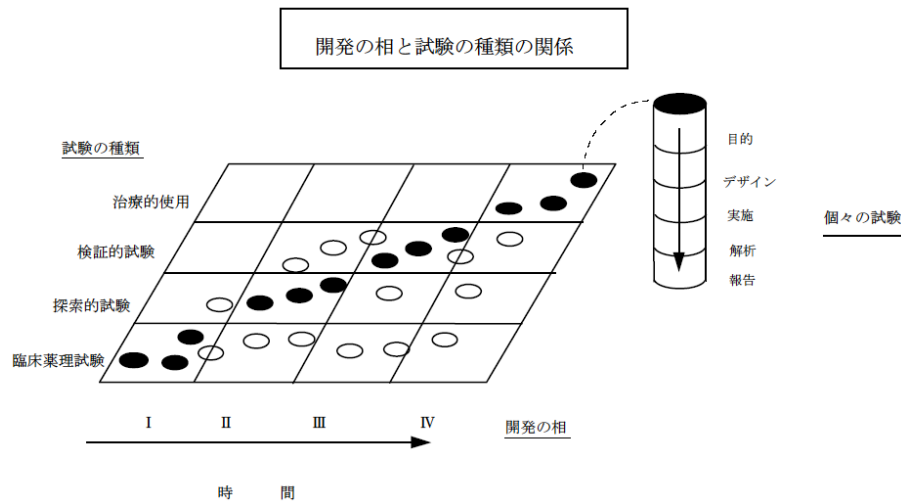


臨床試験の企画・立案のための

ICH 関連ガイドライン集

2015 年度版



2006年2月 新規作成

2009年4月 ヘルシンキ宣言の追加, ICH 関連を追加

2010年4月 ICH 関連を追加

2011年4月 ICH・FDA 関連を追加

2012年4月 ICH ガイドライン一覧のみ更新

2013年4月 追加・訂正

2014年4月 ヘルシンキ宣言の追加

2015年4月 統計 R1 Estimands 追加

第1版

第2版

第3版

第4版

”

第5版

第6版

第7版

編集：高橋 行雄 takahashi.stat@nifty.com

BioStat 研究所 (株)

〒105-0014 東京都港区芝浦 1-15-6 第2石上ビル703

非売品，無断複写を禁ずる

臨床試験の企画・立案のための関連ガイドライン集 目次

ヘルシンキ宣言

1964年6月 第18回 WMA 総会（ヘルシンキ，フィンランド）	1
1975年10月 第29回 WMA 総会（東京，日本）	5
1996年10月 第48回 WMA（サマーセットウエスト，南アフリカ共和国）	9
2004年10月 WMA（東京，日本）	15
2008年10月 WMA（ソウル，韓国）	23
2013年10月 MWA（フォルタレザ，ブラジル）	29

ICH ガイドライン

E1 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	37
E2A 治験中に得られる安全性情報の取り扱い	45
E2E 医薬品安全性監視の計画	61
E2F 開発時定期的安全性最新報告 DSUR	79
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	121
Q&A	165
E4 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 -	173
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	197
Q&A, Q&A 2	217
E6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）のガイドライン，step 4	237
E7 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	295
Q&A	307
E8 臨床試験の一般指針	313
旧 臨床試験の一般指針	339
E9 臨床試験のための統計的原則	369
E9(R1) Choosing Appropriate Estimands and Defining Sensitivity Analyses in Clinical Trials	419
旧 臨床試験の統計解析に関するガイドライン	425
E10 臨床試験における対照群選定のガイドライン	461
E11 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン	511
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 Q&A	533
Q&A 2	559
M3 医薬品の臨床試験実施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（R2）抜粋	565
Q&A 早期臨床試験関連 抜粋	578

ICH ガイドライン一覧

2015年4月2日現在

トピックス	ガイドライン名 (厚生省通知)	ステップ	通知日
E1	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	5	1995.5.24
E2A	治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて	5	1995.3.20
E2B	別症例安全性報告を電子的に伝送するためのメッセージ仕様 (R2) Q&A (その4) 個別症例安全性報告 (ICSR) の電子的伝送に係る実装ガイド (R3)	5	2001.3.30
		5	2005.4.13
		5	2015.2.2
E2C	ICH E2C (R2) : 定期的ベネフィット・リスク評価 Q&A	5	2013.5.17
		5	2014.8.25
E2D	承認後の安全性情報の取り扱い: 緊急報告のための用語の定義と報告の基準	5	2005.3.28
E2E	医薬品安全性監視の計画	5	2005.9.16
E2F	開発時定期的安全性最新報告 DSUR	5	2012.12.28
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 Q&A	5	1996.5.1
			2012.10.18
E4	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	5	1994.7.25
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 Q&A (その1) 2004.2.25 Q&A (その2)	5	1998.8.11
		5	2006.10.5
E6	医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) のガイドライン 医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の内容	4	1996.7.22
		答申	1997.3.13
E6	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について 治験に係る文書又は記録について	5	1997.3.27
		5	1997.3.27
		課長	2007.10.2
E7	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 Q&A (3)	5	1993.12.2
		5	2010.9.17
E8	臨床試験の一般指針	5	1998.4.21
E9	臨床試験のための統計的原則 Choosing Appropriate Estimands and Defining Sensitivity Analyses in Clinical Trials	5	1998.11.30
		1	2014.10.22
E10	臨床試験における対照薬の選択とそれに関する諸問題	5	2001.2.27
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 小児における医薬品の臨床試験に関する質疑応答集 Q&A	5	2000.12.15
		5	2001.6.22
E12A	降圧剤の臨床評価に関する原則	5	2002.1.28
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 Q&A Q&A 2 Q&A 2 (R2) 英文のみ	5	2009.10.23
		5	2012.7.3
		4	2014.3.21
E15	ゲノム薬理学における用語集 パブリックコメントに対する回答	5	2008.1.9
		5	2009.3.xx
E16	薬物応答と関連するゲノムバイオマーカー	5	2011.1.20
E17	国際共同治験 (注) 第 I 相に関する事務連絡 (H26.10.27) がある	1	
E18	将来利用の為に DNA サンプルの保管	1	
M3	医薬品の臨床試験実施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 (R2) Q&A 抜粋	5	2010. 2.19
		5	2012.08.16
M4	コモン・テクニカル・ドキュメント CTD の一部改正について/別表 (新旧対照表) 通知の一部改正について	5	2001.6.21
		5	2003.7.1
		5	2009.7.7

星野一正

時の法令第1592号1999年4月30日発行

<http://cellbank.nibio.go.jp/legacy/information/ethics/refhoshino/hoshino0006.htm#her1964>

2015年4月2日 アクセス

ヘルシンキ宣言一九六四年

—ヒトを対象とするバイオメディカルの研究に携わる医師のための勧告—

緒言

人の健康を守ることが医師の使命である。医師は、自己の知識と良心をもってこの使命を達成するよう努めなければならない。

医師は、世界医師会のジュネーブ宣言にある「自分の患者の健康を第一に考えなければならない」という条項を固く守るべきであり、また国際医療倫理綱領には「人間の肉体的または精神的抵抗力を弱めるような行為や助言は、すべてそれを受ける人のためになる場合にだけすべきである」と宣言してある。

学術知識を深めることによって人を助けるためには、研究室での実験結果をヒトに応用することが必須である。したがって世界医師会は、臨床的研究に携わる医師への指針として、次に掲げるような勧告を作成した。強調しておくが、ここに提起する基準は、全世界の医師のための単なる指針にすぎない。医師は自国の法律により刑事責任、民事責任及び倫理的責任から逃れることはできない。

ヒトを対象とする臨床的研究の分野においては、患者の診断や治療のための臨床的研究を基本目的とする場合と、本来の研究目的が純学問的見地からのものであって被験者にとっては治療的価値のない臨床的研究とは、根本的に区別をしなければならない。

第一章基本原則

1. 臨床的研究は、医学的研究を正当化する道徳的並びに学問的原則に則っており、実験室内の実験及び動物実験に基づいていなければならない。

2. 臨床的研究は、資格ある医師の監督の下で、学問的有資格者によってのみ実施されるべきである。
3. 臨床的研究は、研究目的の重要性和被験者に起こり得る危険性とを比較考量して均衡を失っている場合には実施するべきではない。
4. すべての臨床的研究は、実施に先立って、被験者又は他の人々に生ずるかもしれない危険性と、予見し得る利益とを慎重に比較検討しなければならない。
5. 薬物や実験方法によって、被験者の人格に、変化をもたらすような危険のある臨床研究を実施する医師は、特別の注意を払わなければならない。

第二章専門的医療行為を伴う臨床的研究

1. 病人の治療に際して、新しい診断法や治療法により、生命の救助、健康の回復、また苦痛の軽減を図る望みがあると医師が判断した場合には、新しい診断法や治療法を用いることは差し支えない。

患者の精神状態が許すならば、患者が十分に説明を受けた後で、医師は、可能な限り、患者から自主的に同意を得るべきである。患者が法的無能力の場合には、法的後見人から得るべきであり、身体的無能力の場合には、法的代理人の許可が、患者の同意に代わり得る。

2. 医師は臨床的研究を医療行為と兼ねて行うことができるが、その目的は、新しい医学知識を得ることであり、その臨床的研究が患者に対して治療的価値があることによつて正当化される範囲に限られるべきである。

第三章治療目的でない臨床的研究

1. 臨床的研究を純学問的にヒトに応用する場合、その臨床的研究の被験者の生命と健康を守る側に立つのが医師の義務である。
2. 臨床的研究の内容、目的、リスクについて、医師は被験者に説明しなければならない。
3.
 - a. ヒトにおける臨床研究は、被験者が説明を受けた後の自由な自主的な同意なくして実施してはならない。もし、被験者が法的無能力である場合には、法的代理人の同意を得なければならない。
 - b. 臨床的研究の被験者は、十分に選択権を行使できる精神的、身体的かつ法的状態でなければならない。

- c. 原則として、同意は、書面で得なければならない。しかしながら、臨床的研究の責任は、常に研究者にある。同意を得た後でも、責任を被験者に負わせてはならない。

4.

- a. 被験者が研究者と従属関係にある場合には特に、被験者を全人的に保護するために諸々の個人の権利を尊重しなければならない。
- b. 臨床研究の過程のいかなる時点においても、被験者あるいは被験者の後見人は、自由に研究の継続を拒絶できる。

もし、研究者あるいは研究チームが、研究の継続が被験者に有害であると判断したならば、研究を中断しなければならない。

星野一正

時の法令第1592号1999年4月30日発行

<http://cellbank.nibio.go.jp/legacy/information/ethics/refhoshino/hoshino0006.htm#tyo1975>

2015年4月2日 アクセス

ヘルシンキ宣言一九七五年東京修正

—ヒトを対象とするバイオメディカルな研究に携わる医師のための勧告—

緒言

人の健康を守ることが医師の使命である。医師は、自己の知識と良心をもってこの使命を達成するよう努めなければならない。

医師は、世界医師会の「ジュネーブ宣言一九四八年」にある「自分の患者の健康を第一に考えなければならない」という条項を固く守るべきであり、また「国際医療倫理綱領一九四九年」には「人間の肉体的又は精神的抵抗力を弱めるような行為や助言は、すべてそれを受ける人のためになる場合にだけするべきである」と宣言してある。

ヒトを対象とするバイオメディカルな研究は、診断法、治療法及び予防手段の向上と疾患の病因及び病態の究明を目的としなければならない。

今日の医療における診断法、治療法又は予防手段のほとんどは危険を伴う。これは、ヒトにおけるバイオメディカルな研究の場合には一層該当する。

医学の進歩は、研究の一環として最終的にはヒトにおける実験結果に依存しなければならない。

ヒトを対象とするバイオメディカルな研究の分野においては、患者の診断や治療のための研究を基本目的とする場合と、本来の研究目的が純学問的見地からのものであって被験者の診断治療とは直接関係のない場合と、根本的に区別をしなければならない。

環境に影響を及ぼすことのある研究を行う際には特別の注意が必要であり、また研究に用いる動物の愛護についても配慮しなければならない。

学術知識を深めることによって人を助けるためには、研究室での実験結果をヒトに応用することが必須である。したがって世界医師会は、医学研究に携わる医師への指針として、次に掲げるような勧告を作成した。これらの勧告の内容は今後も引き続き検討されなければならない。強調しておくが、ここに提起してある基準は、全世界の医師のための単なる指針にすぎない。したがって、この基準に則ったとしても、医師は自国の法律による刑事責任、民事責任及び倫理的責任から逃れることはできない。

第一章基本原則

1. ヒトを対象としたバイオメディカルな研究は、一般に受け入れられている学問的原則に従い、適切に実施された研究室の実験及び動物実験に裏付けられ、さらに学術文献に精通した知識に基づいてなされたものでなければならない。
2. ヒトを対象とした研究の個々の実験計画及びその実施の方法について実験計画書に明確に記載し、特別に任命された独立した委員会において審議され意見並びに指針を受けるために、同委員会に実験計画書を提出しなければならない。
3. ヒトを対象としたバイオメディカルな研究は、臨床家として優れた医師の監督の下に、学問的有資格者によってのみ実施されるべきである。研究対象となる人(被験者)に対する責任は、常に、医師免許をもつ医学者が負わなければならないものであり、たとえ被験者が実験に同意していても、決してその被験者に責任を転嫁してはならない。
4. ヒトを対象としたバイオメディカルな研究は、研究目的の重要性と被験者に起こり得る危険性とを比較考量し均衡を失う場合は実施してはならない。
5. ヒトを対象としたいかなるバイオメディカルな研究においても、実施に先立って、被験者または他の人々にもたらされると予見できる利益と危険性とを慎重に比較検討しなければならない。被験者の利益についての配慮は、学問的、社会的要請よりも常に優先されなければならない。
6. 被験者が自己の安全を守る権利は常に尊重されなければならない。被験者のプライバシーを尊重し、その肉体的、精神的な安全や人格に及ぼす研究の影響を最小限にとどめるために、あらゆる予防策を講じなければならない。
7. 医師は、研究に伴う危険性が予知できる自信がある場合以外は、ヒトを対象とした医学的研究を行うことを差し控えるべきである。実験によってもたらされると考えられる利益よりも危険性が大きいと判明した場合には、医師はすべての研究を中止しなければならない。

8. 研究結果を印刷物として発表する場合には、医師は研究結果の正確さを確認する義務がある。このヘルシンキ宣言にもられている原則に従っていない研究の報告を出版する目的で発行人は受理するべきではない。
9. ヒトを対象とした研究においては、被験者となる予定の人には必ず、その研究の目的、方法、予想される利益と起こるかもしれない危険性や実験がもたらすかもしれない不快感について、十分知らせておかなければならない。被験者となる予定の人には「この研究に協力しなくともそれは自由であり、すでに研究に協力していてもいつでもその同意を自由に撤回できること」を知らせておかなければならない。医師は、被験者が研究の内容を知らされた上で自由意思で行う同意(以下 informed consent という)を、被験者からできれば文書によって得ておくべきである。
10. informed consent を得る際に、被験者が医師に依存せざるを得ない立場にありはしないか、あるいは強迫感から同意することがありはしないか、ということに特に注意しなければならない。この場合には、その研究に携わっていないばかりか、被験者とも何ら公の関係がない医師によって、被験者から informed consent を得なければならない。
11. 法的無能力者の場合には、法的後見人から informed consent を入手するべきである。被験者が肉体的あるいは精神的に障害があるため、本人に研究の内容を知らせた上で同意を得ることが不可能な場合、または未成年者の場合には、その国の法律の定めるところに従って責任ある親族による許可をもって被験者による許可の代わりとする。
12. 研究計画書には、倫理的配慮をしていることの記述が常に含まれており、ヘルシンキ宣言の基本的原則に従うものであることを明示しなければならない。

第二章診療と兼ねて行う医学研究(臨床的研究)

1. 病人の診療に際して、新しい診断法や治療法が生命の救助、健康の回復、また苦痛の軽減になると医師が判断した場合には、それらを用いることは差し支えない。
2. 新しい方法により期待し得る利益と起こり得る危険性や不快感については、現在行われている最良の診断法や治療法による利益と比較されなければならない。
3. いかなる医学研究においても、患者及び対照群の被験者があるときにはその人を含めて、すべての人が現在最善と認められている診断治療法を受けられることを保証しなければならない。
4. 患者が研究に協力することをたとえ拒否しても、そのことによって医師対患者の関係を損じてはならない。
5. もし医師が、患者から informed consent を得るべきではない、と考える場合には、その理由を、前出の第一章基本原則の第二項に述べた独立した特別委員会に提出するべく実験計画書に記載しなければならない。

6. 医師はヒトを対象としたバイオメディカルな研究を医療と兼ねて行うことができるが、その場合には、その目的は新しい医学知識を得ることであり、この研究が患者に対して診断的又は治療的価値があると予測される範囲に限られるべきである。

第三章治療と関係のないヒトを対象としたバイオメディカルな研究(ヒトを対象とした非臨床的バイオメディカルな研究)

1. 医学研究を純学問的にヒトに応用する場合、そのバイオメディカルな研究の被験者の生命と健康を守る側に立つのが医師の義務である。
2. 被験者となる人は、自発的協力者であって、健康人か、あるいはその実験計画とは無関係な病気の患者でなければならない。
3. 研究者あるいは研究チームは、もし実験を続ければ被験者に有害になると判断した場合には、実験を中止しなければならない。
4. ヒトにおける研究において、学問的興味や社会的要請を、絶対に、被験者の福祉に対する配慮より優先させてはならない。

1996 日本医師会誌

ヘルシンキ宣言

ヒトを対象とする医生物学的研究に携わる医師に対する勧告

1964年6月フィンランド, ヘルシンキの第18回WMA総会で採択

1975年10月東京の第29回WMA総会で修正

1983年10月イタリア, ベニスの第35回WMA総会で修正

1989年9月香港, 九龍の第41回WMA総会で修正

1996年10月南アフリカ共和国, サマーセットウエストの第48回総会で修正

緒言

人々の健康を守ることが医師の使命である。医師は、この使命達成のために、自分の知識と良心を捧げるべきである。

WMAのジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」という言葉で医師に義務を負わせている。また、医の倫理の国際綱領では、「医師は、患者の身体的および精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためにのみ行動すべきである」と宣言している。

ヒトを対象とする医生物学的研究は、診断、治療および予防の方法の改善と、病気の原因および病因についての理解を目的としなければならない。

今日の医療においては、大部分の診断的、治療的または予防的な方法は、何らかの危険を伴う。このことは、特に医生物学的研究の場合にあてはまる。

医学の進歩は研究に基づくが、この研究は、最終的にはヒトを対象とした実験に部分的に依存せざるを得ない。

ヒトを対象とする医生物学的研究の分野では、目的が本質的に患者のための診断あるいは治療のためである医学的研究と、その本質的目的が純粋に学術的であって、研究の対象となるヒトにとっては診断また治療において直接的価値のない医学的研究との間には、根本的な区別を認めなければならない。

環境に影響を及ぼす可能性のある研究の管理と実施においては、特別の注意が必要であり、また研究に用いる動物の愛護も尊重されなければならない。

実験室内での研究の成果を人類に応用することは、科学的知識を深め、人類の悩みを救うということが本質であるので、WMAは、ヒトを対象とする医生物学的研究に携わるすべての医師の指針として、次のような勧告を用意した。これらの勧告は、今後も引き続き検討されなければならない。ここに素案として提示した基準は、全世界の医師にとっての指針のひとつにすぎないことが強調されなければならない。医師は、自国の法律のもとにおける、刑事、民事および倫理上の責任を免れない。

I. 基本原則

1. ヒトを対象とする医生物学的研究は、一般的に受け入れられている科学的原則に従い、適切に行われた研究室における実験、動物実験ならびに科学文献による完全な知識に基づくものでなければならない。
2. ヒトを対象とする個々の研究の計画および実施は、実験計画書に明確に記載され、この実験計画書は、研究実施者および責任をもったスポンサーから独立した、特別に任命された委員会に提出され、検討、コメントおよび指導を受けなければならない。ただし、この独立した委員会は、研究が実施される国の法律、規則に従っていないなければならない。
3. ヒトを対象とする医生物学的研究は、科学的資格をもつ人によって、臨床的に能力のある医療担当者の監督のもとにおいてのみ行われなければならない。研究の対象であるヒトに対する責任は、常に医学的資格を有する者にあり、たとえその研究の被験者の同意があったとしてもその被験者には決して責任はない。
4. ヒトを対象とする医生物学的研究は、その研究の重要性を被験者に起こり得るリスクと比較考量したうえでなければ、合法的に行うことはできない。
5. すべての医生物学的研究は、被験者または他の人々に対して、予知できる利益と予想できるリスクを比較考慮しなければならない。被験者の利益に対する考慮は、常に科学的、社会的利益よりも優先しなければならない。

6. 被験者が自分の人格のすべてを守る権利は、常に尊重されなければならない。被験者のプライバシーを尊重し、その身体、精神の両面にわたる本来のすがた、およびその人格に対して研究が与える影響を最小限に留めるためには、あらゆる予防手段を講じなければならない。
7. 医師は、ヒトを対象とする研究において、自信をもって危険性を予知できる場合以外は研究を行うことを差し控えるべきである。起りうる利益よりも危険性が大きいということが分かった場合は、医師はいかなる研究も中止すべきである。
8. 研究成果の発表に際しては、医師は結果の正確性を守る義務がある。発表のために、この宣言にもられている原則に従っていない研究の報告を受け入れてはならない。
9. ヒトを対象とする研究においては、被験者は、その研究の目的、方法、予想される利益と、研究がもたらすかもしれない危険性および不快さについて十分な情報を与えられなければならない。被験者は、この研究への参加を断る自由をもち、参加していても、いつでもその同意を撤回する自由があるという情報を与えられなければならない。そのうえで、医師は被験者の自由意志によるインフォームド・コンセントを、望ましくは書面で入手すべきである。
10. 被験者からインフォームド・コンセントを得る際に、医師は、被験者がその医師に依存した関係にある場合、または強制されて同意することのある場合は特に注意しなければならない。このような場合、インフォームド・コンセントは、この研究に携わっていない、しかも上に記した両者の正式関係には全く関与していない医師によって得られなければならない。
11. 法的無能力者の場合は、インフォームド・コンセントは、その国の法律に従って、法的保護者から入手すべきである。被験者が身体的精神的無能力者、あるいは未成年者であるため、インフォームド・コンセントを得ることが不可能な場合は、その国の法律に従って、責任ある親族による許可が被験者による許可の代わりになる。実際に、未成年者から同意を得られる場合は、未成年者の法的保護者からの同意を入手する以外に、未成年者からも同意を得なければならない。
12. 研究計画書には、この宣言に明言されている倫理的配慮が常に含まれていなければならない。またこの計画書は、この宣言にある基本的原則に従うものであることを明示しなければならない。

II. 専門職としてのケアと結びついた医学研究(臨床研究)

1. 病人の治療に際して、新しい診断法や治療法が生命の救助、健康の回復、または苦悩の軽減になると医師が判断した場合は、それを自由に用いるようにしなければならない。
2. 新しい方法により、起こる可能性のある効果、危険性、および不快さを、現行の最良の診断法および治療法による利点と十分比較検討しなければならない。
3. いかなる医学研究においても、どの患者も 対照群があればそれを含めて 現行の最善と証明されている診断法および治療法を受けることができるという保証が与えられなければならない。これは、立証された診断法あるいは治療法が存在しない研究段階における非活性プラシーボの使用を除外するものではない。
4. 患者が研究に参加することを拒否することによって、患者対医師の関係は決して妨げられてはならない。
5. 医師がインフォームド・コンセントをとらないことが本質的であると考える場合は、その決定に関する特別な理由を I の基本原則の第 2 項に述べてある独立した委員会に伝えるため、実験計画書にそのことを明記しなければならない。
6. 医師は、新しい医学知識を得るという目的をもって、臨床研究を専門職としてのケアと結びつけることができる。しかしこの場合、この研究が許されるのは、患者に対して診断および治療において価値があるという可能性のゆえに正当化される場合に限られる。

III. ヒトを対象とした非治療的医生物学的研究(非臨床的医生物学的研究)

1. 医学研究をヒトに対し純粋に科学的に応用する場合には、その医生物学的研究が実施されている被験者の生命および健康の擁護者となることが医師の義務である。
2. 被験者は、健康な人か、または患者で実験計画がその患者の病気と関係のない場合、自発的意志により研究に参加するものでなければならない。

3. 研究者あるいは研究チームは、研究を続けることが被験者に有害になると判断すれば、それを中止すべきである。
4. ヒトを対象とした研究において、被験者の福利に対する配慮よりも、科学的、社会的な利益を決して優先させてはならない。

2004 日本医師会誌

ヘルシンキ宣言

ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

1964 年 6 月、フィンランド、ヘルシンキの第 18 回 WMA 総会で採択
1975 年 10 月、東京の第 29 回 WMA 総会で修正
1983 年 10 月、イタリア、ベニスの第 35 回 WMA 総会で修正
1989 年 9 月、香港、九龍の第 41 回 WMA 総会で修正
1996 年 10 月、南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第 48 回 WMA 総会で修正
2000 年 10 月、英国、エジンバラの第 52 回 WMA 総会で修正
2002 年 10 月、米国、WMA ワシントン総会で第 29 項目明確化のための注釈が追加
2004 年 10 月、WMA 東京総会で第 30 項目明確化のための注釈が追加

A. 序言

1. 世界医師会は、ヒトを対象とする医学研究に関わる医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料及び個人を特定できるデータの研究を含む。
2. 人類の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
3. 世界医師会のジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の倫理の国際綱領は、「医師は患者の身体的及び精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためのみ行動すべきである」と宣言している。
4. 医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。
5. ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない。

6. ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効果、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。
7. 現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断及び治療方法に危険及び負担が伴う。
8. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。経済的及び医学的に不利な立場の人々が有する特別のニーズを認識する必要がある。また、自ら同意することができないまたは拒否することができない人々、強制下で同意を求められるおそれのある人々、研究からは個人的に利益を得られない人々及びその研究が自分のケアと結びついている人々に対しても、特別な注意が必要である。
9. 研究者は、適用される国際的規制はもとより、ヒトを対象とする研究に関する自国の倫理、法及び規制上の要請も知らなければならない。いかなる自国の倫理、法及び規制上の要請も、この宣言が示す被験者に対する保護を弱め、無視することが許されてはならない。

B. すべての医学研究のための基本原則

10. 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、医学研究に携わる医師の責務である。
11. ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない。
12. 環境に影響を及ぼすおそれのある研究を実施する際の取扱いには十分な配慮が必要であり、また研究に使用される動物の生活環境も配慮されなければならない。

13. すべてヒトを対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論評、助言及び適切な場合には承認を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適当な影響を及ぼすすべてのものから独立であることを要する。この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターの情報、特にすべての重篤な有害事象について情報を報告する義務がある。研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報奨についても、審査のために委員会に報告しなければならない。
14. 研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する言明を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。
15. ヒトを対象とする医学研究は、科学的な資格のある人によって、臨床的に有能な医療担当者の監督下においてのみ行われなければならない。被験者に対する責任は、常に医学的に資格のある人に所在し、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。
16. ヒトを対象とするすべての医学研究プロジェクトは、被験者または第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見可能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。このことは医学研究における健康なボランティアの参加を排除しない。すべての研究計画は一般に公開されていなければならない。
17. 医師は、内在する危険が十分に評価され、しかもその危険を適切に管理できることが確信できない場合には、ヒトを対象とする医学研究に従事することを控えるべきである。医師は、利益よりも潜在する危険が高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合には、すべての実験を中止しなければならない。
18. ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である。
19. 医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合にのみ正当とされる。

20. 被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けた上でその研究プロジェクトに参加するものであることを要する。
21. 被験者の完全無欠性を守る権利は常に尊重されることを要する。被験者のプライバシー、患者情報の機密性に対する注意及び被験者の身体的、精神的完全無欠性及びその人格に関する研究の影響を最小限に留めるために、あらゆる予防手段が講じられなければならない。
22. ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験予定者に対して、目的、方法、資金源、起こり得る利害の衝突、研究者の関連組織との関わり、研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない。対象者はいつでも報復なしに、この研究への参加を取りやめ、または参加の同意を撤回する権利を有することを知らされなければならない。対象者がこの情報を理解したことを確認した上で、医師は対象者の自由意志によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で得なければならない。文書による同意を得ることができない場合には、その同意は正式な文書に記録され、証人によって証明されることを要する。
23. 医師は、研究プロジェクトに関してインフォームド・コンセントを得る場合には、被験者が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特に注意を払わなければならない。もしそのようなことがある場合には、インフォームド・コンセントは、よく内容を知り、その研究に従事しておらず、かつそうした関係からまったく独立した医師によって取得されなければならない。
24. 法的無能力者、身体的若しくは精神的に同意ができない者、または法的に無能力な未成年者を研究対象とするときには、研究者は適用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームド・コンセントを取得することを要する。これらのグループは、研究がグループ全体の健康を増進させるのに必要であり、かつこの研究が法的能力者では代替して行うことが不可能である場合に限り、研究対象に含めることができる。
25. 未成年者のように法的無能力であるとみられる被験者が、研究参加についての決定に賛意を表することができる場合には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほかさらに未成年者の賛意を得ることを要する。

26. 代理人の同意または事前の同意を含めて、同意を得ることができない個人被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントの取得を妨げる身体的/精神的状況がその対象集団の必然的な特徴であるとすれば、その場合に限り行わなければならない。実験計画書の中には、審査委員会の検討と承認を得るために、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象にする明確な理由が述べられていなければならない。その計画書には、本人あるいは法的な資格のある代理人から、引き続き研究に参加する同意をできるだけ早く得ることが明示されていなければならない。
27. 著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のために受理されてはならない。

C. メディカル・ケアと結びついた医学研究のための追加原則

28. 医師が医学研究をメディカル・ケアと結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上価値があり得るとして正当であるとされる範囲に限られる。医学研究がメディカル・ケアと結びつく場合には、被験者である患者を守るためにさらなる基準が適用される。
29. 新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラシーボまたは治療しないことを選択を排除するものではない。
30. 研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と証明された予防、診断及び治療方法を利用できることが保障されなければならない。
31. 医師はケアのどの部分が研究に関連しているかを患者に十分説明しなければならない。患者の研究参加の拒否が、患者と医師の関係を断じて妨げるべきではない。

32. 患者治療の際に、証明された予防、診断及び治療方法が存在しないときまたは効果がないとされているときに、その患者からインフォームド・コンセントを得た医師は、まだ証明されていないまたは新しい予防、診断及び治療方法が、生命を救い、健康を回復し、あるいは苦痛を緩和する望みがあると判断した場合には、それらの方法を利用する自由があるというべきである。可能であれば、これらの方法は、その安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、また適切な場合には、刊行されなければならない。この宣言の他の関連するガイドラインは、この項においても遵守されなければならない。

*** 脚注 :**

WMAヘルシンキ宣言第 29 項目明確化のための注釈

WMA はここに、プラシーボ対照試験を行う際には最大限の注意が必要であり、また一般にこの方法は既存の証明された治療法がないときに限って利用するべきであるという立場を改めて表明する。しかしながら、プラシーボ対照試験は、たとえ証明された治療法が存在するときであっても、以下の条件のもとでは倫理的に行ってよいとされる。

- ・ やむを得ず、また科学的に正しいという方法論的理由により、それを行うことが予防、診断または治療方法の効率性もしくは安全性を決定するために必要である場合。
- ・ 予防、診断、または治療方法を軽い症状に対して調査しているときで、プラシーボを受ける患者に深刻または非可逆的な損害という追加的リスクが決して生じないであろうと考えられる場合。

ヘルシンキ宣言の他のすべての項目、特に適切な倫理、科学審査の必要性は順守されなければならない。

WMAヘルシンキ宣言第 30 項目明確化のための注釈

WMA はここに次の見解を再確認する。すなわち、研究参加者が研究によって有益と確認された予防、診断および治療方法、または他の適切なケアを試験終了後に利用できる

ことは、研究の計画過程において明確にされていることが必要である。試験後の利用に関する取決めまたはその他のケアについては、倫理審査委員会が審査過程でその取決めを検討できるよう、実験計画書に記載されなければならない。

WORLD MEDICAL ASSOCIATION

ヘルシンキ宣言

人間を対象とする医学研究の倫理的原則

1964年 6月 第18回 WMA 総会 (ヘルシンキ、フィンランド) で採択
 1975年 10月 第29回 WMA 総会 (東京、日本) で修正
 1983年 10月 第35回 WMA 総会 (ベニス、イタリア) で修正
 1989年 9月 第41回 WMA 総会 (九龍、香港) で修正
 1996年 10月 第48回 WMA 総会 (サマーセットウェスト、南アフリカ) で修正
 2000年 10月 第52回 WMA 総会 (エジンバラ、スコットランド) で修正
 2002年 10月 WMA ワシントン総会 (アメリカ合衆国) で修正 (第29項目明確化のため注釈追加)
 2004年 10月 WMA 東京総会 (日本) で修正 (第30項目明確化のため注釈追加)
 2008年 10月 WMA ソウル総会 (韓国) で修正

A. 序文

1. 世界医師会 (WMA) は、個人を特定できるヒト由来の試料およびデータの研究を含む、人間を対象とする医学研究の倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。

本宣言は、総合的に解釈されることを意図したものであり、各項目は他のすべての関連項目を考慮に入れず適応されるべきではない。

2. 本宣言は、主として医師に対して表明されたものであるが、WMA は人間を対象とする医学研究に関与する医師以外の人々に対しても、これらの原則の採用を推奨する。
3. 医学研究の対象となる人々を含め、患者の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
4. WMA ジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の国際倫理綱領は、「医師は医療の提供に際して、患者の最善の利益のために行動すべきである」と宣言している。
5. 医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するものである。医学研究に十分参加できていない人々には、研究参加への適切なアクセスの機会が提供されるべきである。
6. 人間を対象とする医学研究においては、個々の研究被験者の福祉が他のすべての利益よりも優先されなければならない。
7. 人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症、および影響を理解し、予防、診断ならびに治療行為 (手法、手順、処置) を改善することである。現在最善の治療行為であっても、安全性、有効性、効率、利用しやすさ、および質に関する研究を通じて、継続的に評価されなければならない。

8. 医学の実践および医学研究においては、ほとんどの治療行為にリスクと負担が伴う。
9. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康と権利を擁護するための倫理基準に従わなければならない。研究対象の中には、特に脆弱で特別な保護を必要とする集団もある。これには、同意の諾否を自ら行うことができない人々や強制や不適切な影響にさらされやすい人々が含まれる。
10. 医師は、適用される国際的規範および基準はもとより、人間を対象とする研究に関する自国の倫理、法律および規制上の規範ならびに基準を考慮すべきである。いかなる自国あるいは国際的な倫理、法律、または規制上の要請も、この宣言が示す研究被験者に対する保護を弱めたり、撤廃するべきではない。

B. すべての医学研究のための諸原則

11. 研究被験者の生命、健康、尊厳、完全無欠性、自己決定権、プライバシーおよび個人情報の秘密を守ることは、医学研究に参加する医師の責務である。
12. 人間を対象とする医学研究は、科学的文献の十分な知識、関連性のある他の情報源および十分な実験、ならびに適切な場合には動物実験に基づき、一般的に受け入れられた科学的原則に従わなければならない。研究に使用される動物の福祉は尊重されなければならない。
13. 環境に悪影響を及ぼすおそれのある医学研究を実施する際には、適切な注意が必要である。
14. 人間を対象とする各研究の計画と作業内容は、研究計画書の中に明示されていなければならない。研究計画書は、関連する倫理的配慮に関する言明を含み、また本宣言の原則にどのように対応しているかを示すべきである。計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、その他起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究に参加した結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。この計画書には、その研究の中で有益であると同定された治療行為に対する研究被験者の研究後のアクセス、または他の適切な治療あるいは利益に対するアクセスに関する取り決めが記載されるべきである。
15. 研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため、研究開始前に研究倫理委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサーおよびその他のあらゆる不適切な影響から独立したものでなければならない。当該委員会は、適用される国際的規範および基準はもとより、研究が実施される国々の法律と規制を考慮しなければならないが、それらによってこの宣言が示す研究被験者に対する保護を弱めたり、撤廃することは許されない。この委員会は、進行中の研究を監視する権利を有するべきである。研究者は委員会に対して、監視情報、とくに重篤な有害事象に関する情報を提供しなければならない。委員会の審議と承認を得ずに計画書を変更することはできない。

16. 人間を対象とする医学研究を行うのは、適正な科学的訓練と資格を有する個人でなければならない。患者あるいは健康なボランティアに関する研究は、能力があり適切な資格を有する医師もしくは他の医療専門職による監督を要する。被験者の保護責任は常に医師あるいは他の医療専門職にあり、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。
17. 不利な立場または脆弱な人々あるいは地域社会を対象とする医学研究は、研究がその集団または地域の健康上の必要性と優先事項に応えるものであり、かつその集団または地域が研究結果から利益を得る可能性がある場合に限り正当化される。
18. 人間を対象とするすべての医学研究では、研究に関わる個人と地域に対する予想しうるリスクと負担を、彼らおよびその調査条件によって影響を受ける他の人々または地域に対する予見可能な利益と比較する慎重な評価が、事前に行われなければならない。
19. すべての臨床試験は、最初の被験者を募集する前に、一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。
20. 医師は、内在するリスクが十分に評価され、かつそのリスクを適切に管理できることを確信できない限り、人間を対象とする研究に関与することはできない。医師は潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合は、直ちに研究を中止しなければならない。
21. 人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に内在する被験者のリスクと負担に勝る場合にのみ行うことができる。
22. 判断能力のある個人による、医学研究への被験者としての参加は、自発的なものでなければならない。家族または地域社会のリーダーに打診することが適切な場合もあるが、判断能力のある個人を、本人の自由な承諾なしに、研究へ登録してはならない。
23. 研究被験者のプライバシーおよび個人情報の秘密を守るため、ならびに被験者の肉体的、精神的および社会的完全無欠性に対する研究の影響を最小限にとどめるために、あらゆる予防策を講じなければならない。
24. 判断能力のある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こりうる利益相反、研究者の関連組織との関わり、研究によって期待される利益と起こりうるリスク、ならびに研究に伴う不快な状態、その他研究に関するすべての側面について、十分に説明されなければならない。被験者候補は、いつでも不利益を受けることなしに、研究参加を拒否するか、または参加の同意を撤回する権利のあることを知らされなければならない。被験者候補ごとにどのような情報を必要としているかとその情報の

伝達方法についても特別な配慮が必要である。被験者候補がその情報を理解したことを確認したうえで、医師または他の適切な有資格者は、被験者候補の自由意思によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で求めなければならない。同意が書面で表明されない場合、その文書によらない同意は、正式な文書に記録され、証人によって証明されるべきである。

25. 個人を特定しうるヒト由来の試料またはデータを使用する医学研究に関しては、医師は収集、分析、保存および／または再利用に対する同意を通常求めなければならない。このような研究には、同意を得ることが不可能であるか非現実的である場合、または研究の有効性に脅威を与える場合があり得る。このような状況下の研究は、研究倫理委員会の審議と承認を得た後にのみ行うことができる。
26. 研究参加へのインフォームド・コンセントを求める場合、医師は、被験者候補が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特別に注意すべきである。このような状況下では、インフォームド・コンセントは、そのような関係とは完全に独立した、適切な有資格者によって求められるべきである。
27. 制限能力者が被験者候補となる場合、医師は、法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めなければならない。これらの人々が研究に含まれるのは、その研究が被験者候補に代表される集団の健康増進を試みるためのものであり、判断能力のある人々では代替して行うことができず、かつ最小限のリスクと最小限の負担しか伴わない場合に限り、被験者候補の利益になる可能性のない研究対象に含まれてはならない。
28. 制限能力者とみなされる被験者候補が、研究参加についての決定に賛意を表することができる場合には、医師は、法律上の権限を有する代理人からの同意のほか、さらに本人の賛意を求めなければならない。被験者候補の不同意は尊重されるべきである。
29. 例えば、意識不明の患者のように、肉体的、精神的に同意を与えることができない被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントを与えることを妨げる肉体的・精神的状態が、その対象集団の必要な特徴である場合に限って行うことができる。このような状況では、医師は法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めるべきである。そのような代理人が存在せず、かつ研究を延期することができない場合には、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象とする特別な理由を研究計画書の中で述べ、かつ研究倫理委員会で承認されることを条件として、この研究はインフォームド・コンセントなしに開始することができる。研究に引き続き参加することに対する同意を、できるだけ早く被験者または法律上の代理人から取得するべきである。
30. 著者、編集者および発行者はすべて、研究結果の公刊に倫理的責務を負っている。著者は人間を対象とする研究の結果を一般的に公表する義務を有し、報告

