

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22回 Common Technical Document の変遷

株式会社パナシアが設立されたのは2014年10月で、今年で設立10周年を迎えることができた。一方、Common Technical Document (CTD)形式での申請資料の作成が義務化されたのは2003年7月で、2014年はCTD形式での申請がほぼ定着した時期に相当する。ということで、今回は臨床概括評価と臨床概要のいくつかのセクションに焦点を絞り、CTD形式での申請が義務化された当初から現在までの変遷を整理してみたい。なお、以下に記載するのは個人の見解にすぎないことを付記する。

臨床概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

ICH M4 ガイドライン(国内向けの通知は医薬審発第899号)では、本項に記載すべき情報として申請医薬品の薬理学的分類や目標適応症の臨床的側面などが挙げられている。このため、CTD形式での資料作成が始まると、ガイドラインが要求する情報をサブセクション(2.5.1.1, 2.5.1.2...)とした上で、対象疾患の特徴などを詳しく記載することが一般的になった。この結果、対象疾患の有病者の男女比を欧米からアジア各国に至るまで国別に列挙する資料や、がんの臨床病期の判定に用いるTMN分類を解説するといった資料が登場した。

しかし、2.5.1項の英語の見出しはProduct Development Rationaleであり、本来要求されているのは「なぜこの品目を開発したのか」を説明することである。すなわち、臨床概括評価という文書の導入部Introductionとして、申請した品目の医療上の必要性を説明するのが本項の役割である。このことが理解されると、記載内容にも変化が生じ、対象疾患に関する説明は簡略化されるようになった。最近では、内科学の教科書のような記載を目にすることは少ない。ただし、記載が簡略化されるあまり、新たな治療薬を開発する必要性がわからない資料が散見されることには注意が必要である(後述の「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」に関するコメントを参照)。

次に、ガイドラインに記載された「臨床開発計画」に関しても誤解が多く、ここにコンプリート・データパッケージを記載したり、民族間差に関する考察を記載したりする品目が当初から数多

く見受けられた。この傾向は現在でもそれほど変わっていない。しかし、2.5 項が導入部であることを考えると、ここには臨床での開発プログラム(戦略)を簡潔に示すだけでよい。実際、英文のガイドラインには「briefly describe the clinical development programme」と記載されている。すなわち、どのような考えに基づいて開発プログラムを立案したのかを示せば十分なのである。このため、記載を簡略化する品目も徐々に登場してきている。おそらく、データパッケージの妥当性や民族間差に関する考察は「2.5.4 有効性の概括評価」にまとめるほうが効率的だということに気づいたのではなかろうか。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ガイドラインでは、本項に記載すべき事例の一つに「食事の影響」をあげている。このため、当初は、第 I 相試験として実施する Food Effect Study(食事が薬物動態に及ぼす影響を評価する試験)の結果を記載する企業が続出した。しかし、ここに記載するのは製剤間で生物学的利用能を比較する際に生じる食事の影響であり、そのことはガイドラインの 2.7.1.3 項に記載されている。

一方、第 I 相試験の Food Effect Study は同一製剤の薬物動態パラメータを空腹時投与と食後投与とで比較するものである。すなわち、この試験で見ているのは外因性要因としての食事が薬物動態に及ぼす影響であり、それは「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」に記載すべき内容である。実際、第 I 相試験の結果を 2.5.2 項に記載する品目は次第に減ってきている。ただし、記載する品目がまだ存在することも事実である。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6 項の構成は、2016 年 6 月に発表された ICH M4E(R2) ガイドラインによって改正された(国内向けの通知薬生薬審発 0202 第 1 号は 2017 年 2 月に発出)。この改正は、欧州や米国の規制当局が「構造化されたベネフィット・リスク評価」を承認審査に取り入れたことに伴うものである。このため、改正の背景を含めて本項の変遷を整理することとする。

