

ライティング徒然草

エグゼクティブ・アドバイザー 林 健一

第2回 森を見てガイドラインを読む（続き）

前回は治験総括報告書を題材にして、ガイドラインの細かな文言にとらわれるのではなく、文書全体の構成を理解しようということを述べた。今回は臨床概括評価を題材として同様の話を続けてみたい。

臨床概括評価や臨床概要の構成と内容に関するガイドラインとしては「新医薬品の製造販売承認申請に際し添付すべき資料作成要領に関する改正通知（薬生薬審発 0202 第 1 号）」が発出されている。この通知に基づいて、臨床概括評価の 2.5.1 項「製品開発の根拠」には以下のようなサブセクションを設ける製薬企業を見かけることが多い。

- 2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類
- 2.5.1.2 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面
- 2.5.1.3 対象患者集団に現在使用されている主な治療法
- 2.5.1.4 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景
- 2.5.1.5 臨床開発計画

しかし、こうした構成の 2.5.1 項を第三者の立場で読むと、違和感を覚えることが多い。最初の違和感は、いきなり申請品目の詳細な作用機序を読まされるということである。たとえば、ある錠剤が皆さんの前に提示され、「ここにある薬があります」と言われたとする。その際、最初に知りたいのは「それはどんな病気の治療に使う薬なのか」ということであって、「それはどんな作用機序を持つ薬なのか」ということではないはずである。つまり、話の進め方が不自然なのである。

次の違和感は、2.5.1.5 項が非常に長いということである。たとえば、国内外で実施した臨床試験の一覧表を示すとともに、コンプリート・データパッケージの設定根拠を説明し、開発段階で実施した対面助言の内容を述べる、というのが代表的な記載方法で、2.5.1.5 項が 10 ページ以上に及ぶこともまれではない。し

かし、有効性評価のために実施した臨床試験の内容が説明されるのは 2.5.4 項であり、この段階では読者に各試験のデザインがまだ知らされていない。そうした状態で対面助言の内容を説明しても読者には情報が伝わらないのではないだろうか。

もちろん、こうした臨床概括評価が規制当局に受理されないということはない。しかし、我々は限られた時間の中で承認申請資料を作成する。そうであれば、上記のような書き方が資料の作成効率を高めるのに役立つかどうかを考えるのも無意味ではないはずである。ここで強調したいのが「森を見ること」、すなわち臨床概括評価という文書全体の構成を理解することの重要性である。

まず、臨床概括評価の構成は以下ようになっており、2.5.2 項以降では、生物薬剤（生物学的同等性など）・臨床薬理・有効性・安全性に分けて、それぞれを評価した試験のデザインの設定根拠や、試験結果から導いた申請者の結論を記載する。すなわち、医学論文の方法・結果・考察に該当する情報を記載することになっている。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.7 参考文献

そうであれば、2.5.2 項の前に必要なのは医学論文の緒言に該当する情報のはずで、だからこそ、2.5.1 項の名称は「製品開発の根拠（英語名は Product Development Rationale）」となっているのである。すなわち、「導入部分として、なぜこの品目を開発したのかを最初に説明してほしい」というのがガイドラインの要求であり、これは、出だしに導入部分を設けるといふ文書の一般的な構成に従った要求なのである。

このことを踏まえると、以下の順序で 2.5.1 項を記載するほうが読者にとって親切だし、執筆者にとっても話を進めやすいと思えるが、いかがだろうか。

①今回申請する品目で治療しようとするのはどのような病気なのか、②その病気

に対する現在の治療方法はどのようなものなのか、現在の治療方法に何か問題はあるのか、③今回申請する品目はどのような作用を有するものなのか、④なぜそのような作用を有する化合物が治療薬として有望で、既存の問題の解決に貢献すると考えたのか、⑤最後に、申請品目の開発プログラムはどのような考えに基づいて立案したのか。

ここでのキーポイントは⑤である。2.5.1 項は導入部分なのであるから、ここで臨床試験のデザインやコンプリート・データパッケージの妥当性などを議論する必要はない。それらは2.5.4 項「有効性の概括評価」に記載すればよいのである。実際に、英文のICH M4 ガイドラインでは2.5.1 項に関して「briefly describe the clinical development programme of the medicinal product」と要求し、全体の開発プログラムを簡潔に記載すればよいことを明確にしている（残念ながら、国内の通知ではこの部分がきちんと翻訳されていない）。

一方、文書の構成を理解せずに国内の通知を読むと、2.5.1 項の冒頭に記載された「申請医薬品の開発の根拠については、次のとおり記載すること*」という文に惑わされ、示された順番に従って話を進めなければいけないと誤解する可能性が生じる。しかし、英文のICH M4 ガイドラインには「次のとおり」に該当する文言がどこにも存在しない。ただ単に「2.5.1 項には次の内容を含めること」と記載しているだけなのである。

繰り返すが、冒頭のようなサブセクションを設けた臨床概括評価が受理されないわけではない。しかし、対象となる疾患の概要を示してから、申請品目の薬理作用を説明するほうが執筆者にとっては話を進めやすいはずである。また、民族間差に関する考察やコンプリート・データパッケージの設定根拠を2.5.4 項に記載すれば、同じことを2.5.1 項と2.5.4 項で繰り返さなくて済み、執筆者の負担が軽減するはずである。こうしたことを考え、森を見る視点でガイドラインを読み直してはいかがであろうか。

*詳細は独立行政法人医薬品医療機器総合機構に掲載された通知を参照

<http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0066.html>

(アクセス日 2019 年 8 月 26 日)