書の完全性と正確性に説明責任を負う。彼らは、倫理的報告に関する容認されたガイドラインを遵守すべきである。消極的結果および結論に達しない結果も積極的結果と同様に、公刊または他の方法で一般に公表されるべきである。刊行物の中には、資金源、組織との関わりおよび利益相反が明示される必要がある。この宣言の原則に反する研究報告は、公刊のために受理されるべきではない。

C. 治療と結びついた医学研究のための追加原則

31. 医師が医学研究を治療と結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上の価値があり得るとして正当化できる範囲内にあり、かつ被験者となる患者の健康に有害な影響が及ばないことを確信する十分な理由を医師がもつ場合に限られる。
32. 新しい治療行為の利益、リスク、負担および有効性は、現在最善と証明されている治療行為と比較考慮されなければならない。ただし、以下の場合にはプラセボの使用または無治療が認められる。
 - 現在証明された治療行為が存在しない研究の場合、または、
 - やむを得ない、科学的に健全な方法論的理由により、プラセボ使用が、その治療行為の有効性あるいは安全性を決定するために必要であり、かつプラセボ治療または無治療となる患者に重篤または回復できない損害のリスクが生じないと考えられる場合。この手法の乱用を避けるために十分な配慮が必要である。
33. 研究終了後、その研究に参加した患者は、研究結果を知る権利と、例えば、研究の中で有益であると同定された治療行為へのアクセス、または他の適切な治療あるいは利益へのアクセスなどの、研究結果から得られる利益を共有する権利を有する。
34. 医師は、治療のどの部分が研究に関連しているかを患者に十分に説明しなければならない。患者の研究参加に対する拒否または研究からの撤退の決定は、決して患者・医師関係の妨げとなってはならない。
35. ある患者の治療において、証明された治療行為が存在しないか、またはそれらが有効でなかった場合、患者または法律上の資格を有する代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めた後であれば、医師は、まだ証明されていない治療行為を実施することができる。ただし、それは医師がその治療行為で生命を救う、健康を回復する、または苦痛を緩和する望みがあると判断した場合に限られる。可能であれば、その治療行為は、安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、適切な場合には、一般に公開されるべきである。

WORLD MEDICAL ASSOCIATION

ヘルシンキ宣言

人間を対象とする医学研究の倫理的原則

1964年	6月	第18回WMA総会（ヘルシンキ、フィンランド）で採択
1975年	10月	第29回WMA総会（東京、日本）で修正
1983年	10月	第35回WMA総会（ベニス、イタリア）で修正
1989年	9月	第41回WMA総会（九龍、香港）で修正
1996年	10月	第48回WMA総会（サマーセットウェスト、南アフリカ）で修正
2000年	10月	第52回WMA総会（エジンバラ、スコットランド）で修正
2002年	10月	WMAワシントン総会（米国）で修正（第29項目明確化のため注釈追加）
2004年	10月	WMA東京総会（日本）で修正（第30項目明確化のため注釈追加）
2008年	10月	WMAソウル総会（韓国）で修正
2013年	10月	WMAフォルタレザ総会（ブラジル）で修正

序文

1. 世界医師会（WMA）は、特定できる人間由来の試料およびデータの研究を含む、人間を対象とする医学研究の倫理的原則の文書としてヘルシンキ宣言を改訂してきた。

本宣言は全体として解釈されることを意図したものであり、各項目は他のすべての関連項目を考慮に入れて適用されるべきである。

2. WMA の使命の一環として、本宣言は主に医師に対して表明されたものである。WMA は人間を対象とする医学研究に関与する医師以外の人々に対してもこれらの諸原則の採用を推奨する。

一般原則

3. WMA ジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の国際倫理綱領は、「医師は、医療の提供に際して、患者の最善の利益のために行動すべきである」と宣言している。
4. 医学研究の対象とされる人々を含め、患者の健康、福利、権利を向上させ守ることは医師の責務である。医師の知識と良心はこの責務達成のために捧げられる。
5. 医学の進歩は人間を対象とする諸試験を要する研究に根本的に基づくものである。
6. 人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症および影響を理解し、予防、診断ならびに治療（手法、手順、処置）を改善することである。最善と証明された治療であっても、安全性、有効性、効率性、利用可能性および質に関する研究を通じて継続的に評価されなければならない。
7. 医学研究はすべての被験者に対する配慮を推進かつ保証し、その健康と権利を擁護するための倫理基準に従わなければならない。
8. 医学研究の主な目的は新しい知識を得ることであるが、この目標は個々の被験者の権利および利益に優先することがあってはならない。
9. 被験者の生命、健康、尊厳、全体性、自己決定権、プライバシーおよび個人情報の秘密を守ることは医学研究に関与する医師の責務である。被験者の保護責任は常に医師またはその他の医療専門職にあり、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者に移ることはない。
10. 医師は、適用される国際的規範および基準はもとより人間を対象とする研究に関する自国の倫理、法律、規制上の規範ならびに基準を考慮しなければならない。国内

的または国際的倫理、法律、規制上の要請がこの宣言に示されている被験者の保護を減じあるいは排除してはならない。

11. 医学研究は、環境に害を及ぼす可能性を最小限にするよう実施されなければならない。
12. 人間を対象とする医学研究は、適切な倫理的および科学的な教育と訓練を受けた有資格者によってのみ行われなければならない。患者あるいは健康なボランティアを対象とする研究は、能力と十分な資格を有する医師またはその他の医療専門職の監督を必要とする。
13. 医学研究から除外されたグループには研究参加への機会が適切に提供されるべきである。
14. 臨床研究を行う医師は、研究が予防、診断または治療する価値があるとして正当化できる範囲内にあり、かつその研究への参加が被験者としての患者の健康に悪影響を及ぼさないことを確信する十分な理由がある場合に限り、その患者を研究に参加させるべきである。
15. 研究参加の結果として損害を受けた被験者に対する適切な補償と治療が保証されなければならない。

リスク、負担、利益

16. 医療および医学研究においてはほとんどの治療にリスクと負担が伴う。

人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が被験者のリスクおよび負担を上まわる場合に限り行うことができる。

17. 人間を対象とするすべての医学研究は、研究の対象となる個人とグループに対する予想し得るリスクおよび負担と被験者およびその研究によって影響を受けるその他の個人またはグループに対する予見可能な利益とを比較して、慎重な評価を先行させなければならない。

リスクを最小化させるための措置が講じられなければならない。リスクは研究者によって継続的に監視、評価、文書化されるべきである。

18. リスクが適切に評価されかつそのリスクを十分に管理できるとの確信を持ってない限り、医師は人間を対象とする研究に関与してはならない。

潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合または明確な成果の確証が得られた場合、医師は研究を継続、変更あるいは直ちに中止すべきかを判断しなければならない。

社会的弱者グループおよび個人

19. あるグループおよび個人は特に社会的な弱者であり不適切な扱いを受けたり副次的な被害を受けやすい。

すべての社会的弱者グループおよび個人は個別の状況を考慮したうえで保護を受けべきである。

20. 研究がそのグループの健康上の必要性または優先事項に応えるものであり、かつその研究が社会的弱者でないグループを対象として実施できない場合に限り、社会的弱者グループを対象とする医学研究は正当化される。さらに、そのグループは研究から得られた知識、実践または治療からの恩恵を受けるべきである。

科学的要件と研究計画書

21. 人間を対象とする医学研究は、科学的文献の十分な知識、その他関連する情報源および適切な研究室での実験ならびに必要な応じた動物実験に基づき、一般に認知された科学的諸原則に従わなければならない。研究に使用される動物の福祉は尊重されなければならない。

22. 人間を対象とする各研究の計画と実施内容は、研究計画書に明示され正当化されていなければならない。

研究計画書には関連する倫理的配慮について明記され、また本宣言の原則がどのように取り入れられてきたかを示すべきである。計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究参加の結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。

臨床試験の場合、この計画書には研究終了後条項についての必要な取り決めも記載されなければならない。

研究倫理委員会

23. 研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため研究開始前に関連する研究倫理委員会に提出されなければならない。この委員会は、その機能において透明性がなければならず、研究者、スポンサーおよびその他いかなる不適切な影響も受けず適切に運営されなければならない。委員会は、適用される国際的規範および基準はもとより、研究が実施される国または複数の国の法律と規制も考慮しなければならない。しかし、そのために本宣言が示す被験者に対する保護を減じあるいは排除することを許してはならない。

研究倫理委員会は、進行中の研究をモニターする権利を持たなければならない。研究者は、委員会に対してモニタリング情報とくに重篤な有害事象に関する情報を提供しなければならない。委員会の審議と承認を得ずに計画書を修正してはならない。研究終了後、研究者は研究知見と結論の要約を含む最終報告書を委員会に提出しなければならない。

プライバシーと秘密保持

24. 被験者のプライバシーおよび個人情報の秘密保持を厳守するためあらゆる予防策を講じなければならない。

インフォームド・コンセント

25. 医学研究の被験者としてインフォームド・コンセントを与える能力がある個人の参加は自発的でなければならない。家族または地域社会のリーダーに助言を求めることが適切な場合もあるが、インフォームド・コンセントを与える能力がある個人を本人の自主的な承諾なしに研究に参加させてはならない。
26. インフォームド・コンセントを与える能力がある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こり得る利益相反、研究者の施設内での所属、研究から期待される利益と予測されるリスクならびに起こり得る不快感、研究終了後条項、その他研究に関するすべての面について十分に説明されなければならない。被験者候補は、いつでも不利益を受けることなしに研究参加を拒否する権利または参加の同意を撤回する権利があることを知らされなければならない。個々の被験者候補の具体的情報の必要性のみならずその情報の伝達方法についても特別な配慮をしなければならない。

被験者候補がその情報を理解したことを確認したうえで、医師またはその他ふさわしい有資格者は被験者候補の自主的なインフォームド・コンセントをできれば書面で求めなければならない。同意が書面で表明されない場合、その書面によらない同意は立会人のもとで正式に文書化されなければならない。

医学研究のすべての被験者は、研究の全体的成果について報告を受ける権利を与えられるべきである。

27. 研究参加へのインフォームド・コンセントを求める場合、医師は、被験者候補が医師に依存した関係にあるかまたは同意を強要されているおそれがあるかについて特別な注意を払わなければならない。そのような状況下では、インフォームド・コンセントはこうした関係とは完全に独立したふさわしい有資格者によって求められなければならない。
28. インフォームド・コンセントを与える能力がない被験者候補のために、医師は、法的代理人からインフォームド・コンセントを求めなければならない。これらの人々

は、被験者候補に代表されるグループの健康増進を試みるための研究、インフォームド・コンセントを与える能力がある人々では代替して行うことができない研究、そして最小限のリスクと負担のみ伴う研究以外には、被験者候補の利益になる可能性のないような研究対象に含まれてはならない。

29. インフォームド・コンセントを与える能力がないと思われる被験者候補が研究参加についての決定に賛意を表することができる場合、医師は法的代理人からの同意に加えて本人の賛意を求めなければならない。被験者候補の不賛意は、尊重されるべきである。
30. 例えば、意識不明の患者のように、肉体的、精神的にインフォームド・コンセントを与える能力がない被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントを与えることを妨げる肉体的・精神的状態がその研究対象グループに固有の症状となっている場合に限って行うことができる。このような状況では、医師は法的代理人からインフォームド・コンセントを求めなければならない。そのような代理人が得られず研究延期もできない場合、この研究はインフォームド・コンセントを与えられない状態にある被験者を対象とする特別な理由が研究計画書で述べられ、研究倫理委員会で承認されていることを条件として、インフォームド・コンセントなしに開始することができる。研究に引き続き留まる同意はできるかぎり早く被験者または法的代理人から取得しなければならない。
31. 医師は、治療のどの部分が研究に関連しているかを患者に十分に説明しなければならない。患者の研究への参加拒否または研究離脱の決定が患者・医師関係に決して悪影響を及ぼしてはならない。
32. バイオバンクまたは類似の貯蔵場所に保管されている試料やデータに関する研究など、個人の特定が可能な人間由来の試料またはデータを使用する医学研究のためには、医師は収集・保存および／または再利用に対するインフォームド・コンセントを求めなければならない。このような研究に関しては、同意を得ることが不可能か実行できない例外的な場合があり得る。このような状況では研究倫理委員会の審議と承認を得た後に限り研究が行われ得る。

プラセボの使用

33. 新しい治療の利益、リスク、負担および有効性は、以下の場合を除き、最善と証明されている治療と比較考量されなければならない：

証明された治療が存在しない場合、プラセボの使用または無治療が認められる；あるいは、

説得力があり科学的に健全な方法論的理由に基づき、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療が、その治療の有効性あるいは安全性を決定するために必要な場合、

そして、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療の患者が、最善と証明された治療を受けなかった結果として重篤または回復不能な損害の付加的リスクを被ることがないと予想される場合。

この選択肢の乱用を避けるため徹底した配慮がなされなければならない。

研究終了後条項

34. 臨床試験の前に、スポンサー、研究者および主催国政府は、試験の中で有益であると証明された治療を未だ必要とするあらゆる研究参加者のために試験終了後のアクセスに関する条項を策定すべきである。また、この情報はインフォームド・コンセントの手続きの間に研究参加者に開示されなければならない。

研究登録と結果の刊行および普及

35. 人間を対象とするすべての研究は、最初の被験者を募集する前に一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。
36. すべての研究者、著者、スポンサー、編集者および発行者は、研究結果の刊行と普及に倫理的責務を負っている。研究者は、人間を対象とする研究の結果を一般的に公表する義務を有し報告書の完全性と正確性に説明責任を負う。すべての当事者は、倫理的報告に関する容認されたガイドラインを遵守すべきである。否定的結果および結論に達しない結果も肯定的結果と同様に、刊行または他の方法で公表されなければならない。資金源、組織との関わりおよび利益相反が、刊行物の中には明示されなければならない。この宣言の原則に反する研究報告は、刊行のために受理されるべきではない。

臨床診療における未実証の治療

37. 個々の患者の処置において証明された治療が存在しないかまたはその他の既知の治療が有効でなかった場合、患者または法的代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めたうえ、医師の判断において、その治療で生命を救う、健康を回復するまたは苦痛を緩和する望みがあるのであれば、証明されていない治療を実施することができる。この治療は、引き続き安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての事例において新しい情報は記録され、適切な場合には公表されなければならない。



<<< ICH E1 >>>

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR
REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE**THE EXTENT OF POPULATION EXPOSURE
TO ASSESS CLINICAL SAFETY
FOR DRUGS INTENDED FOR LONG-TERM TREATMENT OF
NON-LIFE-THREATENING CONDITIONS**

Recommended for Adoption

at Step 4 of the ICH Process

on 27 October 1994

by the ICH Steering Committee

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

[Topへ](#)薬審第592号
平成7年5月24日

各都道府県衛生主管部(局)長殿

厚生省薬務局審査課長

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について(通知)

近年、優れた新医薬品の地球的規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。

このような要請に応えるため、日・米・EU三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)が組織され、品質、安全性及び有効性の3分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。

本ガイドラインは、ICHの一つの課題として検討されていたものであり、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と考えられる症例数と投与期間について指針を示すものである。

平成9年4月1日以降に申請される医薬品については、本ガイドラインに基づいた資料を添付されたい。

以上の点をご承知の上、貴管下関係業者に対し周知方よろしくご配慮願いたい。

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について

本ガイドラインの目的は、致命的でない疾患の治療のために長期間の投与(6ヵ月以上にわたり継続的に、または繰り返し間歇的に)が想定される新医薬品の安全性を評価するために必要と考えられる基本原則を提示することである。新医薬品の治験段階での安全性評価においては、承認後に想定される長期間の投与に相当する適当な期間にわたって、当該医薬品の安全性の側面を明確かつ定量的に評価すること

が期待されている。従って、そのために必要となる症例数の規模を決定する際には、医薬品の投与期間、有害事象の発現時期と程度との相関関係が重要な検討事項となる。

本ガイドラインの目的のためには、短期投与試験で得られた有害事象*1に関するデータと同時対照のない試験の場合が多い長期投与試験で得られたデータとを区別して考察することが有用である。短期間のうちに発現する有害事象の発現率（例えば、3ヵ月間の累積発現率が約1%）が明らかにされることが期待されている。当該医薬品を長期にわたり投与すると発現率が変わってくるような事象については、その重症度及び医薬品の有効性と安全性の総合的評価（リスク・ベネフィットアセスメント）における重要性を勘案して、その特徴を明らかにすることが必要な場合もある。一方、治験段階での安全性評価においては、例えば1,000例に1件未満の割合で発現するような稀な有害事象を検出することは期待されていない。

治験の実施計画により有害事象と当該医薬品との間の因果関係の判定が大きく影響されうる。例えば、プラセボを対照とした比較試験では、治験薬投与群での有害事象の発現率と、試験対象患者群でのバックグラウンドとしての事象発現率とを直接比較することができる。一方、実薬を対照とした比較試験では、両群間の有害事象発現率の比較は可能であるが、試験対象患者群でのバックグラウンドとしての事象発現率を直接評価することができない。また、同時比較対照群を置かない試験では、実際に発現した有害事象と治験薬との因果関係を評価することはさらに難しくなる。

一般的な原則

一般的な原則を以下に示す。

1. 致命的でない疾患の治療に対し長期間の投与が想定される新医薬品の安全性データベースを作成するための症例数と投与期間について、各国のガイドラインを調和することは有益なことである。本ガイドラインは、多くの適応疾患及び薬効群を網羅するが、例外もある。
2. 医薬品の安全性評価のためのガイドラインは、有害事象の発現と発見に関するこれまでに得られてきた経験、特定の発現頻度の有害事象を発見できる確率の統計学的考察及び実施可能性に関する考察に基づくものでなければならない。
3. 個々の薬効群における治療期間と有害事象の発現との関係についての情報は、十分でない。そのため、今後の研究でこれらの情報を得ることは有益である。
4. これまでの情報では、ほとんどの有害事象は、投与開始後最初の数ヵ月の間に発現し、またこの期間での発現頻度が最も高い。治験薬を予定される臨床用量で6ヵ月間投与する症例の数は、投与期間中の有害事象の経時パターンが明確に把握できる規模に設定する必要がある。
このためには、妥当な頻度（一般的には0.5～5%程度）の遅発性の有害事象が観察できるとともに、より高頻度に発現した有害事象がその後の期間中に増加するのか、あるいは減少するのかを観察できるだけの十分な症例数が必要である。通常300～600例の対象症例数が適当である。
5. 一般的ではないが、有害事象の中には投与期間が長くなるにつれて発現頻度または重症度が増すものがあり、また投与開始後6ヵ月以上経って初めて発現する重篤な有害事象もある。従って、治験薬を12ヵ月間投与して得られた成績

も必要である。

有害事象と投与期間の関係についての十分な情報がないため、1年間の経過観察を必要とする症例数は、一定の発現率の有害事象を発見する確率と試験実施の実現性に基づいて判断されることが多い。

100例の患者に対して最低1年間投与して得られた成績は、安全性データベースの一群として採用できると考えられる。そのようなデータを得るためには、治験薬を予定される臨床用量で少なくとも1年間投与するように適切に計画されたプロスペクティブな試験を実施すべきである。1年間の投与期間中に何ら重篤な有害事象が認められない場合には、そのような有害事象の1年間の累積発現率は3%未満と考えてよい。

6. 市販後調査により安全性に関するデータが収集されることも勘案して、短期投与も含め、治験薬が投与される総症例数は 500～1,500例程度*2が望ましい。また、個別の医薬品の投与症例数は、その医薬品及び薬効群に関して得られる情報に基づいて決定することになる。
7. 臨床における安全性を評価するための上記のような調和された一般的な基準が適用できない場合もかなりある。そのような例外が生じる理由及びその実例を以下に示す。この他にも同様の例があると思われる。また、有効性評価のために必要なデータベースには、本ガイドラインに規定されている安全性評価のために必要なデータベースに比べてより大規模、又はより長期の観察が必要とされる場合があることも認識すべきである。

例外

1. 遅発性の有害事象、又は重症度や発現頻度が時間経過とともに大きくなる有害事象を引き起こすおそれがある医薬品の場合は、より大規模、長期間の安全性データベースが必要となる。それは下記に示す情報等により予測することができる。
 - ①動物試験のデータ
 - ②化学構造が類似する、又は同系統の薬効群に属する医薬品の臨床情報
 - ③当該有害事象との関係が明らかな薬物動態学的または薬動学的性質
2. 予期される特定の低頻度の有害事象の発現率を推定する必要がある場合には、より大規模な長期間のデータベースが必要になる。特定の重篤な有害事象が類似の医薬品で認められている場合や、重篤な有害事象の発現を予想させるような事象が治験の初期段階で認められている場合も同様である。
3. 以下のような場合には、有効性と安全性の総合的評価(リスク・ベネフィットアセスメント)のためにより大規模な安全性データベースが必要となる場合もある。

すなわち、当該医薬品の投与による有益性が、

 - ①小さい場合(例:あまり重篤でない疾患の症状の改善)
 - ②投与患者のうちのごく少数に限られる場合(例:健常人に対する予防的治療)
 - ③明確に示されていない場合(例:代用(surrogate)エンドポイントで有効性が評価される場合)
4. すでにかかなりの罹患率又は死亡率が背景として存在し、医薬品の投与がそれをさらに増加させるおそれのある場合には、基準となる罹患率又は死亡率からの事前に想定した増加を検出するのに十分な統計学的検出力が得られるように、十分な症例数を対象とした試験計画の作成が必要

となることもある。

5. 例えば対象患者数が少ない場合には、より少ない症例数でも差し支えない。
8. 通常は、6か月間投与して得られた成績をもって当該医薬品の承認申請を行うことが可能である。その場合は、12か月間投与して得られた成績を承認前の可能な限り早い時点に追加提出しなければならない。

-
- ▶ *1 医薬品が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。
 - ▶ *2 アメリカ合衆国、ヨーロッパ連合では 1,500例程度必要であるとされている。

「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について」Q&A

Q1 .

本ガイドラインの対象となる「新医薬品」の範囲を教えてください。

A .

本ガイドラインで言う「新医薬品」とは、薬事法第14条の4第1項第1号に規定する新医薬品を指す。

ただし、既承認の有効成分に新たな効能や類似の剤型を追加するなどの申請に当たっては、それ以前の承認時に提出した臨床試験データ、市販後調査のデータのうち、評価可能なものを含めて当該申請医薬品の安全性の評価を行うことが可能である。

Q2 .

一つの申請効能に対する用法・用量が幅記載である場合、用量と必要な症例数との関係はどのように考えたらよいのか。

A .

基本的には、申請の用法・用量の幅の中で投与された症例数がガイドラインに示された症例数を満たしていればよいが、幅の下限付近の用量に偏って収集されたデータでは問題があると考えられる。

Q3 .

一つの品目について複数の効能・効果を申請する場合、複数の効能・効果に対する成績の合計で規定の症例数、投与期間を満たせばよろしいのか。

A .

複数の効能・効果間の患者背景が類似したものであり、それぞれの用法・用量が一定の範囲内にある場合には、合計して評価することも可能である。その際は、効能・効果ごとに集計・解析した安全性の評価結果も提示されたい。

Q4 .

ガイドラインで示された症例数は、最終時まで安全性の評価が可能な症例数（試験終了時まで残った症例数）であることを確認したい。

A .

そのとおりである。

長期投与新医薬品の評価に必要な症例数と投与期間 169

Q5. 1年間の投与を行う100症例については、新たに症例を登録してデータを収集するのみではなく、既治療例（例えば6カ月間投与例）の中から引き続き継続投与した症例を含めてもよろしいのか。

A.

含めてよろしい。

Q6.

ガイドライン中に「繰り返し間歇的に」とあるが、これは、症状がおさまれば投与を中止するが、再発すればまた投与するような慢性疾患も含まれるのか。

A.

含まれる。

Q7.

ガイドライン中の「長期にわたり投与すると発現率が変わってくるような事象」とは、どの程度の変化を指すのか。

A.

発現率として2倍程度の上昇を目安としていただきたい。

Q8. ガイドラインに「6カ月間投与症例300～600例」及び「総投与症例500～1500例」のように幅のある数字で症例数が示されている理由を教えてください。

A.

症例数の下限については、対象母集団が少ない場合（単一の効能・効果（疾患又は症状）が対象となる場合等）、また、日本のように、再審査制度（PMS）により市販後のデータの収集が義務づけられ、承認後も継続して安全性の評価がなされる場合を前提として例示している。

Q9.

ガイドライン中に、当該医薬品の投与による有益性が小さい場合の例として「あまり重篤でない疾患の症状の改善」が挙げられているが、どんなものを想定しているのか。

A.

軽症高血圧等の軽症な慢性疾患、自然治癒のみられる疾患等の改善を想定している。

Q10.

長期投与試験の途中、6カ月間の投与データをもって承認申請を行い、12カ月間投与のデータは追加提出する場合の、治験届の取扱いを教えてください。

A .

治験の終了届を治験計画届毎に提出する場合は、当該長期投与試験の終了届は、その治験が終了した後提出することで差し支えない。

また、終了届を一括して提出する場合には、承認申請の前に進行中の治験を除いた全ての治験の終了届を提出し、当該長期投与試験の終了後にその治験の終了届を提出することとする。この場合には、進行中の治験を除いた全ての治験の終了届の備考欄に、長期投与試験が別途進行中である旨を記載していただきたい。

Q11 . ガイドラインに示される症例数については、海外で収集されたデータを含めてそれを満たすことでもよろしいのか。

A .

外国で実施された臨床試験データの取扱いについては、昭和60年6月29日薬発第660号により示されている受け入れ要件を満たすことが大前提となる。

申請された医薬品の安全性を評価するためのデータベースの主要な部分は、国内で実施された臨床試験成績から構成されるべきであるが、外国での試験で用いられた用法・用量、収集された症例の性質（疾患の診断基準及び重症度、併用療法等）、安全性情報の収集方法が国内で実施されたそれらと同様であると判断でき、さらに発現した有害事象・副作用について両者間で大きな（医学的重要である可能性のある）差が認められない場合においては、外国データも併せて当該医薬品の安全性を評価することも可能であろう。

<<< ICH E2 >>>

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE**CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT:
DEFINITIONS AND STANDARDS FOR
EXPEDITED REPORTING**

Recommended for Adoption

at Step 4 of the ICH Process

on 27 October 1994

by the ICH Steering Committee

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

<<< ICH E2 >>>

[Topへ](#)

通知本文

薬審第227号
平成7年3月20日

各都道府県衛生主管部(局)長殿

厚生省薬務局審査課長

治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて

近年、優れた新医薬品の地球的規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。

このような要請に応えるため、日・米・EU三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)が組織され、品質、安全性及び有効性の3分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。

治験中に得られる安全性情報については、昭和55年10月9日薬発第1330号薬務局長通知によりそのすみやかな報告を求めているところであるが、本通知は、ICHにおける三極の合意事項に基づきその具体的な取り扱いに関して指針を示すものである。

貴管下関係業者に対し周知方よろしくご配慮願いたい。

治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて
目次

- ▶ 1. はじめに
- ▶ 2. 安全性情報の報告に関連する用語と定義
 - ▶ 1) 基本用語
 - ▶ ① 有害事象 (Adverse Event (or Experience))
 - ▶ ② 副作用 (Adverse Drug Reaction)
 - ▶ ③ 予測できない副作用 (Unexpected Adverse Drug Reaction)
 - ▶ 2) 重篤*2 な有害事象または副作用
 - ▶ 3) 副作用の予測可能性
- ▶ 3. 緊急報告のための基準
 - ▶ 1) 報告すべきもの
 - ▶ ① 重篤で予測できない副作用
 - ▶ ② その他
 - ▶ 2) 報告期限
 - ▶ ① 死亡または生命を脅かす予測できない副作用

- ▶ ②その他の重篤で予測できない副作用
- ▶ ③報告に必要な最低限の情報
- ▶ 3) 報告方法
- ▶ 4) ブラインド治療症例の取り扱い
- ▶ 5) その他の問題
 - ▶ ①比較実対照薬またはプラセボに関連した副作用
 - ▶ ②複数の剤型または用法・用量のある医薬品
 - ▶ ③試験終了後の事象
- ▶ 6) 治験担当医師と治験審査委員会に対する安全性に関する新たな情報の報告
- ▶ 別添: 重篤な副作用の緊急報告に含まれるべき必須情報
 - ▶ 1. 患者の詳細
 - ▶ 2. 被疑薬
 - ▶ 3. 他の治療
 - ▶ 4. 副作用の詳細
 - ▶ 5. 報告者の詳細
 - ▶ 6. 治験依頼者または企業の詳細、及びその他の連絡事項
- ▶ 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて Q&A
 - ▶ Q1. 本通知の適用範囲、及び国内における報告先を明確にしていきたい。
 - ▶ 1) 日本で治験中にある医薬品
 - ▶ 2) 米国、あるいはEUで治験中にある医薬品
 - ▶ Q2. 報告期限は日曜、休日を含めて計算すると理解してよろしいのか。
 - ▶ Q3. 本文3. 1)①で「治験担当医師や治験依頼者により当該治験薬と因果関係があると判断されたものは、……」とあるが、治験依頼者が単独で因果関係の評価ができると考えてもよろしいのか、また、因果関係の評価に際しての治験担当医師と治験総括医師、治験依頼者の関わりについて説明願いたい。
 - ▶ Q4. 「因果関係不明」の症例はどのように扱えばよいのか。
 - ▶ Q5. 因果関係の評価するための指針を作っていたきたい。
 - ▶ Q6. 比較実対照薬に関する副作用の報告方法は、提供企業を通して報告するか、または直接規制当局に報告するのどちらかに統一すべきではないか。また、厚生省への報告先はどこになるのか示していただきたい。
 - ▶ Q7. 二重盲検比較試験中に重篤な副作用が発現したが、何らかの理由によりすぐにキーを開けることができない場合には、どのように対処すべきか。
 - ▶ Q8. 別添「報告者」は治験担当医師と理解してよろしいのか。
 - ▶ Q9. 治験担当医師用治験薬概要に記載すべき安全性情報を定めていただきたい。
 - ▶ Q10. ハーモナイズされた報告用紙の作成を望みます。

治験中に得られる安全性情報の取り扱い

について

1. はじめに

治験中に得られる重要な安全性情報の収集方法を各国で統一し、必要に応じて適切な措置を講じることは有益なことである。その際、手続きのみならず、用語や定義についても国際的な合意がなされることが望ましい。医科学国際組織委員会(Council for International Organizations of Medical Sciences; CIOMS)の作業委員会による市販中の医薬品についての副作用の緊急報告と定期的な安全性情報の報告に関する先駆的な活動は参考となる。しかしながら、開発中の医薬品、その中でも特に開発初期段階にあるものやいかなる国においてもまだ市販されていないものについては、特別な配慮が必要となる。一方、諸外国において既に市販中である医薬品については、市販後の情報として得られる安全性データは、当該医薬品がまだ治験段階にある国の規制当局にとって関心が持たれるものである。従って、市販前後における安全性情報の報告の考え方とその実施は相互に関連しているとみなすのが妥当であり、実際的でもある。

本通知の目的は、治験中に得られる安全性情報の取り扱いに関する下記の事項について国際的な合意を得ることである。

- ▶ 安全性情報の報告に関連する基本的な用語と定義の確立
- ▶ 治験中に得られる安全性情報の緊急報告の取り扱いに関する適切な手順の策定

2. 安全性情報の報告に関連する用語と定義

1) 基本用語

有害事象、副作用、予測できない副作用という用語の定義については、WHO 国際医薬品モニタリングセンター(Uppsala, Sweden)の30を超える協力センターで合意がなされている。***1** これらの定義は、臨床試験を含む全ての場合に適用し得るものであるが、特に承認前の開発段階で使用するためには若干の修正が必要である。WHO協力センターでの定義を参考として、本通知における定義は以下のとおりである。

① 有害事象 (Adverse Event (or Experience))

医薬品が投与された患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。

つまり有害事象とは、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、また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。

② 副作用 (Adverse Drug Reaction)

病気の予防、診断もしくは治療、または生理機能を変える目的で投与された(投与量にかかわらず)医薬品に対する反応のうち、有害で意図しないもの。

医薬品に対する反応とは、有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないものを言う。

③ 予測できない副作用 (Unexpected Adverse Drug Reaction)

副作用のうち、治験担当医師用治験薬概要 (Investigator's Brochure以下、治験薬概要)に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないもの。

2) 重篤*2 な有害事象または副作用

治験中に有害事象が発現し、当該医薬品との因果関係が疑われる(すなわち副作用)と、その後の開発方針に重要な変更(用法・用量、患者層、必要な観察・検査項目、同意書式等の変更)が必要となる場合がある。これは、生命または生理機能を脅かすような副作用の場合に特に言えることである。このような副作用は直ちに規制当局へ報告されるべきである。

従って、その副作用の性質(重篤度)、またはそれが重要な予測できない情報であるか否かにより緊急報告の必要性の有無を判断するための医療上または行政上の特別な基準が必要となる。

現在使用されている、または議論中の各国の規制上の定義などを検討した結果、下記に示す項目がそれらの意図するところを包含すると考えられる。

重篤な有害事象または副作用とは、医薬品が投与された(投与量にかかわらず)際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものを言う。

- a. 死に至るもの
- b. 生命を脅かすもの*3
- c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- e. 先天異常を来すもの

その他の状況、すなわち即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記a～eのような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合には、緊急報告を必要とするか否かを医学的および科学的根拠に基づいて判断する必要がある、通常、それらも重篤とみなすべきである。この例としては、救急室等で集中治療を必要とする気管支痙攣、入院には至らないものの血液障害または痙攣を来した場合、薬物依存症または薬物乱用などが挙げられる。

3) 副作用の予測可能性

緊急報告の目的は、重篤な副作用に関する新しい重要な情報を規制当局、治験担当医師およびその他の適切な関係者に提供することである。従って、通常、緊急報告は今までに観察または報告されていない事象に関して行うこととなり、ある事象が「予測できるものか否か」を判断するための指針が必要になる。(当該医薬品の薬理学的性質から予測の可否を判断するのではなく、現在までに観察されたか否かの観点から予測できるかどうかという意味である。

2)の1)の③で述べたように「予測できない」副作用とは、副作用のうち、治験薬概要に記載されていないもの、または記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものを言う。治験薬概要が改訂されるまでは、当該事象の発現の場合、緊急報告が必要となる。

ある有害事象または副作用が予測できるか否かの判断は、次のような資料または状況に基づいて行われる。

- ▶ 世界中のいかなる国においても市販されていない医薬品については、治験薬概要が基本的な資料となる。
- ▶ 既知で治験薬概要にも記載されている重篤な副作用でも、その特殊性や重症度に関して重要な情報が加わるような報告は予測できない事象とみなす。例えば、治験薬概要に記載されている以上に特定されている(限定的)か、または重症である事象は予測できないものとする。例えば、急性腎不全に対する間質性 腎炎の追加報告や、肝炎に対する劇症肝炎の追加などである。

3. 緊急報告のための基準

1) 報告すべきもの

① 重篤で予測できない副作用

重篤で予測できない副作用は、全て緊急報告の対象となる。これには副作用の自発報告、及びデザイン、目的に関係なく全ての臨床試験または疫学研究中の副作用報告も含まれる*4。また、治験依頼者または企業に直接報告されない症例についても適用される(例えば出版物中に見られるものなど)。報告の情報源(臨床試験、自発報告など)は、常に明確にされるべきである。

重篤であっても予測できる副作用は、通常、緊急報告の対象とはならない。また、臨床試験中に生じた重篤な事象で当該医薬品との因果関係が否定されたものは、それが予測できるか否かとは関係なく緊急報告の対象とはならない。重篤でない副作用は、それが予測できるか否かとは関係なく、通常、緊急報告の対象とはならない。

治験依頼者または企業は、重篤で予測できない副作用の報告を受けた場合、それが緊急報告の必要条件に当てはまる内容の場合は、情報源が何であれ該当する規制当局に迅速に報告しなければならない。

治験における症例については、因果関係の評価がなされるべきである。治験担当医師または治験依頼者により当該医薬品と因果関係が示唆されると判断されたものは、全て副作用とみなされる。市販中の医薬品に関する有害事象の報告(自発報告)

は、当該医薬品と因果関係がある可能性が大きい。

医薬品と事象との因果関係の大きさを記述するために多くの用語、尺度が用いられるが、「因果関係があるらしい」、「因果関係が疑われる」または「因果関係は否定できない」のような用語は、因果関係を示唆していると考えられる。

②その他

重篤な副作用の症例報告以外にも、迅速に規制当局に連絡し、状況に応じた適切な医学的・科学的判断を下さなければならない場合がある。一般的には、当該医薬品のリスク・ベネフィット評価に著しく影響を与えるような情報、または投与方法や治験計画全体の変更を考慮しなければならないような情報がそれに当てはまる。下記のような例が挙げられる。

- a. 「予測される」重篤な副作用の発現頻度が臨床的に重要と判断されるほど増加した場合。
- b. 生命を脅かすような疾患に使用される医薬品がその効果を有しないなど、患者が大きな危険にさらされる場合。
- c. 新たに得られた動物試験成績から安全性に関する重大な知見(発癌性など)が得られた場合。

2) 報告期限

① 死亡または生命を脅かす予測できない副作用

副作用の中には、当該医薬品、またはその効能・効果、用法・用量、剤型等が未だ承認されていない国の規制当局に対して、極めて迅速な報告が必要となる程度に重要なものもある。治験計画の中止またはある種の制限を考慮せねばならないものである可能性もあるからである。治験中に生じた死亡または生命を脅かす予測できない副作用については、迅速な報告が必要である。この場合、治験依頼者は、その副作用が緊急報告の必要条件に当てはまると知った日から7日以内のできるだけ早い時期に規制当局に電話またはファックス等で知らせ、可能な限りの完全な報告書をさらに8日以内(計15日以内)に提出すること。この報告書には、同一または類似医薬品に関連する過去の経験を含めて、その新しい知見の重要性および影響の評価を記載する必要がある。

② その他の重篤で予測できない副作用

重篤で予測できない副作用のうち、死亡または生命を脅かすもの以外については、治験依頼者は、その副作用が緊急報告の必要条件に当てはまると知った日から15日以内のできるだけ早い時期に報告すること。

③ 報告に必要な最低限の情報

上記に示す報告期限内に症例報告に必要な十分な記述や評価を行うための情報が入手できない場合もある。しかしながら、緊急報告の目的に鑑み、初回報告は、少なくとも次の情報が得られている限り期間内に提出すること。

患者が特定されていること、被疑薬、報告の情報源、重篤で予測できない副作用と判断できる事象または転帰、及び治験においては被疑薬と当該事象または転帰との因果関係が否定できないこと

なお、その後も追加情報の入手に努め、入手次第速やかに報告すること。

3) 報告方法

特定の報告様式は定めないが、緊急報告書中には基本的な情報項目(入手できる範囲で)が記載されることが重要である。記載が望ましいと考えられるデータ項目は、別添に示されている。緊急報告時に全てのデータが得られていない場合には、それらを追加入手するように努力する必要がある。

全ての報告は、当該医薬品を開発中の国の規制当局、及び報告が必要とされる他の公的な機関に提出されなければならない。

4) ブラインド治療症例の取り扱い

二重盲検試験のように治験依頼者も治験担当医師も個々の患者の治療内容を知らされていない時に重篤な事象が生じた場合、その患者のキーを開けるべきか否かの決定に迫られることがある。治験担当医師またはコントローラーによりキーが開けられれば、治験依頼者もその患者に対する治療内容を知ることになる。試験結果の最終解析が終了するまで全患者に対して盲検性を維持することは望ましいことであるが、ある重篤な事象が緊急報告すべきものである(予測できない事象であり、因果関係が疑われる)と判断された場合は、その症例についてのみ開鍵されることが望ましい。しかしながら、可能であれば、最終結果の解析・評価を担当する統計解析担当者らに対しては盲検性が維持されることが望ましい。盲検性を維持する利益よりも不利益の方が大きい場合もある。盲検性を維持した場合、プラセボや比較実対照薬(通常は市販薬)による有害事象発現症例が不必要にデータベースに登録され、最終的に開鍵した時点(規制当局に報告をした後、数週間から数ヵ月後になると思われる)で治験依頼者と規制当局のデータベースを確定的なものに改めなくてはならなくなる。事象が新規、重篤なもので当該医薬品との因果関係が疑われた際に、盲検性を維持したまま治験薬概要を改訂し、関係者に情報を知らせることは、適切でなく、また誤解を生じさせることにもなる。さらに1症例のみの盲検性を破っても、通常はその後の試験の実施や最終のデータ解析に有意な影響を与えることはほとんどないと考えられる。

しかしながら、致命的またはその他何らかの重篤な転帰が有効性の主要評価指標である場合は、盲検性が破られるとその試験の信頼性に問題が生じる可能性がある。このような、またはこれに類似する状況の場合には、重篤な有害事象のうち、疾患に関連する事象として取り扱い、通常の緊急報告の対象とはしない事象について、治験依頼者と規制当局との間であらかじめ取り決めをしておくことが適切であることもある。

5) その他の問題

① 比較実対照薬またはプラセボに関連した副作用

比較実対照薬に関連した副作用を対照薬提供企業に報告するか、または規制当局に直接報告するかは、治験依頼者の責任により決定すること。治験依頼者は、決定に従い、当該副作用を対照薬提供企業または規制当局に報告すること。

プラセボに関連する事象については、通常は「副作用」の要件を満たさず、従って緊急報告の必要はない。

② 複数の剤型または用法・用量のある医薬品

副作用の緊急報告は、正確を期すため、適応症、剤型、投与方法等ごとに行い、併せて他の適応症や剤型についての情報を提供すること。

複数の剤型、処方、投与方法をもつ有効成分が治験中または市販中であることは珍しくない。剤型、処方、投与方法等により安全性に著しい差が生じることもあり、また、同じ製剤が異なる適応症、患者集団に用いられるときも同様である。従って、それぞれの場合によって「副作用がどの程度予測できるか」も異なってくると考えられ、それぞれに治験薬概要を分けて作成することが必要な場合もある。しかしながら、この種の資料には他の剤型等にも当てはまる包括的な副作用情報(全身的副作用等)も記載することが望ましい。必要があれば、剤型または用法特有の安全性情報などの個々の検討内容も含めるべきである。

1つの剤型または用法に関して観察された副作用が緊急報告の対象となる場合、その有効成分を含む他の剤型または用法に対してもその情報が提供されることが望ましい。

これは、場合によっては過剰報告または不必要な報告になるかもしれないが(例えば、静脈内投与で生じた静脈炎についての報告を経口投与だけで開発、販売されている国の規制当局に知らせること等)、過少報告は避けられる。

③ 試験終了後の事象

治験が完全に終了(治験計画書で定められた治療後の追跡調査も含む)した後に、重篤な有害事象の発現について治験担当医師から治験依頼者に報告がなされることがある。ラグタイムがどんなに長くても、これはその試験についての報告であるので緊急報告の対象とされるべきであり、因果関係の評価と予測の有無により緊急報告が必要か否かが判断される。

6) 治験担当医師と治験審査委員会に対する安全性に関する新たな情報の報告

安全性に関して新たに得られた情報については、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)に従って適切な対応をとること。

治験依頼者は治験薬概要を適宜改訂し、安全性に関する情報を最新のものにしておく必要がある。

*1 Edwards, I.R., et al, Harmonisation in Pharmacovigilance. Drug Safety 10(2):93-102, 1994.