まず、CTD 形式での申請が義務化されてからしばらくの間は、本項に第 II 相試験や第 III 相試験で得られた有効性や安全性の結果を網羅的に列挙した後、最後に「以上から、本剤の有効性(又は安全性)が確認された」という紋切型の結論を記載する品目が多かった。しかし、このような記載では、申請者がデータから結論を導出した過程を検証することができない。このため、結論を導出するまでの手順(フレームワーク)を標準化することによって、申請者が結論を導出した過程を規制当局が検証できるようにしようという活動が活発化した。これを具体化したものが「構造化されたベネフィット・リスク評価」で、この評価方法に基づいてガイドライ

ンが改正された。

ただし、日本の承認審査にはこの評価方法が取り入れられていない。このため、現在でも、従来の書き進め方を踏襲する品目が少なくない。とはいうものの、少数ではあるが、主要なベネフィットとリスクの設定根拠を説明したり、Key Benefit Risk Summaryと呼ばれる図表を示したりする品目も登場してきている。すなわち、従来の記載を踏襲する品目とそうでない品目とに2極化しつつあるのが現状である。

なお、「2.5.6.1.1 疾患又は症状」及び「2.5.6.1.2 現行の治療」に具体的な情報を記載せず、単に「2.5.1 項を参照」とする品目も存在するが、このように記載するのであれば、2.5.1 項には「対象疾患に罹患した場合の問題点」と「現行の治療では満たせない医療上のニーズ」を明記することが必要である。そうでないと、ベネフィット・リスク評価に必要な情報がどこにも記載されていないことになってしまう。

臨床概要

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

当初は、複数の試験のデータを併合した上で ICH 国際医薬用語集の器官別大分類ごとに発現者数及び発現割合を示す品目が多かった。おそらく、見出しに「器官別」という文字があるため、このような解析を実施したのであろう。しかし、ガイドラインを読めばわかるように、ここで要求されているのは「重篤な副作用だけでなく、関連する有害事象も含めてグループ化すれば、該当する有害事象の数が増える。その上で対照群と発現割合を比較したり、リスク因子を探索したりしてほしい」ということであり、単純な器官別大分類の解析が要求されているわけではない。

幸いなことに、器官別大分類ごとの解析を示す品目は減っており、現在では、骨髄抑制、腎・肝機能障害、免疫系の異常、低血糖に関連する所見といったように有害事象や検査値異常をグループ化した上で、データを分析する品目が増えている。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項の下位水準には「2.7.4.5.1 内因性要因」「2.7.4.5.2 外因性要因」といった見出しが設定されている。このため、複数の試験のデータを併合した上で内因性要因や外因性要因でサブグループに分けた解析結果を示す品目も存在するが、そうした解析結果は「2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象」に示すべきで、ガイドラインにもその旨が記載されている。

ここで要求されているのは、重篤又は重要な有害事象も含めて内因性又は外因性要因の影響を分析することである。すなわち、要求されているのは、懸念される有害事象のリスクを高める要因や有害事象の処置時に考慮すべき要因を探索することで、比較的良好に見られる有害事象だけを対象としたのではこうした探索はできない。

とはいうものの、治験段階での使用経験には限界があり、要求された分析は実施すべきだとしても、意味のある結果が得られる可能性は低い。懸念される安全性の問題に及ぼす内因性又は外因性要因の影響は、製造販売後も検討するのが現実的であろう。

まとめ

CTD形式での申請が義務化された当初は、各セクションの位置づけや役割を理解せず、ガイドラインが要求する情報を網羅的に記載する品目や、セクションの見出しだけから記載内容を判断したと思われる品目が見受けられた。こうした品目が承認されると、その申請資料が規制当局のウェブサイトで公開されるため、後続の品目でも同様の記載が繰り返されることとなった。

しかし、最近では各セクションに必要な情報を記載した資料が増えている。これはガイドラインに対する理解が進んだことを示すものと思われる。また、2.5.6項のように、従来の書き方を踏襲する品目とそうでない品目とに2極化しつつあるセクションも存在する。これは、世界同時申請を目指すかどうかの違いが原因と推定され、グローバルCTDを作成する過程で欧米の規制当局の要求を盛り込む必要が生じた企業では、国内の申請資料の書き方も変化してきているのではないかと思われる。