な試験として探索的試験があげられる。この相の重要な目的は第III相で用いる用法・用量を決定することである。この相の試験では標的とする適応における用量－反応関係を評価・確認するために用量反応検討デザインが用いられることが望ましい。第II相で実施される試験のその他の目的としては、その後に実施する第II相や第III相試験において用いられるエンドポイント、治療方法（併用療法を含む）、標的となる患者群等を評価することがあげられる。

(iii) 第 III 相試験**(最も代表的な試験：検証的試験)**

第III相は治療効果の検証を主要な目的とする試験である。第III相の主要な試験は、意図した適応や投与される患者群においてその薬剤が安全で有効であるという第II相までに蓄積された予備的な根拠を検証するためにデザインされる。この試験は製造販売承認のための適切な根拠となるデータを得ることを意図している。

なお、新医薬品を開発する製薬企業が既承認の市販医薬品を対照薬として新医薬品の有効性・安全性を評価する場合に、新医薬品を開発する企業と、対照薬の製造販売企業とが、円滑に対照薬の提供・授受を行うことを目的として、1981年7月に日本製薬工業協会の加盟会社間の自主申し合わせとして「対照薬の提供及び譲受に関する申し合わせ」が制定された。以降、4回の改訂を経て、最新版が2005年11月1日から実施されている。

(iv) 第 IV 相試験 (多様な試験：治療的使用)

第IV相で実施される試験は、医薬品の承認後に行われるすべての試験（ルーチンの市販後調査を除く。）であり、承認された適応に関連するものである。第IV相での試験は、適切な科学的な目的を有していなければならない。一般的に行われる試験には、追加的な薬物相互作用試験、用量－反応試験、又は安全性試験、そして承認された適応疾患における使用を支持するための試験（例：死亡率／罹病率に係る試験、疫学試験）が含まれる。

2.4) 新効能、新用法・用量等について

新効能、新用法・用量、新投与経路等を追加する際は、新たな開発計画のもと、臨床試験が進められる。また、新たな臨床薬理試験が、必要となる場合もある。

2.5) 特別な考慮点

特殊な環境条件や特定の母集団での検討が開発計画の目的の一部になっている場合、これらは試験ごとにおのおの考慮されなければならない。

(i) 薬物代謝試験

主要な活性代謝物については、これを同定し、その詳細な薬物動態試験を実施しなければならない。また、代謝に関する評価試験を行う時期は、各々の薬物の性質により決まる。

(ii) 薬物相互作用

代謝様式、非臨床試験の結果や類似化合物についての情報から薬物相互作用が示唆される場合は、薬物相互作用に関する検討を実施することが特に望まれる。頻度が高く併用される薬物の相互作用を検討するためには、非臨床試験及び適切であれば、ヒトで薬物相互作用試験を行う。

(iii) 特別な集団

一般の患者集団の中には、特殊なリスク・ベネフィットを考慮すべき対象又は一般の成人に比較して投与量若しくは投与スケジュール

ルを変更する必要があるため特別な検討が必要な集団がある。腎障害及び肝障害を有する患者に対して薬物動態学的検討を行うことは、その薬物の代謝、排泄に生じるかも知れない変化の影響を評価するために重要である。その他の特別な集団としては以下のものがあげられる。

- ① 高齢者
- ② 異なる人種
- ③ 妊婦
- ④ 授乳婦
- ⑤ 小児

(iv) マイクロドーズ試験

薬物動態学的情報に基づく開発候補物質スクリーニング試験で、被験物質のヒトにおける体内動態に関する情報や前臨床段階で欲しい情報を得るための臨床試験。In vitro、in vivoや薬理作用発現用量の1/100を超えない用量又は100µg/humanのいずれか少ない用量を健康な被験者に単回投与する。主として、低分子化合物を適用範囲としている。極めて低用量であってもヒトを対象とすることから、治験としてGCP省令を遵守する必要がある。なお、「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」（2008年6月3日付薬食審査発第0603001号）に試験実施に際しての留意事項、その他の基本的考え方が示されている。

3) 個々の臨床試験における留意点

臨床試験の目的設定、計画、実施、解析、報告は以下の重要な原則に従って行われるべきである。また、目的から報告までの各項目は、試験を開始する前に治験実施計画書に明確に記載されなければならない。

3.1) 目的

試験の目的は明確に述べられなければならない。試験目的としては、安全性及び（又は）有効性の探索的あるいは検証的な特徴づけ、ある

いは薬理的、生理学的、生化学的評価あるいは臨床的効果の検討等があげられる。

3.2) 計画

必要とする情報を得るためには以下の項目に留意するとともに、関連する臨床評価ガイドラインを参考に、適切な試験デザインを選択しなければならない。

- ① 被験者の選択
- ② 対照群の選択
- ③ 被験者数
- ④ 有効性及び安全性の変数
- ⑤ 偏りを最小にする方法（無作為化、盲検化、服薬状況）

3.3) 実施

臨床試験は、「臨床試験の一般指針」に記載してある原則、GCP及び臨床試験に係る他のガイドラインに概説されている関連原則に従って実施されなければならない。治験実施計画書の遵守は必須である。

3.4) 解析

治験実施計画書に記載される解析方法は試験目的及びデザインに合致するものでなければならない。主要なエンドポイント及び副次的なエンドポイントの解析方法は治験実施計画書に記載しておかなければならない。また、臨床試験の結果は治験実施計画書に予め記載された解析方法に従って解析されなければならない。

3.5) 報告

臨床試験の報告書は「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」（1996年5月1日付薬食審査発第335号：ICH-E3）に記述されている方法に従って適切に作成されなければならない。

4) 臨床試験における統計解析

旧厚生省は「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」（1992年3月4日付薬新薬発第20号）を公表している。本ガイドラインは統計的手法の誤用を例示し、誤用を防いで、科学的に正しく薬効を評価するために当時最も妥当と思われる指針を示したものであった。

その後「臨床試験のための統計的原則」

（1998年11月30日付医薬審発第1047号：ICH-E9）がICHガイドラインとして公表され、前述の旧ガイドラインは廃止された。この新ガイドラインは、臨床開発全体の中で、治験依頼者が被験薬の治験の計画、実施、解析及び評価を行う場合の方向づけを目的としている。また、このガイドラインは、科学の広い分野の人々から関心を持たれるべきものであり、治験に関連したすべての統計的業務に対する実際の責任は、適切な資格と経験のある統計家が果たすべきであることが前提となっている。統計家の参加は、医薬品開発を支える治験に統計的原則が適切に応用されていることを、他の臨床試験専門家と共同して保証するためである。したがって、このガイドラインに明確に述べられた原則を実行するために、統計家は十分な理論又は実地の教育と経験とを合わせ持つべきである。このガイドラインにまとめられている原則は、主として開発の後半の相で、多くは有効性の検証的試験として実施される治験に適用される。

検証的試験では、主要な変数として有効性だけでなく安全性に関する変数、薬力学的変数や薬物動態変数を取りあげてもよい。更には、検証的な知見の一部は複数の研究を統合したデータから導かれることもあり、この状況でもこのガイドライン中の原則の一部は適用される。医薬品開発の初期の相は主として探索的な性質の治験からなるが、統計的原則はこれらの治験でも適用される。したがって、このガイドラインの趣旨は、可能な限り臨床開発のすべての相で適用されるべきである。

5) 臨床評価ガイドライン

臨床試験成績は、申請品目が実際に使用されたとき、いかなる効果あるいはいかなる副作用を示すかを明らかにするものであり、規制当局による評価判定に際し重要な資料となるものであるから、精密かつ客観的な考察がなされなければならない。

臨床試験の実施方法や評価の指針に関するガイドラインが「臨床評価ガイドライン」として公表されている。また、ICHの成果もICHガイドラインとして国内規制に取り入れられている。

薬効群別臨床評価に関するガイドライン、臨床評価に関する共通ガイドライン及びその他の臨床評価関連ガイドラインは表11のとおり公表されている。

6) GCP

臨床試験が倫理的な配慮のもとに科学的に、適正に実施されるための基準として「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」（旧GCP）

（1989年10月2日付薬発第874号）が通知され、1990年10月1日より行政指導として実施されてきた。その後、国際的な動向を踏まえ、臨床試験の質的向上を図る必要が生じた。このことから種々の検討をもとに、中央薬事審議会の答申（1997年3月13日）の内容を踏まえて新たに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP省令）（1997年3月27日付厚生省令第28号）が定められ、1997年4月1日から実施されるに至った。

その後、GCP省令は改正を重ねており（最新改正：2016年1月22日付厚生労働省令第9号）、現在のGCP省令は6章59条から構成されている。大きく分けると、治験の依頼をしようとする者又は自ら治験を実施しようとする者側に関する事項を定めた「治験の準備に関する基準」と「治験の管理に関する基準」、及び治験実施医療機関側に関する事項について定めた「治験を行う基準」の3つに分かれている。また、GCP省令に適合した治験等が円滑に実施されるため「「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」（2012年12月28日付薬食審査1228-(7)）が示されている。その後、ICH-E6-(R2)が取りまとめられたこと、これまでのGCP省令の改正等を踏まえ、GCPガイダンスは改正されている（2019年7月5日付薬生薬審0705-(3)）。また、これに併せ、「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」（2019年7月5日付薬生薬審0705-(5)）、「リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について」（2019年7月5日付薬生薬審0705-(7)）、「治験に係る文書又は記録について」（2019年7月5日付事務連絡）が示された。

治験の参加基準に満たない患者に対して人道的見地から未承認薬等を提供する制度が導入された（2016年1月22日付薬生審査発0122-(7)）。生命に重大な影響がある疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない疾患の治療のため、未承認薬等を臨床使用するに当たっては、当該未承認薬等の使用によるリスクと期待される治療上のベネフィットのバランスを図りつつ、当該医薬品の開発に支障を生じないことを前提とした制度である。