*2 「重症」という言葉は、ある特定の事象の強さ(激しさ)を表現するために使われることが多い(心筋梗塞の程度が軽度(mild)、中等度(moderate)、高度(重症、severe)のように)。しかしながら、重症の場合でも医学的意義は比較的小さい(重症の頭痛のように)こともある。重症は「重篤」と同義ではない。

「重篤」は、患者の生命または機能を危険にさらす事象に関連した患者や事象の転帰または処置基準に基づく用語である。重篤度(重症度ではない)が規制上の報告義務を規定する指針になる。

*3 「生命を脅かす」とは、その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。

*4 本通知は、治験中に得られる安全性情報の取り扱い、重篤で予測できない副作用の緊急報告について規定したものであるが、例えばある医薬品が日本では治験中で米国では市販されている場合、米国での市販後の疫学研究中に重篤で予測できない副作用が報告された場合には、日本の厚生省にも本通知に基づいた緊急報告が必要となる。

別添：重篤な副作用の緊急報告に含まれるべき必須情報

以下の項目リストは、CIOMS-1、WHO国際医薬品モニタリングセンター、及び各国の規制当局が現在使用中あるいは提案している書式やガイドライン中で既に確立されている事項に基づいたリストである。項目中のいくつかは、状況によっては必要のないものもある。緊急報告の目的に最低限必要な情報は、

患者が特定されていること、被疑薬、報告の情報源、重篤で予測できない副作用と判断できる事象または転帰、及び治験においては被疑薬と当該事象または転帰との因果関係が否定できないこと

である。

また、リスト中の他の項目についてもできるだけ多くの追跡情報を得るように努める必要がある。

1. 患者の詳細

- ▶ イニシャル
- ▶ 関係する他の確認事項(例えば、症例No. 等)

- ▶ 性
- ▶ 年齢、生年月日
- ▶ 体重
- ▶ 身長

2. 被疑薬

- ▶ 商品名、一般名(成分名)、治験記号など
- ▶ ロット番号
- ▶ 被疑薬が処方または投与された目的(効能・効果)
- ▶ 剤型、含量
- ▶ 1日投与量と用法(単位を明記すること)
- ▶ 投与経路
- ▶ 投与開始日と時刻
- ▶ 投与中止日と時刻、または投与期間

3. 他の治療

併用薬(一般用医薬品を含む)、併用療法についても被疑薬と同様の情報を提供する。

4. 副作用の詳細

当該副作用を重篤と判断した基準、発現部位と重症度を含めた副作用の詳細を示す。報告された徴候、症状の詳細に加え、可能な限りその副作用の診断名を特定するよう努めるべきである。

- ▶ 発現日時
- ▶ 消失日時または持続期間
- ▶ 投与中止後の経過、再投与後の経過
- ▶ 場所(病院、自宅等)
- ▶ 転帰
 - ▶ 回復状況と後遺症に関する情報、必要とした特定の治療または試験とその結果
 - ▶ 死亡症例については、死因、それと当該副作用との関連性、可能であれば剖検結果等(検死官のレポートを含む)
- ▶ 他の情報
 - ▶ その症例の評価に役立つ関連情報、例えばアレルギー等の既往歴、薬物やアルコール依存歴、家族歴、特殊検査により得られた知見等

5. 報告者の詳細

- ▶ 名前
- ▶ 住所、所属

- ▶ 電話番号
- ▶ 専門

6. 治験依頼者または企業の詳細、及びその他の連絡事項

- ▶ 治験依頼者／企業の名前、住所
- ▶ 企業の連絡窓口者の名前、住所、電話・ファックス番号
- ▶ 報告の情報源(治験中、自発報告、文献情報など)
- ▶ 治験依頼者／企業がその情報を最初に入手した日
- ▶ 国内・国外の別、国外であればその国名
- ▶ 規制当局への報告の種類
 - ▶ 初回か、フォローアップか(1回目、2回目等々)
- ▶ 治験依頼者／企業が副作用発現症例を特定する症例No.

治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて Q&A

Q1. 本通知の適用範囲、及び国内における報告先を明確にしていきたい。

日本、米国、またはEUのいずれかにて治験中にある医薬品に関して得られる安全性情報が対象となる。

1) 日本で治験中にある医薬品

新有効成分として我が国で治験がなされている医薬品について、実施中の治験で重篤で予測できない副作用が発現した場合、あるいは疫学研究中や自発報告により重篤で予測できない副作用が報告された場合(外国を含む)には、本通知に基づいて厚生省審査課に緊急報告を行っていただきたい。

また、効能追加、新剤型、新投与経路等の医薬品として治験がなされている場合には、当該治験に関係する副作用であれば審査課に、それ以外の副作用については安全課に報告することとする。

なお、上記の判断が難しい場合には、事前に担当課に相談されたい。

2) 米国、あるいはEUで治験中にある医薬品

米国、あるいはEUで治験中にある医薬品について、我が国(治験中、市販後等を問わない)で重篤で予測できない副作用が発現した場合には、必要とされるそれぞれの

規制当局に緊急報告が必要になる。

Q2. 報告期限は日曜、休日を含めて計算すると理解してよろしいのか。

よろしい。

Q3. 本文3. 1)①で「治験担当医師や治験依頼者により当該治験薬と因果関係があると判断されたものは、……」とあるが、治験依頼者が単独で因果関係の評価ができると考えてもよろしいのか、また、因果関係の評価に際しての治験担当医師と治験総括医師、治験依頼者の関わりについて説明願いたい。

発現した事象と治験薬との因果関係は、基本的には実際に治験を実施している治験担当医師によって評価がなされるべきである。

しかし、治験担当医師により因果関係が否定された事象でも、治験依頼者が先行する治験や実施中の治験の他施設での情報等を考慮した際に因果関係が疑われる等の状況にある場合には、当該治験担当医師や治験総括医師等とも相談の上で因果関係の再評価を行っていただきたい。

Q4. 「因果関係不明」の症例はどのように扱えばよいのか。

「因果関係不明」は、因果関係が否定できないととるべきで、それが重篤で予測できない有害事象であれば、緊急報告の対象となる。

Q5. 因果関係を評価するための指針を作っていただきたい。

因果関係の評価の方法を一律に規定することは難しい。基本的には、因果関係が否定し得ない事象は「因果関係あり」に分類し、必要な手続きをとっていただきたい。

投与中止後の当該事象の経過（投与を止めると当該事象も消失するか否か）、また、投与を中止し当該事象も消失した後の再投与時に当該事象が再発現するか否かに関する情報等は、因果関係の評価に有益な情報を与えると思われる。

~~Q6. 比較実対照薬に関する副作用の報告方法は、提供企業を通して報告するか、または直~~

**Q6. 比較実対照薬に関する副作用の報告方法は、提供企業を通して報告するか、または直接規制当局に報告するのどちらかに統一すべきではないか。
また、厚生省への報告先はどこになるのか示していただきたい。**

治験依頼者が直接報告した方がより迅速な報告ができると思われること、一方で提供企業の方が当該対照薬に関する情報を多く保有しているためよりの確な報告ができると思われること等、どちらにも一長一短がある。よって、このような場合にいずれの報告方法をとるかを依頼者、提供会社間であらかじめ決めておき、両者が協力し合っの確な報告を行っていただくことが重要であると考え。

報告先については、当該副作用がその後の治験の実施に影響を与えるかも知れないこと、一方で対照薬は既承認薬であることを考慮し、審査課、安全課双方に提出していただきたい。

Q7. 二重盲検比較試験中に重篤な副作用が発現したが、何らかの理由によりすぐにキーを開けることができない場合には、どのように対処すべきか。

やむを得ず当該患者のキーがすぐに開けられない場合には、盲検下でもとりあえず当該副作用の発現に関する第一報をキーを開けることができない理由と共に提出していただきたい。

その後、開鍵してより詳細な情報が得られれば、追加報告をしていただければよいと考える。

Q8. 別添「報告者」は治験担当医師と理解してよろしいのか。

通常、報告者は治験担当医師になると思われる。

Q9. 治験担当医師用治験薬概要に記載すべき安全性情報を定めていただきたい。

現在、ICH E6 GCP グループにおいて治験担当医師用治験薬概要の作成方法に関する検討を行っているところである。そこでの結論を待って治験薬概要の作成に関するガイドラインを示す予定である。

基本的には、先行する臨床試験及び海外での臨床試験結果から得られている安全性情報、並びに動物試験から予測される安全性に関する情報を既述するとともに、新たに得られた情報を盛り込み、適切な頻度で改訂をしていくことが必要である。

Q10. ハーモナイズされた報告用紙の作成を望みます。

報告用紙の様式を定めることでより迅速で確実な報告が行えるようになり、また各極で情報の統一化が図れると思われる。なるべく早い時期に報告様式を定めたいと考えているが、当面は、GCP マニュアル別紙 4 を参考にされたい。

薬食審査発第0916001号
薬食安発第0916001号
平成17年9月16日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

医薬品安全性監視の計画について

近年、優れた新医薬品の地球規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、承認申請資料等の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されています。

このような要請に応えるため、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、品質、安全性、有効性を含む各分野で、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われているところです。

今般、ICHにおける三極の合意に基づき、ICH E2Eガイドライン「医薬品安全性監視の計画」を別紙のとおりとりまとめたので、下記事項を御了知の上、貴管下関係業者等に対し周知方御配慮願います。

記

1. 本通知の取扱い

医薬品の製造販売業者又は外国特例承認取得者が実施する製造販売後の調査及び試験については、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令171号。以下「GPSP省令」という。）」及び関連通知に基づいて実施することとされているところであるが、GPSP省令で定める製造販売後調査等基本計画書（以下、「基本計画書」という。）には本通知中の安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画が含まれるものであり、本通知により基本計画書の充実が図られるものであること。

2. 承認申請時の取扱い

新医薬品の製造販売承認申請に際しては、平成13年6月21日付医薬審発第899号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入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」により「コモン・テクニカル・ドキュメント（国際共通化資料）」（以下「CTD」という。）を用いることとされているところであるが、基本計画書の案が既に承認申請時に作成されている場合にあつては、CTDの第1部（モジュール1）に当該基本計画書の案を添付すること。

別紙：

ICH E2E：医薬品安全性監視の計画

目次

1.	緒言.....	2
1.1	目的.....	2
1.2	背景.....	2
1.3	適用範囲.....	3
2.	安全性検討事項.....	3
2.1	安全性検討事項の要素.....	4
2.1.1	非臨床.....	4
2.1.2	臨床.....	4
a.	ヒトにおける安全性データベースの限界.....	4
b.	承認前の段階で検討されなかった集団.....	5
c.	有害事象（AE）／副作用（ADR）..... 更なる評価を必要とする特定されたリスク 更なる評価を必要とする潜在的リスク	5
d.	特定された相互作用及び潜在的な相互作用（食物－薬物相互作用及び薬物間相互作用を含む）.....	5
e.	疫学的特徴.....	5
f.	薬効群共通の作用.....	6
2.2	要約.....	6
3.	医薬品安全性監視計画.....	6
3.1	医薬品安全性監視計画の構成.....	6
3.1.1	安全性に関する継続検討課題の要約.....	6
3.1.2	通常 of 医薬品安全性監視活動.....	6
3.1.3	安全性の課題に対する行動計画.....	7
3.1.4	完了すべき安全対策（節目となる予定日を含む）の要約.....	7
3.2	医薬品安全性監視の方法.....	7
3.2.1	観察研究の計画及び実施.....	7
4.	参考文献.....	8
	別添－医薬品安全性監視の方法.....	9

1. 緒言

1.1 目的

本ガイドラインは、特に新医薬品（本ガイドラインでは、「医薬品」とは化学合成医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品、ワクチンを指す）の市販後早期における医薬品安全性監視（pharmacovigilance）活動の計画の立案を支援することを意図したものである。本ガイドラインでは、承認申請の時点で提出される場合がある安全性検討事項（Safety Specification）及び医薬品安全性監視計画（Pharmacovigilance Plan）に主たる焦点を当てている。本ガイドラインは、独立した文書の作成を望む地域ではその作成のガイダンスとして、あるいは安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画の要素をコモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）に組み込む場合のガイダンスとして企業が使用することができる。

本ガイドラインは、医薬品の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、及び承認前に検討されていない潜在的なリスク集団及びその医薬品が使用される可能性のある状況等の重要な不足情報を要約する方法について記述する。本ガイドラインは、医薬品安全性監視計画の構成を提案し、観察研究の計画及び実施に関する標準的な実施方法の原則を示す。本ガイドラインは、リスクに関する情報提供（risk communication）等、医薬品のリスクを低減するための方法については記載しない。本ガイドラインは、これらの事項に関する ICH 三極及びそれ以外で進行中の活動全般を考慮して作成されている。

本ガイドラインは、医薬品安全性監視の全範囲を網羅するものではない。“医薬品安全性監視”とは、「医薬品の有害作用又は関連する諸問題の検出、評価、理解及び防止に関する科学及び活動」という WHO の定義を用いている。この定義には、薬剤疫学研究の使用も含まれる。

1.2 背景

医薬品の承認決定は、医薬品の添付文書に規定された条件下において、ベネフィットとリスクのバランスが満足すべきものであることに基づいて行われる。この決定は、承認時点における入手可能な情報に基づいて行われる。医薬品の安全性プロフィールに関連する知見は、患者背景の拡大及び使用症例数の増加に伴い、時間の経過とともに変化する。特に市販後早期においては、臨床試験とは異なる状況下で使用され、比較的短期間に臨床試験よりはるかに多くの患者に使用される可能性がある。

医薬品が上市されると新たな情報が生まれ、それは医薬品のベネフィット又はリスクに影響し得る。これらの情報の評価は、企業と規制当局との協議の下に行われる継続的なプロセスであるべきである。医薬品安全性監視活動を通じて生み出された情報の詳細な評価は、すべての医薬品にとって、その安全な使用を保証するために重要である。医薬品使用者への時宜を得た情報のフィードバックを可能にする効果的な医薬品安全性監視により、患者のリスクを低減することによって、ベネフィット-リスクバランスを改善することができるだろう。

企業及び規制当局は、より優れた、より早期の医薬品安全性監視活動の計画を医薬品の承認又は販売許可を受ける前に作成する必要性を認識している。本 ICH ガイドラインは、ICH 各極の調和と一貫性を促進し、努力の重複を回避するために作成されており、世界各国において新医薬品を使用する際、公衆衛生に対し有益であることが期待される。

1.3 適用範囲

本ガイドラインは、新規の化学合成医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品及びワクチンに対して最も有用であるだけでなく、既存の医薬品における重要な変更（例えば、新剤型、新投与経路又はバイオテクノロジー応用医薬品における新製造方法）及び既存の医薬品の新しい集団への導入又は重要な効能追加、あるいは重要な安全性の懸念が新たに生じた場合に対しても同様に有用である。

本ガイドラインの目的は、“医薬品安全性監視計画”の構成及び計画の中で取り上げるべき特定されたリスク及び潜在的リスクについて要約する“安全性検討事項”を提案することにある。本ガイドラインは、以下の項目に分かれている：

- 安全性検討事項
- 医薬品安全性監視計画
- 別添－医薬品安全性監視の方法

企業においては、医薬品安全性監視の専門家が医薬品開発の初期段階から参画することが推奨される。また、医薬品安全性監視計画の作成及び規制当局との対話も承認申請のかなり前から開始すべきである。安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画は、既存の医薬品（例えば、新規効能の追加又は重要な新たな安全性の懸念のあるもの）に対しても作成することができる。本計画は、他の ICH 地域及びそれ以外の地域における規制当局と医薬品安全性監視活動について協議する際の基礎となり得る。

重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報のある医薬品については、これらの懸念に対処するように計画された追加の安全対策を医薬品安全性監視計画に含めるべきである。一方、特別な懸念がない医薬品については、3.1.2 項に記載されている通常の医薬品安全性監視が市販後の安全性のモニタリングとして十分であり、さらなる追加措置（安全性に関する試験又は調査等）は必要ないものと考えられる。

計画の種々の項目を実施する過程において、新たに得られたあらゆる重要なベネフィット又はリスク情報について検討し、それを計画の改訂に盛り込むべきである。

本ガイドラインは、以下の原則に基づく：

- 医薬品のライフサイクルを通じた医薬品安全性監視活動の計画
- 科学的根拠に基づくリスクの文書化
- 規制当局と企業との効果的な協力
- 医薬品安全性監視計画の ICH 三極全てにおける適用可能性

2. 安全性検討事項

安全性検討事項は、医薬品の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報を要約したものとすべきである。また、医薬品の使用が予測される潜在的リスク集団、また、承認後にベネフィット－リスクプロファイルに関する理解を深めるために更なる調査を必要とする重大な安全性の問題についても述べるべきである。この安全性検討事項は、企業及び規制当局が特定のデータ収集の必要性を明確にすることを支援し、且つまた、医薬品安全性監視計画の作成を容易にすることを意図したものである。安全性検討事項は、承認前の段階で作

成することができるが、承認申請の時点で、開発の過程で検討してきた課題の状況を反映する必要がある。

コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD)、特に安全性の概括評価 [2.5.5 項]、ベネフィットとリスクに関する結論 [2.5.6 項] 及び臨床的安全性の概要 [2.7.4 項] の各項目は、医薬品の安全性に関連する情報を含んでいるので、安全性検討事項で特定する安全性課題の基礎とすべきである。企業は、安全性検討事項の作成に際して、CTD の関連ページ又は他の関連文書への参照を明記すべきである。安全性検討事項は、通常、医薬品安全性監視計画と組み合わせて独立した文書とすることができるが、CTD にその要素を組み込むこともできる。文書の長さは、一般に医薬品及びその開発プログラムによって変わる。重要なリスク又は分析結果について、より詳細な説明を提供することが重要であると考えられる場合は付録を追加する。

2.1 安全性検討事項の要素

企業は、安全性検討事項を取りまとめる際、以下に示された要素の構成に従うことが推奨される。ここに含まれる安全性検討事項の要素はあくまでも指標である。安全性検討事項には、当該医薬品の特性及び開発プログラムによって付加的な項目を含むことができる。逆に、既に市販されている医薬品に安全性の懸念が新たに生じた場合は、項目の一部のみが関連することもある。

安全性検討事項の焦点は、特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に当てられるべきである。その際、以下の要素を含むように考慮すべきである。

2.1.1 非臨床

安全性検討事項の中で、この項では臨床データによって対応できていない非臨床上の安全性に関する所見について示す。例えば：

- 毒性 (反復投与毒性、生殖/発生毒性、腎毒性、肝毒性、遺伝毒性、がん原性等を含む)
- 安全性薬理 (心血管系 (QT 間隔延長を含む)、神経系等)
- 薬物相互作用
- 他の毒性関連情報又はデータ

医薬品が特殊な集団における使用を意図したものである場合、特定の非臨床データの要否を考慮すべきである。

2.1.2 臨床

a. ヒトにおける安全性データベースの限界

ヒトにおける安全性データベースの限界 (例えば、試験対象集団の規模、試験における被験者の選択/除外基準等に関する制約) を考慮する必要がある、市場における医薬品の安全性の予測に関するこのような限界が何を示すかを明確に議論すべきである。医療現場で意図される又は予測される医薬品の使用対象となると考えられる集団については、特に検討する必要がある。世界的な使用経験について、以下の点などについて簡潔に議論すべきである：

- 世界における使用量（使用患者数）
- 新たに明らかとなった、或いは異質と特定された安全性上の問題点
- 安全性のための規制上の措置

b. 承認前の段階で検討されなかった集団

安全性検討事項では、承認前の段階でどの集団について試験されなかったか、あるいは限定的にしか試験されなかったかを議論すべきである。市場における医薬品の安全性の予測について、これが意味するところを明確に記載すべきである（CTD 2.5.5 項）。検討すべき集団として、次のようなものが含まれる（但し、必ずしもこれらに限定されない）：

- 小児
- 高齢者
- 妊婦又は授乳婦
- 安全性検討事項と関連のある合併症を有する患者（例えば、肝障害又は腎障害患者等）
- 罹患している疾患の重症度が臨床試験において検討された重症度とは異なる患者
- 安全性検討事項との関連が既知もしくは予測される遺伝子多型を有する部分集団
- 人種及び／又は民族的要因の異なる患者

c. 有害事象 (AE) / 副作用 (ADR)

この項では、更なる特徴付け又は評価が必要な重要な特定されたリスク及び潜在的リスクを列挙する。具体的な臨床安全性データが記載されている箇所への参照は、審査担当者が把握できるようにすべきである（例えば、CTD 2.5.5 及び 2.7.4 の関連する項）。

特定された有害事象／副作用に該当するリスク因子及び推定機序について検討する際には、CTD の任意のパート(非臨床及び臨床)からの情報、及び他剤の添付文書、科学的文献、市販後の使用経験等の他の関連情報を利用すべきである。

更なる評価を必要とする特定されたリスク

最も重要な特定された有害事象／副作用に関しては、より詳細な情報を含むべきであり、それには重篤又は高頻度で起こるもの及び医薬品のベネフィットとリスクのバランスに影響を及ぼすと考えられるものも含むべきである。この情報には、因果関係、重症度、重篤性、頻度、可逆性及びリスク集団に関するエビデンスを、入手可能ならば含むべきである。リスク因子及び推定機序についても検討すべきである。これらの副作用については、通常、医薬品安全性監視計画の一部として更なる評価が要求される（例えば、通常の使用状況下での頻度、重症度、転帰及びリスク集団等）。

更なる評価を必要とする潜在的リスク

重要な潜在的リスクは、この項に記述すべきである。潜在的リスクが存在するとした根拠について提示すべきである。あらゆる重要な潜在的リスクをも特定するために、関連性を特徴付けるための更なる評価が行われるべきと考えられる。

d. 特定された相互作用及び潜在的な相互作用（食物－薬物相互作用及び薬物間相互作用を含む）

特定された及び潜在的な薬物動態学的及び薬力学的相互作用について検討すべきである。それぞれについて、相互作用を裏付ける証拠及び推定機序を要約し、異なる対象疾患及び異なる集団に対する潜在的な健康リスクについて検討すべきである。

e. 疫学的特徴

投与対象となる疾患の疫学的特徴を検討すべきである。この検討には発現率、有病率、死亡率及び関連のある合併症を含み、また、可能な限り、年齢、性別、及び、人種及び／又は民族的要因による層別化を考慮すべきである。情報が得られる場合、（地域により適応疾患の疫学的特徴が異なる場合があるため）異なる地域における疫学的な差について検討すべきである。

また、更なる調査を必要とする重要な有害事象については、医薬品が適応となる患者におけるこれらの事象の発現率（すなわち、自然発現率、背景発現率）をレビューすることが有用である。例えば、病態 X が、医薬品 Y によって治療している疾患 Z の患者にみられる重要な有害事象である場合、医薬品 Y による治療を受けていない疾患 Z の患者における病態 X の発現率をレビューすることは有用である。この場合の発現率が疾患 Z の患者における病態 X の自然発現率である。情報が得られる場合には、有害事象（病態 X）に対するリスク因子に関する情報を記載することも有用と思われる。

f. 薬効群共通の作用

安全性検討事項は、当該薬効群に共通すると考えられるリスクを特定すべきである。

2.2 要約

安全性検討事項の最後に、次の項目に関する要約を示すべきである：

- 重要な特定されたリスク
- 重要な潜在的リスク
- 重要な不足情報

企業には、問題となる事項に関連する非臨床及び臨床データを含めて、特定の安全性に関する継続検討課題を課題別に要約することが望まれる。

3. 医薬品安全性監視計画

本項では、医薬品安全性監視計画の構成に関するガイダンスを示す。医薬品安全性監視計画は、安全性検討事項に基づいて作成する。安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画は、一文書中に2つのパートとすることが可能である。医薬品安全性監視計画は、通常、企業が作成し、医薬品の開発中、新医薬品の承認前（すなわち、販売承認申請時）あるいは市販後に安全性の懸念が生じた場合に規制当局と協議することができる。医薬品安全性監視計画は、独立した文書とし得るが、CTDにその要素を組み込むこともできる。

特別な懸念が生じていない医薬品では、3.1.2 項に記載されている通常の医薬品安全性監視が市販後の安全性のモニタリングとして十分であり、さらなる追加措置（安全性研究等）は必要ないものと考えられる。しかし、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報のある医薬品については、これらの懸念に対処するように計画された追加の安全対策を考慮すべきである。

文書の長さは、医薬品及びその開発プログラムによって異なるであろうと考えられる。医薬品安全性監視計画は、安全性に関する重要な情報が得られた場合や評価の節目に達した時点で更新されるべきである。

3.1 医薬品安全性監視計画の構成

以下に示した概要は、医薬品安全性監視計画の構成の参考例である。この構成は、当該医薬品及び安全性検討事項において特定された問題点によって異なる可能性がある。

3.1.1 安全性に関する継続検討課題の要約

医薬品安全性監視計画の最初に、以下の点に関する要約を記載すべきである：

- 重要な特定されたリスク
- 重要な潜在的リスク
- 重要な不足情報

この要約は、医薬品安全性監視計画が安全性検討事項と別の文書になる場合には重要である。

3.1.2 通常の医薬品安全性監視活動

医薬品安全性監視計画の一環として追加の対策をとることが適切と考えられるかどうかに関係なく、通常の医薬品安全性監視を全ての医薬品に対して実施すべきである。この通常の医薬品安全性監視には、以下を含むべきである：

- 当該企業の担当者に報告された全ての疑われる副作用に関する情報が、収集され、整備されていることを保証するシステム及びプロセス
- 規制当局に対する以下の報告書の作成：
 - 副作用（ADR）の緊急報告
 - 定期的安全性最新報告（PSURs）

- 既存医薬品の安全性プロフィールの継続したモニタリング（シグナル検出、課題の評価、添付文書記載内容の改訂及び規制当局との連絡を含む）
- 地域の規制当局により規定されたその他の要件

一部の ICH 地域では、医薬品安全性監視計画の中に医薬品安全性監視活動のための企業の組織と活動の概要を提示することが規制上の要件となっている場合がある。このような要件がない場合には、企業の通常の医薬品安全性監視活動が、上記の箇条書きで概説された要素を含んでいる旨を陳述すれば十分である。

3.1.3 安全性の課題に対する行動計画

重要な安全性の課題それぞれに対する行動計画を以下の構成で根拠をもって示すべきである：

- 安全性の課題
- 提案された安全対策の目的
- 提案された安全対策
- 提案された安全対策の論理的根拠
- 安全性の課題及び提案された安全対策に対する企業によるモニタリング
- 評価及び報告に関する節目となる予定日

特定の研究に関する実施計画書は、CTD の 5.3.5.4 項（その他の臨床試験報告書）又は適切と思われる他の項（例えば、非臨床試験の場合はモジュール 4）に含むことができる。

3.1.4 完了すべき安全対策（節目となる予定日を含む）の要約

ここでは、当該医薬品に関する全ての安全性の課題毎の対策を包括的な医薬品安全性監視計画として記載すべきである。3.1.3 項では、継続検討する安全性課題毎に実施計画を提示することを示しているが、本項では、当該医薬品に対する医薬品安全性監視計画は実施する対策毎に節目となる予定日とともに整理されるべきである。この理由は、一つの提案された安全対策（例えば、前向き安全性コホート研究）により複数の特定された課題に対処できる場合があるからである。

安全性研究の完了や他の評価の節目となる予定日及び安全性評価結果を提出する節目となる予定日を医薬品安全性監視計画に含めることを推奨する。これらの節目となる予定日を策定するにあたり、以下の点を考慮すべきである：

- 当該医薬品の使用量（使用患者数）が、問題としている有害事象／副作用を特定あるいは特徴付けるもしくは特定の懸念が解決したことを確認するために十分な水準にいつ達するか、
及び／又は、
- 進行中の、又は提案している安全性研究の結果がいつ入手できるか

これらの節目となる予定日は、例えば、定期的安全性最新報告（PSURs）、年次毎の評価（annual

reassessment)、承認更新のような規制の節目となる予定日と整合させてもよいし、また、医薬品安全性監視計画の改訂に用いてもよい。

3.2 医薬品安全性監視の方法

特定の状況における安全性監視に取り組む最良の方法は、医薬品、適応疾患、治療対象の集団及び取り組むべき課題によって異なる。また、選択した方法は、特定されたリスク、潜在的なリスクあるいは不足情報の何れを目的としているのか、或いは、シグナル検出、評価あるいは安全性の立証が研究の主目的であるのかによって異なる。安全性の課題に対処するための方法を選択する際には、企業は最も適切なデザインを使用すべきである。医薬品安全性監視で用いられる主要な方法の要約を別添に記載する。これは、企業が安全性検討事項によって特定された個々の問題に対処するための方法を検討する一助となるものである。このリストは、全てを含んでいるものではないので、企業は適宜、最新の方法を使用すべきである。

3.2.1 観察研究の計画及び実施

慎重に計画され実施された薬剤疫学研究、特に観察（非介入、非実験的）研究は、医薬品安全性監視の重要な方法である。観察研究では、研究者は「通常の医療行為を超えてしまうような『管理』をする必要はなく、継続して行われている医療の結果を観察し評価する」¹⁾。

医薬品安全性監視計画の一環としての観察研究を開始する前に、実施計画書を完成すべきである。関連分野の専門家（医薬品安全性監視の専門家、薬剤疫学の専門家、生物統計の専門家等）に助言を求めるべきである。研究を開始する前に、規制当局と実施計画書について協議することが推奨される。また、研究を早期に中止すべき状況についても規制当局と協議し、事前に文書化しておくことが提案される。完了後の研究報告書及び中間報告書（該当する場合は）医薬品安全性監視計画における節目となる予定日に従って規制当局に提出されるべきである。

研究の実実施計画書には、最低限、研究の目標及び目的、使用する方法及び解析計画を含めるべきである。総括報告書には、研究の目的、方法、結果及び主任研究者による結果の解釈を正確かつ完全に記載すべきである。

企業は、観察研究について「Good epidemiological practice」（疫学研究の実施に関する基準）及び国際薬剤疫学会（ISPE）ガイドライン²⁾等、国際的に承認されたガイドラインを参考とすることを推奨する。一部のICH地域では、地域の法律及びガイドラインが、観察研究の計画及び実施にも適用されるため、これらを遵守すべきである。

可能な限り、最高水準の専門的な研究の実施及び秘密保持を常に維持し、個人情報保護に関する国内関連法規を遵守すべきである。

4. 参考文献

- 1) CIOMS, Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V. Geneva; World Health Organization (WHO), 2001.
- 2) Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP), International Society for Pharmacoepidemiology, http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm, August 2004.

