

日薬連発第 530 号  
2019 年 7 月 1 日

加 盟 団 体 殿

日 本 製 薬 団 体 連 合 会

初めてヒトに投与する薬物に係る治験の計画の届出時における  
非臨床安全性試験の最終報告書の提出に関する質疑応答集(Q&A)について

標記について、令和元年 6 月 20 日付け薬機審長発第 0620004 号にて(独)医薬品医療機器総合機構審査センター長より、日本製薬団体連合会会長宛に連絡がありましたので、お知らせします。

つきましては、本件につき貴会会員に周知徹底いただきたく、ご配慮の程よろしくお願い申し上げます。

薬機審長発第 0620004 号  
令和元年 6 月 20 日

日本製薬団体連合会 会長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査センター長  
( 公 印 省 略 )

初めてヒトに投与する薬物に係る治験の計画の届出時における  
非臨床安全性試験の最終報告書の提出に関する質疑応答集 (Q&A) について

初めてヒトに投与する薬物に係る治験 (以下、「ヒト初回投与試験」という。)における被験者の安全性をより慎重に確保するとともに、当該調査をより円滑に進めることを目的として、「初めてヒトに投与する薬物に係る治験の計画の届出時における非臨床安全性試験の最終報告書の提出について」(令和元年6月20日付け薬機審長発第 0620003 号独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査センター長通知)により、非臨床安全性試験(毒性試験及び安全性薬理試験)の最終報告書の提出をお願いしているところです。

今般、最終報告書の提出に関する質疑応答集(Q&A)を別添のとおり取りまとめましたので、貴会会員に対し周知方よろしく願いいたします。

(別添)

○提出すべき最終報告書の対象試験等について

Q 1 :

通知に従い提出すべき最終報告書の対象試験とは何か。

A 1 :

ICH M3 (R2) ガイダンスにおける記載等を考慮し、ヒト初回投与試験の開始に必要と考えられる非臨床安全性試験の最終報告書を提出すること。なお、長期の毒性試験や生殖発生毒性試験等がすでに実施されている場合であっても、当該試験データの中にヒト初回投与試験の安全性担保に必要と考えられるデータが含まれないと判断される場合には、当該試験の最終報告書の提出は必要ない。提出すべき最終報告書の判断に迷う場合には、必要に応じ、事前面談等により個別に相談すること。

Q 2 :

治験薬概要書に用量設定試験等の非GLP試験を参考として記載することがある。これらの試験についても最終報告書の提出対象となるか。

A 2 :

原則として、用量設定試験等の非GLP試験については、提出する必要はない。ただし、当該試験中にヒト初回投与時の安全性確保に必要と考えられるデータが含まれる場合にはGLP試験、非GLP試験の区別なく提出が必要である。

Q 3 :

被験物質の特性解析 (品質試験)、血中の薬物濃度測定のためのTKバリデーション試験、投与液中の被験物質濃度測定のための分析法バリデーション試験等は最終報告書の提出対象となるか。

A 3 :

原則として、提出する必要はない。ただし、被験者の安全性確保に必要なデータが含まれる際には追加提出を求める場合がある。

Q 4 :

DNA反応性不純物に関する資料 (ICH M7 関連資料) を提出する場合、*in silico* (Q) SAR や不純物の Ames 試験等は提出対象となるか。

A 4 :

原則として、提出する必要はない。ただし、被験者の安全性確保に必要なデータが含まれる場合には、30日調査の過程で試験の詳細について照会する場合は

ある。

Q 5 :

対象となる治験計画届の提出時において、非臨床安全性試験の最終報告書が確定していない場合、草案の段階の報告書の提出は認められるか。

A 5 :

ヒト初回投与における非臨床安全性試験データは被験者の安全性確保において重要な役割を果たすことから、最終報告書の提出を基本とする。ただし、データの固定が終了し、試験結果に重大な変更が生じない状況であれば、草案の段階の報告書も受入れ可能である。事前面談等により個別に相談すること。

Q 6 :

草案の段階の報告書を提出した場合、正式な最終報告書を追加提出する必要があるか。

A 6 :

草案段階での報告書を提出した場合、原則、正式な最終報告書を追加提出する必要はない。

Q 7 :