本制度は、上記の疾患を対象として、患者が享受できると期待されるベネフィットの蓋然性が比較的高いと考えられる国内開発の最終段階である治験（通常、効能・効果及び用法・用量が一連の開発を通じて設定された後に実施される有効性及び安全性の検証を目的とした治験であり、これを主たる治験と呼ぶ）の実施後あるいは実施中（組入れ終了後）の治験薬を、治験の枠組みのもとで提供するものである。

7) 治験薬GMP

GCP省令の第17条“治験薬の交付”において「治験依頼者は治験薬の品質の確保のために必要な構造設備を備え、かつ、適切な製造管理及び品質管理の方法がとられている製造所において製造された治験薬を実施医療機関に交付しなければならない」と規定された。これを受けて、治験薬の品質を保証することで治験の信頼

性を確保し、かつ、品質不良の治験薬から被験者を保護すること等を目的として治験薬を製造する際に遵守すべき基準、すなわち「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準」（1997年3月31日付薬発第480号）が通知された。しかしながら、早期探索的段階を含め、治験の特性を考慮し、治験の各段階に応じた治験薬の品質保証が可能となるよう「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）」（2008年7月9日付薬食発第0709002号）が通知され、それに伴い旧治験薬GMP通知は廃止された。すなわち、被験者の保護と臨床試験の信頼性確保に加え、治験薬が開発候補として絞り込まれた段階においては、当該治験薬と市販後製品の一貫性を、治験薬の製造方法及び試験方法が確立した段階においては、当該治験薬と市販後製品の同等性を保証することで、市販後製品の有効性及び安全性並びに臨床試験の適切性を確保することが目的とされた。なお、治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）に関するQ&Aについては、2009年7月2日付事務連絡が示されている。

治験薬GMPは、GCP省令に基づき実施される治験に用いる治験薬に適用され、治験依頼者が実施すべき事項及び自ら治験を実施する者が実施すべき事項を定めたものであり、治験薬を製造する施設が海外にある場合においても適用される。内容としては、治験薬GMPソフトでは、治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに治験薬製造部門及び治験薬品質管理部門を置かねばならない。治験薬の品目ごとに治験薬品質管理部門のあらかじめ指定した者に、治験薬の出荷の可否を決定させなければならない。また、治験薬の品目ごとに成分・分量、規格、試験方法、製造手順等を規定した文書を作成し保管しなければならない。また、治験薬製造施設毎に治験薬の衛生管理の手順に関する文書、治験薬の製造管理の手順に関する文書及び治験薬の品質管理の手順に関する文書を作成し、保管しなければ

ならない。更に、治験薬の製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するための手順書も同様に作成し、保管しなければならない。その他、外部試験検査機関等の利用、バリデーション及びベリフィケーション、変更の管理、逸脱の管理、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検及び教育訓練、文書及び記録の管理、委託製造、治験薬の製造施設の構造設備等について規定されている。

治験薬GMPハードでは、治験原薬以外の治験薬、治験原薬、治験無菌製剤、治験無菌原薬、治験生物学的製剤、治験血液製剤に分けて各々製造施設毎の要件が定められている。

その他、原薬については、「原薬GMPのガイドラインについて」（2001年11月2日付医薬発1200号：ICH-Q7A、現ICH-Q7）に別添される原薬GMPガイドラインを参考とすることとされている。原薬GMPガイドラインは、2000年11月に米国サンディエゴで開催されたICH-5で最終合意に達したもので、「品質マネジメント」「構造及び設備」「バリデーション」等20項目にわたる具体的な要求事項を定めている。

また、国際整合性等の観点から、医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム（以下「PIC/S」という。）のGMPガイドラインを参考として活用する際の考え方が示されている（2012年2月1日付事務連絡）。

なお、国際共同治験等のために、国内で製造した治験薬を使用して海外で治験を実施する際、海外当局から治験薬GMP証明書の提出を求められることがあるため、「治験薬GMP証明書の発給について」（2009年3月30日付事務連絡）が示され、また、その手続きについて「治験薬GMP証明書の発給の手続きについて」

（2009年3月30日付薬機発第0330023号、一部改正：2019年8月1日）が発出されて、治験薬GMP証明書が発給されるようになった。

4. その他

4.1 バイオテクノロジーを応用した医薬品

組換えDNA技術を応用して製造される医薬品の製造上の安全性を確保するため、「組換えDNA技術応用医薬品の製造のための指針について」（1986年12月11日付薬発第1051号、一部改正：1987年5月21日付薬発第434号、1995年8月18日付薬発第769号）が公表された。組換え体（生細胞）の安全性評価を行い、製造の作業レベルを「GILSP（優良工業製造規範、Good Industrial Large - Scale Practice）、「カテゴリー1」、「カテゴリー2」及び「カテゴリー3」の4段階に規定し、必要な施設及び設備を示すと共に、製造安全委員会の設置、製造安全主任者の任命、製造管理者による管理・監督等の規定を示している。その後、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律：カルタヘナ法（2003年6月18日付法第97号）」に基づく「遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令（2004年1月29日付財務・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省令第1号、一部改正：2006年6月6日付財務・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省令第2号）」が2004年2月19日施行された（これに伴い、上記指針は廃止）。

バイオテクノロジーを応用した医薬品の品質、有効性、安全性を評価するためガイドラインとして、当初、「組換えDNA技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な資料作成について」（1984年3月30日付薬審発第243号）が公表され、また、「細胞培養技術を応用して製造される医薬品に関する承認申請に必要な資料の作成について」（1988年6月6日付薬審1発第10号）が示された。その後、遺伝子組換え技術、細胞培養技術及びその他科学技術の著しい進捗並びにバイオ医薬品の品質、安全性及び有効性に関するこれまでの知見蓄積を踏まえて、以上の通知が見直され「バイオテクノロジー応

用医薬品の承認申請の区分及び承認申請に必要な添付資料の作成方法について」(2017年7月5日付薬生薬審発0705-(5))が示された。

バイオテクノロジー応用医薬品に関して、ICHの議論を踏まえ各種ガイドラインが示されている(表12)。また、細胞・組織を利用した医薬品及び遺伝子治療用医薬品に係わる通知が示されている。

4.2 ヒト・動物由来成分を原材料とする医薬品等(生物由来製品)

ヒト又は動物由来成分を原材料として製造される医薬品等については、現時点の科学水準に基づいた品質及び安全性確保対策を講ずることが必要と考えられ、中央薬事審議会バイオテクノロジー特別部会において「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」(2000年12月1日)及び「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」(2000年12月1日)が中央薬事審議会バイオテクノロジー特別部会において取り纏められ、通知が発出された(2000年12月26日医薬発第1314号)。また、その他にも各種通知が発出され、製造販売業者等による自主点検及び承認書の整備等が求められるとともに、安全性確保対策が講じられている。特に、ウシ等由来成分については、世界的なリスク発生に応じ適時必要な通知等が示され品質及び安全性確保が強化されている(第2章、6.4 ウシ伝達性海綿状脳症(BSE)等への安全対策を参照)。加えて、2002年7月31日付薬事法改正により新たに生物由来製品及び特定生物由来製品の定義が行われ、感染リスクに応じて安全性確保対策措置が講じられることとなった。また、2003年5月に生物由来原料基準が制定され、生物由来製品並びに生物由来の原料から製造する原料又は材料を製造工程において使用するすべての医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の当該原料又は材料について規制された(2003年厚生労働省告示第210号)。

2013年には再生医療等製品が医薬品・医療機器とは別に法律上位置づけられ、再生医療等製品の生物由来原料の基準の在り方が検討された。この内容に加え、ウシ等由来原料のBSEリスクに関する国際的動向等を踏まえ、生物由来原料基準が一部改正された(2014年厚生労働省告示第375号)。

4.3 バイオ後続品

バイオテクノロジー応用医薬品に関する製法及び解析技術の進歩にともない、諸外国において、バイオテクノロジー応用医薬品と同等/同質の医薬品としてバイオ後続品の開発が進められている。このような技術の進歩等を踏まえ、厚生労働省科学研究費補助金厚生労働科学研究事業「バイオジェネリックの品質・有効性・安全性評価法に関する研究」において検討がなされ、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」が発出された(2009年3月4日薬食審査発第0304007号)。バイオ後続品は、国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品(先行バイオ医薬品)と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品として定義されている。「同等性/同質性」については、先行バイオ医薬品に対して、バイオ後続品の品質性がまったく同一であるということの意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できることを意味している。そのために、「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造工程の変更ともなう同等性/同質性評価の非臨床における安全性評価) ICH Q5Eガイドラインに記載されているコンセプトに基づいた適切な試験が必要となる。更に、臨床試験により同等性/同質性を評価する必要がある。

また、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集

(Q&A)について」(2009年7月21日付事務連絡、2010年3月31日付事務連絡、2015年12月15日付事務連絡)が示され、バイオ後続品申請が可能となるタイミング、同一製品の定義、同等性・同質性評価、製剤・試験法開発、安全性評価等に関する規制当局としての見解が述べられている。

バイオ後続品の承認申請に当たっては、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(2009年3月4日薬食審査発第0304007号)の別添の9に基づき製造販売後調査とリスク管理計画の具体的な方法や計画を提出することとされている。また、「医薬品リスク管理計画の策定について」(2012年4月26日薬食審査発0426-(2))において、医薬品リスク管理計画書の案を承認申請の添付資料として提出することが求められている。

4.4 新薬開発に係る情報公開 (ディスクロージャー)

「新医薬品の承認審査に係る情報の公表について」(1999年11月11日付医薬審発第1651号)が通知され、厚生労働省が作成する審査報告書等とともに、申請者から提出される非臨床・臨床試験成績等を取りまとめた資料が「新薬承認情報集」として公表されていた。その後、新たに「新医薬品の承認審査に係る情報の公表について」(2002年5月29日付医薬審発第0529003号)が通知され、資料の提出方法等が変更された。更に、資料等の提出及び公表に関する具体的な取扱いが通知された(2005年4月22日付薬食審査発第0422001号、2005年4月22日付薬機発第0422004号、2007年11月26日付薬食審査発第1126005号、2013年3月25日付薬食審査発0325-(1))。