別添一 医薬品安全性監視の方法

1. 受動的サーベイランス (Passive Surveillance)

- 自発報告 (Spontaneous reports)

自発報告とは、企業、規制当局又は他の組織（例えば、WHO、地域の副作用モニタリングセンター (Regional Centres)、中毒管理センター等）に対する医療専門家または一般使用者による自発的な報告であり、1種類あるいは複数の医薬品を投与された患者における1件あるいは複数の副作用を記述するものであって、臨床試験又は何らかの系統的な方法で収集された症例は自発報告に当たらない¹。

自発報告は、医薬品の市販後の安全性シグナルの特定に重要な役割を果たす。多くの場合、企業はそれまでの臨床試験又は他の市販前試験において検出されなかったまれな有害事象について注意を喚起される。また、自発報告から、既知の重篤な副作用に関するリスク集団、危険因子及び臨床特性に関する重要な情報が得られる場合がある。自発報告を評価する際、特に薬剤を比較する場合は注意を払うべきである。自発報告によるデータは、不完全な場合が多く、症例が報告される率は、上市後の期間、医薬品安全性監視関連の規制活動、メディアの注目度及び当該薬剤の適応疾患等を含む多数の因子に依存する^{2, 3, 4, 5}。

自発報告を評価するための系統的な方法

最近では、自発報告からの安全性シグナルの検出に系統的な方法が用いられている。これらの手法の多くは、依然として開発段階にあり、安全性シグナルの検出に対する有用性の評価が行われている最中である。これらの方法には、比例報告率 (proportional reporting ratio) を算出したり、シグナル検出に対してベイズ法 (Bayesian techniques) あるいは他の手法を用いるものもある^{6, 7, 8}。また、薬物間相互作用の評価には、データマイニング (data mining) の手法も使用されている⁹。データマイニングの手法は、個別症例報告の分析に代わるものではなく、常にその分析と共に用いるべきである。そして、データマイニングの手法は、さらなる評価が必要なため、潜在的なシグナルを検出するための統計解析手法を用いることによって、自発報告の評価を容易にすることができる。この方法ではリスクの大きさを定量化することはできないため、薬剤間での比較に用いる場合には注意が必要である。さらに、データマイニングの手法を使用する場合、シグナル検出のために設定された閾値を考慮すべきである。何故なら、この閾値はこの手法の感度と特異度に関係しているからである（閾値が高ければ、特異度が高く、感度が低い）。有害事象の自発報告に影響を及ぼす交絡因子は、データマイニングを用いてもとり除くことはできない。データマイニングを用いた結果は、自発報告制度の弱点、より具体的に言えば、異なる薬剤間の副作用報告率の大きな差及び多数の自発報告に内在する潜在的バイアスを認識した上で解釈すべきである。すべてのシグナルは、偽陽性の可能性を認識した上で評価すべきである。また、シグナルが認められないことは、問題が存在しないことを意味するものではない。

- 症例集積検討 (Case series)

一連の症例報告により、薬剤と有害事象との関連性の証拠が得られる場合があるが、一般にこの方法は、薬剤使用とその結果との間の関連性を検証するよりも、仮説を立てることに有用である。アナフィラキシー、再生不良性貧血、中毒性表皮壊死症、スティーブンス・ジョンソン症候群等、薬物療法との因果関係が強く疑われる稀な有害事象があることが知られている^{10, 11}。このため、このような事象が自発報告された場合、企業はこのような報告に重点を置き、迅速なフォローアップ及び詳細な情報収集に努めるべきである。

2. 自発報告の強化 (Stimulated reporting)

新医薬品に関して、あるいは期間を限定した、特定の状況 (例えば、病院内) において、医療専門家による報告を強化し推進するためにいくつかの方法が用いられてきた¹²。これらには、有害事象の電子的報告やあらかじめ計画された方法に基づいて系統的に、有害事象の報告を喚起する方法等がある。このような方法によって報告は促進されるが、受動的サーベイランスにおける限界、特に選択的な報告となってしまうことや、情報が不完全であることは避けられない。

市販後早期には、企業が医療専門家に積極的に安全性情報を提供し、同時に新医薬品の使用に注意を払い、有害事象が見出された場合には自発報告を提出するよう促すことがある。当該医薬品が上市される前に計画 (例えば、企業の医薬情報担当者による現場の訪問、ダイレクトメールやファックス等) を策定してもよい。市販後早期における有害事象報告の奨励を行うことにより、企業が医療専門家に対して新しい薬剤治療を周知させ、一般患者に使用された市販後早期の安全性情報を提供することが可能となる (例えば、日本における市販直後調査 [Early Post-marketing Phase Vigilance : EPPV] 等)。これは一種の自発的事象報告とみなすべきであり、このため、この報告制度から得られたデータからは正確な発現率を求めることはできないが、報告率を推定することはできる。

3. 積極的サーベイランス (Active Surveillance)

積極的サーベイランスは、受動的サーベイランスとは対照的に、あらかじめ計画された継続的なプロセスを介して有害事象の発現数を完全に把握しようとする手法である。積極的サーベイランスの一例として、特定の薬剤投与を受けた患者のリスク管理プログラムによる追跡がある。この薬剤の処方を受ける患者に、簡単な調査様式への記入及びその後連絡する許可を依頼する¹³。一般に、個々の有害事象報告に関する包括的データを得るためには、積極的サーベイランスシステムを用いた方が受動的サーベイランスシステムを用いるよりも実現可能性が高い。

- 拠点医療機関 (Sentinel sites)

積極的サーベイランスは、拠点医療機関から報告された有害事象に関する完全かつ正確なデータを確保するために、サンプルの拠点医療機関における診療記録のレビュー又は患者及び/又は医師へのインタビューを行うことによって達成す

ることができる。特定の定点からは、受動型の自発報告システムでは得ることができないと思われる特定の部分集団のデータ等の情報を得ることができる。さらに、選ばれた拠点医療機関において乱用等の薬剤使用状況に関する情報の入手を目的とすることもできる¹⁴。拠点医療機関の主な短所として、選択バイアス、症例数の少ない点及び多大な費用がかかる点等がある。拠点医療機関における積極的サーベイランスは、病院、介護施設、透析センター等の施設で主として使用される薬剤で極めて有効である。このような施設では、特定の医薬品の使用頻度が高く、専用に報告する基盤が整っている。さらに、特定の臨床現場ではコンピュータ化された臨床検査報告システムによって臨床検査の異常値を自動検出でき、有効な積極的サーベイランスシステムとなっている。拠点医療機関での集中モニタリングは、希少疾病用薬を使用している患者でのリスクの特定にも有用な場合がある。

- 薬剤イベントモニタリング (Drug event monitoring)

薬剤イベントモニタリングは、医薬品安全性監視の積極的サーベイランスの一手法である。薬剤イベントモニタリングでは、電子処方データ又は健康保険請求によって患者が特定される場合がある。そして、アウトカム情報を得るために、追跡のための質問票が規定の間隔で処方医又は患者に送付される。質問票には患者背景、適応疾患、治療期間（治療開始日を含む）、投与量、臨床上の事象及び中止の理由に関する情報が含まれ得る^{12, 15, 16, 17}。薬剤イベントモニタリングの限界として、医師及び患者の回答率の低さ及びデータ収集の焦点がはっきりしない点があり、このため重要なシグナルが不明瞭になる可能性がある。また、患者の秘密保持が問題になる可能性がある。利点としては、多数の医師及び／又は患者から有害事象に関するより詳細な情報を収集できる点がある。

- 登録制度 (Registries)

登録制度とは、同一の特性を呈する患者の一種のリストである。この特性には、疾患（疾患登録）の場合と特定の曝露（薬剤使用登録制度）の場合がある。2つの登録制度は、関心対象である患者データの種類が異なるに過ぎないが、標準化された質問票を用いて一連の情報を、前向き研究の方式で収集することができる。血液疾患、重度の皮膚反応又は先天奇形の登録等の疾患登録制度は、薬剤使用及び臨床症状に関連する他の要因に関するデータの収集に役に立つ。また、疾患登録制度は、当該疾患の登録症例から得られたケース群と、登録症例中他の状態を有する患者あるいは登録外の患者から選ばれたコントロール群との薬剤使用状況を比較する症例対照研究の基礎資料として使用することも考えられる。

曝露（薬剤使用）登録制度では、薬剤がこの患者集団に特別な影響を及ぼすかどうかを明らかにするために、調査対象の医薬品（例えば、生物学的製剤等を使用した関節リウマチ患者の登録制度等）を使用した集団を対象とする。曝露（薬剤使用）登録制度には、妊婦等、特殊な集団における薬剤使用を対象とするものもある。患者を経時的に追跡することができ、コホート研究に組み入れ、標準化された質問票を用いて有害事象に関するデータを収集することができる。対照群

を設けないコホート研究では、発現率を測定することができるが、対照群を設けていないため、関連性を証明することはできない。しかしながら、これらは、特にまれなアウトカムについてシグナルを増強するには有用と言える。この種の登録制度は、特定の疾患を適応とする希少疾病用薬の安全性を検討する場合には極めて有用である。

4. 比較観察研究 (Comparative Observational Studies)

従来の疫学的手法は、有害事象の評価における主要な方法である。自発報告又は症例集積検討から検出されたシグナルの検証に有用ないくつかの観察研究のデザインがある。これらのデザインの主なものに、横断研究、症例対照研究及びコホート研究（後向き及び前向き研究）^{12, 15}がある。

- 横断研究（調査） (Cross-sectional study (survey))

横断研究では、薬剤使用又は疾患の状態に関係なく単一の時点（又は一定の時間間隔ごとに）での患者集団からデータを収集する。このタイプの研究は、主に実態調査又は生態学上の分析のためのデータ収集に用いられる。横断研究の主な欠点は、薬剤の使用とアウトカムとの時間的関連性を直接評価することができない点である。これらの研究は、ある時点での疾患の有病率を検討することや、いくつかの連続する時点でデータをとることのできる場合には経時的な傾向を検討するのに最もよく用いられている。これらの研究はまた、生態学上の分析における曝露とアウトカムとのおおまかな関連性の検討にも用いることができる。横断研究は、薬剤使用が時間の経過により変化しない場合に最もよく利用される。

- 症例対照研究 (Case-control study)

症例対照研究では、疾患（又は事象）を有する症例を「症例」とする。次に、症例と同じ集団から、「対照（当該疾患や事象を有さない患者）」を選択する。対照における薬剤の使用の割合が、原集団における薬剤の使用の割合を代表するような方法で、対照を選択すべきである。両群の使用の影響の比較には、オッズ比が用いられる。このオッズ比は、両群の当該疾患の相対危険の推定値である。患者は、既存のデータベースや特に当該研究の目的のために収集したデータから症例とすることもできる。特殊な集団に対して安全性情報が求められる場合、当該集団（高齢者、小児、妊婦等）に基づいて症例と対照を層別することができる。稀な有害事象の場合、既存の大規模な集団を基盤としたデータベースは、必要な薬剤使用及びアウトカムデータが比較的短期間で得られる有用かつ効果的な手段である。症例対照研究は、薬剤（又は複数の薬剤）と一つ特定の稀な有害事象との間に関連性があるかどうかを検討することを目的とする場合及び有害事象に対する危険因子の特定を目的とする場合に特に有用である。危険因子には、薬剤使用と有害事象との関係に変化をもたらす可能性のある腎及び肝機能障害等の状態が含まれる。特別な状況下の症例対照研究では、事象の絶対発現率を求めることができる。対象範囲における調査対象のすべての症例（又は明確に定義されたケースの一部）が得られ、原集団に対する対照の割合が既知の場合、発現率を

算出することが可能となる。

- コホート研究 (Cohort study)

コホート研究では、疾患（又は事象）のリスク集団において、疾患（又は事象）の発現を経時的に追跡する。追跡期間を通して、患者ごとに薬剤使用の状況に関する情報が明らかにされる。患者は、追跡期間のある時点では薬剤を使用しているが、別の時点では使用していないことも考えられる。集団の薬剤使用は、追跡期間を通して明らかにされるので、発現率の算出は可能である。薬剤使用に関する多数のコホート研究では、薬剤使用状況に基づいて比較するコホートを選択し、その後経時的に追跡を行う。コホート研究は、有害事象の相対リスクに加えて、有害事象の発現率を明らかにする必要がある場合に有用である。また、コホート研究では、同一の情報源を用いて複数の有害事象を検討することも可能である。しかし、調査対象の薬剤（希少疾病用薬等）を使用している患者を検討するのに十分な症例数を収集することが難しい場合や極めてまれなアウトカムを検討することが難しい場合がある。症例対照研究と同様に、コホート研究では、自動的に集めた大規模なデータベースや研究のために特別に収集したデータを用いて症例を得ることができる。また、コホート研究では、これらの患者を多く集めることにより、又は症例数が十分な場合はコホートの層別化により、特殊な集団（高齢者、小児、合併症を有している患者、妊婦等）における安全性の懸念の検討に用いることができる。

薬剤疫学的研究で利用できる幾つかの自動的に集められたデータベースがある^{12, 15, 18}。この中には、電子カルテ又は自動会計／請求システムを含むデータベースもある。自動会計／請求システムから作成されるデータベースは、薬剤費の保険請求及び医療費の保険請求データベースに連動している場合がある。このようなデータセットでは、数百万の患者データを含む場合もある。これらのデータベースは、管理あるいは請求を目的として作成されていることから、検証済みの診断情報又は臨床検査データ等、一部の研究に対して必要とされる詳細かつ正確な情報が含まれていない可能性もある。検査結果及び医学的診断を確認し検証するのにカルテを使用することができるが、患者カルテに関するプライバシー及び秘密保持に関する規制を認識しておくべきである。

5. 標的臨床研究 (Targeted Clinical Investigations)

承認前の臨床試験において、重要なリスクが確認された場合、その副作用の作用機序を評価するためにさらなる臨床試験の実施が求められることがある。ある投与方法が患者の有害事象のリスクを増大させるかどうかを評価するために薬力学的試験や薬物動態学的試験が実施されるかもしれない。また、遺伝子検査を用いることによって、どのような患者グループで副作用のリスクが高いかを知る手がかりが得られることもある。さらに、当該薬剤の薬理的特性や一般の医療において想定される当該薬剤の使用状況に基づき、潜在的な薬物間相互作用や食物－薬物相互作用の可能性を検討するために特別な試験の実施が求められることがある。これらの試験には、患者及び健常ボランティアを対象としたポピュレーションファーマコキネティクス及び薬物濃度モニタリングが

含まれることがある。

特殊な集団における潜在的リスクや予想外のベネフィットは承認前の臨床試験から確認されることもあるが、標本サイズが小さいことやこれらの臨床試験からの部分的な患者集団の除外のために、完全に定量化することはできない。この部分的な集団には、高齢者、小児あるいは腎障害又は肝障害を有する患者等がある。小児、高齢者及び合併症を有する患者は、臨床試験に組み込まれる典型的な患者とは薬物代謝が異なるかもしれない。そして、そのような集団におけるリスク（又はベネフィット）を決定し、その大きさを定量化するために更なる臨床試験が用いられるかもしれない。

正式の／従来の臨床試験の枠組みから外れた薬剤のベネフィット - リスクプロフィールを明らかにするため、及び／又は重大ではあるが、比較的まれな有害事象のリスクを完全に定量化するため、大規模な簡素化された試験を実施することが考えられる。大規模な簡素化された試験に組み込まれた患者は、選択バイアスを回避するために通常、無作為割付される。しかし、この種の試験では、適切でかつ実際の試験を保証するため、調査対象の事象は絞られたものとなる。この方法のひとつの限界は、アウトカムの測定があまりにも簡素化されるため、これが試験の質や試験自体の本質的な有用性に影響を及ぼす可能性があることである。また、大規模な簡素化された試験には膨大なリソースが必要である。

6. 記述的研究（Descriptive studies）

記述的研究は、薬剤使用に伴う有害事象の検出や検証には有用ではないが、医薬品安全性監視の重要な研究方法である。これらの研究は、主に特定の集団におけるアウトカム事象の発生率に関する基本的な情報を得るためや薬剤の使用率を明らかにするために用いられる。

- 疾病の自然史（Natural history of disease）

疫学では、本来、疾病の自然史に焦点が当てられ、それには罹患した患者の特性、選択された集団間での疾患分布、調査対象の潜在的アウトカムの発現率や有病率を推定すること等が含まれる。現在、これらの調査対象のアウトカムには、疾患の治療パターン及び有害事象を記述することも含まれる。興味の対象となる有害事象に対する自然発生率や危険因子等といった特定の問題を調査する研究は、自発報告の結果を正しく評価するための補助として用いられる¹⁵。例えば、合併症を有する患者のような特定の部分集団での調査対象の有害事象の発現頻度を調べるために、疾患登録制度を用いた疫学研究を実施することができる。

- 医薬品使用実態研究（Drug utilization study）

医薬品使用実態研究（DUS）では、ある集団において医薬品がどのように販売され、処方され、使用されているか及びそれらの要因が臨床的、社会的及び経済的アウトカム等にどのように影響するかが調べられる¹²。これらの研究から、高齢者、小児、肝又は腎障害患者等の特定の集団に関するデータが得られ、それらはしばしば、年齢、性別、併用薬剤及び他の特性によって層別される。DUSは、ある医薬品がこれらの集団において使用されているかどうかを確定するために用い

られる。これらの研究から、副作用の発現率を計算するための分母となるデータが得られる。DUSは、薬剤費用の経済的負担の推定とともに、薬剤使用に関連する規制措置やメディアの注目の影響を記述するために用いられてきた。DUSは、推奨される診療と実際の診療との違いを検討するために用いることもできる。これらの研究では、患者が急激に使用量を増やしているかどうか、不適切な回復処方を示す証拠がないかを調べることによって、薬物乱用の可能性を判断することにも役に立つ。これらの研究の重要な限界として、薬剤使用の臨床アウトカムデータや適応疾患の情報の欠如等が指摘される。

REFERENCES

1. ICH Guideline E2D; Post-approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, 3.1.1 Spontaneous Reports.
2. Pinkston V, Swain EJ. Management of adverse drug reactions and adverse event data through collection, storage, and retrieval. In Stephens MDB, Talbot JCC, and Routledge PA, eds. *Detection of New Adverse Drug Reactions*. 4th ed. 1998; MacMillan Reference Ltd, London. p282.
3. Faich GA, U.S. adverse drug reaction surveillance 1989 – 1994. *Pharmacoepidemiology Drug Safety* 1996; 393-398.
4. Goldman SA, Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clinical Therapeutics* 1998; 20 (Suppl C):C40-C44.
5. Hartmann K, Doser AK, Kuhn M, Postmarketing safety information: How useful are spontaneous reports. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1999;8:S65-S71.
6. 'Responding to Signals' Waller PC and Arlett PA, in *Pharmacovigilance*, Editor Mann RD, John Wiley and Sons Ltd 2002.
7. DuMouchel W., Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA Spontaneous Reporting system. *Am Stat* 1999;53:177-190.
8. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacology* 1998;54:315-321.
9. Van Puijenbroek E, Egberts ACG, Heerdink ER, Leufkens HGM, Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: An example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:733-738.
10. Venning GR, Identification of adverse reactions to new drugs. III: Alerting processes and early warning systems. *BMJ* 1983;286:458-460.
11. Edwards IR, The management of adverse drug reactions: From diagnosis to signal. *Thérapie* 2001;56:727-733.
12. In Strom BL (ed.). *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed. 2002; John Wiley and Sons, Ltd, New York, NY.
13. Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. *N Engl J Med* (1995 Jul 13); 333(2):101-6.
14. Task Force on Risk Management. Report to the FDA Commissioner. Managing the risks from medical product use: Creating a risk management framework. Part 3. How does FDA conduct postmarketing surveillance and risk assessment. May 1999.
15. In Mann RD and Andrews EB (eds.) *Pharmacovigilance* 2002, John Wiley and Sons, Ltd, West Sussex, England.
16. Coulter DM, The New Zealand intensive medicines monitoring programme in pro-active safety surveillance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2000;9:273-280.
17. Mackay FJ, Post-marketing studies. The work of the Drug Safety Research Unit. *Drug Safety* 1998;19:343-353.
18. Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Use of the UK General Practice Research Database for Pharmacoepidemiology. *Br. J Clin Pharmacol* 1998;45:419-425.

薬食審査発1228第1号
平成24年12月28日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

治験安全性最新報告について

日米 EU 医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、品質、安全性及び有効性の各分野で、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われているところです。

今般、ICH における三極の合意事項として、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（DSUR）」がとりまとめられ、その作成のための標準的な方法（原文）を別添の通り翻訳しましたので、貴管下関係業者等に対し周知いただきますよう御配慮願います。

なお、本ガイドラインに基づき作成された DSUR については、薬事法施行規則第273条第3項で規定する定期的な報告の際に使用されるものです。

別添

日米EU医薬品規制調和国際会議

治験安全性最新報告

E2F

2012年12月28日

1.	緒言	4
1.1	背景	4
1.2	目的	5
1.3	DSUR が対象とする範囲	5
1.4	DSUR と定期的安全性最新報告（PSUR）の関係	7
1.5	DSUR の受領者	7
2.	一般原則	7
2.1	1 有効成分に 1 つの DSUR	7
2.2	作成頻度及び DSUR データロックポイント	8
2.3	DSUR を提出すべき期間	8
2.4	DSUR 作成及び提出の責任	9
2.5	複数成分が関わる DSUR	9
2.6	安全性参照情報	10
2.7	DSUR の様式と目次	11
3.	DSUR の内容に関するガイダンス	13
3.1	緒言	14
3.2	世界各国における販売承認状況	14
3.3	安全性上の理由で調査対象期間内に実施された措置について	14
3.4	安全性参照情報の変更	16
3.5	調査対象期間中に継続又は終了した臨床試験の状況	16
3.6	推定累積使用者数	17
3.7	ラインリスト及びサマリーテーブルのデータ	19
3.8	調査対象期間中に臨床試験で見られた重大な知見	22

3.9	非介入試験からの安全性知見	23
3.10	他の臨床試験からの安全性情報	23
3.11	市販後の使用経験に基づく安全性情報	24
3.12	非臨床データ	24
3.13	文献	24
3.14	他の DSUR	24
3.15	有効性の欠如	25
3.16	特定の地域で必要となる情報	25
3.17	データロックポイント後に入手した情報	26
3.18	安全性総合評価	27
3.19	重要なリスクの要約	28
3.20	結論	29
	<i>DSUR</i> 添付資料	29
4.	本ガイドラインの添付資料	30
	添付資料 A：用語集	30
	添付資料 B：臨床試験データの表と見出しの例	30
	添付資料 C：重要なリスクの要約例	30

1. 緒言

本ガイドラインで提案する治験安全性最新報告（DSUR）は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）参加国や参加地域において、開発中の医薬品（市販後医薬品で臨床試験を実施している場合を含む。）に関する定期的な報告の共通の基準となることを意図している。米国及び EU の規制当局は、DSUR を毎年提出することで、それぞれの国・地域の規制要件を満たすことから、米国における Investigational New Drug（IND）年次報告（IND Annual Report）や EU における安全性年次報告（Annual Safety Report）の代わりとなり得ると考える¹。本ガイドラインでは、DSUR の推奨される内容と様式を定め、その作成及び提出において考慮すべきポイントを概説する。

本ガイドラインで使用されている用語の定義は「用語集（添付資料 A）」に記載されており、本文中初めて記載された場合にアスタリスク（*）が付けられている。

1.1 背景

治験薬²の臨床開発段階において、被験者に対するリスクを継続的に評価するには、定期的な安全性情報の分析が不可欠である^{3,4}。また、規制当局及び他の関係者（例：倫理委員会（ethics committees））にこの分析結果や治験薬の安全性プロファイルの変化、安全性の問題に対して提案される措置又は実施された措置を定期的に連絡することも重要である。現在、ICH の一部の国や地域の法律及び規則では、これらの情報を提供するために、規制当局に定期報告を提出することが求められている。しかし、これらの報告書の内容、様式、提出時期には著しい違いがあることから、一貫性を高め、効率を図るため、共通に使用される標準報告書の重要性が指摘されている。一部の国・地域の規制要件では、実施中の個々の臨床試験の状況、製造上の変更、臨床開発全体の状況及び計画を定期報告書に記載することも求めて

¹ 日本は DSUR 実施に際して、治験薬重篤副作用等症例定期報告書等に関する既存の制度を検討する予定である。

² 本ガイドラインでいう「治験薬」とは、臨床試験で使用されている、又は開発段階にある試験対象の薬剤のみを意味する。

³ 詳しくは次を参照のこと：The Development Safety Update Report（DSUR）：Harmonizing the Format and Content for Periodic Safety Reporting During Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VII, Geneva 2007.

⁴ ICH Topic E6（R1）. Guideline for Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>

いる。DSUR を広く有用とするために、安全性に関する情報に加え、これらの情報も盛り込まれるべきである。定期的な安全性報告の内容、様式、提出時期を共通化することは、ICH 3 極の規制当局が同一で、高品質かつ包括的な報告書を入手することを保証する一助となる。

1.2 目的

DSUR の主要な目的は、当該治験薬の販売承認の有無にかかわらず、以下の (1) から (4) に基づき、治験薬に関して調査対象期間中に収集された関連する安全性情報の、包括的かつ十分に検討された年次レビューと評価を提示することである；

- (1) 治験依頼者が調査対象期間中に入手した情報が治験薬のこれまでに知られていた安全性情報と合致するかを検討する、
- (2) 臨床試験の被験者保護に影響を及ぼすおそれのある新しい安全性の問題を記述する、
- (3) 特定されたリスク*及び潜在的リスク*に関する当該時点の理解と対応を要約する、
- (4) 臨床試験/臨床開発計画の状況と臨床試験結果に関する最新情報を提供する。

DSUR は、治験依頼者が治験薬の安全性プロファイルの変化を適切に監視及び評価していることを規制当局が確認できる情報を簡潔に提示する。調査対象期間中に明らかになった安全性の問題はすべて DSUR 中で考察されるべきであるが、DSUR が重大な新たな安全性情報の第一報を提供する手段や、新たな安全性の問題を検出する手段として使われてはならない。

1.3 DSUR が対象とする範囲

DSUR が主に焦点を当てるのは、販売承認の有無に関わらず、調査対象である薬剤及び生物製剤の介入臨床試験*（本ガイドラインでは「臨床試験」という。）に由来するデータと所見である。医薬品の臨床開発は販売承認を得た後も続くことが多い⁵、市販後の臨床試験の関連情報も DSUR に入れるべきである。DSUR は主として治験薬を扱うものとし、臨床試験の被験者の安全性に重要な意味を持つ場合に限り、対照薬に関する情報を提供する。

⁵ 本ガイドラインの目的上、「認可/認可された」という表現は臨床試験実施の認可を、「既承認/販売承認」という表現は販売承認を表す。

DSUR は治験依頼者が当該調査対象期間中に継続又は終了した以下に示す全ての臨床試験及びその他の試験からの安全性情報を掲載する；

- 治験薬を使って実施される臨床試験（臨床薬理試験、治療的探索的試験および検証的試験 [第 I ～ III 相試験]）⁶
- 市販薬を使い既承認適応内で実施される臨床試験（治療的使用試験（第 IV 相試験））
- 治験薬の治療的使用（例：治験薬拡大利用プログラム（expanded access program）、コンパッションネートユースプログラム、特定の患者への使用（particular patient use）、単一患者 IND（single patient INDs）、治験薬有償利用制度（treatment INDs））
- 医薬品の製造工程における変更の妥当性を確認するために実施される臨床試験

DSURには以下のような、治験薬の安全性に関する他の重要な所見も入れるべきである。

- 観察試験又は疫学試験
- 非臨床試験（毒性試験及び *in vitro* 試験）
- 治験薬に関連する他の DSUR（該当する場合）
- 製造工程又は微生物学的な変更
- 最近文献に発表された試験
- 被験者の安全性に直接影響を及ぼすおそれがある有効性の欠如（例：適応症が重篤又は生命を脅かす疾患の場合、その基礎疾患の悪化）を示唆する臨床試験結果
- 他の情報源からの、同一薬効分類の製品についての関連安全性所見
- 契約で許可されている場合、共同開発者が実施した臨床試験

⁶ 臨床試験の分類については、ICH E8 General Considerations for Clinical Trials（臨床試験の一般指針）Current Step 5 17 July 1997. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA484.pdf> を参照のこと。

1.4 DSUR と定期的安全性最新報告 (PSUR) の関係

現在、ICH の一部の国及び地域において、既承認薬の安全性の定期報告に関する当該国・地域の規制要件を充足させるために、定期的安全性最新報告 (PSUR) を提出することが認められている。

DSUR は治験薬に焦点を当てるが、DSUR と PSUR では内容が重なる可能性があり、また一部重複が予測される。例えば、(PSUR で報告された) 市販後の使用経験からの情報は、臨床開発にも関連する可能性があり、その場合 DSUR でも報告される。市販薬を使って実施された臨床試験からの安全性知見は DSUR に含まれるが、市販後の安全性と関連し、PSUR においても報告される可能性もある。DSUR と PSUR は異なる主題に焦点を当てており、また、作成頻度や受領者が異なることから、どちらも包括的、かつ独立したものでなければならない。

1.5 DSUR の受領者

DSUR は、毎年規制当局へ年次報告として提出される。各国・地域の規制要件で、治験薬に関する年次安全性報告を倫理委員会/治験審査委員会へ提出することが求められている場合、DSUR のエグゼクティブサマリーを提出し、これに重篤な副作用⁷ (SAR) のラインリストを必要に応じて添付する。

2. 一般原則

2.1 1 有効成分に 1 つの DSUR

治験薬の安全性プロファイルの包括的な分析とその提示を推進するために、治験依頼者は、可能な限り、すべての剤型と力価、適応症、治験薬の臨床試験の対象被験者群に関するデータを記載した 1 つの DSUR を作成する。これができない場合 (例：治験依頼者がこのデータを持たない場合)、DSUR の緒言で説明する。

薬剤の開発に複数の治験依頼者が関与している場合、特に共同開発その他の契約がある場合、1 つの DSUR を提出する。(2.4.2 参照)

⁷ 「重篤な副作用」、「重篤な有害事象」及び「副作用」は ICH E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. October 1994 に定義されている。<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA436.pdf>

2.2 作成頻度及び DSUR データロックポイント*

DSUR の調査期間の開始時は、「開発国際誕生日* (DIBD)」で決定される。この日は治験依頼者が世界のいずれかの国で初めて臨床試験実施の認可を受けた日付(年月日)である。DSUR の毎年の調査期間は、DIBD の同月日で開始される。

治験依頼者の初めての臨床試験が正式な認可プロセスのない国で実施される場合、治験依頼者は、初めての臨床試験の開始に関連した適切な日を指定する。ある国において臨床試験が進行中で、別の国で後に臨床試験が開始される場合は、最初の DIBD を維持し、DSUR を作成するすべての国においてその日を使用する。

DSUR のデータロックポイントは、1 年の調査対象期間の末日とする。管理の都合上、治験依頼者が希望すれば、DIBD の月の前月の末日に指定することができる。

ある薬剤がいずれかの国で販売承認を受けた後も臨床開発が継続される場合、各国・地域の規制要件の指示に従い、PSUR 及び DSUR の両方を提出する。治験依頼者が希望すれば、DSUR と PSUR が同時に作成できるよう、PSUR の国際誕生日 (IBD) に合わせて DSUR を作成できる。DSUR と PSUR のデータロックポイントを合わせるにあたっては、次の DSUR の調査対象期間が 1 年を越えないようにする。

DSUR は、DSUR データロックポイントから遅くとも 60 暦日以内に、すべての関連規制当局に提出されるべきである。

2.3 DSUR を提出すべき期間

DSUR は、各国・地域の規制要件によって指定されている期間、提出し続ける⁸。いずれかの国や地域で年次報告の提出がもはや必要なくなった場合、治験依頼者は、最終 DSUR に、その国又は地域における当該治験薬の最終年次報告であることを記載する。治験依頼者は、別の地域で継続中の臨床試験の有無についても記載する。

⁸ 例えば、米国において、臨床試験が継続中でなくても治験依頼者は IND をオープンのままにする場合がある。IND がオープンである限り、年次報告が提出される。

2.4 DSUR 作成及び提出の責任

2.4.1 治験依頼者の責任

臨床試験の治験依頼者*は、DSUR の作成、内容、提出に責任を負うものとする。治験依頼者は、DSUR の作成を第三者（例：治験受託機関）に委託できる。

治験依頼者が特定の項目に記載すべき情報を入手できない場合（例：医師主導試験の治験依頼者（自ら治験を実施する者）*は製造上の問題、非臨床データ、販売状況についての情報は入手できない可能性がある。）、この旨 DSUR に記載すべきである。

2.4.2 複数の治験依頼者が存在する場合の責任

臨床試験や臨床開発計画の治験依頼者が複数存在する場合、可能な限り 1 つの DSUR が作成されるように当事者間で取り決める。例えば、治験依頼者が複数のパートナーと正式な共同開発関係又はライセンス供与関係にある場合や、1 つの臨床試験や臨床開発計画に複数の公的又は民間の施設やビジネスパートナー、その他の者が関与している場合がこれにあたる。覚書等に、データの交換方法や DSUR の作成と提出の責任を明記する。

1 つの DSUR を作成できない場合、複数の治験依頼者は同じ治験薬に対して別々の DSUR を作成することで合意する場合がある。このような状況が考えられるのは、異なる適応症、投与経路又は剤型が、異なる治験依頼者によって試験されている場合である。この場合、別々の DSUR を作成した根拠を各報告書中に記載する。

2.5 複数成分が関わる DSUR

複数成分が関わる臨床開発は複雑になることが予測されるため、あらゆる状況に対応するガイダンスを提供することはできない。治験依頼者は、対象被験者群、適応症、剤型などに加え、臨床試験が実施されている状況及び各国・地域の規制要件を考慮し、自らの判断で最も適切な対応を選択する。この決定の根拠を報告書に記載する。

一般に、配合剤（すなわち 1 剤で投与される固定用量に 2 つ以上の有効成分を含む薬剤）が使用される臨床試験については、1 つの DSUR を作成する。治験依頼者が配合剤の個々の有効成分の臨床試験も実施している場合、その有効成分に対して

別々のDSURを提出する。各DSURから関連する知見を、他のDSURの8.5項に要約する。

多剤療法の臨床試験、すなわち配合剤ではなく治験薬を組み合わせて使用する場合、治験依頼者は次のいずれかを作成する。

- (1) 多剤療法に対する1つのDSUR
- (2) 個々の成分に対するDSUR。この場合、多剤療法の臨床試験に関する情報を、1つ又は各々の成分のDSURに含めることもできる。

以下の表に、多剤療法に対するDSUR作成のための例を示す。

臨床試験の対象となる多剤療法	DSUR
治験薬 (A) + 市販薬 (X, Y, Z)	(A+X+Y+Z) に焦点を当てた1つの DSUR 又は (A) に焦点を当てた DSUR に、 多剤療法に関するデータを含める
2つの治験薬 (A) + (B)	(A + B) に焦点を当てた1つの DSUR 又は 2つの別々の DSUR (A) と (B)、それ ぞれに多剤療法に関するデータを含める
2つ (又はそれ以上) の市販薬を 組み合わせた治験薬 (X, Y, Z)	多剤療法 (X + Y + Z) に焦点を当てた1つの DSUR

2.6 安全性参照情報

その期間に入手した情報が、その治験薬の以前に知られていた安全性プロファイルと一致しているかを判定する際に、調査対象期間の開始時点で使用されていた治験薬概要書 (IB) が、安全性参照情報として使用される。DSUR の 7.1 項に、安全性参照情報として使用された IB の版番号と日付を明記する。各国・地域の規制要件

により IB の使用が義務づけられていない場合、当該の国・地域の製品情報⁹が安全性参照情報となる。

通常、1つの文書を安全性参照情報とするが、状況によっては DSUR を作成するために複数の安全性参照情報を使用する方が適切な場合もある。（例：多剤及び単剤治療において使用される治験薬についての情報を提供する DSUR）

IB が調査対象期間中に改訂され、改訂版が当該規制当局にまだ提出されていない場合、治験依頼者はその IB 改訂版のコピーを1部 DSUR に添付する。

2.7 DSUR の様式と目次

2.7.1 様式

目次、項目番号、各項目の内容など、DSUR の推奨様式と内容を以下に示す。該当する情報がある項目は、それを簡潔に提示する。該当する情報がない場合や DSUR の項目がその治験薬には適用されない場合は、その旨を述べる。

治験依頼者が DSUR を eCTD 様式で提出する場合、治験依頼者は DSUR の eCTD 構造における適切な配置に関して、関連規制当局に相談する。

2.7.2 目次

推奨される DSUR の目次、項目番号などを以下に示す。

表紙

エグゼクティブサマリー

目次

1. 緒言
2. 世界各国における販売承認状況
3. 安全性上の理由で調査対象期間内に実施された措置について
4. 安全性参照情報の変更

⁹ EU では製品概要（Summary of Product Characteristics、SmPC）、日本、米国ではそれぞれの添付文書に相当する。

5. 調査対象期間中に継続又は終了した臨床試験の状況
 6. 推定累積使用者数
 - 6.1 臨床開発計画中の累積使用被験者数
 - 6.2 市販後の使用経験に基づく使用患者数
 7. ラインリストとサマリーテーブルのデータ
 - 7.1 参照情報
 - 7.2 調査対象期間中の重篤な副作用のラインリスト
 - 7.3 重篤な有害事象の累積サマリーテーブル
 8. 調査対象期間中に臨床試験で見られた重大な知見
 - 8.1 終了した臨床試験
 - 8.2 継続中の臨床試験
 - 8.3 長期追跡結果
 - 8.4 治験薬の臨床試験以外での治療的使用
 - 8.5 複数成分が関わる治療法に関連する新たな安全性データ
 9. 非介入試験からの安全性知見
 10. 他の臨床試験からの安全性情報
 11. 市販後の使用経験に基づく安全性情報
 12. 非臨床データ
 13. 文献
 14. 他の DSUR
 15. 有効性の欠如
 16. 特定の地域で必要となる情報
 17. データロックポイント後に入手した情報
 18. 安全性総合評価
 - 18.1. リスク評価
 - 18.2 ベネフィット-リスクの検討
 19. 重要なリスクの要約
 20. 結論
- DSUR 添付資料

3. DSUR の内容に関するガイダンス

すべての項目について記載する。該当する情報がない場合はその旨を述べる。

表紙

DSUR の表紙には以下の情報を記載する。

- 報告書の番号（報告書は連続番号をつける）
- 治験薬名
- 調査対象期間
- 報告日
- 治験依頼者の名前及び所在地
- DSUR 内の情報の秘密保持についての記述
- DSUR 中に盲検解除情報が含まれることに関する注意（該当する場合）

エグゼクティブサマリー

ここでは本報告書に含まれる重要な情報を簡潔に要約する。各国・地域の規制要件により倫理委員会及び他の関係者への提出が定められている場合は、このエグゼクティブサマリーを「独立した」文書として表紙と共に提出する。エグゼクティブサマリーには以下の情報を含める：

- 緒言 – 報告書の番号と調査対象期間；
- 治験薬 – 作用機序、薬効分類、適応症、用量、投与経路、剤型
- 推定される累積使用被験者数
- 販売承認の有無 – 既承認の場合は承認国の数
- 安全性総合評価の要約（当該 DSUR の第 18 項に基づく）
- 重要なリスクの要約（当該 DSUR の第 19 項に基づく）
- IB の重大な変更を含む、安全性上の理由で実施された措置
- 結論

目次

3.1 緒言

この項では、以下を記載する:

- DIBD 又は IBD (規定に従う。)
- 報告書の調査対象期間及び連続番号
- 治験薬 – 作用機序、薬効分類、用量、投与経路、剤型
- 試験対象となった適応症及び被験者群についての簡単な記述
- 報告書の対象になる臨床試験の範囲についての簡単な要約 (例: 同一治験薬に関するすべての臨床試験、ある適応症に関する臨床試験、配合薬の臨床試験)
- 本 DSUR に含まれていない情報についての簡単な記述及び説明 (例: パートナー企業との覚書等ですべての安全性データの交換が定められていない)
- ある治験薬に対して複数の DSUR を提出する根拠 (該当する場合)

3.2 世界各国における販売承認状況

この項では、最初の承認日、適応症、承認用量、承認国・地域 (該当する場合) などの概要を説明する。

3.3 安全性上の理由で調査対象期間内に実施された措置について

この項では、調査対象期間中に治験依頼者、規制当局、データモニタリング委員会* (DMC) 又は倫理委員会がとった、特定の臨床試験の実施又は臨床開発計画*全体に影響を及ぼした安全性上の重大な措置を記述する。知り得た場合は各措置の理由を記載する。過去に実施された措置に関連する新たな情報もここで要約する (例: 一時的中断後の臨床試験の再開)。

治験薬概要書の変更については「安全性参照情報の変更」で別途述べる。第 3.4 項を参照のこと。

安全性上の理由でとられる重大な措置の例を以下に示す。

治験薬に関連した措置

- 倫理上又は安全性上の理由による臨床試験の不認可
- 安全性上の問題又は有効性の欠如を理由とした、臨床試験の部分的¹⁰ 若しくは全体の中断又は臨床試験の早期打ち切り（第 3.15 項参照）
- 治験薬又は比較対照薬のリコール
- 販売申請の自主的な取消しを含む、試験対象適応症についての販売承認取得の失敗
- 次のようなリスク管理活動:
 - 安全性又は有効性に関する懸念を理由とした治験実施計画書の変更（例：用量の変更、被験者選択・除外基準の変更、被験者モニタリングの強化、臨床試験期間の制限）
 - 対象被験者群又は適応症の制限
 - 安全性上の問題に関連した同意説明文書の変更
 - 剤型変更
 - 規制当局による特別な安全性報告要件の追加
 - 治験責任医師等又は医療専門家への連絡文書の発行
 - 安全性の問題を調査するための新しい試験の計画

市販薬に関連した措置

- 販売承認の更新の失敗
- 販売承認の取消し又は中断
- 次のようなリスク管理活動:
 - 重大な流通制限又はその他のリスク最小化策の導入
 - 使用や対象患者の制限を含む、臨床開発計画に影響を及ぼすおそれのある重大な安全性に関する製品情報の変更
 - 医療専門家への連絡文書
 - 規制当局が課した新しい市販後試験の要件

¹⁰ 「部分的中断」には以下のような例が含まれる（反復投与試験は中断するが単回投与試験は継続する、ある適応症における治験は中断するが別の適応症については試験を継続する、同じ治験において特定の投与量は中断するが他の用量については投与を継続する場合など）。

この項には、現在実施中の開発や今後の開発に特定の制限を与える規制当局からの要請についても要約する（例：長期臨床試験開始前の長期動物試験実施の要求、治験で設定される最大用量の特定、小児被験者の臨床試験開始前の安全性データの要求）。これらの規制当局からの要請を累積し、該当する場合は更新情報も含めて表にまとめ、添付資料として提供するか、本項に入れる。

3.4 安全性参照情報の変更

この項では、調査対象期間中の IB 又はその他の安全性参照情報における安全性に関わる重要な変更を記載する。これには、除外基準、禁忌、警告、その他の注意事項、重篤な副作用、特に注目すべき有害事象*、相互作用及び非臨床試験（がん原性試験など）からの重要な知見に関連した情報が含まれる。当該 DSUR の適切な項でこれらの変更に関する具体的な情報を提供する。

3.5 調査対象期間中に継続又は終了した臨床試験の状況

この項では、調査対象期間中に治験依頼者が継続していた臨床試験*及び終了した臨床試験*の概略を説明し、詳細を表にして添付資料とする（本ガイドラインの添付資料 B、表 1 の例を参照）。適切と考えられる場合は、適応症、剤型及び対象被験者群ごとの表を作成することもできる。さらに各国・地域の規制要件によって定められている場合は、調査対象期間中に治験薬が臨床試験以外で治療的に使用された場合の情報も記載する。表には臨床試験ごとに以下の情報を含める。

- 治験識別記号（例：治験実施計画書番号又は他の識別記号）
- 試験相（I、II、III又はIV）
- 試験の状況：
 - 継続中（臨床試験が開始された；開始されたが現在中断している；終了したが臨床試験の報告書がまだ完成していない）
 - 終了（臨床試験の報告書が完成している）

- 治験実施計画書に基づく治験実施施設が少なくとも 1 ヶ所ある国/地域
- 臨床試験の略称
- 試験デザイン（非比較、比較、非盲検、単盲検、二重盲検、並行、交差比較など。設けた治療割付群を記述する。）
- 治験薬及び比較対照薬の用法・用量
- 必要に応じて対象被験者群（年齢；性別；適応症；特別な患者集団 [例：腎機能障害患者を対象にした臨床試験や治療抵抗性の患者を対象とした臨床試験] ）
- 臨床試験開始日（治験依頼者が定義したもの、例えば最初の患者の初来院日（first visit of first patient; FVFP））
- 登録予定被験者数
- 各群の推定される累積使用被験者数（可能な範囲で）。非盲検試験又は終了試験については登録被験者の実数、盲検試験については無作為化計画に基づく推定数を提示する。

本ガイドラインの添付資料 B、表 1 に、この表の見出し例を示す。

3.6 推定累積使用者数

DSUR の第 6.1 項と第 6.2 項に、臨床試験と販売後の累積使用者数をそれぞれ記載する。

累積使用被験者数の推定は、重篤な有害事象（serious adverse events; SAE）の累積サマリーテーブルの解釈と総合安全性評価に役立つ。臨床試験被験者数の推定の精度は、被験者登録の迅速性、治療割付群が盲検化で継続中の治験の数など、いくつかの要因によって、限界がある。