毒性試験報告書は Appendix を含めるとページ数が非常に多くなり、ファイルサイズが大きいため電子媒体に格納しにくい場合があるが、一律に Appendix まで含めた全てのページが必要か。

A 7 :

ファイルサイズが大きくなる場合、Appendix の提出は省略可能である。ただし、被験者の安全性確保に必要と判断した場合には、30 日調査の過程で試験の詳細を照会する場合がある。

Q 8 :

PDFファイルの形式について、「治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」（平成 25 年 5 月 31 日付け薬食審査発 0531 第 8 号）及び「自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」（平成 25 年 5 月 31 日付け薬食審査発 0531 第 4 号）に示されているように、スキャニングにより作成したのではなく、テキスト情報を含んだ PDF ファイルである必要があるか。あるいはスキャニングにより作成した PDF ファイルも許容されるか。

A 8 :

スキャニングにより作成した PDF ファイルも受入れ可能であるが、ファイルサイズや検索等の利便性を考慮すると、テキスト情報を含んだ PDF ファイ

ルが望ましい。

Q 9 :

最終報告書が英語以外の外国語で記載されている場合、当該報告書を日本語へ翻訳する必要があるか。

A 9 :

英語以外の外国語で記載されている最終報告書については日本語への翻訳が必要である。ただし、翻訳が必要な範囲等については個別に機構へ相談すること。

○最終報告書の提出要件について

Q 10 :

海外における臨床投与実績がどの程度あれば、「ヒトに投与した際の安全性に関する具体的な情報を入手している」といえるのか。

A 10 :

ヒトに投与を行うにあたって十分と判断できるだけの情報の有無が重要であり、実施予定の臨床試験における投与量、投与期間等を考慮し、有害事象の検索が十分に行われていることが必要である。判断に迷う場合には、必要に応じ、事前面談等により相談すること。

Q 11 :

今回の通知における最終報告書の提出要件に該当しない場合は、追加的に最終報告書の提出が求められる場合はないと考えて良いか。

A 11 :

30日調査において、治験薬概要書等を調査した結果、被験者の安全性確保の観点から、最終報告書の確認が必要と判断された場合には、調査の過程で照会事項として提出を求める場合がある。

Q 12 :

提出した最終報告書の試験内容についてはPMDAにより調査されるため、承認申請時において再度照会が行われることはないと考えて良いか。

A 12 :

30日調査において提出された最終報告書の内容については、ヒト初回投与時の安全性担保に限定した安全性評価を行う。一方、承認申請時には、投与期間の異なる試験や、他の毒性試験データ、臨床試験における副作用情報等を踏まえて総合的に評価するため、審査の過程で必要に応じて照会する。

Q13 :

マイクロドーズ試験は、ヒトへの投与実績に含まれると考えて良いか。

A13 :

原則として、マイクロドーズ試験の投与実績はヒトへの安全性を確認した試験として見なさない。ただし、ヒトにおいて被験薬の十分な曝露が認められ、マイクロドーズ試験の結果をもって「ヒトに投与した際の安全性に関する具体的な情報を入手している」と判断できる場合には、最終報告書の提出が不要の場合もある。判断に迷う場合には、事前面談等により相談すること。

Q14 :

新投与経路医薬品の場合、異なる投与経路のヒトでの安全性情報があれば、最終報告書の提出は不要と考えて良いか。

A14 :

そのような理解で差し支えない。ただし、投与経路の変更等によりヒトにおいて被験薬の曝露が既存の投与経路等における曝露を大幅に上回る場合や、新たな懸念事項が生じる等、被験者の安全性確保に必要と判断される場合には、30日調査の過程で照会事項として最終報告書の提出を求める場合がある。

○その他

Q15 :

資料情報は「単回投与毒性試験」、「反復投与毒性試験」、「遺伝毒性試験」等に分類されているが、急性毒性を用量設定試験等で評価し、独立した単回投与毒性試験を実施していない場合も資料情報の記載は実際の試験名ではなく、「単回投与毒性試験」とすべきか。

A15 :

資料情報の記載は、実際の試験名に基づいたもので差し支えない。