新薬の承認審査に関する情報はPMDAのホームページに公開されている。

日本語HP :

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>

英語HP (一部の品目のみ) :

<http://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0001.html>

更に、2005年1月6日に国際製薬団体連合会(IFPMA)、米国研究製薬工業協会(PhRMA)、欧州製薬団体連合会(EFPIA)、日本製薬工業協会(JPMA)の4団体の共同声明として、「臨床試験登録簿及びデータベースを介した臨床試験情報の開示に関する共同指針」が出され、探索的試験を除く全ての臨床試験を登録公開すること、また、少なくとも1国で承認あるいは販売されている薬剤に関し、実施されたすべての試験(探索的試験を除く)の結果に関する情報を公開することが宣言された。

これを受けて日本では、文部科学省がUMIN臨床試験登録システム(UMIN-CTR;

<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)を開始するとともに、厚生労働省が財団法人日本医薬情報センター及び日本製薬工業協会との協力により、臨床試験情報の登録と公開のためのデータベース「臨床試験情報」(JapicCTI (JAPIC Clinical Trial Information))

(<http://www.japic.or.jp/index.html>)により、臨床試験に関する情報を公開している。

更に治験の実施状況等の登録にあたり留意すべき事項が通知で示され、治験計画届を届け出た場合には、国内の臨床試験情報登録センター(jRCT(Japan Registry of Clinical Trials)、JapicCTI及び日本医師会臨床試験登録システム)に当該治験に係る情報を登録するよう求められている(2018年3月26日付薬生薬審発0326-(3))。

これらのシステムにより、被験者個人のプライバシー、知的財産権及び契約上権利にも十分配慮した形で、製薬企業が治験の情報を積極的に公表し、治験の透明性向上を図っている。

また、日本に特有のシステムとして、治験審査委員会に関する情報についても、治験関係者等が入手しやすい環境を充実するとともに、広く国民に周知されるよう、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という）ホームページに登録することとしている。（2013年5月15日付薬食審査発0515-(5)、一部改正：薬生薬審発0331-(9)2017年3月31日）。

4.5 ICH（医薬品規制調和国際会議）

ICHは、安全で有効な新医薬品を必要な患者により早く提供するため、1990年4月に、日本・米国・ヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体の6者により発足された。ICH運営委員会は創始6メンバー（EU、EFPIA、MHLW、JPMA、FDA、PhRMA）と Swissmedic及びHealth Canadaで構成され、他にWHOがオブザーバー、IFPMAが（投票権無し）メンバーとして参加し、それぞれの課題ごとに、各団体から専門家や行政官からなる専門家委員会（EWG）を設置し検討が行われてきた。その後、グローバル化する医薬品の開発や規制に対応していくため、2015年10月に組織改革が行われ、スイス法に基づく新しいICH法人が国際的な非営利法人として設立され、さらなる薬事規制の国際調和を推進する取り組みが進められている。

現在、全ての参加メンバーで構成され、法人の主体となる総会と、総会の議論の準備や法人の運営を担う管理委員会、専門家がガイドラインの議論を行う各作業部会等から成り立っている。

ICHの新しいハーモナイゼーションは次の5つのステップにより行われている。

ステップ1：トピックの選定・問題点の分析、
EWGの設置、ICH調和ガイドライン案の起草

ステップ2a：技術文書として規制当局・産業界での合意

ステップ2b：各極における意見聴取実施の規制当局間の合意

ステップ3：各極におけるガイドライン案に対する意見聴取、寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正

ステップ4：ICH調和ガイドラインの最終合意

ステップ5：各極における国内規制等への実装

現時点では、表13（ICH トピック&ガイドライン 進捗状況）のとおり、改訂版も含めて70を超えるトピックが日米欧の3極における合意（ステップ4あるいは5）に至っている。

ICHについて詳しくは、下記のICHのHPを参照されたい。

日本語HP：

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html>

英語HP：

<http://www.ich.org/home.html>

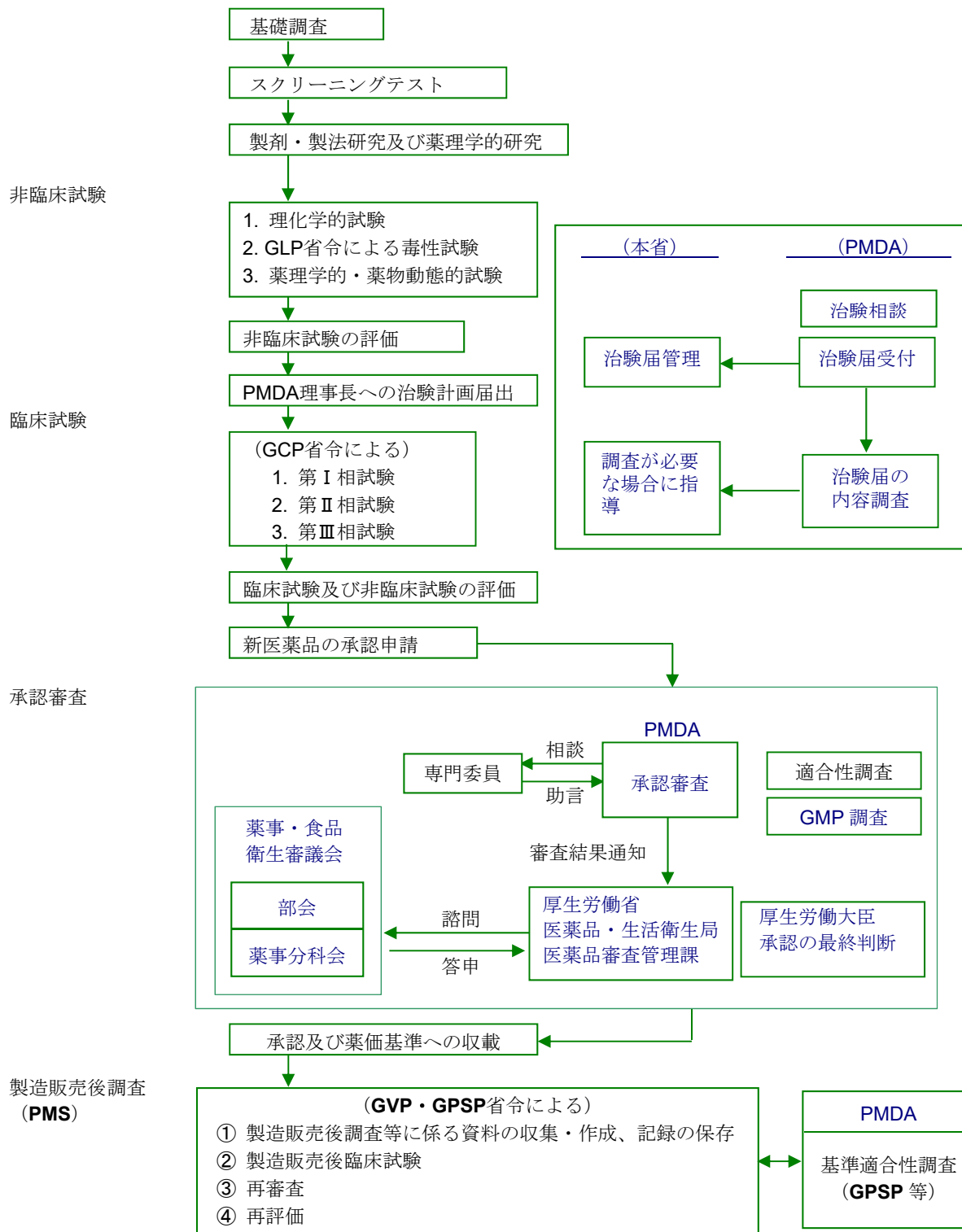
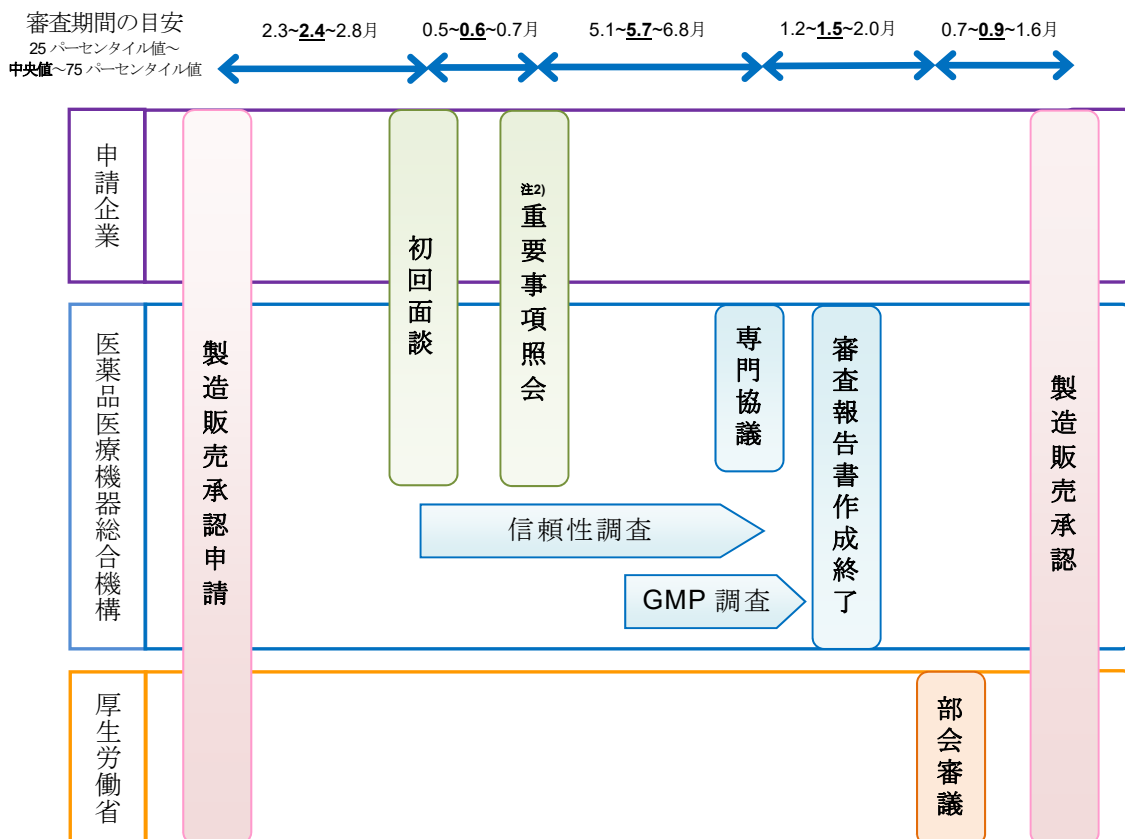