データ表示の最適な方法はいくつかの要因に依存するため、DSUR において推定被験者数を表示する際は、以下の一般的なポイントに注意すべきである。

- データは表形式で示す。

- 用量、投与経路あるいは対象被験者群において治験間にかかなりの差がある場合、これらの差について表に注記する。別の表を使用してもよい。
- SAE のサマリーテーブルを適応症別に提示する場合は、使用者数データも可能な限り適応別に提示する。
- 治験薬と比較対照薬に無作為化された被験者間で、使用期間に大きな差がある場合、あるいは臨床試験間で使用期間に差異がある場合、被験者数のデータを被験者・時間（被験者・日、被験者・月又は被験者・年）で表すと有用である。
- 健康なボランティアへの治験薬使用、特に単回使用の場合は、総合安全性プロファイルにとって重要性は低い。このようなデータは、適切と考えられる場合、説明を付けて別途提示する。
- 治験が進行中の市販薬においては、例えばその薬剤が何年にも渡って販売されている場合、あるいは多くの適応症がある場合、臨床試験における正確な累積使用データを取得することは現実的でなく、有用ではないと思われる。この場合、治験依頼者は説明を記載する。

3.6.1 臨床開発計画中の累積使用被験者数

この項では、以下の情報を表形式で入れる（本ガイドラインの添付資料 B、表 2-4 を参照）。

- 継続中の臨床試験及び終了した臨床試験からの累積被験者数；DIBD 以降に治験薬、プラセボ、実薬対照を使用した被験者の数（注：治療割付が盲検化されている場合、被験者数は無作為化計画に基づいて推定できる）
- 継続中の臨床試験及び終了した臨床試験からの治験薬を使用した累積被験者数、可能な場合は臨床開発計画の年齢層、性別、人種別に分類。
- 特に重要な臨床試験の場合（例：第Ⅲ相ピボタル試験）、その臨床試験に関する人口学的特性。

年齢層の具体的な分類は、対象被験者群と適応症に拠る。

ここでは、上記のポイントに基づいて、治験依頼者が使用被験者数を推定する際に用いた方法を選択した根拠、その方法の限界も説明する。

3.6.2 市販後の使用経験に基づく使用患者数

治験薬が治験依頼者によって市販されている場合、最新の PSUR 又はそれ以外の適切なデータに基づいて、市販の状況における累積使用患者数の推定を、推定する際に用いた方法の説明と共に DSUR に記載する。

3.7 ラインリスト及びサマリーテーブルのデータ

DSURの第7.1～7.3項に、以下を用いて重要な臨床安全性情報を提示する。

- 当該DSURの調査対象期間中に治験依頼者が報告を受けたSARのラインリスト
- DIBD以降治験依頼者が報告を受けた重篤な有害事象の累積サマリーテーブル

因果関係の評価は、個々のまれな副作用（adverse drug reactions; ADRs）の評価をする場合、及び緊急報告の要否を決定する場合に一般的に有用であるが、発生率の群間の比較が可能な場合、個々の症例の因果関係の評価は、集計データの分析においてあまり価値がない。したがって、DSURのサマリーテーブルには、治験薬及び対照実薬のSARだけではなく、すべてのSAEを含める。

ラインリストとサマリーテーブルには、盲検及び盲検解除の臨床試験データを入れる。盲検解除データは、終了した治験及び安全性上の理由（例：緊急報告）から盲検解除された個々の症例から発生する可能性がある。治験依頼者は、DSURを作成する目的のみでデータを盲検解除してはならない。

治験依頼者の判断で、理解を深めるために有用である場合は、図を使って特定のデータの特徴を示すことができる。

有害事象/副作用のコード化にMedical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) を使用する場合は、ラインリスト及びサマリーテーブルに基本語 (Preferred Term) レベルを提示する。

一般に SAE の表には、症例を重篤と判断した根拠となった有害事象用語のみを提示する。また、非重篤事象は含めない。

ラインリストやサマリーテーブルから特定の有害事象を除外することは可能であるが、そのような除外症例がある場合は報告書中で説明する。例えば、治験実施計画書で特別な収集及び安全性データベース登録の「対象外」とされている有害事象や、有効性評価項目に相当する有害事象は除外することができる（例：全死因死亡が主要有効性評価項目であるうつ血性心不全治療薬の臨床試験で報告された死亡又は抗がん剤試験における疾患進行）。

3.7.1 参照情報

この項では、コード化に使用した辞書の版について記載する。各国・地域の規制要件で求められる等、該当する場合には、サマリーテーブルで予測性を特定する際に使用した安全性参照情報の資料及びその版について記載する。

3.7.2 調査対象期間中の重篤な副作用のラインリスト

この項では、ラインリストに入れるための症例を選択した基準を概説する。SAR に基づく分析や結論は入れるべきでない。ラインリストを添付資料に入れる（本ガイドラインの添付資料 B、表 5 を参照）。

ラインリストでは、調査対象期間中に治験依頼者の臨床試験から報告された（盲検解除前及び解除後の）すべての SAR に関する重要な情報を提示する。データは、臨床試験ごと、さらに器官別大分類（System Organ Class、SOC）ごとに提示する。

可能であれば、1 例あたりに報告された SAR の数にかかわらず、ラインリストには各被験者につき 1 回だけ掲載する。複数の副作用が発現した被験者については、すべての副作用を記載しなければならないが、治験依頼者の判断した最も重篤な副作用（徴候、症状又は診断）の箇所にその症例を掲載する。同一被験者が異なる時期に別々の SAR を発現することがある（例：同じ臨床試験中に数週間の間隔をあけて発現する）。このような場合、SAR は別々にリストに載せ、同一被験者が同じラインリストに複数回掲載される可能性がある。

ラインリストに以下の情報を入れる。

- a) 試験識別番号及び該当する場合は EudraCT 番号¹¹
- b) 試験における被験者の識別番号
- c) 治験依頼者の副作用症例参照番号
- d) 症例の発現国
- e) 被験者の年齢と性別
- f) 治療群、盲検解除されていない場合は「盲検」と記載する。
- g) 治験薬の用量と投与時期（さらに意味がある場合は剤型と投与経路）
- h) 最も重篤な副作用の発現日及び/又は発現までの時間
- i) 投与日数及び/又は投与の可能な範囲での推定期間
- j) 重篤な副作用；MedDRA を使用する場合は、基本語を提示する。
- k) 転帰（例：回復、死亡、軽快、後遺症、不明）。この欄には被験者の副作用の転帰を記載する。複数の副作用がある場合は様々な転帰の最悪のものを記載する。
- l) 必要な場合はコメントを記載する。（例：治験依頼者が報告者と意見を異にする場合は因果関係の評価；直接的又は相互作用によって副作用の一因であることが疑わしい併用薬；被疑薬で治療した適応症；該当する場合は投与中止/再投与の結果）

本ガイドラインの添付資料 B、表 5 にラインリストの見出しの例を示す。

3.7.3 重篤な有害事象の累積サマリーテーブル

この項では、DIBD から当該 DSUR のデータロックポイントまでに治験依頼者の臨床試験で報告された SAE の累積サマリーテーブルを掲載した添付資料について説明する。治験依頼者はデータの欠損があれば説明する（例：何年にも渡って販売されている薬剤や、企業合併で取得された製品であるため臨床試験データが入手できない）。サマリーテーブルは、治験薬及び臨床開発計画で使用された比較対照薬（実薬対照、プラセボ、盲検化により治療内容不明）に対し、SOC ごとにまとめる。臨床開発計画全体でデータを統合することができる。代わりに、有用で実際的な場合は、治験実施計画書、適応症、投与経路又はそれ以外の分類別に SAE を提示してもよい。

¹¹ EudraCT 番号は、欧州経済地域で許可された臨床試験のみの識別番号である。

ここにはSAEに基づく分析や結論を記載しない。

本ガイドラインの添付資料B、表6に例を示す。

3.8 調査対象期間中に臨床試験で見られた重大な知見

この項では、適切であれば適応症別に情報を記載してもよい。以下の項目に該当する情報があればそれを述べる。

3.8.1 終了した臨床試験

この項では、調査対象期間中に終了した臨床試験から取得された臨床的に重要な新しい有効性及び安全性の知見を簡潔に要約する。これらの情報は叙述してもよく、シノプシス様式を使用して提示してもよい¹²。すでに明らかになっている安全性の問題を裏付ける情報やこれに反論する情報、さらに新たな安全性のシグナル*を示唆するエビデンスを記載する。

3.8.2 継続中の臨床試験

治験依頼者が継続中の臨床試験で生じた臨床的に重要な情報を知った場合（例：中間安全性解析や有害事象のある被験者の盲検解除の結果知り得た情報）、ここにその問題を簡潔に要約する。すでに明らかになっている安全性の問題を裏付ける情報やこれに反論する情報、さらに新たな安全性のシグナルを示唆するエビデンスを記載する。

3.8.3 長期追跡結果

該当する場合、ここには治験薬、特に先進的な治療薬（例：遺伝子治療用薬、細胞治療用薬、組織工学製品）の臨床試験に参加した被験者の長期追跡に由来する情報を提示する。臨床開発計画が終了し、長期追跡のみが DSUR 作成のデータ情報源としての継続中の活動である場合は、DSUR 中で情報が記載されているのは本項のみということもありうる。

¹² シノプシスの例は ICH E3 と CIOMS VII に提示されている。

3.8.4 治験薬の臨床試験以外での治療的使用

この項では、治験依頼者が実施した、特定の実施計画書に従った ICH E2D で報告が定められている他のプログラム（例：治験薬拡大利用プログラム、コンパッションエートユースプログラム、特定の患者への使用、単一患者 IND、治療薬有償利用制度）に由来する、臨床的に重要な安全性情報を記載する。

3.8.5 複数成分が関わる治療法に関連する新たな安全性データ

DSUR の対象である治験薬が、配合剤の 1 成分又は多剤併用療法としても開発途中である場合は、配合剤/併用療法の DSUR に由来する重要な安全性知見をこの項で要約する。

逆に、DSUR の対象が多剤併用療法又は配合剤である場合は、個々の成分に関する臨床試験に由来する重要な安全性情報をこの項で要約する。

別の方法として、配合剤/併用療法に特異的な情報については、当該配合剤/併用療法の個々の成分又は全成分に関する DSUR 中のそれぞれの該当する項に組み入れることも可能である。

配合剤/併用療法の DSUR の作成については一般原則、第 2.5 項でガイダンスを示している。

3.9 非介入試験からの安全性知見

この項では、調査対象期間中に治験依頼者が入手した非介入試験*（例：観察試験、疫学研究、登録制度*（registries）、積極的サーベイランスプログラム（active surveillance programmes））から明らかになった関連安全性情報を要約する。

3.10 他の臨床試験からの安全性情報

この項では、調査対象期間中に治験依頼者が入手した他の臨床試験（例：無作為化臨床試験の併合解析又はメタアナリシスの結果、共同開発者が提供する安全性情報や治験責任医師が自ら実施する臨床試験からの安全性情報）からの関連安全性情報を要約する。

3.11 市販後の使用経験に基づく安全性情報

治験薬がいずれかの国で販売承認を受けている場合は、調査対象期間中の市販経験に由来する、治験依頼者が入手した重要な安全性情報、特に当該製品の製品情報、治験薬概要書、説明同意文書の変更又は医薬品安全性監視計画の改訂につながった知見を簡潔に要約する。これには、承認された使用に関する安全性知見だけではなく、適応外使用、特殊な集団への投与（例：妊婦）、投与過誤、過量投与及び濫用も含める。

3.12 非臨床データ

調査対象期間中に継続中か終了した非臨床の *in vivo* 及び *in vitro* 試験（例：がん原性試験、生殖試験、免疫毒性試験）に由来する主要な安全性情報を要約する。この知見の影響を、安全性総合評価（本ガイドラインの第 3.18 項参照）で考察する。

3.13 文献

この項では、調査対象期間中に治験依頼者が知り得た、科学文献に発表された、あるいは未発表の原稿として入手した治験薬に関する新しい重大な安全性情報を要約する。非臨床試験及び臨床試験に由来する情報、関連性があれば、同一系統の薬剤に関する情報についても述べる。学会抄録として発表された新しい重大な安全性情報はこれを要約し、可能であれば治験依頼者はその抄録の写しを 1 部添付する。

3.14 他の DSUR

治験依頼者は、1 つの治験薬に対して 1 つの DSUR を作成する。しかし、治験依頼者が 1 つの治験薬に複数の DSUR を作成する場合（例：異なる適応症、臨床開発計画、剤型の治験を行っている）、他の DSUR からの重大な知見が本報告書の他の項に提示されていない場合、これを本項に要約する。

治験依頼者は、入手可能な場合、調査対象期間中に当該治験薬の臨床試験を実施した別の治験依頼者から提供を受けた DSUR に記載されている重大な情報を本項に要約する。

3.15 有効性の欠如

重篤な疾患又は生命を脅かす疾患の治療を目的とする治験薬では、有効性の欠如又は他の既存の治療法と比較した有効性の欠如を示唆するデータ（例：急性冠動脈症候群に対する新しい抗血小板薬の臨床試験で、心血管の有害事象が過度にあった）は臨床試験の被験者に対する重大なリスクを示唆する可能性が考えられるので、そのデータを本項で要約する。

3.16 特定の地域で必要となる情報

ここに記載する情報は、各国・地域の規制要件を遵守するために必要なものであり、DSUR の添付資料として提出することができる。治験依頼者は各国・地域の規制要件を参照し、以下のどの項目が必要か、さらにそれらが対象とする臨床試験の範囲を判断する。例えば、

- 重篤な副作用の累積サマリーテーブル

該当する場合、全 SAR の累積サマリーテーブルに、SAR の数を a) SOC、b) 副作用用語、c) 投与群別に記載する。予測できない副作用用語を特定する。

- 調査対象期間中に死亡した被験者のリスト

臨床試験の参加中に死亡した被験者のリストには少なくとも次の情報を入れる。症例番号、割付群（まだ盲検解除前の場合もある）、各被験者の死因。死亡の検討により明らかにされた安全性の問題を、DSUR の第 18 項で適宜取り上げる。

- 調査対象期間中に有害事象に関連して臨床試験から脱落した被験者のリスト

このリストには、治験薬との関連の有無にかかわらず、調査対象期間中に有害事象に関連して臨床試験から脱落した全ての被験者を記載する。この治験脱落例の検討により明らかにされた安全性上の問題を DSUR の第 18 項で適宜取り上げる。

- 第 I 相治験実施計画書の重大な変更

米国連邦規則集に従い、以前に治験実施計画書の修正版として提出されていない場合、調査対象期間中になされた第 I 相治験実施計画書の重大な変更を本項に記述する。

- 製造工程の重大な変更

調査対象期間中に実施された重大な製造工程又は微生物学的な変更を本項で要約し、これらの変更によって生じる安全性の潜在的な問題があれば、DSUR の第 18 項でそれについて考察する¹³。

- 翌年の治験計画概要

前年に提出されたものに代わる治験計画の概要を説明する。US IND 保持者は米国連邦規則集を参照し対応すること¹⁴。

- US IND に関する未解決問題の記録

治験依頼者が望む場合、US IND に関して治験依頼者が（米国規制当局からの）回答、コメント、面談を希望する未解決問題についての記録を本項に入れてもよい。

3.17 データロックポイント後に入手した情報

データロックポイント後の DSUR 作成中に入手した、重要な安全性の知見となり得る情報を本項に提示する。臨床的に重大な新しい症例報告、重要な追跡データ、臨床に影響を及ぼす毒性所見並びに治験依頼者、DMC 及び規制当局が安全性上の理由で実施した措置がこれに含まれる。安全性総合評価（第 3.18 項参照）においてもこの新しいデータを検討の対象とする。

¹³ さらに US IND 保持者は、FDA Guidance for Industry: INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies – Chemistry, Manufacturing and Controls Information, May 2003. を参照のこと。
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070567.pdf>

¹⁴ US Code of Federal Regulations 21 CFR 312.23 (a) (3) (iv) ; revised April 2009.
<http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/get-cfr.cgi>

3.18 安全性総合評価

安全性総合評価は、調査対象期間中に入手したすべての新しい臨床情報、非臨床情報及び疫学情報を、これまでに知られていた当該治験薬の情報と比較した、簡潔かつ包括的な評価である。この評価では、累積経験、当該DSURの調査対象期間中に収集した新しい情報、販売が承認されている治験薬については臨床的に重要な市販後データを検討しなければならない。当該DSURの先行する項で既に提示された情報の要約や繰り返しではなく、これらの情報を解釈し、これが臨床試験の被験者及び臨床開発計画にとってどのような意味を有するかを述べる。適切な場合は、疾患領域、投与経路、剤型及び/又は適応症ごとに分けて評価を提示することができる。

3.18.1 リスク評価

リスク評価では、新たに明らかになった安全性の問題に関するデータの解釈、これまでに明らかになっている安全性の問題と比較した重要な新しい情報の提示が特に重視される。以下を適宜考察する。

- 新たに特定された安全性の問題（有害事象や副作用の詳細な記述；関連する臨床検査値；危険因子；用量、投与期間、治療の時間経過との関係；可逆性；副作用の予測又は予防に有用と考えられる因子）
- 既に特定されている副作用における重要な変化（例：頻度又は重症度の上昇、転帰、リスクを有する特定の患者群）
- 新たに特定されたか、あるいは既に特定されている臨床的に重要な毒性等の症状、徴候、臨床検査値。例えば
 - 肝毒性
 - QT間隔の延長及び綿密なQT/QTc試験結果などの心血管作用
 - 骨髄毒性
 - 肺毒性
 - 腎毒性
 - 中枢神経毒性
 - 免疫原性及び過敏症
- 有害事象の転帰としての死亡
- 異常検査値や臨床検査など、有害事象の理由による治験薬の投与中止

- 薬物 – 薬物相互作用及びその他の相互作用
- 重大な非臨床的安全性知見
- リスクに影響を及ぼす可能性がある製造上の問題
- 治験参加者を危険にさらす可能性がある有効性の欠如
- 特別な患者群に特異的な安全性の問題。例えば、高齢者、小児、肝障害又は腎障害を有する患者及びそれ以外のリスクを有する患者群（代謝が遅い又は速い患者など）
- 妊娠中又は授乳中の曝露と転帰
- 長期投与経験に由来する安全性知見
- 臨床的に重大な投与過誤のエビデンス
- 患者コンプライアンスの欠如のエビデンス
- 過量投与及びその治療の経験
- 薬剤の誤用及び濫用の発生
- 治験実施計画書に定められている手技（例：気管支鏡、生検、中心静脈カテーテルの挿入）に由来する、あるいは特定の試験の実施やデザイン（不十分な被験者モニタリングスケジュール、積極的治療を行わない期間の長期の設定）と関連する安全性の問題
- 同一系統の別の薬剤で特定された新しい重大な安全性の問題の潜在的影響

3.18.2 ベネフィットーリスクの検討

この項では、累積安全性データから特定されたリスクと、予測される有効性/ベネフィット*のバランスについて簡潔に述べ、前回の DSUR からこのバランスに変化があったか否かを述べる。本項では、治験薬の完全なベネフィットーリスク評価を行う必要はない。

3.19 重要なリスクの要約

この項では、重要な特定されたリスク及び潜在的リスク*（例：製品情報中の警告、その他の注意事項又は禁忌につながるおそれのあるリスク）に関し、簡潔で累積的な問題毎のリストを提示する。このようなリスクには、例えば、特定の分子構造や薬剤系統に関連することがわかっている毒性、非臨床又は臨床データの蓄積に基づ

いた懸念事項などがある。各リスクを毎年再評価し、現在の情報に基づいて適宜再要約する。新しい情報はこれを明示する。どの程度の詳細な記述が適切かは、薬剤開発の段階によって異なる。例えば、開発早期の薬剤の要約には個々の症例についての情報を入れるが、開発後期の場合はより多くの情報や見解が得られるので、各リスクについての情報はそれほど詳しくなくてもよい。

ここに示す情報は医薬品安全性監視計画の安全性検討事項（ICH E2E）の基礎になる。

十分検討され、解決されたリスクもサマリーに残し簡単に記述する。（例：後に得られた臨床データで実証されなかった毒性試験や早期臨床試験での知見）。

ここでは情報を叙述してもよく、表形式にしてもよい（本ガイドラインの添付資料 C の両例を参照）。

3.20 結論

前回の DSUR 以降に入手した情報が、これまでに知られた有効性と安全性に対してもたらした変化に言及しながら、簡潔に結論を述べる。結論では、臨床開発計画で新たに生じた安全性上の問題に対処するために実施された又は実施することを予定している措置について記述する。

DSUR 添付資料

DSUR には以下のような番号をつけた資料を添付する。

- 1 治験薬概要書（各国・地域の規制要件で定められている場合）
- 2 規制当局からの重要な要求の累積一覧表
- 3 継続中の臨床試験及び終了した臨床試験の状況
- 4 人口学的データの累積サマリーテーブル
- 5 重篤な副作用のラインリスト
- 6 重篤な有害事象の累積サマリーテーブル
- 7 論文の抄録（必要に応じ）

DSUR には次のような当該地域用添付資料を適宜つける（第 3.16 項参照）

- 重篤な副作用の累積サマリーテーブル

- 調査対象期間中に死亡した被験者のリスト
- 調査対象期間中に試験を脱落した被験者のリスト
- US IND に関する第 I 相治験実施計画書の重大な変更
- 重大な製造工程の変更
- US IND に関する翌年の治験計画概要
- US IND に関する未解決問題の記録

4. 本ガイドラインの添付資料

添付資料 A : 用語集

添付資料 B : 臨床試験データの表と見出しの例

添付資料 C : 重要なリスクの要約例

添付資料 A : 用語集

本作業部会は本ガイドライン中で、ICH 及び CIOMS などの他の団体がすでに定義した用語を使用している。一般的に、ICH 関連文書ですでに定義されている用語については本用語集では省略するが、DSUR に特に重要な ICH 用語や、CIOMS や他の団体が定義した用語についてはこれを含める。

項目	用語	定義出典	定義/解説
1.	特に注目すべき有害事象	CIOMS VI に基づく	特に注目すべき有害事象（重篤か否かは問わない）とは、治験依頼者の製品又はプログラムに特異的な科学的及び医学的問題点の1つであり、治験責任医師等がこれを継続的にモニターし、その発現を治験依頼者に速やかに連絡することが適切であると考えられる事象をいう。これらの事象については、その特徴づけと理解のために更なる調査が必要になる場合がある。また当該事象の性質によっては、治験依頼者から他の関係者（規制当局など）への速やかな連絡を必要とすることも考えられる。
2.	予測される有効性/ベネフィット	CIOMS VI における予測されるリスクの定義に基づく	当該治験薬についてはまだ立証されていないが、同一系統の薬剤に関する情報や過去の臨床試験や非臨床試験のデータに基づいて予測される有効性/ベネフィット。
3.	臨床開発計画	ICH E2F	適応症や剤型に関わりなく、同一治験薬で行われているすべての臨床試験をいう。
4.	終了した臨床試験	CIOMS VII	最終総括報告書がある臨床試験。注：DSUR においては、被験者登録は開始されているが最終総括報告書のない臨床試験は継続中と見なされる（「継続中の臨床試験」の定義参照）。
5.	データロックポイント	CIOMS VII	DSUR に含めるデータの締切日と指定されている日付（月日）。開発国際誕生日（DIBD）に基づく。

31

項目	用語	定義出典	定義/解説
6.	データモニタリング委員会（同義語：独立データモニタリング委員会、データ・安全性モニタリング委員会）	ICH E6	臨床試験の進捗、安全性データ、重要な有効性評価項目を定期的に評価し、臨床試験の継続、変更、中止を治験依頼者に助言するために、治験依頼者が設置できる独立した委員会。
7.	開発国際誕生日	CIOMS VII	いずれかの国において介入的臨床試験の実施が初めて認可（又は許可）された日。
8.	特定されたリスク	EU 医薬品規制 Volume 9A 規則	対象となる医薬品との関連性を示す十分なエビデンスを伴う、好ましくない事象。 特定されたリスクの例： <ul style="list-style-type: none"> 非臨床試験で十分に証明され、臨床データによって確認された副作用。 適切にデザインされた臨床試験又は疫学研究において認められた副作用のうち、注目すべきパラメータに関して、比較対照群（プラセボ又は実薬対照）との差が大きいことから、因果関係が示唆されるもの。 適切に記述された多数の自発報告によって示唆され、時間的關係及び生物学的根拠によって因果関係が強く裏付けられる副作用（アナフィラキシー反応、適用部位反応など）。
9.	重要な特定されたリスク；	EU 医薬品規制 Volume 9A 規則	特定されたリスク又は潜在的なリスクのうち、当該製品のリスクベネフィットバランス又は公衆衛生に影響を及ぼすおそれがあるリスク。

32

項目	用語	定義出典	定義/解説
	重要な潜在的リスク		
10.	介入臨床試験	CIOMS VII	介入臨床試験は、健康に関する転帰についての効果を評価するために、1つ又はそれ以上の治療処置（例：予防治療、薬剤、手術、行動療法など）に前向きに参加者を割り当て実施する研究試験である。
11.	治験薬	CIOMS VII	本ガイドラインでいう治験薬とは、臨床試験で使用されている、又は開発段階にある試験対象の薬剤のみを意味する。注：この用語は、比較対照薬及びプラセボを含めた「治験薬剤 (investigational medicinal product)」よりさらに特異的である。
12.	非介入試験	臨床試験に関する EU Directive 2001/20/EC	薬剤が販売承認条件に準拠して通常の方法により処方される試験。特定の治療戦略に特定の患者を割り付けることが治験実施計画書であらかじめ定められておらず、通常の医療が提供され、当該試験に当該患者を組み入れる決定とは無関係に薬剤が処方される。被験者に対し、診断又はモニタリングのための追加的な手続きが適用されることはなく、疫学的手法を用いて収集データが解析される。
13.	継続中の臨床試験	CIOMS VII	被験者登録が開始されているが、最終総括報告書が完成していない臨床試験。中断しているか、解析が終了しているかにかかわらない。
14.	潜在的リスク	EU医薬品規制 Volume 9A規則	対象となる医薬品との関連性を示唆する何らかの根拠は存在するが、その関連性が確認されていない好ましくない事象。 潜在的なリスクの例：

33

項目	用語	定義出典	定義/解説
			<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験で認められていないか解明されていない非臨床での安全性上の懸念 臨床試験又は疫学研究において認められた有害事象のうち、注目すべきパラメータに関して、比較対照群（プラセボ、実薬対照又は無投与群）との差の大きさから因果関係が疑われるものの、その差が因果関係を示唆するほどではないもの 副作用自発報告制度を通じてもたらされたシグナル 同一系統の他の製品に関係することが知られている事象又は当該医薬品の特性から見て発現が予想される事象
15.	登録制度	ICH E2E	登録制度とは、同一の特性を呈する患者の一種のリストである。この特性には、疾患（疾患登録制度）の場合と特定の曝露（薬剤使用登録制度）の場合がある。2つの登録制度は、関心対象である患者データの種類が異なるに過ぎないが、標準化された質問票を用いて一連の情報を、前向き研究の方式で収集することができる。 解説：曝露（薬剤使用）の登録制度は、関心対象である薬剤に曝露した集団及び/又は特定集団について一定期間情報を収集する。標準化された質問票を用いて有害事象のデータを収集するために、患者をコホート試験に入れる。特にまれな転帰のシグナル拡大に有用である。
16.	シグナル	CIOMS VI	治療との因果関係が不明であるが、今後の探索やサーベイランスの継続が必要であると認められる事象の報告。
17.	治験依頼者	ICH E6 (R1)	臨床試験の開始、管理、資金提供に責任を負う個人、会社、施設、組織
18.	医師主導試験の治験	ICH E6	単独で、あるいは他者と共に、臨床試験を実施する者。この者の直接の指導の下で、治験薬が被

34

項目	用語	定義出典	定義/解説
	依頼者		験者に投与、処方又は使用される。この用語は人のみに使用される（例えば会社や機関は含まれない。）。医師主導試験の治験依頼者の責務には、治験依頼者と治験担当医師の両方の責務が含まれる。

添付資料 B：臨床試験一覧表と見出しの例

表 1：継続中の臨床試験と終了した臨床試験の状況

継続中の[治験薬名]試験の概要

臨床試験 ID	試験相	国	試験名	試験デザイン	用法・用量	対象被験者	FVFP†	登録予定被験者数	使用被験者数 ‡

† FVFP = 最初の患者の初回来院日

‡ [日付] 時点で臨床試験に組み込まれた患者総数及び無作為化割り付け計画に基づく

本 DSUR 対象期間中に終了した [治験薬名] 試験の概要

臨床試験 ID	試験相	国	試験名	試験デザイン	用法・用量	対象被験者	被験者数/投与群別使用被験者数 (男/女)

表 2 : 推定累積使用被験者数

終了した臨床試験の実際の使用データと、継続中の臨床試験の登録/無作為化計画に基づく推定累積使用被験者数

治療群	被験者数
治験薬	
比較対照薬	
プラセボ	

表 3 : 終了した臨床試験において治験薬が投与された被験者の年齢別、性別、累積使用被験者数*

年齢層	被験者数		
	男性	女性	計

* [日付] 時点で終了している試験のデータ

37

表 4 : 終了した臨床試験において治験薬が投与された被験者の人種別累積使用被験者数*

人種	被験者数
東洋人	
黒人	
白人	
その他	
不明	
計	

* [日付] 時点で終了している試験のデータ

38

表 5 : 調査対象期間中の重篤な副作用ラインリストの見出し例

調査対象期間中の重篤な副作用ラインリスト

試験 ID EudraCT 番号	症例 ID/ 被験者番 号†	国 性 年齢	重篤な薬の 副作用 (SAR)	転帰	発現日‡ 発現までの時間 ‡	被疑薬	1日用量 投与経路 剤型	投与日 投与期間	コメント

† 試験/施設/患者

‡ 「主要」 SAR のみ

表 6 : 重篤な有害事象の累積表の例

重篤な有害事象 (SAE) の累積サマリーテーブル

器官別大分類 基本語	2009年12月31日までの総数			
	[治験薬名]	盲検解除 前	実薬対照	プラセボ
臨床検査	18	4	7	2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増 加	9	2	4	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラー ゼ増加	9	2	3	1
神経系障害	2	2	4	7
失神	2	2	4	7

添付資料 C : 重要なリスクの要約例

本添付資料では、仮想の製品について、2012 年から 2014 年までの3年間に作成された、重要なリスクの要約例を叙述する。重要なリスクの要約は、叙述形式（添付資料 C1）又は表形式（添付資料 C2）で記載する。

添付資料 C1 : 叙述形式**DSUR 2012****19 重要なリスクの要約**

新規リスク又は更新されたリスクにはアスタリスクを付記した。

1. 腎毒性

薬剤 Z は、アミノグリコシドと類似した構造を有するパラアミノグリコシドであり、安定した冠動脈疾患を有する患者の狭心症改善薬として現在開発中である。同一系統の他の薬剤に腎毒性があることが知られており、また、本剤においてもラット 20mg/kg/日とウサギ 60mg/kg/日の用量でそれぞれ腎毒性のエビデンスがあった。

健康な被験者を対象とした第 I 相試験で、最高用量（1日1回 100mg を7日間経口投与）の Z を服用した 30 人の被験者中 2 人（6.7%）に、蛋白尿と関連した一過性の血清クレアチニン増加が見られた。被験者 0127 では、クレアチニンがベースラインの 0.9mg/dL から7日目に 1.8mg/dL に増加し、被験者 0139 はベースライン 1.0mg/dL から7日目に 1.9mg/dL に増加した。いずれの被験者も軽度の蛋白尿があった（dipstick で 2+、24 時間蓄尿による尿蛋白量測定せず）。両被験者の尿検査は特に問題はなかった（細胞は最少、尿円柱なし）。21 日目までに、両被験者とも血清クレアチニンはベ

ースラインに戻り、蛋白尿は消失した（詳細は 8.2 項及び 18.1 項参照）。100mg を1日1回服用した他の健康な被験者 28 人、低用量を服用した 119 人の被験者（50mg 以下、冠動脈疾患の 72 人を含む）には、蛋白尿又は重大なクレアチニン増加は見られなかった。

最高用量の Z（1日1回 100mg）を服用した健康被験者のクレアチニン増加は、この系統の薬剤に腎毒性があることが知られていることから、本剤との関連する可能性が考えられた。したがって、第 II 相試験では Z の最高用量を 50mg に減らすことに決定した。さらに、被験者のモニタリングを強化し、現在、ベースライン、1、2、4、8、16、24 週目に血清クレアチニン、eGFR、アルブミン/クレアチニン比、血中尿素窒素、尿検査を実施している。ディップスティック法で蛋白尿が確認された被験者においては 24 時間蓄尿による尿蛋白排泄量測定検査を行う。クレアチニンの増加が 0.5mg/dL、上昇率が 30%、あるいは eGFR の減少が 25%（3 日間で 2 回）の被験者では治験薬の投与を中止する。これに従って治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書が改訂された。

2. 肝毒性

ラット試験 KR-102 で、最高用量群（60mg/kg/日）の 8 匹中 2 匹が小葉中心性壊死を伴う肝障害を発現した。これより低い用量を与えたラットに肝毒性のエビデンスはなく、60mg/kg/日の用量を投与したウサギに肝毒性のエビデンスは見られなかった。

102 試験において、薬剤 Z 50mg を1日1回経口服用した冠動脈疾患を有する被験者 1 例（102-037）が、14 日目にアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の中程度の増加（それぞれ正常上限値の 2.7 倍と 2.3 倍）を発現したが、アルカリホスファターゼやビリルビンの増加は見られなかった（詳細は 8.2 項及び 18.1 項参照）。Z の投与は 16 日目に中止され、トランスアミナーゼは 28 日目までに正常値に戻った。本被験者はアルコール摂取を否定し、血清検査はすべて陰性であった。本被験者は試験に登録されるまで 2 年以上に渡って

薬剤 X と Y を併用していた。どちらの薬剤もトランスアミナーゼの増加を引き起こした疑いはなかった。有害事象発現期間中も両薬剤の投与は継続されており、これらがトランスアミナーゼ増加の原因となった可能性は非常に低かった。注目すべき点として、被験者 102-037 の薬剤 Z の血中濃度 (Cmax) が 50mg 投与群の平均値の約 8 倍であることが判明し、Z の代謝が困難であったことが示唆された。この可能性はまだ調査中である。第 I 相プログラムで Z を投与されたその他の 148 人の被験者においては、トランスアミナーゼの上昇は見られなかった。

ラットの知見と被験者 102-037 のトランスアミナーゼ上昇を鑑み、第 II 相試験ではより頻繁なモニタリングが行われた。4 週目と 16 週目の評価を追加し、現在被験者はベースライン、1、2、4、8、16、24 週目に ALT、AST、ビリルビン、アルカリホスファターゼの検査が実施されている。これに従って治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書が改訂された。

DSUR 2013

19 重要なリスクの要約

新規リスク又は更新されたリスクにはアスタリスクを付記した。

1. 腎毒性*

薬剤 Z は、アミノグリコシドと類似した構造を有する薬剤の 1 つパラアミノグリコシドであり、腎毒性があることが判明している。第 I 相プログラムで 1 日 1 回 100mg を経口服用した 30 人の健康被験者中 2 人 (6.7%) が、軽度の蛋白尿 (ディップスティック法による) と関連した一過性の血清クレアチニン増加を発現し、それ以降の開発において 100mg の用量が中止された。冠動脈疾患と安定性狭心症を有する患者に対する薬剤 Z の第 II 相試験 (201 試験) が終了し、50mg 群の 60 人中 5 人 (8.3%)、

25mg 群の 62 人中 5 人 (8.1%)、10mg 群の 59 人中 3 人 (5.1%) に、ベースラインの 1.25 倍～1.5 倍のクレアチニン増加が観察され、これに対しプラセボ群では 61 人中 6 人 (10%) に認められた。これらの被験者全員に対し、(治験実施計画書に従って) 治験薬の投与を継続し、血清クレアチニンは 2 週間以内にベースライン値に戻った。50mg 群の 60 人中 1 人 (1.7%)、25mg 群の 62 人中 0 人、10mg 群の 59 人中 1 人 (1.7%) に、ベースラインの 1.5 倍を越えるクレアチニン増加が観察され、これに対しプラセボ群は 61 人中 2 人 (3.3%) であった。これらの被験者全員に対し、(治験実施計画書に従って) 治験薬の投与を中止し、血清クレアチニンは 2 週間以内にベースライン値に戻った。8.2 項及び 18.1 項で詳しく説明したように、クレアチニンの正常値への「回復」(すなわちクレアチニンと時間の推移の傾き) は、治験薬の投与を継続した被験者と中止した被験者で同じであり、これが特定の薬剤の影響でないことが示唆された。注目すべきは、Z を投与しクレアチニン増加を発現した被験者の 4 人に 3 人が利尿剤を併用していた。継続中の試験 202 と 204 で、ベースライン、1、2、4、12、24、48 週目に血清クレアチニン、eGFR、血中尿素窒素、尿検査が引き続きモニターされる。ディップスティック法で蛋白尿を発現した被験者に 24 時間蓄尿による尿蛋白排泄量測定検査を行う。

2. 肝毒性*

薬剤 Z は、ラットにおける最高用量 (60mg/kg/日) で小葉中心性壊死を引き起こした (ただしこの用量でウサギに肝障害のエビデンスはなかった)。第 I 相プログラムで、149 人中 1 人 (0.7%) が、14 日目に原因不明の正常上限値の約 2.5 倍の ALT と AST 増加を発現し、投与を中止にて消失した。終了した第 II 相 201 試験で、Z を投与した 2 人の被験者 (2/181、1.1%) のトランスアミナーゼが増加した (8.2 項参照) が、いずれも軽度で一過性であり、また、プラセボ群の 1 人 (1/61、1.6%) において、より重度の増加が見られた。この情報に基づき、現在のモニタリング計画は適切と思われる。治験実施計画書、治験薬概要書、同意説明文書の変更は行わなかった。トランスアミナーゼが増加した 1 人 (102-037) において Cmax が著しい高値を示したが、これはその後検査ミスと判断された。

3. 失神*

薬剤 Z は、軽度の一酸化窒素 (NO) 依存性の血管拡張薬と考えられており、これが抗狭心症作用の一部を担っている可能性がある。この期間中、201 試験から 2 件の失神 (2/81、1.1%) が報告され、治験責任医師は薬剤 Z と因果関係があると判断した (被験者 201-119、201-212)。被験者はそれぞれ 10mg と 25mg の Z を服用していた。両者とも失神の素因があった (1 人は明らかに重い脱水状態であり、1 人は長期にわたる失神の既往歴があった) が、本剤の作用機序から因果関係がある可能性が考えられ、引き続き薬剤に関連する副作用として失神に注目していく。これらの有害事象の結果、モニタリング計画は特に変更されなかった。

DSUR 2014

19 重要なリスクの要約

新規リスク又は更新されたリスクにはアスタリスクを付記した。

1. 腎毒性*

薬剤 Z は、アミノグリコシドと類似した構造を有する薬剤の 1 つパラアミノグリコシドであり、腎毒性があることが判明している。第 I 相試験において 100mg の用量では、健康被験者のクレアチニンと蛋白尿が増加したため、それ以降の開発から中止された。第 II 相プログラムで、50mg 投与群、25mg 群、10mg 群の被験者のそれぞれ 7.8%、6.8%、5.8% に、ベースラインの 1.25~1.5 倍のクレアチニン増加が観察され、これに対しプラセボ群は 6.3% であった。50mg 群、25mg 群、10mg 群の被験者のそれぞれ 1.5%、0.5%、1.9% に、ベースラインの 1.5 倍を越えるクレアチニン増加が観察され、これに対しプラセボ群は 2.7% であった。8.2 項及び 18.1 項で記載したように、クレアチニン増加は、脱水と利尿剤の使用に関連すると思われる。さらに、クレアチニ

ンがベースラインから 50% 以上増加した何人かの被験者は、ベースライン値が異常に低かった ($\leq 0.6\text{mg/dL}$)。この臨床的意義は不明である。

継続中の第 III 相試験 (301) で、ベースライン、1、4、12、48 週目に血清クレアチニン、eGFR、血中尿素窒素、尿検査がモニターされている。ディップスティック法で 3+ 以上の蛋白尿を発現した被験者に 24 時間蓄尿による尿蛋白排泄量測定検査を行う。