図 8 新医薬品における開発承認のフローチャート

新医薬品に係る承認審査の標準的プロセスにおけるタイムライン（通常品目）

以下のタイムラインは、審査の経過上、特段の問題がなかった場合の標準的なプロセスについて、2014年度以降に申請された新医薬品について申請受付から承認までの総審査期間の目標である12ヵ月（通常品目）を達成するよう努力するため、審査の実績を踏まえて、各審査イベント毎の審査期間の目安^{注1)}を示したものである。



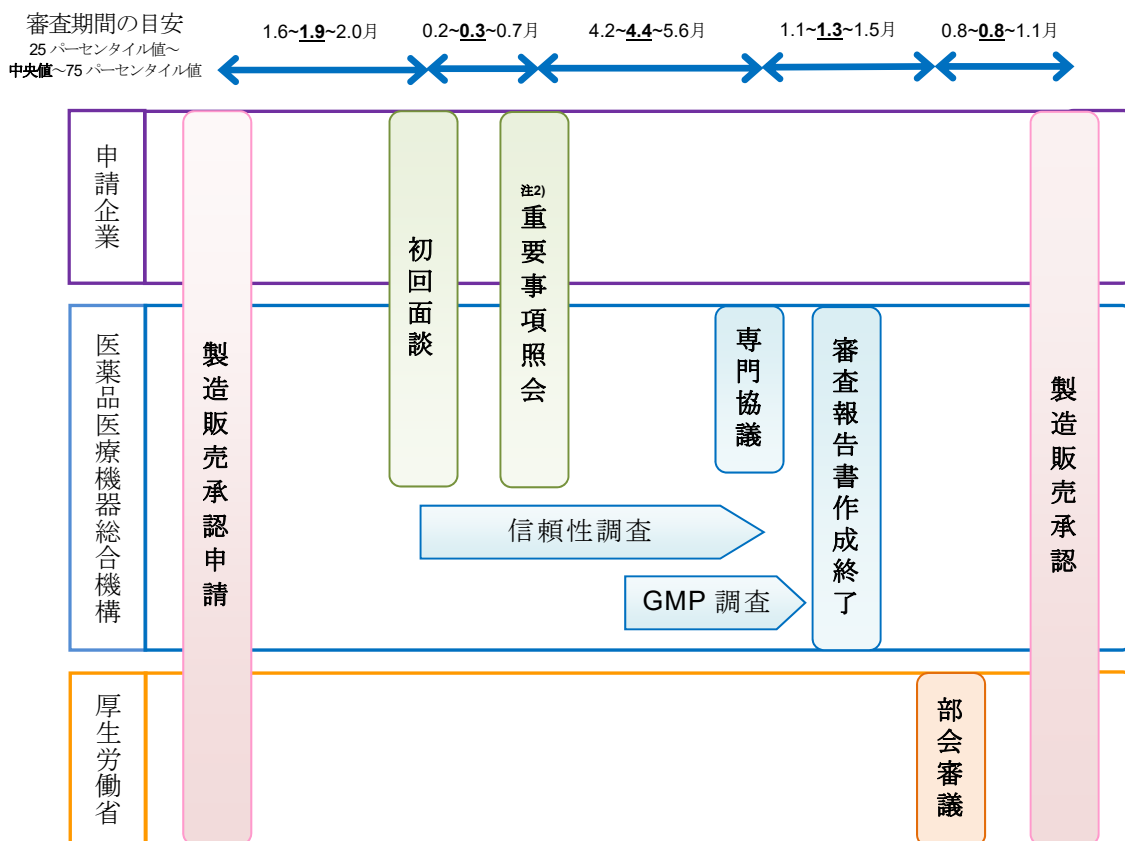
注1) 審査期間の目安の設定に当たっては、2013年度における新医薬品の承認審査における実績を用いた。なお、算出に用いた申請から承認までの各イベント毎の件数は、初回面談35件、重要事項照会31件、専門協議85件、部会審議83件、製造販売承認96件である。

注2) 重要事項照会：初回面談後に行われる最初の照会

図9 新医薬品に係る承認審査の標準的プロセスにおけるタイムライン（通常品目）

新医薬品に係る承認審査の標準的プロセスにおけるタイムライン（優先品目）

以下のタイムラインは、審査の経過上、特段の問題がなかった場合の標準的なプロセスについて、2014年度以降に申請された新医薬品について申請受付から承認までの総審査期間の目標である9ヵ月（優先品目）を達成するよう努力するため、審査の実績を踏まえて、各審査イベント毎の審査期間の目安^{注1)}を示したものである。



注1) 審査期間の目安の設定に当たっては、2013年度における新医薬品の承認審査における実績を用いた。なお、算出に用いた申請から承認までの各イベント毎の件数は、初回面談12件、重要事項照会12件、専門協議34件、部会審議30件、製造販売承認31件である。

注2) 重要事項照会：初回面談後に行われる最初の照会

図10 新医薬品に係る承認審査の標準的プロセスにおけるタイムライン（優先品目）

表 3 医療用医薬品製造販売承認等の申請の際に必要な提出書類
取扱通知（2014年11月21日付薬食発1121第2号）別表2-(1)抜粋

| 左 欄 | 右 欄 | | | | | | | |
|---|------------|------------|------------|------------|------------------|--------------------|---|---------|
| | イ 1 2 3 | ロ 1 2 3 | ハ 1 2 3 | ニ 1 2 3 | ホ 1 2 3 4 5 6 | ヘ 1 2 3 4 5 6 7 | ト | チ |
| (1) 新有効成分含有医薬品 | ○○○ | ○○○ | ○○○ | ○○△ | ○○○×△ | ○○○△○△△ | ○ | ○ |
| (2) 新医療用配合剤 | ○○○ | ×○○ | ○○○ | ○△△ | ○○○×△ | ○○×××△× | ○ | ○ |
| (3) 新投与経路医薬品 | ○○○ | ×○○ | ○○○ | ○△△ | ○○○×△ | ○○×△○△△ | ○ | ○ |
| (4) 新効能医薬品 | ○○○ | ××× | ××× | ○×× | △△△△×△ | ××××××× | ○ | ○ |
| (5) 新剤形医薬品 | ○○○ | ×○○ | ○○○ | ××× | ○○○×△ | ××××××× | ○ | ○ |
| (6) 新用量医薬品 | ○○○ | ××× | ××× | ○×× | ○○○×△ | ××××××× | ○ | ○ |
| (7) バイオ後続品 | ○○○ | ○○○ | ○△△ | ○×× | △△△△×△ | △○×××△△ | ○ | ○ |
| (8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの) | ○○○ | ×○○ | △△○ | ××× | ××××○× | ××××××× | × | ○ |
| (8-2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの) | | | | | | | | |
| (9) 類似処方医療用配合剤 (再審査期間中のもの) | ○○○ | ×○○ | ○○○ | △△× | ×××××× | ○△×××△× | ○ | ○ |
| (9-2) 類似処方医療用配合剤 (再審査期間中でないもの) | | | | | | | | |
| (10) その他の医薬品 (再審査期間中のもの) | | | | | | | | |
| (10-2) その他の医薬品 (10)の場合であって、生物 製剤等の製造方法の変更に係 るもの) | ××× | ×△○ | ××○ | ××× | ××××○× | ××××××× | × | ○ 1) |
| (10-3) その他の医薬品 (再審査期間中でないもの) | | | | | | | | |
| (10-4) その他の医薬品 (10-3)の場合であって、生 物製剤等の製造方法の変更に 係るもの) | | | | | | | | |

注1) 右欄の記号及び番号は別表1に規定する資料の記号及び番号を示し、原則として、○は添付を×は添付の不要を△は個々の医薬品により判断されることを意味するものとする。

注2) 右欄注の1)については下記のとおりであること。

1) 製造方法の変更又は試験方法の変更等、添付文書の記載に変更を生じない内容に関する申請に限り、原則として、チの資料の添付は要しない。

(表 3 続き) 表中各簡略記載項目のタイトル

| |
|---|
| (1) 新有効成分含有医薬品とは、既に製造販売の承認を与えられている医薬品及び日本薬局方に定められている医薬品（以下「既承認医薬品等」という。）のいずれにも有効成分として含有されていない成分を有効成分として含有する医薬品をいう。 |
| (2) 新医療用配合剤とは、日本薬局方に収められている配合剤及び医療用医薬品として製造販売の承認を与えられている配合剤とその有効成分又はその配合割合が異なる医療用医薬品たる配合剤をいう。ただし(8)に規定する類似処方医療用配合剤及び総合消化酵素並びに作用が緩和なパップ剤等のうち総合的に評価して新規性がないと判断されるものは除く。 |
| (3) 新投与経路医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分は同一であるが、投与経路（経口、皮下・筋肉内、静脈内、経皮、経直腸、経膈、点眼、点耳、点鼻、吸入等の別をいう。）が異なる医薬品をいう。 |
| (4) 新効能医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分及び投与経路は同一であるが、効能・効果が異なる医薬品をいう。 |
| (5) 新剤形医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分、投与経路及び効能・効果は同一であるが、徐放化等の薬剤学的な変更により用法等が異なるような新たな剤形の医薬品をいう。ただし、(7)に規定する剤形追加に係る医薬品は除く。 |
| (6) 新用量医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分及び投与経路は同一であるが、用量が異なる医薬品をいう。 |
| (7) バイオ後続品とは、既に販売承認を与えられているバイオテクノロジー応用医薬品と同等/同質の医薬品をいう。 |
| (8) 剤形追加に係る医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分、投与経路、効能・効果及び用法・用量は同一であるが、剤形又は含量が異なる医薬品をいう。 |
| (9) 類似処方医療用配合剤とは、日本薬局方に収められている配合剤及び医療用医薬品として製造販売の承認を与えられている配合剤とその有効成分及び配合割合が類似していると判断される医療用医薬品たる配合剤をいう。 |
| (10) 上記の(1)~(9)のいずれにも分類されない医薬品。生物製剤等の製造方法の変更に係るものは、10-2、10-4に分類される。生物製剤等とは、生物学的製剤基準に記載されているワクチン、血液製剤等の生物学的製剤、組換えDNA技術応用医薬品、細胞培養医薬品その他バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品をいう。 |