2. 肝毒性*

薬剤 Z は、ラットの最高用量投与で小葉中心性壊死を引き起こした。第 I 相と II 相の試験で、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ビリルビンを頻繁にモニターし、肝障害を示唆する異常値のパターンに一致するものは見られなかった。

継続中の第 III 相試験 (301) で、ベースライン、1、4、12、48 週目に、上記の肝障害の検査が行われている。

3. 失神*

薬剤 Z は、軽度の一酸化窒素 (NO) 依存性の血管拡張薬と考えられており、これが抗狭心症作用の一部を担っている可能性がある。これまでの開発プログラムで、Z を投与した被験者に 21 件の失神 (21/632、3.3%) が報告されており、これに対してプラセボ群は 3 件 (1.4%) である。ほとんどが起立性か、硝酸塩や血管拡張薬の併用と関連があった。第 III 相プログラムで、被験者に血管拡張薬 (硝酸塩、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬など) を併用しないように注意し、起立性めまいについて一般的な予防的注意を与える。治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書を改訂してこのリスクを含めた。

4. 膵臓炎*

終了した第 II 相試験と継続中の第 III 相試験の被験者から、膵臓炎が 3 症例報告された (それぞれ 8.1 項と 8.2 項を参照)。それぞれの症例に膵臓炎の原因となり得るその

他の理由があったが、今後も綿密な検査によって膵臓炎のエビデンスを慎重に探していく。第Ⅲ相試験（301）に登録された被験者は全員 1 週目と 4 週目にリパーゼとアミラーゼの検査を受ける。

添付資料 C2: 表形式

19 重要なリスクの要約

ここでは、薬剤 Z の臨床開発計画実施中に認められた、重要な特定されたリスクや潜在的なリスクを要約する。現在、すべてが潜在的なリスクと見なされており、Z の投与と関連する特定されたリスクとして考えられているものはない。

調査対象期間中に重要な潜在的リスクとして認められたもの

- 腎毒性
- 肝毒性
- 失神
- 膵臓炎

詳細を下記の表 X に記載する。

表 X 重要なリスクの要約

新規リスク又は更新されたリスクにはアスタリスクを付記した。

リスク	非臨床データ	臨床データ	措置
腎毒性*	ラットとウサギにそれぞれ 20mg/kg/日 と 60mg/kg/日の用量で腎毒性が認められた。	<p>薬剤 Z は、アミノグリコシドと構造的に類似した系統薬のパラアミノグリコシドであり、腎毒性があることがわかっている。</p> <p>第 I 相試験：健康被験者にクレアチニン増加と蛋白尿があったため、それ以降の開発から 100mg の用量が中止された。</p> <p>第 II 相試験：ベースラインの 1.25~1.5 倍のクレアチニン増加が 50mg 投与群、25mg 群、10mg 群の被験者のそれぞれ 7.8%、6.8%、5.8% に認められた。プラセボ群は 6.3%。</p> <p>ベースラインの 1.5 倍を超えるクレアチニン増加が 50mg 群、25mg 群、10mg 群の被験者のそれぞれ</p>	<p>第 III 相試験 (301) で、血清クレアチニン、eGFR、血中尿素窒素、尿検査をベースライン、1、4、12、48 週目にモニターする。</p> <p>ディップスティック法で 2+ 以上の蛋白尿を発現した被験者に 24 時間蓄尿による尿蛋白排泄両測定検査を行う。</p>

リスク	非臨床データ	臨床データ	措置
		<p>れ 1.5%、0.5%、1.9% に、観察され、これに対しプラセボ群は 2.7% であった。</p> <p>クレアチニン増加は、脱水と利尿剤の使用に関連すると思われる。さらに、クレアチニンがベースラインから 50% 以上増加した何人かの被験者は、ベースライン値が著しく低かった ($\leq 0.6\text{mg/dL}$)。この臨床的意義は不明である。</p> <p>8.2 項及び 18.1 項参照。</p>	
肝毒性*	ラット試験 KR-102：最高用量群 (60mg/kg/日) の 8 匹中 2 匹が小葉中心性壊死を発現した。これより低い用量ではラットに肝毒性のエビデンスはなかった。	<p>第 I 相・II 相試験で、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ビリルビンを頻繁にモニターしたが、肝障害を示唆する異常値のパターンに一致する所見は見られなかった。</p> <p>$\leq 60\text{mg/kg/日}$ の用量でウサギに肝毒性は見られなかった。</p>	<p>継続中の第 III 相試験 (301) のルーチンなモニタリング：ベースライン、1、4、12、48 週目に ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ビリルビンをモニターする。</p>
失神*	発表済みの試験：イヌモデルで、薬剤 Z は一酸化窒素 (NO) 依存性の	<p>これまでの開発プログラムで、Z を投与した被験者に 21 件の失神 (21/632、</p>	<p>第 III 相プログラムで、被験者に血管拡張薬を併用しないよう注意し、起立</p>

リスク	非臨床データ	臨床データ	措置
	血管拡張薬である。	3.3%) が報告されており、これに対してプラセボ群は3件(1.4%)である。ほとんどが起立性か、硝酸塩や血管拡張薬の併用と関連があった。	性めまいについて一般的な予防的注意を与える。治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書を改訂してこのリスクを反映させた。
膵臓炎*	知見なし	終了した第Ⅱ相試験と継続中の第Ⅲ相試験の被験者から、膵臓炎3症例が報告された。Zとの因果関係は不明。それぞれの症例に膵臓炎の原因となり得るその他の理由があった。	第Ⅲ相試験(301)に登録された被験者は全員1週目と4週目にリパーゼとアミラーゼの検査を受ける。

<<< ICH E3 >>>

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE**STRUCTURE AND CONTENT OF CLINICAL STUDY REPORTS**

Recommended for Adoption

at Step 4 of the ICH Process

on 30 November 1995

by the ICH Steering Committee

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

[TOPへ](#)

薬審第335号
平成8年5月1日
各都道府県衛生主管部(局)長 殿
厚生省薬務局審査課長

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ついて

近年、優れた新医薬品の地球的規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。

このような要請に応えるため、日・米・EU三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)が組織され、品質、安全性及び有効性の3分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。

治験の総括報告書については、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(平成元年10月2日薬発第874号薬務局長通知)により、各治験実施計画書ごとに作成することとされているが、本ガイドラインは、ICHにおける三極の合意事項に基づき、その作成のための標準的と思われる方法を示したものである。
貴管下関係業者に対し周知方よろしくご配慮願いたい。

治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン

目次

- ▶ 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン
- ▶ 序文
- ▶ 1. 標題ページ
- ▶ 2. 概要
- ▶ 3. 目次
- ▶ 4. 略号及び用語の定義一覧
- ▶ 5. 倫理
 - ▶ 5.1 治験審査委員会(IRB)
 - ▶ 5.2 治験の倫理的実施
 - ▶ 5.3 患者への情報及び同意
- ▶ 6. 治験責任医師等及び治験管理組織
- ▶ 7. 緒言
- ▶ 8. 治験の目的
- ▶ 9. 治験の計画
 - ▶ 9.1 治験の全般的デザイン及び計画—記述
 - ▶ 9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察
 - ▶ 9.3 治験対象母集団の選択

- ▶ 9.3.1 組み入れ基準
- ▶ 9.3.2 除外基準
- ▶ 9.3.3 患者の治療又は評価の打ち切り
- ▶ 9.4 治療法
 - ▶ 9.4.1 治療法
 - ▶ 9.4.2 治験薬の同定
 - ▶ 9.4.3 治療群への患者の割付け方法
 - ▶ 9.4.4 治験における用量の選択
 - ▶ 9.4.5 各患者の用量の選択及び投与時期
 - ▶ 9.4.6 盲検化
 - ▶ 9.4.7 前治療及び併用療法
 - ▶ 9.4.8 治療方法の遵守
- ▶ 9.5 有効性及び安全性の項目
 - ▶ 9.5.1 有効性及び安全性の評価項目及びフローチャート
 - ▶ 9.5.2 測定項目の適切性
 - ▶ 9.5.3 有効性の主要評価項目
 - ▶ 9.5.4 薬物濃度の測定
- ▶ 9.6 データの品質保証
- ▶ 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
 - ▶ 9.7.2 症例数の決定
- ▶ 9.8 治験の実施又は計画された解析に関する変更
- ▶ 10. 治験対象患者
 - ▶ 10.1 患者の内訳
 - ▶ 10.2 治験実施計画書からの逸脱
- ▶ 11. 有効性の評価
 - ▶ 11.1 解析したデータセット
 - ▶ 11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性
 - ▶ 11.3 治療の遵守状況の測定
 - ▶ 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
 - ▶ 11.4.2 統計・解析上の論点
 - ▶ 11.4.2.1 共変量による調整
 - ▶ 11.4.2.2 脱落又は欠測値の取扱い
 - ▶ 11.4.2.3 中間解析及びデータモニタリング
 - ▶ 11.4.2.4 多施設共同治験
 - ▶ 11.4.2.5 多重比較・多重性
 - ▶ 11.4.2.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用
 - ▶ 11.4.2.7 同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験
 - ▶ 11.4.2.8 部分集団の検討
 - ▶ 11.4.3 個別反応データの作表
 - ▶ 11.4.4 薬剤の用量, 薬物濃度及びそれらと反応との関係
 - ▶ 11.4.5 薬物－薬物及び薬物－疾患の相互作用

- ▶ 11.4.6 患者ごとの表示
- ▶ 11.4.7 有効性の結論
- ▶ 12. 安全性の評価
 - ▶ 12.1 治験薬が投与された症例数, 期間及び用量
 - ▶ 12.2 有害事象
 - ▶ 12.2.1 有害事象の簡潔な要約
 - ▶ 12.2.2 有害事象の表示
 - ▶ 12.2.3 有害事象の分析
 - ▶ 12.2.4 患者ごとの有害事象の一覧表
 - ▶ 12.3 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象
 - ▶ 12.3.1 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
 - ▶ 12.3.1.1 死亡
 - ▶ 12.3.1.2 その他の重篤な有害事象
 - ▶ 12.3.1.3 他の重要な有害事象
 - ▶ 12.3.2 死亡, その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述
 - ▶ 12.3.3 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分析及び考察
 - ▶ 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)
 - ▶ 12.4.2 各臨床検査項目の評価
 - ▶ 12.4.2.1 治験期間を通しての臨床検査値
 - ▶ 12.4.2.2 個々の患者の変化
 - ▶ 12.4.2.3 個々の臨床的に重要な異常
 - ▶ 12.5 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目
 - ▶ 12.6 安全性の結論
- ▶ 13. 考察と全般的結論
- ▶ 14. 本文中には含めないが, 引用する表, 図及びグラフ
- ▶ 15. 引用文献の一覧表
- ▶ 16. 付録
- ▶ 別添
 - ▶ 概要別添 I
 - ▶ 別添 II
 - ▶ 治験のデザイン及び評価のスケジュール 別添 III
 - ▶ 治験のデザイン及び評価のスケジュール別添 IIIb
 - ▶ 患者の内訳 別添 IVa
 - ▶ 患者の内訳 別添 IVb
 - ▶ 治験番号 別添 V
 - ▶ 治験番号別添 VI
 - ▶ 別添 VIII
- ▶ 11.4.2項—統計・解析上の論点及び付録16.1.9の手引き
 - ▶ A. 統計学的考察
 - ▶ B. 審査当局の審査官より要求されるデータ提出のための書式及び仕様

序文

本ガイドラインは、治験の総括報告書の作成に当たっての、その構成と内容に関する指針を示すものである。

本ガイドラインは、ICHガイドライン“Structure and Content of Clinical Study Report”に基づいて作成されたものであり、本ガイドラインに基づいて作成された総括報告書の中核部分は、ICH参加地域の全ての審査当局に共通に受け入れ可能となる。個々の審査当局が特別に必要とする資料は、要求に応じてこの中核部分に添付する付録として構成される。

本ガイドラインに記載された治験の総括報告書は、患者を対象として実施された治療薬、予防薬又は診断薬（以下、薬剤又は治療と略す）の個々の治験についての臨床及び統計上の記述、提示及び分析内容を一つの報告書に統合した「統合された」詳細報告書である。報告書には、表及び図を報告書本文中か本文の末尾に含め、付録には、治験実施計画書、症例記録用紙の見本、治験責任医師（治験実施施設において治験の実施に関して責任を有する医師又は歯科医師）等に関する情報、治験薬（被験薬又は対照薬として用いられる有効成分を含む製剤又はプラセボ）に関する情報、技術的統計的文書、関連する刊行物、患者データの一覧表、並びに計算式の導出、コンピュータ処理、分析及びコンピュータ出力などの技術的統計的な詳細に関する事項を含めること。別々の臨床及び統計報告書を単に合わせたものをもって、治験の統合された詳細報告書とすべきではない。本ガイドラインは、有効性及び安全性の評価を目的とした治験を主な対象としているが、ここに述べる基本的原則及び構成は、例えば臨床薬理試験のような他の種類の治験にも適用が可能である。試験の性質と重要性によっては、簡略化された報告書が適切であることもある。

本ガイドラインは、完備していて、不明瞭な点がなく、きちんと整理され、かつ審査が容易な報告書の作成のために、治験依頼者を支援することを目的としている。報告書には、治験の主要なデザイン上の特徴がどのように選択されたかを明確に説明し、さらに治験の計画、方法及び実施について十分な情報を含めること。それにより、治験の実施方法に関する不明瞭な点がなくなる。報告書には、付録を含めて、人口統計学的データ及び基準値を含む十分な個別患者データ並びに解析方法の詳細を提示すること。それにより、審査当局が望むときには、特に重要な解析をやり直すことも可能になる。さらに、全ての解析、表及び図に関しては、それらがどの患者集団をもとに作られたかが明確に同定できる情報を本文中又は図表の一部に含むことが重要である。

例えば対照を置かない試験又は有効性を立証できるようにデザインされていない試験（しかし安全性に関する比較対照試験については完全な報告書を作成すること）、重大な不備のある若しくは中断された試験、又は申請効能となる病態とは明らかに無関係な病態に対する比較対照試験などの場合には、要約したデータを用いたり、いくつかの章を削除した簡略化された報告書が受け入れ可能であろう。しかし、このような場合でも、安全性の側面については詳細な記述を含めること。簡略化された報告書を提出する場合には、デザイン及び結果についての詳細を十分に示すことにより、審査当局が詳細な報告書が必要かどうかを判断できるようにすること。詳細な報告書が必要かどうかについて疑問があれば、審査当局に相談することが役立つであ

ろう。

治験の実施方法の詳細な説明としては、最初の治験実施計画書の記述を単に繰り返すことでもよい場合もある。しかしながら、別の文書でより簡潔に試験方法を示すことが可能であることが多い。治験のデザイン及び実施について記述しているそれぞれの章では、治験実施計画書には十分に記述されていない試験の特徴を明らかにしたり、実際に実施された方法のうちどこが治験実施計画書と異なっていたかを明確にすることや、計画された治験実施計画書からの逸脱を吟味するために用いた統計手法や分析について考察することが特に重要である。

個々の治験の十分に統合された総括報告書には、個々の有害事象や臨床検査値異常に関する最も詳細な考察を含めること。しかし、通常これらは、どのような申請書類においても、利用可能な全てのデータを対象とする総括的な安全性の分析のなかで再吟味されるべきである。

報告書には、治験対象集団の人口統計学的特性(demographic characteristics)及びその他の予後に影響し得る因子を記述すること。さらに、治験が十分に大規模であって可能な場合には、人口統計学的な(例えば、年齢、性、人種、体重の)部分集団や、その他(例えば、腎機能や肝機能)の部分集団に関するデータを示すこと。それにより、有効性及び安全性に存在し得る差異を明確にすることができる。しかしながら、通常は、総括的な分析に用いられるさらに大きなデータベースにおいて、部分集団の反応は吟味されるべきである。

報告書の一部として要求されるデータ一覧表(通常は付録に含まれる)は、主要な解析の裏付けに必要なものである。報告書の一部としてのデータ一覧表は、審査官がすぐに使用可能なものとする。したがって、限られた大きさの一つの表に多くの変数を含めることが望ましい場合もあるが、そのために明瞭さを犠牲にしないこと。データが多いからといって、単語又は理解しやすい略号の代わりに記号を過剰に用いたり、表示を細かくし過ぎたりしないこと。このような場合には、複数の一覧表を作ることが望ましい。

報告書においては、データを様々な程度の詳細さで提示することが要求される。重要な人口統計学的変数、有効性及び安全性の変数に関して全体的に要約した図表は、重要な点を示すために本文中に含めてもよい。その他の人口統計学的変数、有効性及び安全性の変数に関する要約された図表及び一覧表は、本文末尾の14章に提示すること。特定の患者群の個人データは、一覧表として付録16.2に添付すること。

いかなる図表やデータ一覧表においても、推定値又は計算により求めた値が使われたならば、それと分かるように明示すること。どのような方法でその値を推定又は計算したか、またどんな仮定に基づいているのかについて詳細な説明を示すこと。

以下に示した指針は詳細なものであり、申請後のデータの説明や解析の追加要求を可能な限り少なくできるように、通常提出されるべき情報が何であるかを申請者に示すことを目的としている。しかしながら、データの提示及び(又は)解析に関する個々の要求事項は、時代、薬効群、地域等の状況に左右される場合があり、一般的な形式には記述できない。それ故、可能な限り個別の臨床ガイドラインを参照したり、データの提示及び解析について審査当局と協議することが重要である。

どの報告書においても、ここに記載された全ての事項を(明らかに無関係でない限り)考慮すること。ある特定の治験において、別の方法がより論理的な場合には、事項の個々の順序や章分けを変えてもよい。

非常に大規模な治験の場合には、本ガイドラインの規定のいくつかが実際的でなかったり不適切であるかもしれない。そのような治験の計画時や報告時には、審査当局と連絡を取り、適切な報告書の書式について協議することが奨励される。

本ガイドラインの規定は、他のICHのガイドラインと関連づけて使用されたい。

治験の総括報告書の構成と内容

1. 標題ページ

標題ページには下記の情報を含めること。

- ▶ 治験の標題
- ▶ 被験薬名
- ▶ 対象とした適応
- ▶ 標題から明らかでない場合、デザイン(並行群間比較, クロスオーバー, 盲検化, 無作為化), 比較(プラセボ, 実薬, 用量—反応), 期間, 用量及び患者母集団についての簡潔な(1, 2行の)記述
- ▶ 治験依頼者名
- ▶ 治験実施計画書の識別コード(又は番号)
- ▶ 開発のフェーズ
- ▶ 治験開始日(最初の患者を組み入れた日又は照合可能な他の定義による日付)
- ▶ 早期中止した治験であればその日付
- ▶ 治験終了日(最終の患者が完了した日)
- ▶ 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(治験依頼者の総括報告書の責任者。審査中に総括報告書について発生する質問の窓口となる治験依頼者の担当者の氏名, 電話番号, ファックス番号をこのページ又は申請書に示すこと。)
- ▶ 必須文書の保管も含め, 医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)に従って治験が実施されたことを示す陳述
- ▶ 報告書の日付(標題と日付により, 同一治験のそれ以前のいかなる報告書とも区別する)

2. 概要

治験を要約する簡潔な概要(通常3ページ以内)を示すこと(欧州で用いられている概要様式の例として, 本ガイドライン別添 I を参照)。概要には, 単に文章やp値だけでなく, 結果を説明するための数値データも含めること。

3. 目次

目次には下記の項目を含めること。

- ▶ 要約表、図及びグラフを含む各章のページ番号や位置を示す他の情報
- ▶ 提示した付録、表及び症例記録の一覧とそれぞれの位置

4. 略号及び用語の定義一覧

報告書の中で用いられる略号一覧表及び専門用語、一般的でない用語又は測定単位の一覧表及び定義を示すこと。さらに、省略された用語が初めて用いられる箇所では、その省略していない表現を記載し、括弧内に略号を示すこと。

5. 倫理

5.1 治験審査委員会 (IRB)

治験実施計画及びその修正が、治験審査委員会により審査されたことを確認し、記載すること。審議を依頼した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)を付録16.1.3に添付すること。

5.2 治験の倫理的実施

治験がヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則に従って実施されたことを確認し、記載すること。

5.3 患者への情報及び同意

インフォームド・コンセントが、患者の登録(例えば、割付け時、事前のスクリーニング時)との関係において、いつどのように得られたかを記載すること。患者への説明文書や同意書の見本を付録16.1.3に添付すること。

6. 治験責任医師等及び治験管理組織

治験の管理組織(例えば、治験総括(調整)医師、運営委員会、管理・モニタリング・評価委員会、研究機関、統計担当者、臨床検査等の中央測定施設、開発業務受託機関(CRO)、治験資材の管理)を簡潔に本文中で説明すること

治験責任医師等の氏名、所属、治験における役割及び資格(履歴書又はそれに準じるもの)の一覧表を付録16.1.4に添付すること。治験実施に実質的な影響を及ぼした他の参加者についての同様の一覧表もまた付録16.1.4に添付すること。多数の治験

責任医師が参加する大規模試験の場合には、治験における役割によっては、この一覧表は以下のように省略してもよい。すなわち、各治験責任医師や他の参加者の氏名、学位及び研究機関内での所属のみからなる一般的な資格並びに治験における役割の記述にとどめてもよい。

一覧表には下記の記述を含めること。

- ▶ a) 治験責任医師
- ▶ b) 看護婦、医師補助員、臨床心理学者、臨床薬剤師、病院勤務医などのうち、効果に関する主要な又は重要な変数の観察を行った全ての人々。ただし、副作用に対する処置をした当直医や、上記のいずれかの人の臨時的代理など、一時的な役割を果たしたただけの人については、この一覧表に記載する必要はない。
- ▶ c) 報告書の著者(生物統計担当責任者を含む)

治験総括(調整)医師又は治験依頼者の医学責任者の署名を付録16.1.5(書式見本は別添Ⅱを参照)に添付すること。

7. 緒言

緒言には、被験薬の開発における当該治験の位置づけ及びその開発に関連する当該治験の特に重要な特徴(例えば、実施の根拠と目的、対象母集団、治療法、期間、主要評価項目)についての簡潔な記述(最高1ページ)を含めること。治験実施計画書の作成の基となったガイドライン、又は当該試験に関して治験依頼者と審査当局との間に交わされた合意事項・会合について、明示又は記述すること。

8. 治験の目的

治験の全般的な目的を記述すること。

9. 治験の計画

9.1 治験の全般的デザイン及び計画—記述

全体的な治験の計画とデザイン(構成:例えば、並行群間比較、クロスオーバー)について、必要に応じ図やダイアグラムを用いて、簡潔かつ明瞭に記述すること。他の治験が非常に類似した治験実施計画書を用いていた場合、その旨を記載するとともに、重要な相違点を全て記述することが有用であろう。実際の計画書及びその改訂を付録16.1.1に、症例記録用紙の見本(内容の異なるページのみを含める。つまり評価や来院時期が異なっても同じ書式であれば含める必要はない。)を付録16.1.2に添付すること。この章の記載事項で治験実施計画書に含まれないものは、その内容と情報源を明確にすること。

- ▶ 検討した治療法(特定の薬剤、用量及び用法)
- ▶ 検討した患者母集団及び計画された症例数

- ▶ 盲検化の水準と手法(例えば, 非盲検, 二重盲検, 単盲検, 又は評価者については盲検であるが患者及び(又は)治験責任医師等については非盲検など)
- ▶ 対照の種類(例えば, プラセボ, 無治療, 実薬, 用量—反応, 既存対照)及び試験の構成(並行群間比較, クロスオーバー)
- ▶ 治療への割付け手法(無作為化, 層別化)
- ▶ 無作為化前及び治療終了後の期間, 治療中断の期間, 並びに単盲検下又は二重盲検下での治療期間を含む, 全ての治験期間の順序と長さ。いつ患者が無作為割付けされたかを特定すること。評価の時期を含むフローチャートを用いて, 治験のデザインを図で表示することが一般に役立つ(例として別添Ⅲa及びⅢbを参照)。
- ▶ 安全性委員会, データモニタリング委員会又は特別な運営・評価委員会
- ▶ 中間解析

9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察

選択された特定の対照や用いた治験デザインについて, 必要に応じ考察すること。考察する価値のあるデザイン上の論点の例を以下に示す。

一般に知られている対照(比較)群は, プラセボ同時対照, 無治療同時対照, 実薬同時対照, 用量比較同時対照, 既存対照である。対照の取り方以外に考察を必要とする重要なデザイン上の特徴は, クロスオーバー法の使用や, 特定の薬剤又はある薬効群の薬剤に反応する・しないといった特殊な既往を有する患者の選択である。無作為化を用いなかった場合には, 系統的な選択の偏りを防ぐためにどのように他の方法を用いたのか(もし用いたなら)を説明することが重要である。

採用した治験デザインや対照群に関して知られているか提起される可能性のある問題点については, 治験対象となる特定の疾患や治療法に照らして考察すること。例えばクロスオーバー法については, とりわけ治験中に疾患が自然変動する可能性及び治療の持越し効果の可能性を考慮すること。

同等性を示すこと, つまり確立した治療との比較において, 新しい治療がある一定の値以上は劣らないことを示すことにより有効性を検証しようとしたのであれば, そのような治験デザインに関する問題点を述べること。特に, その治験で有効な治療を無効な治療と区別でき得るとみなす根拠を述べること。デザイン上の重要な特徴(患者の選択, 治験のエンドポイント, 期間, 実対照薬の用量, 併用療法など)が当該治験に類似しており, 当該実対照薬がプラセボより優れているという結果を一貫して示す過去の試験成績を分析することで, 裏付けが得られることもあろう。当該治験が, 有効な治療と無効な治療とを区別する能力を持つことをどのように示せるのかについても考察すること。例えば, 治療集団と無治療群を明確に区別する治療上の反応の大きさを(過去の試験成績に基づき)定めることができるかもしれない。このような反応は, 基準値からの測定値の変化, 又は治癒率若しくは生存率のような特定の転帰である場合もある。このような反応が達成されたならば, 当該治験が活性を有しない薬剤と活性を有する薬剤とを識別し得たとの期待が支持されよう。その治験で, 治療法が一定以上に劣らないことを示そうとした治療効果の差(しばしばデルタ値と言われる)についても考察すること。

既存対照の限界はよく知られており(治療群の比較可能性の保証の困難さ, 治療法に関して治験責任医師等に盲検化ができないこと, 治療法や疾患の変化, プラセボ効果による差など), 特別な注意が必要である。

ウォッシュアウト期間の有無及び治療期間の長さを含む, デザインのその他の特徴についても考察する価値があろう。特に慢性疾患の場合にはその価値がある。もし, 用量及び投与間隔を選択した理由が明白でないならば, それを合理的に説明すること。例えば, 消失半減期の短い薬剤であって, 作用が血中濃度の時間的推移に密接に関係している場合は, 通常その薬剤を1日1回投与することでは有効性は示されない。もし, 治験デザインがそういった投与方法を用いているのであれば, 例えば, 血中濃度に比較して作用が持続するという薬力学的証拠を示すことによって説明すること。次の投与の直前には薬剤の作用が「消失している」という証拠を探索するために用いた手順, 例えば投与直前の作用の測定のような手順を記述すること。同様に, 並行デザインによる用量-反応試験においては, それらの用量が選択された理由を説明すること。

9.3 治験対象母集団の選択

9.3.1 組み入れ基準

患者母集団及び患者を治験に組み入れるために用いた選択基準を記述し, 治験の目的に照らしてその母集団が適切であることを考察すること。用いられた特定の診断基準及び疾患に要求される特定の事項(例えば, 特定の重症度又は罹病期間, 特定の検査, 評価尺度若しくは身体的検査の結果, 前治療が有効とか無効というような特定の病歴上の特徴, 又は予後因子である可能性のある他の因子及び年齢, 性別若しくは人種的因子)を提示すること。

スクリーニングの基準及び無作為化時又は治験薬による治療への組み入れ時に判断するための追加基準について記述すること。治験実施計画書では定義されていない付加的な組み入れ基準があったと考えられる理由がある場合には, それらの意味合いについて考察すること。例えば, 治験責任医師によっては, 特定の病態又は特定の初期状態を有する患者を除外したり, 他の試験に組み入れたりしたかもしれない。

9.3.2 除外基準

治験への組み入れ時点での除外基準を特定し, その根拠(例えば, 安全性への配慮, 管理上の理由又は治験対象としての適切性の不足)を示すこと。試験結果を一般化する際の除外の影響について, 報告書13章又は安全性及び有効性の総括的な分析のなかで考察すること。

9.3.3 患者の治療又は評価の打ち切り

患者の治療又は評価観察を打ち切る理由があらかじめ定められていれば記述し, さらにそれらの患者についての追跡観察の種類と期間が計画されていれば記述すること。

9.4 治療法

9.4.1 治療法

治験の各群において、さらに治験の各期間において用いられる治療又は診断薬について、投与経路、投与方法、用量及び投与スケジュールを詳細に記述すること。

9.4.2 治験薬の同定

総括報告書の本文中に、治験薬(剤型、含量、ロット番号)の簡単な記述を行うこと。複数のロットの薬剤が用いられた場合には、付録16.1.6にそれぞれのロットが投与された患者を特定し、記述すること。

プラセボ及び実対照薬の入手先を示すこと。実対照薬について、市販されている通常の状態から変更された場合には、全ての変更内容を示し、生物学的利用能が変わらないことを保証するためにとられた手順を記述すること。

有効期間が限られていたり、又は安定性データが不完備である治験薬を用いた長期投与試験については、治験薬の再交付の手段について記述すること。有効期限の過ぎた治験薬が使用された場合には、どのような場合でもその旨を記載し、投与された患者を明確にすること。もし、保管上特に必要な事項があるなら、それらも記述すること。

9.4.3 治療群への患者の割付け方法

患者を治療群に割り付けるために用いた特定の方法、例えば、中央割付け、施設内割付け、適応的割付け(つまりそれ以前の割付け又は結果を基にした割付け)について、層別化又はブロック化の手順も含めて報告書の本文中に記述すること。一般的ではない特徴について全て説明すること。

無作為化の方法に関する詳細な記述を、実際にどのように実行されたかを含めて付録16.1.7に添付し、必要ならば引用文献を付けること。無作為割付けコード、患者識別コード及び割り付けた治療法を示した表も付録に添付すること。多施設共同治験の場合には、施設別に情報を示すこと。乱数を発生させた方法について説明すること。

既存対照を用いた試験においては、その特定の対照の選択方法、また、それ以外の過去の成績に関する調査事項、調査した場合にはその結果と採用した対照の成績との比較についても述べるのが重要である。

9.4.4 治験における用量の選択

全ての治療に対し、治験で用いられた用量又は用量範囲を示し、その用量選択の根拠(例えば、人での過去の成績、動物データ)を記述すること。

9.4.5 各患者の用量の選択及び投与時期

各患者に用いられた被験薬と実対照薬の用量を選択する手順について記述すること。それらの手順には、単に固定した薬剤・用量を無作為に割付ける方法から、特定の閾用量決定法や不耐容になるまで又は特定のエンドポイントが達成されるまで間

隔を置いて用量を上げるといった患者の反応に応じて用量を選択するより手の込んだ手順まで、幅広い方法がある。もし、戻り方向の閾用量決定法(漸減法)を用いたのであればそれも記述すること。

投与の時期(一日の中の時刻、投与間隔)及び食事と投与との関係を記述し、それを特定していないならばその旨を記すこと。

患者に対して薬剤服用の時刻又は方法について何らかの特定の指示を出した場合には、それについて記述すること。

9.4.6 盲検化

特定の患者又は全ての患者について、例えば重篤な有害事象の発現など、どのような状況で開鍵することとしたか、その際に従う手順及び誰が患者コードを参照できたかも含め、盲検化を行うために用いた特定の手順を示すこと(例えば、容器のラベルの貼り方、盲検を破ったことが判るようなラベル、封印された割付コード表又は封筒、ダブルダミー法など)。その治験において幾人かの治験責任医師等に対し非盲検のままであることが許された場合には(例えば、それらの人に薬物治療法の調整を許すために)、他の治験責任医師等に対して盲検性を守るために用いた方法を説明すること。被験薬と対照薬が識別不能であったことを保証するための方法及び識別不能であったことの証明について記述し、さらにそれらの外観、形状、臭い及び味を記述すること。臨床検査値により盲検性が破られる可能性がある場合、それを防ぐ手段を講じたのであれば記述すること。盲検化されていないデータを知り得る立場にあるデータモニタリング委員会が設置されている場合には、治験全体の盲検性が維持されていることを保証する手順を記述すること。中間解析を実施する際の盲検性を維持するための手順も説明すること。

いくつかの又は全ての観測項目について、偏りを減らすための盲検化が不必要と考えられる場合には、その理由を説明すること。例えば、自動血圧計を使えば、血圧を読むときに観測者によって偏りが生じる可能性を除去できるし、ホルター心電図を記録したテープはしばしば自動装置で読まれるので、おそらく観測者による偏りが生じないと思われる。盲検化が望ましいが実行不可能であった場合には、その理由及び意味合いを考察すること。ときに、盲検化が試みられたにもかかわらず、少なくとも何人かの患者については明白な薬剤の作用(口渇、徐脈、発熱、注射部位の反応、臨床検査値の変化等)がみられたために、盲検性が不完全になることがある。盲検性に関する問題点又は可能性のある問題点を明らかにし、その問題の大きさを評価又は制御しようと試みた(例えば、あるエンドポイントの検査については、治療の割付けがわかるような情報を知らされていない人によって測定された)のであれば、それらを記述すること。

9.4.7 前治療及び併用療法

治験開始前及び治験期間中に使用が認められた薬剤と使用方法、それらの使用が記録されたか否か及びその記録方法、並びに許容又は禁止された併用療法に関する取り決め及び手順を記述すること。許容された併用療法が、相互作用又は直接作用により、治験のエンドポイントにどのような影響を及ぼしたかについて考察すること。さらに、併用療法及び治験における治療のそれぞれの作用をどのように区別したかについて説明すること。

9.4.8 治療方法の遵守

治療方法の遵守の確認及び記録のためにとられた手段、例えば薬剤量の記録、患者日誌、血中、尿中若しくは他の体液中の薬物濃度の測定、又は投薬状況のモニタリングについて記述すること。

9.5 有効性及び安全性の項目

9.5.1 有効性及び安全性の評価項目及びフローチャート

評価される特定の有効性及び安全性の項目、実施される臨床検査、それらのスケジュール(評価日、評価時刻、食事との関係及び重要な項目の治験薬の投与との関連における測定時期:例えば次の投与直前、投与2時間後など)、測定方法及び測定の責任者を記述すること。重要な測定を実施する担当者が交代した場合には、それらを報告すること。

通常、有効性及び安全性に関する測定の頻度及び時期をフローチャート(本ガイドライン別添Ⅲa及びⅢbを参照)の形式で図を用いて表示することが役立つ。来院回数及び時期を示すか、その代わりに時期のみを用いてもよい(来院回数のみでは解釈がかなり難しい)。患者に対する特定の指示(例えば、手引書又は日誌の使用)についても全て記すこと。

転帰を記述するために用いられる定義(例えば、急性心筋梗塞の発症を認定するための基準、梗塞部位の判定、脳卒中発作が血栓性であるか出血性であるかの区別、一過性脳虚血発作と脳卒中発作の鑑別、死因の認定)について詳しく説明すること。臨床検査又は他の臨床的な測定(例えば、心電図、胸部X線)の結果を標準化又は比較するために用いられた方法について記述すること。これは多施設共同治験において特に重要である。

もし、治験責任医師以外の者が臨床的な結果の評価に責任を持つ場合には(例えば、X線写真若しくは心電図を判定するため、又はその患者が脳卒中発作、急性心筋梗塞若しくは突然死であったかどうかを決定するための治験依頼者若しくは外部の委員会)、その担当者又はグループを明らかにすること。盲検性を維持する方法を含む評価の手順及び判定や測定を中央で行う手順を詳細に記述すること。

有害事象データを収集する方法を記述すること(自発報告、チェックリスト又は質問)。また、有害事象について用いられた特定の評価尺度及びその追跡のために特別に計画した手順又は確認のための再投与の計画についても記述すること。

治験責任医師、治験依頼者又は外部グループによる有害事象の評価尺度(例えば、重症度によるランク分け、薬剤との因果関係)について記述すること。そのような評価に対する基準がある場合には示し、その評価に対する責任者を明示すること。有効性又は安全性が順序分類尺度や数値得点などで評価される場合には、得点付与のための基準(例えば、得点の定義)を示すこと。多施設共同治験については、どのように評価方法を標準化したかを示すこと。

9.5.2 測定項目の適切性

有効性又は安全性の評価法が標準的なものでなかった場合、すなわち広く用いられ、かつ信頼でき正確で適切である(有効な薬剤と無効な薬剤の識別ができる)と一般的に認められているものでない場合には、その信頼性、正確性及び適切性について記述すること。検討したが使用しなかった他の評価尺度についても記述することが有用であることもある。

代替エンドポイント(臨床上のベネフィットの直接の指標ではない臨床検査項目、身体測定項目又は兆候)が治験のエンドポイントとして用いられた場合には、例えば、臨床データの公表文献、ガイドライン又は過去の審査事例を引用し、その正当性を説明すること。

9.5.3 有効性の主要評価項目

有効性を判定するために用いた主たる測定項目及びエンドポイントを明確に規定すること。主要な有効性の測定項目が何であるか自明に思えるかもしれないが、複数の項目がある場合又は繰り返し測定されている場合は、治験実施計画書に主要な項目を明示し、それらがなぜ選択されたのか説明すること。あるいは、有効性を裏付けると判断されるような意味のある所見の組み合わせパターンを明示するか、又は情報を統合する他の方法を明示すること。もし、治験実施計画書に主要な項目が明示されていない場合は、総括報告書にはどのようにして主要な項目が選ばれたかを(例えば、公表文献、ガイドライン又は審査事例を引用し)説明すること。そして、それらがいつ主要な項目と決定されたか(治験が完了する前か後か、盲検が解除される前か後か)を説明すること。有効と判断するための境界値が治験実施計画書で定義されていた場合は、それを記述すること。

9.5.4 薬物濃度の測定

測定された薬物濃度及び試料採取の回数と間隔を、薬剤投与のタイミングと関係づけて記述すること。薬剤投与及び試料採取と、食物の摂取、患者の体位及び併用薬剤・アルコール・カフェイン・ニコチンによる影響の可能性が考えられる場合には、それらとの関係についても示すこと。測定された生体試料、その取扱い方法及び用いられた測定方法について記述すること。なお、測定方法の詳細については、公表された又は内部の分析の妥当性に関する文書を引用すること。他の因子(例えば、血中遊離受容体、腎機能又は肝機能)が薬物動態の評価にとって重要であると考えられる場合には、これらの因子を測定するタイミングと計画について明らかにすること。

9.6 データの品質保証

データの品質を保証するために実行された品質保証及び品質管理の方法について簡潔に記述すること。もし、それらが行われなかった場合は、その旨を記すこと。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、その方法と手順について付録16.1.10に示すこと。

標準的な用語を使用し、正確性、一致性、完備性及び信頼性のあるデータが集められることを保証するために、治験実施施設又は中央でとられた全ての手順、例えば訓練のための研修、治験依頼者による治験責任医師等に対するモニタリング、教育マニュアル、データの照合、クロスチェック、特定の検査についての中央検査センターの利用、心電図の中央判定又はデータの監査等について記述すること。治験責任医

師等の訓練及び作業の標準化のために、治験責任医師等の会合又はその他の手段が講じられたか否か述べること。

治験依頼者が、独立した内部又は外部の監査手順を用いた場合は、ここに述べるとともに、付録16.1.8に記載すること。また、可能な場合には、監査証明書を同じ付録に添付すること。

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

治験実施計画書で計画された統計解析及び結果を得る前になされた全ての変更について記述すること。ここで強調すべきことは、どのような解析、比較及び検定が計画されていたかであり、実際にどのような手法を用いたかではない。もし主要な項目が複数回測定されたならば、被験薬と対照との比較に用いるために計画された特定の測定値(例えば、試験全体を通じての数回の測定値の平均、特定の時点の値、治験完了例のみの値、治療中の最終の値)を明らかにすること。同様に、基準値からの変化、傾きの解析、生命表解析といった複数の解析手法が妥当とみなせる場合には、計画された手法を明確にすること。また、主たる解析中に共変量による調整を含めるかどうかについても明らかにすること。

利用できるデータのある患者であっても解析から除外する旨の計画された理由がある場合には、その理由を記述すること。別個に結果を吟味するような部分集団があれば、それらを明確にすること。分類尺度による反応(概括尺度、重症度得点、特定の大きさの反応)を解析に用いる予定であったならば、それらを明確に定義すること。

治験の結果に関するモニタリングが計画されていれば記述すること。データモニタリング委員会が開催された場合には、治験依頼者の管理下であるか否かを問わず、その構成及び実施手順を記述し、試験の盲検性を維持するための手順を示すこと。計画された中間解析の頻度及び性格、治験の終了に結びつく特定の条件並びに中間解析のためになされた統計的な調整について全て記述すること。

9.7.2 症例数の決定

計画された症例数及びその設定根拠、例えば統計的な考察又は実施上の制約を提示すること。症例数の算出方法をその算出式又は出典とともに示すこと。算出に用いられた推定値を示し、その推定値がどのようにして得られたかを説明すること。治療間の差を見いだすことを意図する治験においては、その試験デザインによって検出したい差を明らかにすること。新治療が少なくとも標準治療と同等の有効性を有することを検証しようとする実薬対照試験においては、症例数の決定にあたって、これ以上大きいと許容できないと考えられる治療間の差、すなわちその試験デザインによって棄却しようとしている差を明らかにすること。

9.8 治験の実施又は計画された解析に関する変更

治験開始後に行われた治験の実施又は計画された解析に関する変更(例えば、ある治療群の打ち切り、組み入れ基準又は薬剤の用法・用量の変更、症例数の調整など)を全て記述すること。また、変更が正式な治験実施計画書の改訂版として文書化されていたかどうかにかかわらず、変更の時期と理由、変更を決定するために用いた手順、変更の責任者となる人物又はグループ、及び変更がなされたときに利用可能であったデータの種類と内容(及び利用できた人物)を記述すること(人事異動は変更に含まれる必要はない)。試験結果の解釈に対するこれらの変更の意味合いについて、ここでは簡潔に、さらに報告書の他の適切な章ではより詳細に考察すること。報告書の各章において、治験実施計画書で計画された条件(手順)と、改訂又は追加との違いをはっきり区別すること。一般に、盲検解除の前に解析計画を変更しても、治験の解釈に大きな影響を及ぼさない。従って、特に盲検解除や結果の得られた時期と変更時期との関係を十分に説明することが重要である。

10. 治験対象患者

10.1 患者の内訳

報告書の本文中に、図又は表を用いて、治験に組み入れた全ての患者の内訳を明確にしておくこと。無作為割り付けした患者数、組み入れた患者数、及び治験の各スケジュール(又は治験の各週・月)を完了した患者数を示すこと。同様に、無作為割り付け後の全ての中止の理由を治療群及び主な理由(追跡不能、有害事象、服薬遵守の不良など)ごとにグループ化して示すこと。実際の薬剤使用に対する適切な患者母集団を明確にすることに役立つのであれば、治験に組み入れるためにスクリーニングした患者数及びスクリーニング中に患者を除外した理由の内訳を示すことが適切である場合もある。フローチャート(例えば、本ガイドライン別添IVa及びIVbを参照)が役立つことも多い。投薬を中止した場合でも、所定の期間中患者を追跡するか否かを明らかにすること。

付録16.2.1に、組み入れ後に治験を中止した全ての症例の一覧表を施設及び治療群ごとに作成し、患者識別コード、個別の中止理由、治療(薬剤及び用量)、累積用量(適切であれば)及び中止までの治療期間の長さを示すこと。治験中止となったときに患者に対する盲検性が破られていたかどうか記すこと。重要な人口統計学的データ(例えば、年齢、性、人種)、併用療法及び終了時の主要な項目の値等の他の情報を含めることもまた有益であろう。このような表の見本として別添Vを参照すること。

10.2 治験実施計画書からの逸脱

治験の組み入れ又は除外基準、治験の実施方法、患者の管理又は患者の評価に関する重要な逸脱について全て記述すること。

本文中で、施設ごとに治験実施計画書からの逸脱について適切に要約し、下記のような分類にまとめること。

- ▶ 組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた患者
- ▶ 治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった患者
- ▶ 治療方法や用量が不適切であった患者

▶ 禁止されている併用療法を受けた患者

付録16.2.2に、これらの治験実施計画書から逸脱した個々の患者の一覧表を添付し、多施設共同治験においては施設ごとに内訳を示すこと。

11. 有効性の評価

11.1 解析したデータセット

有効性の各解析に採用した患者を正確に定義すること。例えば、治験薬を投与された全ての患者、有効性に関する何らかの観察が行われたか又は一定の最小限の数の観察が行われた全ての患者、治験を完了した患者のみ、特定の時間範囲内に観察が行われた全ての患者、規定された程度に服薬遵守した患者のみなど。治験実施計画書に定義がない場合は、解析したデータの採用・除外基準が、いつ(開鍵との関連において)、どのようにして設けられたのかを明らかにすること。申請者の提案した主たる解析が、たとえデータのそろった患者に限定した部分集団に基づいたものであったとしても、有効性の検証を意図した治験においては、原則として無作為化した(又は組み入れた)全患者の中で何らかの治療中のデータのある全ての患者を対象とした解析を行い、それを追加すること。

有効性の解析から除外した全ての患者、来院時点及び観察データを付録16.2.3の中で一覧表にすること(例として、本ガイドライン別添IVを参照)。また、全ての治療群の全期間にわたって、除外理由も分析すること(例として、本ガイドライン別添VIIを参照)。

11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

患者の特に重要な人口統計学的及び基準値の特性について、群別のデータを提示すること。同様に、治験期間中に発生した反応に影響を与えた可能性のある他の因子についてもこの節で提示すること。さらに、全ての関連する特性についての治療群間の比較可能性を表又は図を用いて14.1節に記述すること。「データのある全ての患者」の解析に用いた患者標本についてのデータを最初に示すこと。次に、例えば治験実施計画書に基づいた解析、その他の主たる解析に用いられた、例えば遵守状況、合併症・併用療法又は人口統計学的・基準値の特性により限定される他の患者群についてのデータを示すこと。このような患者群を用いるときは、補足的に除外された患者群のデータも示すこと。多施設共同治験においては、適切であれば、比較可能性を施設ごとに検討し、施設間で比較すること。

患者標本全体と他の全ての解析対象群との関係を表すダイアグラムを示すこと。

疾患の特性及び治験実施計画書にもよるが、特に重要な変数には、通常、下記の項目が含まれる。

- ▶ 人口統計学的変数
 - ▶ 年齢
 - ▶ 性

- ▶ 人種
- ▶ 疾患因子
 - ▶ 疾患ごとの組み入れ基準(一定でない場合), 罹病期間, 疾患の病期と重症度, 並びに通常用いられるか又は予後因子として知られている他の臨床上の分類及び部分集団
 - ▶ 治験中に測定されるか又は予後や治療に対する反応の重要な指標とされている, 特に重要な測定項目の基準値
 - ▶ 治験開始時の腎疾患, 糖尿病, 心不全などの合併症
 - ▶ 関連する過去の疾患
 - ▶ 当該治験で治療する疾患に関連する前治療
 - ▶ 経口避妊薬, ホルモン補充療法を含む治験期間中に継続された併用療法(用量が変更されたものも含む); 治験期間へ入る際に中断された(又は治験開始時に変更された)治療
- ▶ 治療に対する反応に影響する可能性のある他の因子(例えば, 体重, レニン系の状態, 抗体水準, 代謝系の状態)
- ▶ 他の関連すると考えられる因子(例えば, 喫煙, アルコール摂取, 特殊な食事)並びに女性に対しては, 治験に関係する場合には月経状態及び閉経時期

これらの基準変数に関する各群のデータを表及び図を用いて提示すること。さらに, 臨床検査値を含む個別の患者の人口統計学的データ及び基準値, 並びに無作為化された全ての患者に対する全ての併用療法(多施設共同治験では治療ごと及び施設ごとの内訳)を患者ごとの一覧表にして付録16.2.4に添付すること。

11.3 治療の遵守状況の測定

各患者の治験中の治療方法の遵守状況及び体液中の薬物濃度の測定結果を要約し, 治療群及び時間間隔ごとに分析し, さらに付録16.2.5として一覧表を添付すること。

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

主要な有効性の測定値全て(主たるエンドポイント及び副次的エンドポイント; 調査された全ての薬力学的エンドポイント)について治療群間で比較すること。同様に, 各患者におけるリスク・ベネフィットの評価が行われていれば, それらについても比較すること。一般に, 有効性の検証を目的とした試験では, 治験実施計画書で計画した解析の結果及び治験中のデータのある患者を全て含めた解析の結果を示すこと。その解析では, 治療間の差の大きさ(点推定)及びそれに伴う信頼区間を示すこと。また, 仮説検定を実施したならば, その結果も示すこと。

連続変数(例えば, 平均血圧, 抑うつ尺度評点)に基づく解析も, 反応による分類(例えば, 感染症の治癒)に基づく解析も, ともに妥当であり得る。両方ともに計画されており, 実施されたならば, 両方とも提示すること。もし, (統計解析計画にはない)新しい分類を作った場合には, それらの根拠について説明すること。たとえ一つの変数

(例えば、血圧試験における×週目の臥位血圧)に主たる関心があるとしても、他の適切な測定値(例えば、立位血圧や他の特定の時点での血圧)についても少なくとも簡潔に評価すること。さらに、可能な限り反応の時間的経過を記述すること。多施設共同治験においては、適切であれば、特に症例数の多い施設に関して、重要な変数についての施設ごとのデータの表示と解析を含めることにより、個々の施設の結果を正確に描写すること。

有効性又は安全性の転帰について、主要な測定又は評価が複数のグループでなされた場合には(例えば、ある患者が急性心筋梗塞であったかどうかについて、治験責任医師と専門家委員会の双方から意見が出されるような場合)、それらの評価間の全体的な差を示し、個々のどの患者が異なった評価を受けたかを明らかにすること。全ての解析においてどの評価を用いたかを明らかにすること。

多くの場合、有効性と安全性のエンドポイントを区別する(例えば、致死性の疾患の治験における死亡など)ことは難しい。以下に示した原則の多くを主要な安全性の評価項目においても適用すること。

11.4.2 統計・解析上の論点

臨床及び統計の審査官用に、報告書の本文中に用いた統計解析方法を記述し、統計手法の詳細な文書(別添Ⅷを参照)を付録16.1.9として添えること。用いた解析方法、人口統計学的測定値若しくは基準値、又は併用療法についてなされた調整、脱落や欠測値の取扱い、多重比較に対する調整、多施設共同治験に対する特別な解析及び中間解析に対する調整を含む、解析の重要な側面について考察すること。盲検解除後になされた解析上の全ての変更点を明確にすること。

一般的な考察に加えて、下記の個々の論点を(該当するものについて)述べること。

11.4.2.1 共変量による調整

人口統計学的測定値若しくは基準値、併用療法、又はその他の共変量若しくは予後因子の選択及びそれらによる調整を報告書中に説明し、調整の方法、解析結果及びそれらを裏付ける情報(例えば、共分散分析又はCox回帰の出力結果)を統計手法に関する詳細な文書中に含めること。これらの解析に用いられた共変量又は方法が治験実施計画書で計画されたものと違っていた場合には、それらの違いについて説明し、可能であり適切な場合には、計画された解析の結果も提示すること。個々の総括報告書の問題ではなく、複数の治験成績を総合するときの問題であるが、共変量及び予後因子を考慮にいれた治験間をまたがる解析は、臨床的有効性データの総括において情報をもたらす解析となり得る。

11.4.2.2 脱落又は欠測値の取扱い

脱落率に影響を及ぼす可能性のある種々の因子がある。これらには、治験期間の長さ、疾患の性質、治験薬の有効性及び毒性並びに治療と関連しない他の因子が含まれる。治験から脱落した患者を無視し、治験を完了した患者のみから結果を導くことは誤った評価を与える可能性がある。しかしながら大量の脱落は、たとえそれらを解析に含めたとしても偏りが生じる可能性があり、一方の治療群に多くの早期脱落があった場合、又は脱落の理由が治療若しくは結果に関連している場合は、特にその可能性が高い。早期脱落の影響の程度だけでなく、時には偏りがどちらの方向に作用

するかということさえ判断が困難なことがあるが、可能性がある影響はできる限り十分に検索すること。観察された症例を各種の時点について検討すること、あるいは脱落が高頻度であった場合には、多数の患者がまだ観察されており、なおかつ薬剤の作用が十分に発現しているような時点の解析に注目することが役立つこともある。このような不完備なデータを評価するためのモデル化の方法を吟味することも役立つことであろう。

治験の結果は、治験を完了した患者という部分集団についてのみでなく、無作為化された全ての患者集団、又は少なくとも治験中の測定値のある全ての患者についても評価すること。脱落の影響を分析する際には、脱落理由、脱落時期、及び各種の時点における各治療群の脱落例の割合などの種々の因子を考慮し、治療群間の比較をする必要がある。

欠測値の取扱いの手順、例えば推定値又は計算によって求めた値の利用を記述すること。そのような推定又は計算がどのようになされたか、そしてどのような仮定をおいたかを詳細に説明すること。

11.4.2.3 中間解析及びデータモニタリング

治験において蓄積途中のデータを解析することにより、それが公式なものか非公式なものかに関わらず、偏りの発生や第一種の過誤の増加が起こり得る。したがって、たとえ治療群が明らかにされていなくとも、公式なものであるか否か、事前に計画されていたか否かを問わず、治験参加者、治験依頼者側の担当者又はデータモニタリンググループにより実施された全ての中間解析を詳細に記述すること。そのような中間解析に対応させるための統計学的調整の必要性を記すこと。そのような中間解析に用いられた実施上の指示又は手順について記述すること。データモニタリンググループの会合の議事録、及びそのような会合で審議されたデータの報告、特に治験実施計画書の変更又は治験を早期終了へ導いた会合の議事録は有益であり、付録 16.1.9に添付すること。盲検の解除をしないデータモニタリングであり、第一種の過誤を増加させないと考えられていても、それについて記述すること。

11.4.2.4 多施設共同治験

多施設共同治験とは、多くの施設(例えば、診療所、開業医、病院)において、共通の治験実施計画書を基に実施される単一の試験であり、集められたデータは全体として解析されるものである(これは、別々の試験から得られたデータ又は結果を事後的に統合することとは異なる)。しかしながら、例えば施設ごとに意味のある解析を行うに足る十分な症例数があるなど、適切な場合には、量的又は質的な治療—施設間相互作用の可能性を検討すること。施設間で極端な又は正反対の結果がみられたならば全て記載し、治験の実施、患者特性又は医療設備などが異なる可能性を考慮した上で論じること。治療の比較には、反応に関する施設間差を考慮した解析を含めること。全体としての解析が主たるものであるとしても、人口統計学的データ、基準値及びその後の測定データは、有効性のデータと同様に施設ごとに提示すること。

11.4.2.5 多重比較・多重性

実施される有意性検定の回数(比較回数)の増加に伴い、言い過ぎの誤りの確率が増す。主たるエンドポイント(結果の指標)が複数あった場合、特定のエンドポイントに対して複数の解析を行った場合、多くの治療群があった場合、又は患者集団のうち

のいくつかの部分集団について検討した場合には、多重性の問題を認識していることを統計解析に反映すべきであり、第一種の過誤の水準に対して用いた統計学的調整を説明するか、又はそれらを不必要と考えた理由を述べること。

11.4.2.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用

服薬遵守の不良、来院しないこと、不適格であること又は他の理由により、利用可能なデータを持った患者を解析から除外することの影響について特別の注意を払うこと。先に述べたごとく、たとえ申請者が主たる解析として提案したものでないにしても、有効性の検証を意図した試験においては常に、利用可能な全データを用いた解析を実施すること。一般に、解析に対する患者集団の選択方法によらず試験の主要な結論が変わらないことを示すことは有益である。解析に用いる患者集団の違いによる結果の大きな差について、明確に考察すること。

11.4.2.7 同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験

実対照薬を用いた試験が、被験薬と実対照薬の間の同等性(あらかじめ設定された大きさ以上には差がないこと)を示すことを意図している場合は、主要なエンドポイントについて二つの薬剤を比較するために信頼区間を示し、これ以上劣っては許容できないと予め設定した大きさと、その区間との関係を解析して示すこと。(実対照薬を用いた同等性デザインを使用するときを考慮すべき重要な点として9.2節を参照すること。)

11.4.2.8 部分集団の検討

もし試験の症例数が十分に多いならば、重要な人口統計学的測定値又は基準値で定義される部分集団について、異常に大きな又は小さな反応があるかどうか及び得られた結果について検討すること。例えば年齢、性若しくは人種別、重症度別若しくは予後因子による分類別、又は同一薬効群の薬剤による前治療歴別に効果を比較すること。これらの解析が、試験の規模が小さすぎるという理由で実施されなかったならば、その旨を記すこと。これらの解析は、部分集団についての検討を行わなければ効能が裏付けられないような試験の「救済」を意図するものではなく、他の試験で検討する価値のある仮説を示唆する、又は表示情報の充実、患者の選択、用量の選択などに役立つ可能性のあるものである。特定の部分集団における特定の効果についての仮説があらかじめある場合、その仮説とその評価は計画された統計解析に含まれるべきである。

11.4.3 個別反応データの作表

群の特性を示す表及び図に加えて、個別反応データ及び他の重要な治験に関する情報を表で示すこと。報告書の中に何を含めるべきかは、試験によって、また薬効群によって異なる。申請者は、可能であれば審査当局に相談してから、何を総括報告書の付録に含めるかを決めなければならない。何が報告書の付録に含まれているか、そして審査当局から要求された場合、何が要求に応じて利用可能であることを報告書の中で示すこと。

主要な有効性の測定又は評価(例えば、血液や尿の培養、肺機能検査、不整脈の頻度、全般的評価)が間隔をおいて繰り返される比較対照試験においては、報告書に添付されるデータ一覧表中に、個々の患者ごとに、患者の識別コード、基準値を含む

主要な項目の全ての測定値又は観察値を含めること。これには、それらがいつ測定されたか(例えば、適切なら、治療開始後の日数及びその日の時刻)、その時の薬剤・用量(役立つならmg/kgで表す)、遵守状況の評価、及び測定若しくは評価時又はその近辺での併用療法も含めること。繰返し評価とは別に、反応例か非反応例かについての何らかの全般的評価(細菌学的に治癒か無効かなど)が含まれているなら、それも表に含めること。主要測定値に加えて、表には、患者が有効性評価に採用されているかどうか(もし複数あるなら、どの評価に含まれるか)及び患者の服薬遵守に関する情報(収集した場合)を提示し、報告書に含まれている症例記録があるならば、その所在を明示すること。年齢、性、体重、治療された疾患(対象疾患が複数の試験の場合)、及び疾患の病期又は重症度などの主要な基準値情報も有用である。主要な測定項目の基準値は、通常、それぞれの有効性測定の初期値として含まれる。

より広範囲の症例一覧表よりはむしろ、ここで述べる一覧表を総括報告書の付録16.2.6に含めること。なぜならば、この一覧表は統合された要約を裏付ける有効性のデータを示すからである。そのような詳細な表は審査の目的のためにはかさばる傾向があるが、よりの絞りを絞った表示の工夫が期待される。例えば、報告された測定値が多数あるなら、それぞれの患者の最も重要な測定値(例えば、ある来院時点の血圧値が他の値より重要なことがあるかもしれない)の一覧表として、1行か数行で要約した各々の患者の反応を示すことにより、治験における個々の患者の結果が概観できる。

11.4.4 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係

各患者により用量が異なる場合は、患者ごとの実際に投与された用量を示し、個々の患者の用量を一覧表にすること。用量—反応試験としてデザインされていない試験では、得られる用量—反応情報に限度があるかもしれないが、入手可能なデータからどのような情報が得られるかについて検討すること。用量—反応関係を検討する際、体重あたりの用量(mg/kg)又は体表面積あたりの用量(mg/m²)を計算することが役立つこともある。

薬物濃度情報が利用できるならば、それらを一覧表にし(付録16.2.5)、可能であれば薬物動態学的観点から分析し、反応と関連づけること。用量—反応又は濃度—反応を探索する試験のデザイン及び分析の手引きとして、ICHガイドライン「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」も参照することができる。

11.4.5 薬物—薬物及び薬物—疾患の相互作用

反応と併用療法、並びに反応と既往歴及び(又は)合併症との間に関連が認められた場合には、全て記述すること。

11.4.6 患者ごとの表示

個々の患者データを一覧表の中で表示することが通常可能であるが、時には図形式の表示などで個々の患者プロフィールを示すことが役立つ。例えば、特定のパラメータの時間的推移、その期間内の投薬量及び特定の事象(例えば、有害事象又は併用療法の変更)の時期を示してもよい。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。しか

しながら、個々の反応の全般的評価が解析の主要な部分であるならば、役立つであろう。

11.4.7 有効性の結論

有効性に関する重要な結論を簡潔に記述すること。その際、主たるエンドポイント、副次的なエンドポイント、あらかじめ特定した統計手法及びそれ以外の統計手法、並びに探索的解析の結果を考察すること。

12. 安全性の評価

安全性に関するデータの分析は三段階に分けて考えることができる。まず、治験からどの程度まで安全性を評価し得るのかを確認するために、投与量・期間・患者数を検討すること。次に、比較的良好に見られる有害事象、臨床検査値の変化などを明確にし、妥当な方法で分類し、治療群間で比較を行い、さらに時間依存性、人口統計学的特性との関係、用量又は薬物濃度との関係など、副作用又は有害事象の頻度に影響する可能性のある因子について適切に分析すること。最後に、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象を明確にすること。これは、通常、薬剤との関連が明確であるかどうかにかかわらず、有害事象のために試験完了前に脱落又は死亡した患者を十分に調べることにより検討される。

「治験中に得られる安全性情報の取扱いについて」に関するICHガイドラインでは、重篤な有害事象が次のように定義されている。重篤な有害事象又は副作用とは、医薬品が投与された(投与量にかかわらず)際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、死に至るもの、生命を脅かすもの、治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常を来すものである。

このガイドラインの意図するところでは、「その他の重要な有害事象」には、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、及び薬剤治療の中止や減量又は重要な併用療法の追加などの治療方法の変更に至った全ての医学上の事象が含まれる。

後述の節では、三種類の分析及び表示が求められる。つまり、

1. 報告書の本文中にしばしば表や図を用いて示すことができる要約したデータ
2. 個々の患者データの一覧表
3. 特に関心のある事象についての文章による記述である。

全ての一覧表及び分析において、被験薬と対照治療のいずれかに関連している事象を表示すること。

12.1 治験薬が投与された症例数、期間及び用量

治験薬(実対照薬及びプラセボを含む)が投与された症例数、期間及び用量を調査すること。

期間: 各種の用量における投与期間を中央値又は平均値で表すことができるが、1日以内、2日以上1週間以内、1週間以上1ヶ月以内、1ヶ月以上6ヶ月以内など特定の期間について投与された患者数を記述することも役立つ。また、様々な期間投薬された人数の内訳を年齢、性及び人種の部分集団、並びに疾患(もし複数あるなら)、疾患の重症度、合併症のような適切な部分集団別に示すこと。

用量: 用いられた用量の平均値又は中央値及び特定の1日用量水準で投与された患者数を示すこと。1日用量水準として各患者の最高用量、各患者の最も長く投与された用量又は平均1日用量を用いることも可能である。最もよく用いられた用量、最高用量、最大推奨用量などがある一定の期間(例えば、少なくとも1ヶ月)投与された人数といった、用量一期間に関する複合情報を示すことが役立つことが多い。時には累積用量が適切であることもある。投与量は、実際の1日用量、又は妥当であればmg/kg又はmg/m²単位で示すことができる。様々な用量で投与された患者数について、年齢、性及び人種別の部分集団、並びに他の適切な部分集団ごとに内訳を示すこと。

薬物濃度: 薬物濃度のデータ(例えば、事象発現時の濃度、最高血漿中濃度、曲線下面積(AUC)など)が利用可能であれば、個々の患者において有害事象又は臨床検査値の変化との相互関係を検討するのに役立つこともある。

治療に組み入れられ、少なくとも1回は治療を受けた全ての患者が、安全性の分析に含まれることが前提となる。そうでない場合には、説明が必要である。

12.2 有害事象

12.2.1 有害事象の簡潔な要約

治験中に発現した全ての有害事象の経験を叙述形式で簡潔に述べ、後述のより詳細な一覧表及び分析によって補足すること。これらの一覧表及び分析において、被験薬と対照治療のいずれに関連している事象も表示すること。

12.2.2 有害事象の表示

試験治療の開始後に発現した全ての有害事象(審査当局との間で、あらかじめ特定の事象は疾患に関連するものとして取り扱うとの合意に達していないならば、基礎疾患に関連していそうな、又は合併症を表していそうな事象を含む)を要約表(14.3.1項)に表示すること。表には、重篤な有害事象又は他の重要な有害事象と考えられたバイタルサインの変化及び臨床検査値の変化を含めること。

ほとんどの場合、このような表に「治療により発現した兆候及び症状」(TESS; 治療前には見られなかった事象及び治療前からあったが治療中に悪化した事象)を記述することが役立つ。

その表には、個々の有害事象の名称、各治療群においてその事象が発現した患者数及び発現率を示すこと。例えば、癌化学療法のように治療が周期的に行われる場合には、各周期ごとに結果を分けて表示することが有用なこともある。有害事象は器官別にグループ化すること。もし重症度尺度(例えば、軽度、中等度、高度)が定義されているなら、各事象をその尺度で分類してもよい。またこの表では、有害事象を薬

剤の使用と少なくとも関連があるかもしれないと考えられる事象と、関連なしと考えられる事象に分類してもよいし、他の適当な因果関係分類(例えば、関連なし、関連があるかもしれない、おそらく関連あり、明らかに関連あり)を用いてもよい。このような因果関係の評価を用いた場合でも、関連性の有無の評価に関係なく、併発症と考えられる事象も含む全ての有害事象を表に含めること。当該治験又は安全性に関するデータベース全体をさらに分析することは、有害事象が薬剤に起因するか否かを明らかにすることの助けになることもある。これらの表のデータの分析及び評価を可能とするために、個々のどの患者にどの有害事象が発現したかがわかるように示すことが重要である。このような表形式の提示の例を以下に示す。

有害事象：発現数、発現率、及び発現した患者の識別コード

有害事象：発現数、発現率、及び発現した患者の識別コード

治療群 X n=50

	軽度 関連あり NR*		中等度 関連あり NR		高度 関連あり NR		合計 関連あり NR		合計 関連あり +NR
器官 A 事象 1	6(12%) N11** N12 N13 N14 N15 N16	2(4%) N21 N22	3(6%) N31 N32 N33	1(2%) N41	3(6%) N51 N52 N53	1(2%) N61	12(24%)	4(8%)	
事象 2									

*NR=関連なし。関連ありは例えば、明らかに関連あり、おそらく関連あり、関連があるかもしれない、というように拡張してもよい

**患者識別コード

14.3.1項に示されるこれらの完全な表に加えて、比較的頻度の高い(例えば、治療群の少なくとも1%に見られる)有害事象について、患者の識別番号を用いずに、被験薬群と対照群を比較した要約表を報告書の本文中に追加すること。

有害事象の提示にあたっては、治験責任医師が用いたとおりの用語で提示することも、関連する事象(つまり、おそらく同一の現象を表す事象)をグループ化しようとすることも、ともに重要である。グループ化することによって真の発現率があいまいでなくなる。このための一つの方法は、標準的な副作用・有害事象用語辞書を用いることである。

12.2.3 有害事象の分析

報告書の12.2.2項(14.3.1項)の有害事象の発現率の基本的な表示に基づき、被験薬群と対照群における事象発現率を比較すること。この分析では、治療群間の左右比

較ができるように、事象の重症度分類及び因果関係分類をひとまとめにするのがよい。さらに、通常は総括的な安全性の分析において実施するのがよいが、治験の規模及びデザインによって可能ならば、治験薬に関連すると思われる比較的よく見られる有害事象について、投与量及びmg/kg 若しくはmg/m²用量、投与方法、治療期間、総投与量、年齢・性別・人種のような人口統計学的特性、腎機能などその他の治療前の特性、有効性の結果並びに薬物濃度との関係を調べることが役立つ。また、有害事象の発現時期及び持続期間を調べることも役立つこともある。治験の結果又は治験薬の薬理的特性によって、さらに様々な追加分析を実施すべきことが示唆される場合もある。

あらゆる有害事象について、厳密な統計的評価を行うことを意図しているのではない。単にデータを表示し詳しく見るだけで、人口統計学的特性やその他の基準値の特性に意味のある関連性がないことが明白になることもある。治験が小規模で、事象が比較的少なければ、被験薬と対照との比較に限った分析でも十分であろう。

ある状況下では、単なる有害事象の発現率の報告よりも、生命表又は類似の分析の方がより多くの情報をもたらす。例えば、癌化学療法のように治療が周期的に行われる場合には、各周期ごとに結果を分けて表示することが有用であることもある。

12.2.4 患者ごとの有害事象の一覧表

各患者ごとの全ての有害事象を、同一事象であっても発現ごとに、用語集に基づく用語と治験責任医師が用いたままの用語との双方を使って一覧表にし、付録16.2.7に添付すること。この一覧表は、治験責任医師及び治療群ごとに示し、以下のものを含めること：

- ▶ 患者識別コード
- ▶ 年齢、人種、性別、体重（適切であれば、身長）
- ▶ 症例記録の所在（添付している場合）
- ▶ 有害事象（用語集に基づく用語、報告書に用いられている用語）
- ▶ 有害事象の持続期間
- ▶ 重症度（例えば、軽度、中等度、高度）
- ▶ 重篤度（重篤/重篤でない）
- ▶ 置（なし、用量減量、治療中止、特殊な治療の開始など）
- ▶ 転帰（例えば、CIOMS様式）
- ▶ 因果関係の評価（例えば、関連性あり/関連性なし）。それがどのように決定されたかを表中又は他のどこかに記述すること。
- ▶ 発現日、又は事象が発見された来院日
- ▶ 治験薬の最終投与との関係における有害事象発現のタイミング（適切であれば）
- ▶ 事象発現時に行われていた試験治療又は直前の試験治療
- ▶ 事象発現時の治験薬の絶対量、mg/kg又はmg/m²用量
- ▶ 薬物濃度（わかっている場合）
- ▶ 治験薬による治療の期間
- ▶ 治験中の併用療法
- ▶ 全ての略号や記号は、その一覧表の冒頭に、又はできれば各ページに説明すること。

12.3 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡, 他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象については特別な注意が必要である。

12.3.1 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

以下の事象について, 上述の12.2.4項で要求された情報と同じものを含む一覧表を作成すること。

12.3.1.1 死亡

治療後の追跡期間も含め治験中に発生した死亡, 及び治験中に始まった変化の結果として生じた死亡の全てについて, 14.3.2項で患者ごとに一覧表示すること。

12.3.1.2 その他の重篤な有害事象

全ての重篤な有害事象(死亡ではないが, 時間的に死亡に関連する又は死亡に先行する重篤な有害事象を含む)を14.3.2項で一覧表示すること。この一覧表には, 重篤な有害事象と思われた臨床検査値異常, 異常なバイタルサイン及び異常な身体的観察項目を含めること。

12.3.1.3 他の重要な有害事象

重篤な有害事象として報告されているもの以外で, 著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常(重篤という定義を満たすもの以外)及びそれにより治験薬治療の中止, 減量, 又は重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかった全ての事象を14.3.2項で一覧表示すること。

12.3.2 死亡, その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

個々の死亡, 個々のその他の重篤な有害事象, 及び臨床上の重要性から特に注目すべきであると判断された他の重要な有害事象について, 簡潔な叙述が必要である。この叙述は, 事象の発現ごとに, 報告書の本文又は14.3.3項に記載すること。治験薬とは明らかに無関係である事象は, 省略するか又は簡潔に記述してもよい。一般的には, 叙述に以下のものを記載すること。

—事象の種類と強さ, 事象発現までの臨床経過, 治験薬の投与に関連する発現時期; 関連する臨床検査値, 投薬が中止されたかどうか及び中止の時期; 対策としてとられた処置, 死後所見, 因果関係についての治験責任医師の意見及び適切であれば因果関係についての治験依頼者の意見

さらに, 以下の情報も含めること。

- ▶ 患者識別コード
- ▶ 患者の年齢及び性別;適切であれば患者の全身の臨床的状态
- ▶ 治療がなされている疾患(全ての患者が同じ疾患であれば必要ない)及び罹病期間(現在のエピソードの期間)
- ▶ 関連する合併症・既往症及びその発症・罹病期間の詳細
- ▶ 関連する併用薬・前治療薬及びその用量の詳細
- ▶ 投与された治験薬名, 患者間で薬剤の用量が一定でなければその用量及び投与期間

12.3.3 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分析及び考察

死亡, その他の重篤な有害事象及び投与中止, 用量減量, 又は併用療法の開始を招いた他の重要な有害事象の重要性を治験薬の安全性の観点から評価すること。これらの事象のいずれについても, 当該治験薬に関しては以前には疑われていなかった重要な副作用であるか否かについて特に注意を払わなければならない。特に重要と思われる重篤な有害事象については, 生命表又は類似の分析を用い, 治験薬の投与時間との関係を示し, 経時的に危険性を評価することが役立つこともある。

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)

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。以下の表では, 各行が臨床検査の行われた来院日を表し, (治験責任医師が二人以上ならば) 治験責任医師ごと, さらに治療群ごとに患者をグループ化している。そして, 重要な人口統計学的データ, 薬剤用量データ及び臨床検査の結果を各列に示している。ひとつの表に全ての検査項目は表示できないので, 論理的にグループ化すること(血液学的検査, 肝機能検査, 電解質検査, 尿検査など)。異常値は, 例えば下線を引いたり, 括弧に入れるなどして, 明確に示すこと。

上述の様式を使って, 全ての臨床検査異常値を14.3.4項に患者ごとに一覧表示すること。特別な関心のある臨床検査値異常(臨床上重要であると思われる臨床検査異常値)については, 異常値前後の正常値及び関連する臨床検査値などの追加データを示すことが役立つ。場合によっては, 特定の異常値をその後の分析から除外することが望ましいこともある。例えば, ある種の検査項目(例えば, 尿酸又は電解質)の一回だけで再現性のない小さな異常, 又はある種の検査項目(例えば, トランスアミナーゼ, ALP, BUNなど)で時折見られる低値は, おそらく臨床的に重要でないと定義し除外することが可能である。しかしながら, このような決定については, 全て明確に説明すること。

臨床検査値一覧

12.4.2 各臨床検査項目の評価

臨床検査値に対する必要な評価の一部は, 結果の値そのものから行うことができる

が、一般的には次の分析を行うこと。それぞれの項目の分析で、(内容上)適切であり治験の規模からみて比較が可能であれば、被験薬群と対照群の比較を行うこと。さらに、臨床検査の正常範囲もそれぞれの項目の分析において提示すること。

12.4.2.1 治験期間を通しての臨床検査値

治験期間中の各時点(例えば、各来院時)における各値については、以下のものを記述すること: 群の平均値又は中央値、値の範囲及び異常値を示した患者数又は特定の範囲(例えば、正常値範囲の上限の2倍、上限の5倍など; その選択について説明すること)の異常値を示した患者数。図を用いてもよい。

12.4.2.2 個々の患者の変化

治療群ごとの個々の患者の変化の分析を示すこと。以下のような多様な方法を用いてもよい。

I. 「シフトテーブル」—これは、治療前及び以降の選択された間隔の観察時点において、低値、正常値又は高値を示した患者数を示すものである。

II. 選択された間隔の観察時点において、検査値に事前に決めた大きさの変化のあった患者数又は患者の割合を示す表。例えば、BUNについては10mg/dl以上の変化を示すことと決めることもできよう。通常は、治療前のBUN値(正常又は高値)によって患者をグループ化し、この検査項目について、その大きさ未満又はその大きさ以上の変化を示した患者数を一つ又は複数の来院時点について示すことができる。通常シフトテーブルに比べてこの表示の方が優れる点は、たとえ最終値が異常でなくてもある範囲の変化が示されることである。

III. 初期値を横軸に、その後の値を縦軸に配置することにより、各患者について初期値及び治療中の臨床検査値を比較した図。もし変化がなければ、各患者を表す点は45°の線上に位置する。全般的に値が高い方に変化する場合は、点が45°の線の上側に見られる。この表示は、一つの治療法について一つの時点を示すのみであるので、解釈のためには被験薬群と対照群の両方について、これらのプロットを時系列的に反復する必要がある。別の表示方法は、基準値と治療中の最も極端な値を示すことである。この種の表示により、容易に外れ値を見出すことができる(外れ値に患者識別コードをつけることは有益である)。

12.4.2.3 個々の臨床的に重要な異常

臨床的に重要な変化(申請者により定義された)について考察すること。重篤な有害事象とみなされた臨床検査値異常、及び場合によっては、他の重要な有害事象とみなされた患者に関する叙述を12.3.2項又は14.3.3項に示すこと。毒性の重症度分類(例えば、WHO、NCI)を用いた場合は高度と評価された変化について、重篤であるかどうかに関係なく論ずること。臨床的に重要な変化の分析は、臨床検査値による中止例の要約とともに、各検査値ごとに示すこと。これらの変化の重要性と治療との関連の可能性を、例えば用量との関係、薬物濃度との関係、継続治療で消失、投与中止で消失、再投与で再発、併用療法の性質のような特徴を分析することにより評価すること。

12.5 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン, 他の身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目を分析し, 臨床検査値と同様の方法で提示すること。治験薬が影響を及ぼしている証拠がある場合, 用量—反応若しくは薬物濃度—反応関係, 又は患者の特性(例えば, 疾患, 人口統計学的特性, 併用療法)との関係を明らかにし, この所見の臨床上的妥当性について記述すること。有効性の項目として評価されない変化及び有害事象とみなされる変化に特別の注意を払うこと。

12.6 安全性の結論

治験薬の全般的な安全性評価は, 用量変更や併用療法を必要とした事象, 重篤な有害事象, 投与中止に至らしめた事象及び死亡に特別の注意を払いながら概説すること。リスクの高い患者又は患者グループを明らかにし, 人数は少ないかもしれないが, 影響を受ける可能性の高い患者に特別の注意を払うこと。これらの患者には, 例えば小児, 妊婦, 高齢者, 薬物代謝又は排泄に著しい異常のある患者などが含まれる。予想される使用方法に対する被験薬の安全性評価の意味合いを記述すること。

13. 考察と全般的結論

有効性と安全性の結果及びリスク・ベネフィットとの関係を必要に応じて表, 図及びこれまでの章で述べてきたことを引用して簡潔に要約し, 考察すること。その要約は, 単に結果の記述を繰り返したり, 新しい結果を紹介するものであってはならない。

考察及び結論では, 全ての新しい又は予想外の所見を明確にし, その意義について説明すること。さらに, 関連する測定値間の不一致など, 可能性のある全ての問題について論じること。また, 他の既存のデータを考慮し, 結果の臨床的適切性及び重要性についても論じること。個々の患者又はリスクグループに対する個別の有益性又は特に必要とされる注意事項, 及び今後の治験実施のためのあらゆる意味合いを明らかにすること。あるいはそのような考察は, 申請資料全体を参照している安全性, 有効性の要約(integrated summaries)に示してもよい。

14. 本文中には含めないが, 引用する表, 図及びグラフ

重要な結果を視覚的に要約したり, 又は表からは容易に理解できない結果を明示するために, 図を用いること。

重要な人口統計学的特性, 有効性及び安全性のデータを報告書の本文中に要約した図表として提示すること。しかし, 大きさ又は数の点で膨大になるのであれば, 裏付け若しくは追加の図表, 又は一覧表とともに, 本文と相互参照しながら本章に提示すること。