| | |
|-------------------------------------|--|
| イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 | 1. 起原又は発見の経緯 2. 外国における使用状況 3. 特性及び他の医薬品との比較検討等 |
| ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料 | 1. 構造決定及び物理的・化学的性質等 2. 製造方法 3. 規格及び試験方法 |
| ハ 安定性に関する資料 | 1. 長期保存試験 2. 苛酷試験 3. 加速試験 |
| ニ 薬理作用に関する資料 | 1. 効力を裏付ける試験 2. 副次的薬理・安全性薬理 3. その他の薬理 |
| ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 | 1. 吸収 2. 分布 3. 代謝 4. 排泄 5. 生物学的同等性 6. その他の薬物動態 |
| ヘ 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. 単回投与毒性 2. 反復投与毒性 3. 遺伝毒性 4. がん原性 5. 生殖発生毒性 6. 局所刺激性 7. その他の毒性 |
| ト 臨床試験の成績に関する資料 | 臨床試験成績 |
| チ 法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料 | 添付文書等記載事項 |

表 4 要指導・一般用医薬品の承認申請に際し添付すべき資料の範囲

取扱通知 (2014年11月21日付薬食発1121第2号) 別表2-(2) 抜粋

| 左 欄 | 右 欄 | | | | | | | |
|-----------------------------|------------------|------------|------------------|------------|------------------|--------------------|---|---|
| | イ 1 2 3 | ロ 1 2 3 | ハ 1 2 3 | ニ 1 2 3 | ホ 1 2 3 4 5 6 | ヘ 1 2 3 4 5 6 7 | ト | チ |
| (1) 新有効成分含有医薬品 | ○○○ | ○○○ | ○○○ | ○○△ | ○○○○×△ | ○○○△○△△ | ○ | ○ |
| (2) 新投与経路医薬品 | ○○○ | ×○○ | ○○○ | ○△△ | ○○○○×△ | ○○×△○△△ | ○ | ○ |
| (3-1) 新効能医薬品 | ○○○ | ××× | ××× | ○×× | △△△△×△ | ×××××× | ○ | ○ |
| (3-2) 新剤形医薬品 | ○○○ | ×○○ | ○○○ | ××× | ○○○○×△ | ×××××× | ○ | ○ |
| (3-3) 新用量医薬品 | ○○○ | ××× | ××× | ××× | ○○○○×△ | ×××××× | ○ | ○ |
| (4) 要指導（一般用）新有効成分含有 医薬品 | ○○○ | ××○ | △×△ ₂ | ××× | △××××× | △△×××△△ | ○ | ○ |
| (5-1) 要指導（一般用）新投与経路医 薬品 | ○○○ | ××○ | △×△ ₂ | ××× | △××××× | △△×××△△ | ○ | ○ |
| (5-2) 要指導（一般用）新効能医薬品 | ○○○ | ××× | ××× | ××× | △××××× | ×××××× | ○ | ○ |
| (5-3) 一般用（要指導）新剤形医薬品 | ○○○ | ××○ | △×△ ₂ | ××× | △××××× | ×××××× | ○ | ○ |
| (5-4) 一般用(要指導)新用量医薬品 | ○○○ | ××× | ××× | ××× | △××××× | ×××××× | ○ | ○ |
| (6) 一般用（要指導）新配合剤 | ○○○ | ××○ | △×△ ₂ | ××× | △××××× | △△×××△× | ○ | ○ |
| (7-1) 類似処方一般用配合剤 | ××○ | ××○ | △×△ ₂ | ××× | △××××× | △△××××× | × | ○ |
| (7-2) 類似剤形一般用医薬品 | ××○ | ××○ | △×△ ₂ | ××× | △××××× | ×××××× | × | ○ |
| (8) その他の一般用医薬品 (承認基準品目等) | ××○ ₁ | ××○ | △×△ ₂ | ××× | ×××××× | ×××××× | × | × |

注1) 右欄の記号及び番号は別表1に規定する資料の記号及び番号を示し、原則として、○は添付を×は添付の不要を△は個々の医薬品により判断されることを意味するものとする。

注2) 右欄注の1) から2) については下記のとおりであること。

- 1) 承認基準に適合する医薬品については、承認基準と申請品目の有効成分及びその分量に関する対比表を添付することにより、承認基準に適合する医薬品以外については、処方設計の根拠及び有効性・安全性等について十分説明すること。
- 2) 加速試験により3年以上の安定性が推定されないものについては長期保存試験成績が必要である。ただし、申請時において長期保存試験により、暫定的に1年以上の有効期間を設定できるものについては、長期保存試験の途中であっても承認申請して差し支えないこと。その場合、申請者は、承認時までにはその後引き続き試験した長期保存試験の成績を提出するものとする。

(表4 続き) 表中各簡略記載項目のタイトル

| |
|--|
| (4) 要指導（一般用）新有効成分含有医薬品とは、要指導医薬品及び一般用医薬品のうち、新有効成分含有医薬品以外であって、既承認の要指導・一般用医薬品の有効成分として含有されていない成分を含有するものをいう。 |
| (5) ① 要指導（一般用）新投与経路医薬品とは、要指導医薬品及び一般用医薬品のうち、新投与経路医薬品以外であって、既承認の要指導・一般用医薬品と有効成分は同一であるが、投与経路が異なるものをいう。 ② 要指導（一般用）新効能医薬品とは、要指導医薬品及び一般用医薬品のうち、新効能医薬品以外であって、既承認の要指導・一般用医薬品と有効成分及び投与経路は同一であるが、効能・効果が異なるものをいう。 ③ 一般用（要指導）新剤形医薬品とは、新剤形医薬品以外であって、既承認の要指導・一般用医薬品と有効成分、投与経路及び効能・効果は同一であるが、徐放化等の薬理的な変更により用法等が異なるような新たな剤形のものであり、要指導医薬品又は一般用医薬品のいずれかに区分されるものをいう。 ④ 一般用（要指導）新用量医薬品とは、新用量医薬品以外であって、既承認の要指導・一般用医薬品と有効成分及び投与経路は同一であるが、用量が異なるものであり、要指導医薬品又は一般用医薬品のいずれかに区分されるものをいう。 |
| (6) 一般用（要指導）配合剤とは、既承認の要指導・一般用医薬品の有効成分として含有されている成分からなる医薬品であって、既承認の要指導・一般用医薬品と有効成分の組合せが異なる一般用医薬品のうち、有効成分の組合せが類似していると判断されるもの以外のものであり、要指導医薬品又は一般用医薬品のいずれかに区分されるものをいう。具体的には、2008年3月31日付薬食発第0331053号医薬食品局長通知の記第二の1.の(1)①のアからカの医薬品は、一般用（要指導）配合剤に該当する。 |
| (7) ① 類似処方一般用配合剤とは、既承認一般用医薬品の有効成分として含有されている成分からなる医薬品であって、既承認一般用医薬品と有効成分の組合せが類似処方の一般用医薬品をいう。 ② 類似剤形一般用医薬品とは、新剤形医薬品以外であって、既承認一般用医薬品と有効成分、投与経路及び効能・効果は同一であるが、剤形が異なる一般用医薬品のうち、(5)－③に該当しないものをいう。 |
| (8) その他の一般用医薬品とは、一般用医薬品であって、(1) から (7) までに該当しないものをいう。 |

| | |
|-------------------------------------|--|
| イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 | 1. 起原又は発見の経緯 2. 外国における使用状況 3. 特性及び他の医薬品との比較検討等 |
| ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料 | 1. 構造決定及び物理的・化学的性質等 2. 製造方法 3. 規格及び試験方法 |
| ハ 安定性に関する資料 | 1. 長期保存試験 2. 苛酷試験 3. 加速試験 |
| ニ 薬理作用に関する資料 | 1. 効力を裏付ける試験 2. 副次的薬理・安全性薬理 3. その他の薬理 |
| ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 | 1. 吸収 2. 分布 3. 代謝 4. 排泄 5. 生物学的同等性 6. その他の薬物動態 |
| ヘ 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. 単回投与毒性 2. 反復投与毒性 3. 遺伝毒性 4. がん原性 5. 生殖発生毒性 6. 局所刺激性 7. その他の毒性 |
| ト 臨床試験の成績に関する資料 | 臨床試験成績 |
| チ 法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料 | 添付文書等記載事項 |

表 5 目的別臨床試験の分類

| 試験の種類 | 試験の目的 | 例 |
|--------|--|--|
| 臨床薬理試験 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 忍容性評価 ・ 薬物動態、薬力学的検討 ・ 代謝物と薬物相互作用の探索的検討 ・ 薬理活性の探索的検討 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 忍容性試験 ・ 単回及び反復投与の薬物動態、薬力学的検討 ・ 薬物相互作用試験 ・ 吸収・分布・排泄・代謝試験 |
| 探索的試験 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標効能に対する探索的使用 ・ 用法・用量の検討 ・ 検証的試験のデザイン、エンドポイント、方法論の根拠の提供 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 比較的短期間で限られた対象を用い、代用あるいは薬理学的エンドポイントを用いた初期の管理された試験 |
| 検証的試験 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性の立証、確認 ・ 安全性の検討 ・ 用量反応関係の確立 ・ 承認取得を支持する良好なリスク・ベネフィット関係の根拠付け | <ul style="list-style-type: none"> ・ 適切でよく管理された有効性検討試験 ・ 安全性試験 ・ 無作為化並行用量反応試験 ・ 大規模臨床試験 |
| 治療的使用 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 一般的な患者又は特殊な患者集団及び（又は）環境におけるリスク・ベネフィットの関係についての理解を更に正確にする ・ より出現頻度の低い副作用の検出 ・ 用法・用量の追加検討 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性比較試験 ・ 死亡率／罹病率エンドポイント試験 ・ 大規模臨床試験 ・ 医療経済学的試験 |

表 6 主な物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関するガイドライン等一覧

| タイトル | 通知番号、発出年月 |
|--|---|
| 分析バリデーションに関するテキスト（実施項目） | 薬審発第 755 号 1995 年 7 月 20 日 (ICH-Q2A、現 Q2A(R1)) |
| 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン | 薬審発第 877 号 1995 年 9 月 25 日 (一部改定：薬食審査発第 1204001 号、2006 年 12 月 4 日) (ICH-Q3A、現 Q3A(R2)) |
| 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン | 薬審発第 539 号 1997 年 6 月 23 日 (一部改定：薬食審査発第 0703004 号、2006 年 7 月 3 日) (ICH-Q3B、現 Q3B(R2)) |
| 分析バリデーションに関するテキスト（実施方法） | 薬審発第 338 号 1997 年 10 月 28 日 (ICH-Q2B、現 Q2(R1)) |
| 医薬品の残留溶媒ガイドライン | 医薬審発第 307 号 1998 年 3 月 30 日 (一部改正：薬生薬審発 0318-(1)、2019 年 3 月 18 日) (ICH-Q3C、現 Q3C (R7)) |
| 医薬品の元素不純物ガイドラインについて | 薬食審査発 0930-(4) 2015 年 9 月 30 日 (ICH-Q3D) |
| 新医薬品の規格及び試験方法の設定 | 医薬審発第 568 号 2001 年 5 月 1 日 (ICH-Q6A) |
| 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定 | 医薬審発第 571 号 2001 年 5 月 1 日 (ICH-Q6B) |
| 日本薬局方における薬局方の国際調和における合意事項の取扱いについて | 医薬審発第 574 号 2001 年 5 月 1 日 |
| 製剤開発に関するガイドライン | 薬食審査発第 0901001 号 2006 年 9 月 1 日 (一部改定：薬食審査発第 0628-(1)、2010 年 6 月 28 日) (ICH-Q8) |
| 異なる結晶形等を有する医療用医薬品の取り扱いについて | 薬食審査発第 0616-(1) 2011 年 6 月 16 日 |
| 原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて | 薬食審査発 0710-(9) 2014 年 7 月 10 日 (ICH-Q11) |
| 原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインに関する質疑応答集（Q&A） | 事務連絡 2018 年 9 月 14 日 |

| | |
|--|--|
| <p>潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて</p> | <p>薬生審査発 1110 -(3) 2015 年 11 月 10 日 (ICH-M7) (一部改正:薬生薬審査 0627-(1)、2018 年 6 月 27 日)</p> |
| <p>核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項</p> | <p>薬生薬審査 0927-(3) 2018 年 9 月 27 日</p> |

表 7 主な毒性試験に関するガイドライン等一覧

| タイトル | 通知番号、発出年月 |
|--|---|
| 単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について | 薬新薬発第 88 号 1993 年 8 月 10 日 (ICH-S4) |
| トキシコキネティクス (毒性試験における全身的暴露の評価) に関するガイダンス | 薬審発第 443 号 1996 年 7 月 2 日 (ICH-S3A) |
| トキシコキネティクス (毒性試験における全身的暴露の評価) に関するガイダンスにおけるマイクロサンプリング手法の利用に関する質疑応答集 (Q&A) について | 事務連絡 2019 年 3 月 15 日 |
| 医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス | 薬審発第 544 号 1996 年 8 月 6 日 (ICH-S1C) |
| 医薬品のがん原性試験のための用量選択、補遺 | 医薬審発第 551 号 1998 年 7 月 9 日 (ICH-S1C(R)、現 S1C(R1)) |
| 医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス | 薬審発第 315 号 1997 年 4 月 14 日 (ICH-S1A) |
| 医薬品の生殖発生毒性試験のガイドラインについて | 薬審発第 316 号 1997 年 4 月 14 日 (ICH-S5A/ICH-S5B) (一部改正：医薬審発第 1834 号 2000 年 12 月 27 日 (ICH-S5B(M)、現 S5(R2)) |
| 医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス | 医薬審発第 548 号 1998 年 7 月 9 日 (ICH-S1B) |
| 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン | 医薬審発第 1019 号 1998 年 11 月 13 日 及び 医薬審発第 1831 号 2000 年 12 月 27 日 (一部改正：薬食審査発 0219-(4)、2010 年 2 月 19 日) (ICH-M3(M)、現 M3(R2)) |
| 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集 (Q&A) について | 事務連絡 2012 年 8 月 16 日 |
| 医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて | 医薬審発第 1604 号 1999 年 11 月 1 日 (ICH-S2) |
| 医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて | 医薬審発第 1607 号 1999 年 11 月 1 日 (一部改正：薬食審査発第 1127001 号、2008 年 11 月 27 日) |
| 医薬品の免疫毒性試験に関するガイドラインについて | 薬食審査発第 0418001 号 2006 年 4 月 18 日 (ICH-S8) |

| | |
|---|--|
| ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床評価について | 薬食審査発 1023-(4) 2009 年 10 月 23 日 (ICH-S7B) |
| 医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて | 薬食審査発 0920-(2) 2012 年 9 月 20 日 (ICH-S2 (R1)) |
| 「小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン」について | 薬食審査発 1002-(5) 2012 年 10 月 2 日 |
| 医薬品の光安全性評価ガイドラインについて | 薬食審査発 0521-(1) 2014 年 5 月 21 日 (ICH-S10) |

表 8 薬理試験に関する主なガイドライン等一覧

| タイトル | 通知番号、発出年月 |
|-----------------|---|
| 一般薬理試験ガイドライン | 薬新薬発第 4 号 1991 年 1 月 29 日 |
| 安全性薬理試験ガイドライン | 医薬審発第 902 号 2001 年 6 月 21 日 (ICH-S7A) |
| 薬物相互作用の検討方法について | 医薬審発第 813 号 2001 年 6 月 4 日 |

表 9 主な薬物動態試験ガイドライン等一覧

| タイトル | 通知番号、発出年月 |
|---|---|
| 薬物動態試験に関するガイドライン | |
| 非臨床薬物動態試験ガイドライン | 医薬審発第 496 号 1998 年 6 月 26 日 |
| 反復投与組織分布試験ガイダンス | 薬審発第 442 号 1996 年 7 月 2 日 (ICH-S3B) |
| 医薬品の臨床薬物動態試験について | 医薬審第 796 号 2001 年 6 月 1 日 |
| 母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン | 薬生薬審発 0515-(1) 2019 年 5 月 15 日 |
| 薬物濃度分析法バリデーションに関するガイドライン | |
| 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン | 薬食審査発 0711-(1) 2013 年 7 月 11 日 |
| 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン質疑応答集 (Q&A) | 事務連絡 2013 年 7 月 11 日 |
| 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法 (リガンド結合法) のバリデーションに関するガイドライン | 薬食審査発 0401-(1) 2014 年 4 月 1 日 |
| 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法 (リガンド結合法) のバリデーションに関するガイドライン質疑応答集 (Q&A) | 事務連絡 2014 年 4 月 1 日付 |
| 薬物相互作用検討に関するガイドライン | |

| | |
|---|---|
| <p>医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン</p> | <p>薬生薬審発 0723-(4) 2018年7月23日(一部訂正: 事務連絡 2019年2月8日、 一部訂正の正誤表の差差し替 え:事務連絡 2019年2月20 日)</p> |
| <p>医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドラインに 関する質疑応答集 (Q&A)</p> | <p>事務連絡 2018年7月23日</p> |

表 10 主な生物学的同等性試験ガイドライン等一覧

| タイトル | 通知番号、発出年月 |
|---|---------------------------------|
| 生物学的同等性試験に関するガイドライン | |
| 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン | 薬食審査発 0229-(10) 2012年2月29日 |
| 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン | 薬食審査発 0229-(10) 2012年2月29日 |
| 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン | 薬食審査発 0229-(10) 2012年2月29日 |
| 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン | 薬食審査発 0229-(10) 2012年2月29日 |
| 局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン | 薬食審査発第 1124004 号 2006年11月24日 |
| 局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン | 薬食審査発第 1124001 号 2006年11月24日 |
| 局所皮膚適用製剤の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン | 薬食審査発第 1101 -(1) 2010年11月1日 |
| 各種製剤の生物学的同等性評価に関する考え方 | |
| 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方等について (Q&A 含む) | 事務連絡 2013年4月19日 |
| 吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について | 事務連絡 2016年3月11日 |
| 水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について | 事務連絡 2016年3月11日 |
| 点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方 | 事務連絡 2018年11月29日 |

表 11 主な臨床評価ガイドライン一覧

| タイトル | 通知番号、発出年月 |
|-------------------------------------|---|
| [1] 薬効群別臨床評価に関するガイドライン | |
| 経口避妊薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬審 1-(10) 1987年4月21日 |
| 脳血管障害に対する脳循環・代謝改善薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬審 1-(22)1987年10月31日 |
| 抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬審 1(1) 1988年1月5日 |
| 抗不安薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬審 1(7) 1988年3月16日 |
| 抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬生薬審発 1023-(3) 2017年10月23日 |
| 抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する参考情報 | 事務連絡 2017年10月23日 |
| 眼局所用抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬生薬審発 0418-(1) 2019年4月18日 |
| 骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 医薬審第 742 号 1999年4月15日 (一部改定:2017年7月7日付薬生薬審発 0707-(1)) |
| 降圧薬の臨床評価に関する原則について | 医薬審発第 0128001 号 2002年1月28日 (ICH-E12A、現 ICH-E12) |

| | |
|---|--|
| 抗不整脈薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬食審査発第 0325035 号 2004 年 3 月 25 日 |
| 抗狭心症薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬食審査発第 0512001 号 2004 年 5 月 12 日 |
| 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬食審査発第 1101001 号 2005 年 11 月 1 日 (一部訂正: 2005 年 11 月 2 日付事務連絡) |
| 抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬食審査発第 0217001 号 2006 年 2 月 17 日 |
| 過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬食審査発第 0628001 号 2006 年 6 月 28 日 |
| 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン | 薬食審査発 0527-(5) 2010 年 5 月 27 日 |
| 経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬食審査発 0709-(1) 2010 年 7 月 9 日 (改定案: 2014 年 5 月 19 日) |
| 抗うつ薬の臨床評価に関するガイドライン | 薬食審査発 1116-(1) 2010 年 11 月 16 日 |
| 抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬食審査発 0329 -(18) 2011 年 3 月 29 日 |
| 腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬食審査発 0930-(1) 2011 年 9 月 30 日 |
| 睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬食審査発 1213-(1) 2011 年 12 月 13 日 |
| 小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイダンス | 薬食審査発 0930-(1) 2015 年 9 月 30 日 |
| 急性期脊髄損傷の治療を目的とした医薬品等の臨床評価に関するガイドライン | 薬生薬審発 0508-(1)・薬生機審発 0508-(1) 2019 年 5 月 8 日 |
| トラベラーズワクチン等の臨床評価に関するガイダンス | 薬生審査発 0407-(1) 2016 年 4 月 7 日 |
| [2] 臨床評価に関する共通ガイドライン | |
| 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン 「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に関する質疑応答集 | 薬新薬発第 104 号 1993 年 12 月 2 日 (ICH-E7) (2010 年 9 月 17 日付 Q&A 集) 事務連絡 2010 年 9 月 17 日 |
| 新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針 | 薬審発第 494 号 1994 年 7 月 25 日 (ICH-E4) |
| 致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間 | 薬審発第 592 号 1995 年 5 月 24 日 (ICH-E1) |
| 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン | 薬審発第 335 号 1996 年 5 月 1 日 (ICH-E3) |
| 臨床試験の一般指針 | 医薬審発第 380 号 1998 年 4 月 21 日 (ICH-E8) |
| 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指 | 医薬審発第 672 号 |

| | |
|--|--|
| 針 | 1998年8月11日 (ICH-E5、現 ICH-E5(R1)) (2004年2月25日付事務連絡 Q&A 集、2006年10月5日付事務連絡 Q&A 集その2) |
| 臨床試験のための統計的原則 | 医薬審発第1047号 1998年11月30日 (ICH-E9) |
| 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 | 医薬審発第1334号 2000年12月15日 (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の補遺 | 薬生薬審発1227-(5) 2017年12月27日 (ICH-E11(R1)) |
| 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題 | 医薬審発第136号 2001年2月27日 (ICH-E10) (一部訂正:2001年4月10日付事務連絡) |
| マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス | 薬食審査発第0603001号 2008年6月3日 |
| 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的 可能性に関する臨床的評価 | 薬食審査発1023-(1) 2009年10月23日 (ICH-E14) (2009年10月23日付事務連絡 Q&A 集、2012年7月3日付事務連絡 Q&A 集その2) |
| 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験 の実施時期についてのガイドライン | 薬食審査発0219-(4) 2010年2月19日 (ICH-M3(R2)) (2012年8月16日付事務連絡 Q&A 集) |
| 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 | 薬生薬審発0612-(1) 2018年6月12日 (ICH-E17) |
| [3] その他の臨床評価関連ガイドライン | |
| 悪性腫瘍に対する免疫療法剤の評価法に関する研究 | 医薬品研究11(4)、1980年 |
| 血液製剤特に血漿分画製剤の評価法に関する研究 | 医薬品研究15(2)、1984年 |
| インターフェロン製剤総合的評価に関する研究 | 医薬品研究15(6)、1984年 |
| 鎮痛消炎剤の臨床評価法に関するガイドライン | 医薬品研究16(3)、1985年 |
| 徐放性製剤(経口投与製剤)の設計及び評価に関するガイドライン | 薬審1-(5) 1988年3月11日 |
| パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発 等に関するガイドライン | 薬食審査発1031-(1) 2011年10月31日 |
| 診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン | 薬食審査発0611-(1) 2012年6月11日 |
| コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る留意事 項について | 薬食審査発0701-(10) 2013年7月1日 |
| コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関する技術的ガイダンス 等について | 事務連絡 2013年12月26日 |
| 抗菌薬の PK/PD ガイドライン | 薬生審査発1225-(10) 2015年12月25日 |
| リポソーム製剤の開発に関するガイドライン | 薬生審査発0328-(19) 2016年3月28日(2016年3 |

| | |
|----------------------------------|---|
| | 月 28 日付事務連絡 Q&A 集) |
| 核酸 (siRNA) 搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー | 事務連絡 2016 年 3 月 28 日 |
| がん免疫療法開発のガイダンス | 薬生薬審発 0308-(1)、薬生機 審発 0308-(1) 2019 年 3 月 8 日 |

表 12 主なバイオテクノロジー関連ガイドライン一覧

| タイトル | 通知番号、発出年月 |
|--|--|
| ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価について | 医薬審第 329 号 2000 年 2 月 22 日 (ICH-Q5A) |
| 組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について | 医薬審第 3 号 1998 年 1 月 6 日 (ICH-Q5B) |
| 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)の安定性試験について | 医薬審第 6 号 1998 年 1 月 6 日 (ICH-Q5C) |
| 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について | 医薬審第 873 号 2000 年 7 月 14 日 (ICH-Q5D) |
| 生物製品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価について | 薬食審査発第 0426001 号 2005 年 4 月 26 日 (ICH-Q5E) |
| 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の規格及び試験方法の設定について | 医薬審発第 571 号 2001 年 5 月 1 日 (ICH-Q6B) |
| バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について | 薬食審査発 0323-(1) 2012 年 3 月 23 日 (ICH-S6(R)) |
| 遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について | 薬食審査発 0701-(4) 2013 年 7 月 1 日 |
| 遺伝子治療用医薬品の評価に影響を及ぼす知見等の報告について | 薬食審査発 0701-(7) 2013 年 7 月 1 日 |

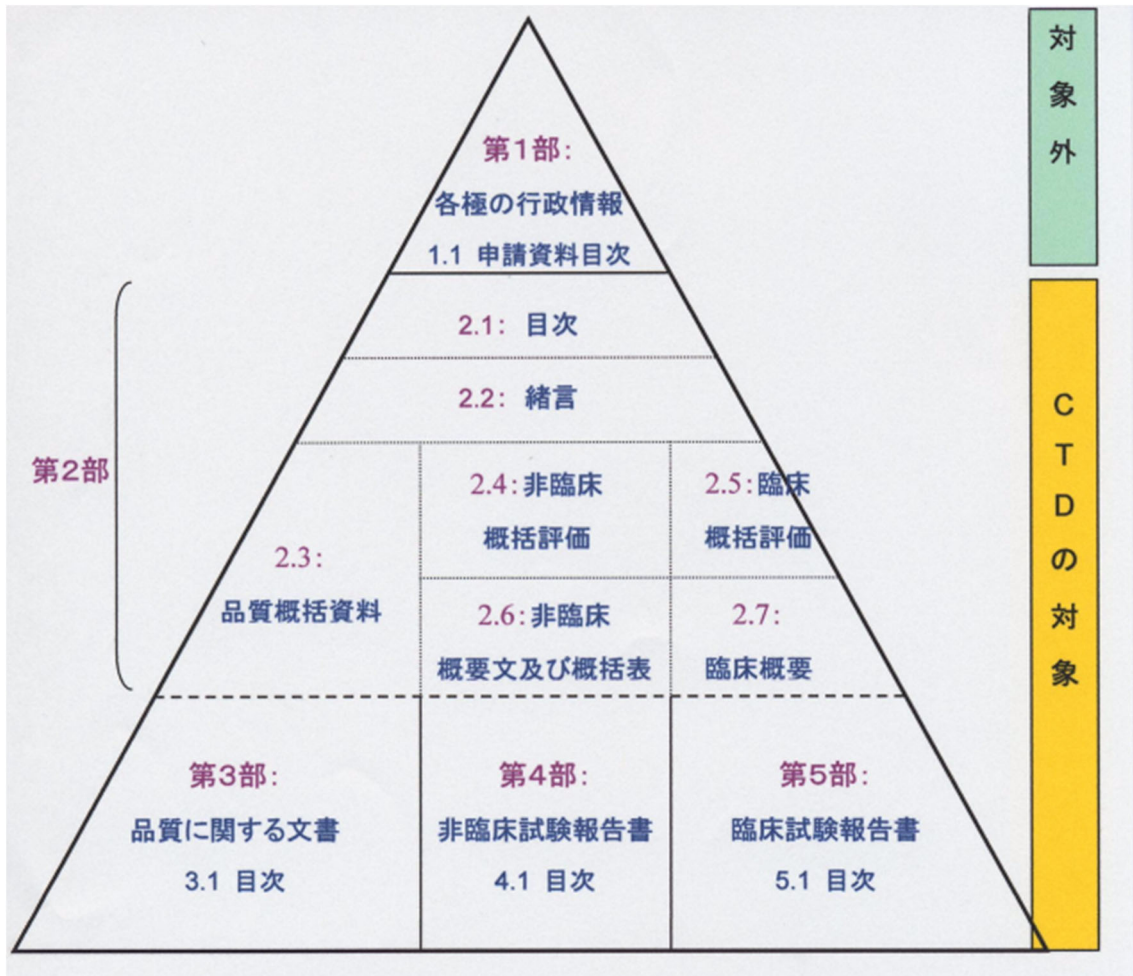


図 11 Common Technical Document (CTD) の構成

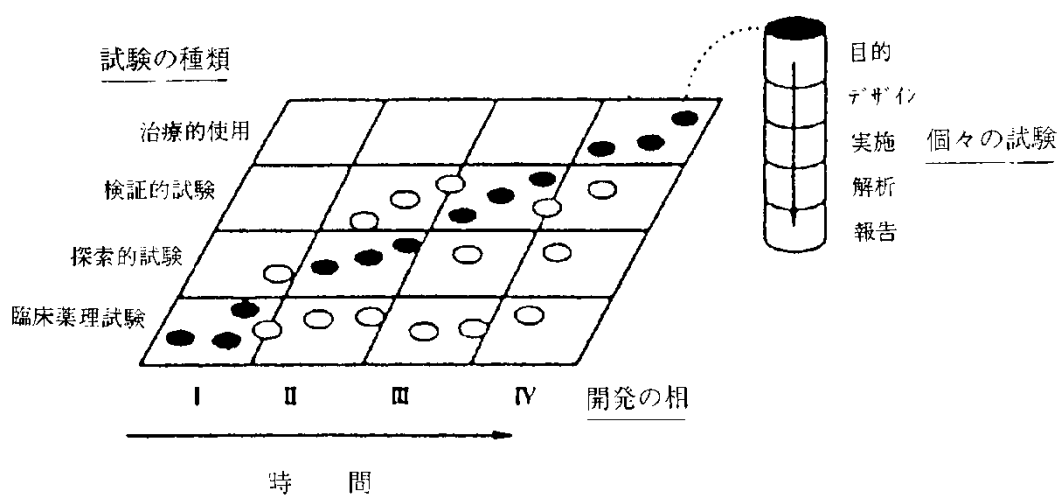


図 12 開発の相と試験の種類の関係

このマトリックス・グラフは、開発の相と、新薬の臨床開発に際し実施されるであろう試験の目的別の種類との関係を表している。黒マルはある開発の相で最も一般的に実施される試験の種類を示し、白マルはその相で実施されることが比較的まれな試験の種類を示している。マルがそれぞれひとつの試験を現わし、ひとつのマルはその試験で実施される項目と順番を示した円柱で構成される。

| | 品質 Quality | | 安全性 Safety | | 有効性 Efficacy | | 複合領域 Multidisciplinary | |
|------------|--------------------------|---------------------------------|------------|----------------------------|--------------|---|------------------------|---|
| | コード | 内容 | コード | 内容 | コード | 内容 | コード | 内容 |
| Step 5 | Q1A(R2) | 安定性試験法:新有効成分含有医薬品 | S1A | がん原性試験を必要とする条件 | E1 | 慢性疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の臨床試験段階において必要な症例数と投与期間 | M1 | ICH国際医薬用語集(MedDRA) |
| | Q1B | 安定性試験法:光安定性 | S1B | 医薬品のがん原性の評価方法 | | | M2 | 医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準 |
| | Q1C | 安定性試験法:新剤型及び一部変更 | S1C(R2) | 医薬品のがん原性試験のための用量選択 | E2A | 臨床試験段階における安全性データの取扱い:定義と緊急報告の基準 | M3(R2) | 非臨床試験の実施時期 |
| | Q1D | 安定性試験法:フラケッティング&マトリキング | S2(R1) | 遺伝毒性試験 | | | M4 | コモン・テカナルド・コメント |
| | Q1E | 安定性試験法:安定性データの評価 | S3A | トキシキネティクス:毒性試験における全身的暴露の評価 | E2B(R2) | 臨床安全性データの取扱い:報告様式 | M4E(R2) | 「CTDにおけるベネフィット・リスク情報の標準化」の改訂 |
| | Q2(R1) | 分析法バリデーション:実施項目&実施方法 | | | E2B(R3) | 個別症例安全性報告(ICSR)のデータ項目とメッセージ仕様 | M7(R1) | 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理 |
| | Q3A(R2) | 原薬の不純物 | S3B | 薬物動態試験:反復投与組織分布試験 | | | | |
| | Q3B(R2) | 製剤の不純物 | S4 | 単回及び反復投与毒性試験 | E2C(R2) | 定期的ベネフィット・リスク評価報告(PBRER) | M8 | 電子化申請様式(v.3.2.2) |
| | Q3C(R7) | 医薬品の残留溶媒 | S5(R2) | 医薬品の生殖発生毒性試験 | E2D | 承認後の安全性データの取扱い | M8 | 電子化申請様式(v.4.0) |
| | Q3D | 医薬品の元素不純物 | S6(R1) | ハイ医薬品の安全性試験 | E2E | ファーマコビジランス・プランニング(PvP) | | |
| | Q4B | 薬局方テキストのICH地域における相互利用 | S7A | 安全性薬理試験 | E2F | 開発段階における定期的安全性報告(DSUR) | | |
| | Q4B(Annex1)(R1) | 強熱残分試験法 | S7B | QT延長の非臨床評価 | E3 | 治験の総括報告書の構成と内容 | | |
| | Q4B(Annex2)(R1) | 注射剤の採取容量試験法 | S8 | 免疫毒性試験 | E4 | 新医薬品の承認に必要な用量反応関係の検討方法 | | |
| | Q4B(Annex3)(R1) | 注射剤の不溶性微粒子試験法 | S9 | 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価 | E5(R1) | 外国臨床データ受入れの際に考慮すべき人種・民族的要因 | | |
| | Q4B(Annex4A, 4B, 4C)(R1) | 微生物限度試験法及び非無菌医薬品の微生物学的品質特性 | S10 | 光安全性の評価 | E6(R2) | 「医薬品の臨床試験の実施の基準」に対する補遺 | | |
| | Q4B(Annex5)(R1) | 崩壊試験法 | | | E7 | 高齢者に使用する医薬品の臨床評価 | | |
| | Q4B(Annex6)(R1) | 製剤均一性試験法 | | | E8 | 臨床試験の一般指針 | | |
| | Q4B(Annex7)(R2) | 溶出試験法 | | | E9 | 臨床試験のための統計的原則 | | |
| | Q4B(Annex8)(R1) | 無菌試験法 | | | E10 | 臨床試験における対照群選定 | | |
| | Q4B(Annex9)(R1) | 摩損度試験法 | | | E11(R1) | 「小児集団における医薬品の臨床試験」に対する補遺 | | |
| | Q4B(Annex10)(R1) | ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 | | | E12 | 降圧薬の臨床評価 | | |
| | Q4B(Annex11) | キャピラリー電気泳動法 | | | E14 | 非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価 | | |
| | Q4B(Annex12) | 粒度測定法(ふるい分け法) | | | E15 | ゲノム薬理学における用語集 | | |
| | Q4B(Annex13) | かさ密度及びタップ密度測定法 | | | E16 | 医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー | | |
| | Q4B(Annex14) | エンドキシン試験法 | | | E17 | 国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則 | | |
| | Q5A(R1) | ハイ医薬品の品質:ウイルスバリデーション | | | E18 | 将来の利用に向けたゲノム試料の収集方法 | | |
| | Q5B | ハイ医薬品の品質:遺伝的安定性 | | | | | | |
| | Q5C | ハイ医薬品の品質:製品の安定性 | | | | | | |
| | Q5D | ハイ医薬品の品質:細胞株管理(セルサブストレート) | | | | | | |
| | Q5E | ハイ医薬品の品質:同等性比較 | | | | | | |
| | Q6A | 医薬品の規格及び試験方法(化学物質 / 3局方との調和を継続) | | | | | | |
| Q6B | ハイ医薬品の規格及び試験方法 | | | | | | | |
| Q7 | 原薬 GMP | | | | | | | |
| Q8(R2) | 製剤開発 | | | | | | | |
| Q9 | 品質リスク・マネジメント | | | | | | | |
| Q10 | 医療品質システム | | | | | | | |
| Q11 | 原薬の製造と開発 | | | | | | | |
| Step 4 | Q3D(R1) | 「医薬品の元素不純物」の改訂 | | | E9(R1) | 「臨床試験のための統計的原則」に対する補遺 | M9 | BCSバイオウェーバー |
| | Q12 | 医薬品のライフサイクルマネジメント | | | | | | |
| Step 3 | | | S5(R3) | 「医薬品の生殖発生毒性試験」の改訂 | E8(R1) | 「臨床試験の一般指針」の改訂 | M10 | 生体試料中薬物濃度分析法バリデーション |
| | | | S11 | 幼若動物を用いた非臨床安全性試験 | E19 | 安全性データ収集の最適化 | | |
| Step 2a/2b | | | | | | | | |
| Step 1 | Q2(R2)/Q14 | 分析法の開発とQ2(R1)(分析法バリデーション)の改訂 | S1(R1) | 医薬品のがん原性試験 | E2D(R1) | 「承認後の安全性データの取扱い」の改訂 | M7(R2) | 「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価および管理」の改訂 |
| | Q3C(R8) | 「医薬品の残留溶媒」の改訂 | S12 | 遺伝子治療製剤の非臨床体内分布試験 | E6(R3) | 「医薬品の臨床試験の実施の基準」の改訂 | | |
| | Q3D(R2) | 「医薬品の元素不純物」の改訂 | | | E11A | 小児用医薬品開発における外挿 | M11 | Clinical electronic Structured Harmonized Protocol(CeSHanP) |
| | Q5A(R1) | 「ハイ医薬品の品質:ウイルスバリデーション」の改訂 | | | E20 | アダプティブ臨床試験 | M12 | 薬物間相互作用 |
| | Q13 | 連続生産 | | | | | | |

(注1) Step1: 専門家作業部会でのガイドライン原案作成~合意 Step 2a/2b: ICH調和ガイドライン案に関して、運営委員会・規制当局により承認
 Step 3: 各極におけるガイドライン案に対する意見聴取、寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正 Step 4: ICH調和ガイドライン最終合意 Step 5: 各極における国内規制への取入れ
 (注2) ガイドライン Q&Aは上記の表には記載していない。(個別トピックのページを参照)

表 13 ICHトピック&ガイドライン 進捗状況 2019年11月20日現在
<https://www.pmda.go.jp/files/000233035.pdf>