以下の情報は、総括報告書の本章に含めることもできる。

- ▶ 14.1 人口統計学的データ
 - ▶ 要約した図表
- ▶ 14.2 有効性データ
 - ▶ 要約した図表
- ▶ 14.3 安全性データ
 - ▶ 要約した図表
 - ▶ 14.3.1 有害事象の表示
 - ▶ 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
 - ▶ 14.3.3 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述
 - ▶ 14.3.4 患者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表

15. 引用文献の一覧表

治験の評価に関連する文献一覧表を提出すること。付録(16.1.11及び16.1.12)に重要な公表文献の写しを添付すること。引用文献は、「生物医学雑誌に投稿する原稿についての統一した要求事項」についての1979年のバンクーバー規約で国際的に認められている基準, 又は「Chemical Abstracts」に使用されている方式に従って示すこと。

16. 付録

この章の冒頭には、総括報告書において利用可能な全ての付録の完全な一覧をつけること。

- ▶ 16.1 治験に関する情報
 - ▶ 16.1.1 治験実施計画書及びその改訂
 - ▶ 16.1.2 症例記録用紙の見本(内容の異なるページのみ)
 - ▶ 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)
 - ▶ 16.1.8 監査手順に関する資料, 監査証明書(可能であれば)
 - ▶ 16.1.9 統計手法に関する文書
 - ▶ 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
- ▶ 16.1.11 治験に基づく公表文献
 - ▶ 16.1.12 総括報告書で引用された重要な公表文献
 - ▶ 16.2 患者データ一覧表
 - ▶ 16.2.1 中止症例
 - ▶ 16.2.2 治験実施計画から逸脱した症例
 - ▶ 16.2.3 有効性の解析から除外された症例
 - ▶ 16.2.4 人口統計学的データ
 - ▶ 16.2.5 服薬遵守及び(又は)薬物濃度データ(可能であれば)
 - ▶ 16.2.6 個々の有効性反応データ
 - ▶ 16.2.7 患者ごとの有害事象一覧表
 - ▶ 16.3 症例記録
 - ▶ 16.3.1 死亡, その他の重篤な有害事象発現例及び有害事象による投与中止例の症例記録
 - ▶ 16.3.2 提出された他の症例記録
-

別添

概要別添 I

別添 I

概要

治験依頼者名：	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名：	分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
治験の標題：		
治験責任医師名：		
治験実施施設：		
公表文献（引用文献）：		
治験期間（年数）： （最初の患者の組入れ日） （最後の患者の完了日）	開発のフェーズ：	
目的：		
治験方法：		
患者数（計画時及び解析時）：		
診断及び主要な組入れ基準：		
被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：		
治療期間：		
対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：		
治験依頼者名：	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名：	分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
評価基準： 有効性： 安全性：		
統計手法：		
要約-結論 有効性の結果： 安全性の結果： 結論： 報告書の日付：		

別添 II

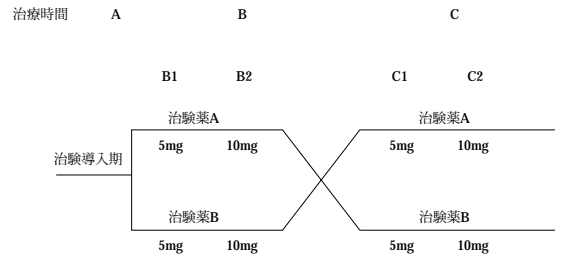
治験総括（調整）医師又は治験依頼者の医学責任者の署名
治験の標題： _____
著者名： _____
私は本報告書を読み、私の知る限りにおいて、本報告書が正確に治験の実施と結果を記述していることを確認致しました。
治験総括（調整）医師又は 治験依頼者の医学責任者の氏名： _____
署名： _____
所属： _____

日付： _____

ICH E3j 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン

別添Ⅲa

治験のデザイン及び評価のスケジュール



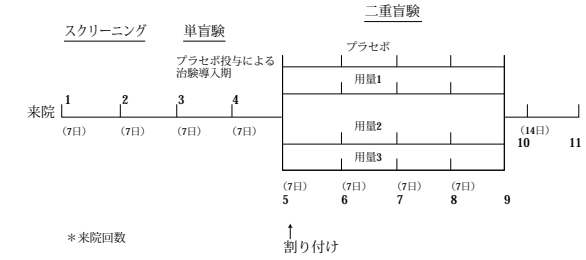
週	-2 (-3)	0	3	6	9	12
来院	1	2	3	4	5	6
負荷試験24時間		×*1	×*2	×	×	×
既往歴	×					
身体的検査	×					×
心電図	×					×
臨床検査	×					×
有害事象		×	×	×	×	×

* 1 = 1 回目の来院より14~20日間後
 * 2 = 初回の負荷試験より1~7日間後

ICH E3j 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン

別添Ⅲb

治験のデザイン及び評価のスケジュール

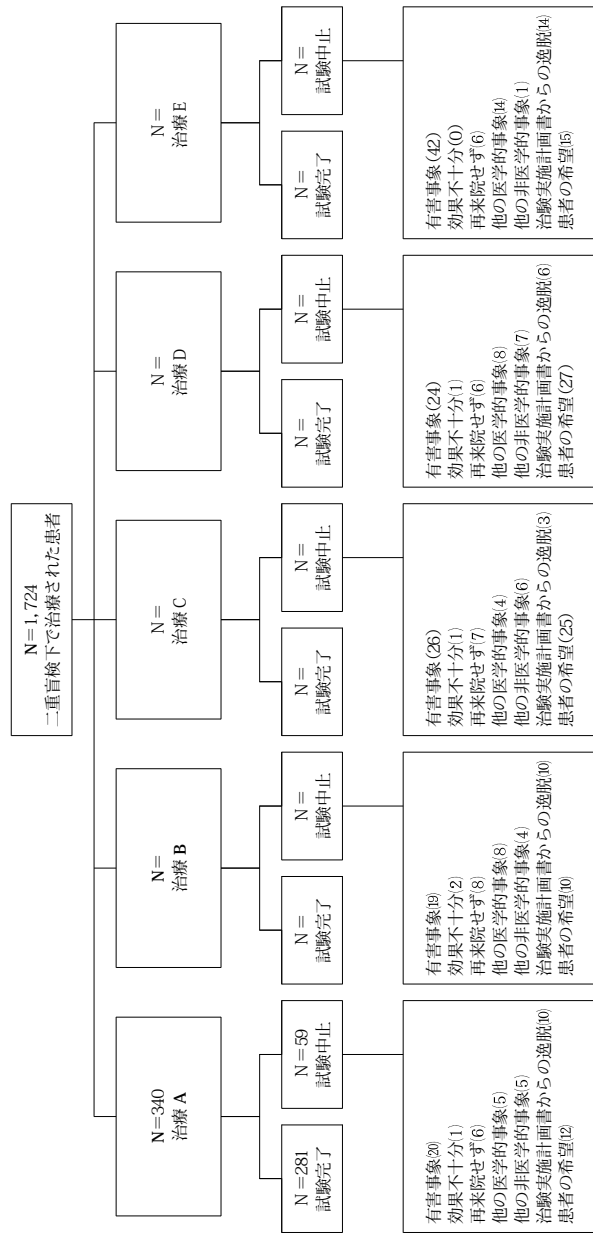


評価	スクリーニング	導入期間	始時	治療期	追跡期						
週	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8
同意											×
既往歴	×										
身体的検査	×										×
有効性:											
主要な項目	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
副次的な項目	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×
安全性:											
有害事象	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
臨床検査	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×
体重	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×

ICH E3j 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン

別添IVa

患者の内訳

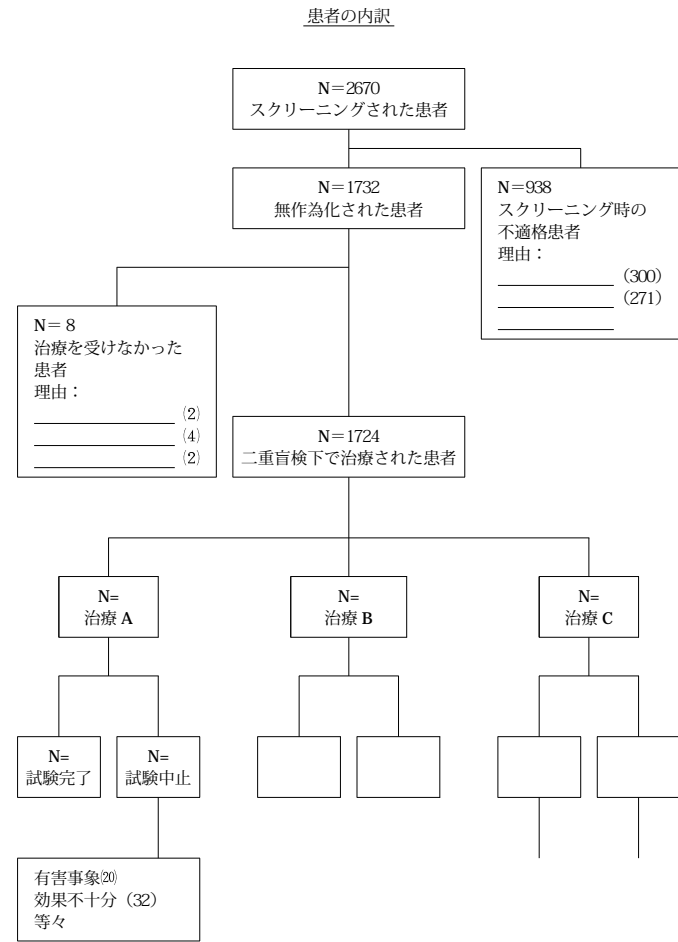


N = 1,361
試験を完了した患者

37 / 47

ICH E3j 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン

別添IVb



38 / 47

別添

11.4.2 項 統計・解析上の論点及び付録 16.1.9 の手引き

A. 統計学的考察

それぞれの主要な有効性の変数について実施した統計解析の詳細を付録に示すこと。詳細な報告書には少なくとも以下の情報を含めること。

- a) 解析の基礎にある統計的モデル。必要なら引用文献を用いて正確かつ完全に示すこと。
- b) 検定した臨床上の主張の正確な統計学用語による記述(例えば, 帰無及び対立仮説の観点からの記述)
- c) 効果の推定, 信頼区間の設定などに適用した統計手法。適切な箇所に引用文献を含めること。
- d) 統計手法の適用の前提となる諸仮定。特に推論の妥当性を確認する必要があるときには, 統計的に妥当な範囲で, そのデータが重要な仮定を満足していることを示すこと。申請者が広範な統計解析を実施した場合は, データを入手する以前にどの程度の解析を計画していたかを考慮することが必須である。もし計画していなかったならば, 結論の根拠として用いた特定の解析手法の選択にあたって, どのようにして偏りを避けたのかを考察することが必須である。これは部分集団の解析を行う場合にきわめて重要である。なぜなら, もし実施した解析が前もって計画されていなかったならば, 通常, その結果は確定的な結論の十分な根拠とはならないからである。
 - (i) データ変換が行われた場合には, 変換データに基づく治療効果の推定量の解釈とともに, データ変換を選択した理論的根拠を示すこと。
 - (ii) 統計解析手順の選択の適切性及び統計的結論の妥当性に関する考察は, 審査当局の審査官が再解析が必要かどうかを決定する際の指針となる。
- e) 審査当局の審査官が解析結果を迅速かつ容易に確認できるような書式に従った, 検定統計量, 帰無仮説の下での検定統計量の標本分布, 検定統計量の値, 有意水準(すなわち p 値)及び中程度の要約データ。p 値は片側検定又は両側検定のどちらかであることを明記すること。片側検定を用いた場合は, その理論的根拠を示すこと。

例えば, 2 標本 t 検定に関する資料は, t 統計量の値, その自由度, p 値, 2 標本の大きさ, 各々の標本における平均値と分散及び合成された分散の推定値を含むこと。分散分析法により解析された多施設共同治験に関する資料には, 要因として施設, 治療法, それらの交互作用, 誤差項及び合計欄を備えた分散分析表を最低限含めること。クロスオーバー試験については, 投与

順序, 投与順序内の患者, 各期の開始時の基準値, ウォッシュアウト期間とその長さ, 各期における脱落, 治療法, 時期, 治療法と時期の交互作用及び(要因の)合計に関する情報を含めること。個々の変動要因について, 表には自由度, 平方和, 平均平方, 適切な F 検定, p 値及び平均平方の期待値を含めること。

中程度の要約データは, それぞれの観察時期について, 施設 治療の個々の組合わせ(又は投与順序のような他のデザイン上の特性)ごとに, 人口統計学的データ及び反応データを平均又は他の方法で要約して示すこと。

B. 審査当局の審査官より要求されるデータ提出のための書式及び仕様

それぞれの比較対照治験の報告書においては, 統計解析のために治験依頼者が使用した患者データのリスト(表)並びに結論及び主要な知見を裏付ける表が必要である。審査当局の統計審査のためにはこれらのデータリストが必要であり, 治験依頼者に対してこれらの患者データの一覧表をコンピュータで読取り可能な方式で提出することが依頼されることもある。

(参考 1)**治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン****Q&A****本ガイドラインの役割****Q1：治験における本ガイドラインの役割についてお示し願いたい。**

A1：本ガイドラインは、治験の総括報告書の書き方のガイドラインであるが、結果の記載のみではなく、他に、治験の目的、計画、実施、解析、評価及び十分な個々の患者データなどの広範な内容が含まれる。

例えば、本ガイドラインの「治験の計画」の章には、治験デザインについての論点や、計画作成に当たり説明が必要となる事項が述べられており、本ガイドラインに則った総括報告書を作成するためには、治験計画作成時から、そのための注意が払われなければならない。また、本ガイドラインではデータの品質管理及び品質保証の方法の記載が求められており、そのためには、治験の実施にあたって品質管理および品質保証の実施が求められる。

治験の総括報告書の位置付け**Q2：治験の総括報告書の国際間での相互利用について伺いたい。**

A2：本ガイドラインは、日、米、欧3極で相互に受入れ可能な治験の総括報告書の構成及び内容について定めたものである。これは文書としての要件を定めたもので、これに従って報告書を作成すれば、そのままその治験データが相互に受入れ可能であることを意味する訳ではない。外国で実施された臨床試験データの取扱いについては、ICH の場において検討がなされているところである。

また、外国語で作成された報告書を用いて、我が国で承認申請を行う場合は、従来の外国語で書かれた資料の取扱いと同様に、日本語訳を提出する必要がある。

Q3：承認申請における治験の総括報告書の位置付けをご説明願いたい。

A3：我が国においては、本ガイドラインで定める総括報告書を添付資料として提出することは、申請のための必要条件とはなっていない。また、申請資料のうち主要な部分は、専門の学会での公表又は学会誌等への掲載を求めているところである。しかし、総括報告書には治験に関するほとんどの情報が含まれるので、公表論文等に添えてこれを提出することによって、厚生省からの臨床試験の成績に関する質問や調査会指示事項等が減少することが期待できる。

なお、添付資料としない場合でも、すべての臨床試験について総括報告書を作成

しなければならないのは、GCP に規定されているとおりである。

本ガイドラインが適用される治験の範囲

Q4：本ガイドラインは、どのような相の治験に適用されるのか。

A4：本ガイドラインは主として臨床第2相及び第3相試験を想定して記載されている。序文に「本ガイドラインは、有効性及び安全性の評価を目的とした治験を主な対象としているが、ここに述べる基本的原則及び構成は、例えば臨床薬理試験のような他の種類の治験にも適用が可能である」とあるように、これ以外の治験についても、総括報告書の作成に当たっては、本ガイドラインを参考とすることが推奨される。

治験の総括報告書の著者

Q5：治験の総括報告書の著者は誰になるのか。

A5：総括報告書の著者、報告書に署名すべき者等は、GCP の規定による。

治験実施組織および構成メンバー

Q6：治験を実施する組織及びその構成メンバーの役割は何か。

A6：治験を実施する国により、あるいは治験の目的や性格付けによって、多様な組織及び役割分担で治験を実施することが可能と考えられ、また、できる限り適切な治験組織及び役割分担を工夫して実施すべきである。それゆえ、治験総括報告書では誰が治験組織に参加し、どのような役割や機能を分担したのかを具体的に記すこととされている。

例えば、安全性委員会やデータモニタリング委員会を設置したのであれば、それらの委員会を構成する委員及び委員会の役割、機能を報告書に記載していただきたい。

Q7：データモニタリング委員会とは何か。

A7：データモニタリング委員会とは、治験の進行や、安全性情報、有効性に関する主要エンドポイントについて、治験途中で予め定めた手順に従って評価し、治験依頼者に治験の継続、変更、中止等を提言することを目的として設置される委員会である。名称は必ずしもこの名前である必要はなく、例えば抗悪性腫瘍薬ガイドラインにある「効果・安全性評価委員会」がこの機能を果たすことも考えられる。

治験の経時的経緯の考慮

Q8：治験総括報告書を作成するにあたって、特に留意すべきことは何か。

A8：それぞれの事項を記載するにあたって特に留意すべきことは、経時的な経緯すなわち、

(1) 当初、どのように計画し、

(2) それに従ってどのように実施し(計画書の変更, 計画書からの逸脱を含め),
(3) その結果, どのような成績が得られたかを意識し, 区別して報告書に記載することである。

計画書の変更や計画書からの逸脱については, その経緯・内容を明らかにするとともに, それが結果に及ぼした影響の評価を記載することが必要である。

解析の内容については, 治験計画書に記載された当初の計画内容と, それ以後に追加された内容とを区別して記載するとともに, 追加された解析については, さらに追加時期が盲検の開鍵の前であるか, あるいは後であるかの区別も明示していただきたい。その治験において検証しようとする仮説については, 解析の内容を予め計画書により詳細に記述する必要がある。

治験計画の項の記述

Q 9 : 治験の計画の項の記述は, 計画書を転載すればよいのか。

A 9 : 計画書そのものは総括報告書の付録として添付される(付録 16.1.1)。総括報告書には, 治験計画を要約して記載するとともに, 計画書に記載がない事項についても必要に応じ記載されたい。この際, 計画したこと及び実施したことを区別して, 実際の経過に沿って明確に記す必要がある。

例えば, 解析対象患者の条件として, 症例検討会の結果のみを記載するのではなく, 当初の計画書の規定と, 症例検討会の結果定まった規定とを区別して記載すること。

人口統計学的特性

Q 10 : 治験対象集団の人口統計学的特性とは, 具体的に何を指すのか。

A 10 : 人口統計学的特性とは, 疾患の状態を直接には特定しないような治験対象集団の一般的な特性であって, 人口統計の基礎的情報となるような因子を指す。本ガイドラインの序文には具体的に, 「人口統計学的な(例えば, 年齢, 性, 人種, 体重の)部分集団や, その他(例えば, 腎機能や肝機能)の部分集団に関するデータ」との表現がある。

解析したデータセット

Q 11 : 11.1 解析したデータセットの記述について留意すべきことを伺いたい。

A 11 : すべての解析において, その解析がどのデータセットを対象としてなされたかを報告書に明示することが重要である。また, データの一部を解析から除外した場合には, そのようなデータの選別がいつどのような手順で行われたかを説明する必要がある。

また, 有効性の検証を意図した治験の検証対象となる事項の解析において, データの一部を解析から除外した場合には, 例えば, 服薬したすべての対象における解析や, 使用可能なすべてのデータを用いた解析を追加して記載することが求められている。

統計的推定の重視

Q12：11.4.1 有効性の解析において信頼区間の記述が求められているが？

A12：統計的検定だけではなく、推定に重点がおかれていることが本ガイドラインの特徴の一つである。ガイドライン本文に「主要な有効性の測定値全てについて治療群間で比較すること」とあるが、その際は、点推定値（例えば、有効率、平均値など）とその信頼区間を示し、さらに検定を実施した場合には、検定結果（p 値等）も併せて示していただきたい。すなわち、検定の結果としての p 値だけではなく、要約統計量や基礎的な統計量の記述を要求していることが重要である。

多施設共同治験

Q13：多施設共同治験における施設間の成績の差異の検討の記載について伺いたい。

A13：施設と治療成績の間の交互作用についての考察を記載することが必要である。特に、施設ごとに意味のある統計解析を行うに足る十分な患者数がある場合、例えば 1 施設 1 群あたり 10 名を超えるような場合には、治療 - 施設間交互作用についての統計的検討結果を記載すること。

部分集団における検討

Q14：11.4.2.8 部分集団の検討において留意すべきことは何か。

A14：特定の部分集団における特定の効果について仮説を予めたてた場合は、その仮説及び解析を計画書の統計解析の項に含めることが必要である。一般に、その際は統計的な多重性の考察が必要になるであろう。

これに対し、事後的に実施した部分集団の検討結果は、その薬剤の申請上特徴の主張のために利用することはできない。例えば、特定の部分集団における用量調節情報とか、使用上の注意など、その薬剤の適正使用のために使用する情報であると解釈すべきであると考えらる。

安全性評価

Q15：安全性評価の項では、死亡例の表、他の重篤な有害事象発現例の表、他の重要な有害事象発現例の一覧表などが必要であるが、一部の症例については複数の表に重複して含まれるのか。

A15：ガイドラインでは、有害事象の重大さについて、(1) 死亡、(2) 重篤な有害事象及び(3) 重要な有害事象を区別している。概念としては、重篤な有害事象には死亡が含まれ、重要な有害事象には重篤な有害事象が含まれるという入れ子構造になっている。

ガイドライン本文においては、死亡例ではない重篤な有害事象発現例の一覧表や、重篤な有害事象ではない重要な有害事象発現例の一覧表を要求しているから、一つの有害事象については同一症例が重複して含まれることはないはずである。一症例に複数の有害事象が発現し、それらの重大さが異なるのであれば、当然複数の表に含まれることになる。ここで重要なことは、報告書の読者すなわち審査官が、それぞれの重大さごとに整理された有害事象の発現例の明示を要求していることである。それ故、もし対象となる有害事象発現例を少ないのであれば、3つの表を作る代わりに重要な有害事象発現例の一覧表のみを作成して、その中で死亡例と重篤な有害事象発現例とを区別し明示するというだけでもよい。

Q 1 6：症例一覧表には2つの形式があるという理解でよいか

A 1 6：一つの症例の情報をコンパクトに集めた形式（いわば症例記録の要約）と、複数の症例の情報を作表した形式（例えば、項目を横に、症例を縦に並べた表）の2通りの表があり、どの一覧表にどの形式を用いるべきかはガイドライン本文に示されている。

Q 1 7： 12.2.3 有害事象の分析に、「通常は総括的な安全性分析において実施するのがよいが、治験の規模及びデザインによって可能ならば、・・・」として、詳細な安全性の分析を要求しているが、これらの分析はどのような治験について記載すべきか。

A 1 7：治験の規模及び有害事象の発現率による。詳細な分析が可能なほどの症例数の治験であり、かつ分析すべき有害事象が発現したのであれば、個々の治験においても分析することが必要になる。通常は、すべての治験の安全性データの分析において、詳細な安全性の分析を実施すれば十分であると思われる。

例示の表

Q 1 8：ガイドライン本文中に2つの表があり、また別添に多数の表があるが、これらはこの形式でなければならぬのか。

A 1 8：これらは単なる例示であり、示された形式にこだわる必要はまったくない。むしろ、より理解しやすいよい表を作るべく、作成者が大いに工夫することが推奨される。

技術的統計的文書

Q 1 9：本ガイドラインの序文に述べられている「技術的統計的文書」は、解析報告書に相当するものか、あるいは16.1.9の「統計解析に関する文書」か。

A 1 9：後者の統計解析に関する文書のことである。11.4.2 統計・解析上の論点を参照されたい。

事 務 連 絡
平成24年10月18日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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）について

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つきましては、ICH E3ガイドライン「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ついて」（平成8年5月1日付薬審第335号厚生省薬務局審査課長通知）により、各都道府県衛生主管部（局）長あてに通知したところです。

今般、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）において、標記Q&Aが別添のとおり合意されましたので、ご了知の上、業務の参考として貴管内関係業者等に周知方よろしくご配慮願います。

なお、本事務連絡の写しを日本製薬団体連合会他関連団体あてに発出していることを申し添えます。

No.	質問	回答
1	<p>ICH-E3ガイドライン「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」（平成8年5月1日付薬審第335号）を規制要件、つまり遵守すべきテンプレートと解釈し、懸念を示す製薬企業がある。</p> <p>Common Technical Document (CTD) に関するM4ガイドラインが、E3ガイドラインで述べられた総括報告書の特定の構成要素（セクション見出しなど）に言及していることが、このように解釈される一因と考えられる。</p> <p>E3ガイドラインが柔軟性のないテンプレートと解釈されると、総括報告書における情報が重複して提示並びに不十分な提示になる可能性がある。このようなことは、E3ガイドラインで前提にされていなかった試験（薬物動態試験、医療経済学的指標やQoLアウトカムを含んだ試験など）にE3ガイドラインを適用する際に特に問題となる。</p> <p>E3ガイドラインは指針であって遵守すべきテンプレートではないと考えることは可能か。また、当初にE3ガイドラインにおいて前提にしていなかった試験の総括報告書作成についても適用することは可能か。</p>	<p>可能である。</p> <p>E3ガイドラインは指針であって遵守すべき規制要件あるいはテンプレートではなく、当初から適用にあたっての柔軟性を認めている。E3ガイドラインの序文（1ページ目）にも「本ガイドラインは、内容が完備していて、不明瞭な点がなく、きちんと整理され、かつ審査が容易な報告書の作成のために、治験依頼者を支援することを目的としている。」と記載されている。総括報告書作成において、情報を効果的に提示、伝達するために、E3ガイドラインに提示された構成を改変することは可能である。</p> <p>E3ガイドラインの序文（2ページ目）には、E3ガイドラインは規制要件ではなく指針と解釈すべき旨が以下のように明記されている。</p> <p>「どの報告書においても、ここに記載されたすべての事項を（明らかに無関係でない限り）考慮すること。ある特定の治験において、別の提示方法がより論理的な場合には、事項の個々の順序や章分けを変えてもよい。」</p> <p>E3ガイドラインの柔軟な適用例として、人口統計学的特性に関する情報の提示方法について考えてみる。E3ガイドラインはこの情報を有効性評価のセクションで提示することを勧めているが、様々な提示方法が考えられる。例えば、有効性と安全性の解析対象集団が大きく異なっている場合は、人口統計学的特性に関する情報を有効性評価、安全性評価の解析対象集団についてそれぞれのセクションに提示する、あるいは有効性評価及び安全性評価のセクションの前に新たなセクションを作成し、そこに提示することが適切と考えられる。</p> <p>ある特定の情報や論点がE3ガイドラインで取り上げられていない場合や、提示場所が示されていない場合には、もっとも関連するセクションに提示すべきである。例えば、薬物動態やQoLの結果は、有効性あるいは安全性評価のセクションの中で、適切に定義されたサブセクションに提示することも可能であり、適切に定義された新たな評価のセクションを作成し、そこに提示することも可</p>

		<p>能である。</p> <p>もし、E3ガイドラインで述べられている構成要素で、試験に関連するものを総括報告書に含めない場合、例えば、有効性評価が目的の試験で有効性評価を提示しない場合は、提示しない旨を明確に示し、そのように判断した根拠を説明すべきである。E3ガイドラインに示されているセクションについて順序又は名称を変更する場合、削除する場合（いずれも試験デザインから考えて適切と判断されることが前提となる）、あるいは新しいセクションを追加する場合には、根拠の説明は必ずしも必要ではない。</p> <p>E3ガイドラインは、適切に管理された有効性評価試験の結果を申請時に提出することを目的として作成されたことに留意すべきである。E3ガイドラインに示された基本原則は、臨床薬物動態試験、非盲検の安全性試験など、有効性の評価以外を目的とする試験にも適用できるが、この場合、必ずしもすべてのセクション又はデータの提示が適切、あるいは必要とは判断されない。治験依頼者は、必要に応じてE3ガイドラインに示された指針を適応させることが奨励される（例えば、関連のないセクションの削除、E3ガイドラインに示されていないが必要と考えられるセクションを追加など）。</p>
2	<p>E3ガイドラインは、シノプシス（概要）について限られた指針しか示していない。M4Eガイドラインには、総括報告書のシノプシスについて、独立した文書として扱うことや記載の長さ等の指針が追加されている。E3ガイドラインでは、シノプシスは通常3ページ以内としているが、M4Eガイドラインでは、複雑かつ重要な試験の場合は、ページの制限を、例示ではあるが10ページまで拡大している。これらのガイドラインをどのように解釈すべきか。</p>	<p>E3ガイドラインに示された指針は、M4Eガイドラインより前に作成されたものであるため、M4Eガイドラインで示された指針と合わせて考えるべきである。シノプシスはCTDにおいて独立した文書として利用されるため、総括報告書の他のセクションがなくても、それだけで理解でき、解釈できるように記述されるべきである。シノプシスでは、試験デザインや重要な方法論に関する情報について簡潔に説明することに加えて、有効性、安全性の結果、並びに対象母集団、被験者の内訳、重要な治験実施計画書からの逸脱及び治療方法の遵守を含むその他重要な情報についても説明すべきである。総括報告書の他のセクションへ</p>

		<p>の相互参照は避けるべきである。M4Eガイドラインで説明されているように、複雑な試験や、大規模で重要な試験では3ページ以上のシノプシスが必要となる場合がある。M4Eガイドラインで示された10ページは絶対的な要件又は制限ではないが、大幅に超過する必要はないはずである。表形式の使用も必須ではない。</p>
3	<p>E3ガイドラインに示されている総括報告書の付録には、現在では、ICH-GCPに従いTrial Master File (TMF) から入手できる文書も含まれているが、TMFに保管されている文書を総括報告書の付録に含める必要はあるのか。</p> <p>(注意) TMFは、日本のICH-GCP関連の通知（平成16年7月22日付薬食審査発第0722014号）での、「必須文書」に該当。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

4	<p>E3ガイドラインは、CTD及びeCTDに関連するM4ガイドラインより前に作成されたことから、E3ガイドラインの本文や付録で言及されていないデータをCTD及びeCTDに含めるにはどのようにしたらよいか？具体的には、薬物動態、薬力学、ファーマコゲノミクス（ゲノムマーカー）、遺伝子治療、幹細胞、バイオマーカー、QoL、バリデーションアッセイ、データモニタリング委員会、心電図、その他の安全性報告書、画像検査データ、個別治療のための診断的検査、患者報告アウトカム（patient reported outcome, PRO）などのデータを申請時に提出するには、どのような方法があるか。</p>	<p>E3ガイドラインの本文や付録で言及されていないデータに対して、総括報告書の新しい見出し及び新しい付録を作成することが適切である。E3ガイドラインは、作成当時に知られていた有効性及び安全性評価項目を主眼に指針を示している。E3ガイドラインで示されていない項目についても、総括報告書の本文で十分に言及し、目次で記載場所を明確に特定できるようにすべきである。</p> <p>提出方法には現在、以下の選択肢がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 独立した報告書。このような報告書はeCTDでは主となる総括報告書と「同列」に位置づけられる。たとえば、臨床薬理試験では、総括報告書、PK報告書、バリデーションアッセイ報告書が存在する場合がある。患者報告アウトカム（PRO）を評価項目にした有効性試験では、PRO報告書が存在する場合がある。このような報告書は、eCTDでは同一の見出しの下に参照させることもできるし、当該試験のeCTDフォルダの中に並べて配列することもできる。eCTDにより提示される文書のタイトルが、情報の種類を明確に表しているかを確認すること。 2) study tagging files (STF) を利用する地域。“valid values list” に与えられているsafety-report, antibacterial, special-pathogen等（STF仕様を参照，http://www.ich.org/products/electronic-standards.html）のfile-tagの利用が推奨される。 <p>提出予定の資料の内容を適切に表すfile-tagがない場合は、新たなfile-tagが使用できるように変更を依頼してもよい。この依頼は、当該地域の規制当局に提出すること。治験依頼者の希望する期限内に規制当局が対応できない場合には、総括報告書の本文の一部として提出することが可能である。その場合は、“study-report-body” というfile-tagが付与される。情報の種類は、eCTDにより提示される文書のタイトルに含まれるべきである。</p> <p>“valid values list” は変更に応じて定期的に更新されることから、最新バージョンを参照すること。</p>
---	--	--

5	<p>被験者の死亡は2つの別の別の一覧表に含められる可能性がある。</p> <p>a. 12.3.1.1項「死亡」に提示される一覧表。 この項では、治験依頼者は、「治療後の追跡期間を含め治験中に発生した死亡、及び治験中に始まった変化の結果として生じた死亡の全て」を一覧表に含めるよう求められている。</p> <p>b. 12.3.1.2項「その他の重篤な有害事象」に提示される一覧表。 この項は、「その他の重篤な有害事象とは、”死亡ではないが、時間的に死亡に関連する又は死亡に先行する重篤な有害事象”を含む」と定義している。 12.3.1.2項の一覧表に死亡に至った事象を含めると、死亡を二重にカウントするなど、誤ってカウントする恐れがあるが、この件について明らかにしてほしい。</p>	<p>確かに、E3ガイドラインに示された構成及び定義に基づく、転帰が死亡であった有害事象、あるいは死亡に関連する有害事象の場合、12.3.1.2項（E3ガイドラインの見出し番号で）の「その他の重篤な有害事象」の一覧表に死亡が提示される可能性がある。</p> <p>しかし、死亡は12.3.1.2項の一覧表に含まれる場合も、含まれない場合もあるが、すべての死亡は12.3.1.1項の一覧表に含まれている。すなわち、12.3.1.2項で、転帰が死亡であった「その他の重篤な有害事象」として報告された被験者の死亡はすべて、12.3.1.1項の死亡の一覧表でも提示される。よって、死亡を二重にカウントするなど、誤ってカウントすることにはならないはずである。</p>
6	<p>E3ガイドラインの12.2.2項では、試験治療の開始後に発現した全ての有害事象を要約表に示すべきであると述べられている。</p> <p>E3ガイドラインの12.2.2項に例示された表（有害事象：発現数、発現率、及び発現した患者の識別コード）が、総括報告書の本文中に示すことが出来るほど簡潔であることは滅多にない。その上、（E3ガイドラインに例示された表では）、重症度、因果関係、被験者の識別コードだけでなく、各有害事象について治験責任医師が報告に使用した用語を提示するように記載されている。これらの情報の全てを一つの要約表に示すのはどうすればよいのか。この表を修正することは可能か。</p>	<p>総括報告書の本文（E3ガイドラインの12.2.2項）には、比較的よく見られる有害事象、例えば、治療群で特定の割合以上の被験者に発現した有害事象の要約表を提示すべきである。この要約表は、治療群と対照群との比較に用いるため、被験者の識別コードや治験責任医師が報告に使用した用語は含めない。</p> <p>E3ガイドラインの12.2.2項に例示されている一覧表は、総括報告書本文中の12.2.2項ではなく、総括報告書の本文ではない14.3.1項に示すことを意図していることに注意すべきである。</p> <p>E3ガイドラインは、有害事象に関する情報を考えられる全ての方法で表示することを意図していたのではなく、12.2.2項では要約表を提示し、より詳細な情報は14.3.1項に提示するように説明していた。しかし、14.3.1項での例では、全ての方法で表示しているのではなく、治療群Xで発現した個々の有害事象について、器官別、重症度別、治験薬との因果関係に関する情報を示している。一覧表は、各事象に対応する治験責任医師の報告用語を示すべきであり、人口統</p>

		<p>計学的な情報又は疾患特有の情報、用法・用量、治療期間、（癌の化学療法の場合）投与サイクルを示すのに用いられる場合もある。</p> <p>これらの情報を1つの一覧表にすべて表示することが非実用的な場合には、分析結果を別々の一覧表で、例えば用量別など、注目すべきサブグループ別に分けて示すことができる。しかし、有害事象データをサブグループ別に示す場合には、集団全体でのデータも同じ表中に示すべきである。例えば、慢性腎臓病患者に対する薬剤では、有害事象データを被験者が人工透析を受けているか否かで分けて示すことができるが、被験者全体で発現した有害事象を示した表も含まれるべきである。</p> <p>より詳細な有害事象の情報、具体的には被験者識別コードや各有害事象の報告用語が示された一覧表は、総括報告書の14.3.1項や16.2.7.項に示されるべきである。個々の有害事象の特性を広範囲に検討する場合（多数の項目を一覧表に示す場合）には、電子的な提示方法が必要になるかもしれない。</p>
7	<p>E3ガイドラインの10.2項では、「重要な治験実施計画書からの逸脱（“important protocol deviation”）」を集計することを求めている。しかし、同ガイドラインの別添IVa（被験者の内訳）では、治験実施計画書からの逸脱（“protocol violation”）が原因で試験中止に至った被験者数を提示することを推奨している。しかし、“protocol deviation”、“protocol violation”のいずれの用語もICHは定義していなかった。</p> <p>“protocol deviation”、“important protocol deviation”、“protocol violation”はどのように区別されるのか。これらの用語の意味を明確にしてほしい。また、試験における重要な治験実施計画書からの逸脱の定義について、治験依頼者は柔軟に対応してよいのか。</p> <p>（注意） このQ&Aに含まれる治験実施計画書からの逸脱に関する解説は、E3ガイ</p>	<p>「治験実施計画書からの逸脱（“protocol deviation”）」には、治験実施計画書に規定された試験デザインや手順からのいかなる変更、相違、乖離も含まれる。</p> <p>「重要な治験実施計画書からの逸脱（important protocol deviation）」は、治験実施計画書からの逸脱のうち、試験データの完全性、正確性、信頼性、あるいは被験者の権利、安全性、福祉に大きな影響を及ぼす可能性がある逸脱を指す。例として、ある特徴を有する被験者集団を確実に構成するために設定された重要な適格性基準を満たさない被験者を組み入れた場合や、主要評価項目の解析に必要なデータを収集できなかった場合など、試験の科学的価値の低下につながる恐れがある場合である。</p> <p>“protocol violation”と“important protocol deviation”は、治験実施計画書の規定からの大きな乖離を指すために、同意語として用いられることがある。</p>

<p>ドラインのStep4文書（英文）における問題を扱っている。Step4文書の本文では治験実施計画書からの逸脱を表す用語として、一貫して“protocol deviation”が用いられていたが、別添VIa「患者の内訳」にのみ“protocol violation”が用いられていた。日本のE3ガイドラインの通知（平成8年5月1日薬審第335号）では、“protocol deviation”及び“protocol violation”の両方に対して同一の訳語「治験実施計画書からの逸脱」が与えられていたため、用語の違いによる問題は生じていない。</p>	<p>また、“violation”という用語は、規制上、他の意味でも用いられる。しかし、E3ガイドラインの別添IVa（被験者の内訳）では、試験の規定からの変更、相違、乖離で、被験者又は治験担当医師のいずれによるものかに関わらず、試験中止に至った場合を“protocol violation”としている。（“protocol violation”に該当する被験者を試験の解析に含めるべきかどうかについては、別の問題である）。</p> <p>用語の混乱を避けるため、治験依頼者は以下のフローチャートに示すように、別添IVaの“protocol violation”を“protocol deviation”に置きかえることを推奨する。ただし、治験依頼者は、提示する情報が上述の“protocol violation”の定義と概ね一致するのであれば、別の記述を選択してもよい。</p> <p>E3ガイドラインでは、「重要な治験実施計画書からの逸脱」と一般的にみなされることから、セクション10.2で記述し、付録16.2.2の一覧表に含めるべき逸脱を例示している。個々の試験における「重要な治験実施計画書からの逸脱」の定義は、試験デザイン、重要な手順、試験データ、治験実施計画書に記述された被験者保護の方針、試験データの解析計画などによって決定される。E3ガイドラインは柔軟な運用が認められていることから、治験依頼者は、試験での要件に応じて、E3ガイドラインで提示された「重要な治験実施計画書からの逸脱」の例の変更又は追加を行うことが可能である。なお、大きな変更又は追加を行った場合には、審査員に対してその旨を明確に説明するべきである。</p>
--	--

<<< ICH E4 >>>

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE**DOSE-RESPONSE INFORMATION TO SUPPORT DRUG
REGISTRATION**

Recommended for Adoption
at Step 4 of the ICH Process
on 10 March 1994
by the ICH Steering Committee

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

薬審第 494 号

平成 6 年 7 月 25 日

厚生省薬務局審査課長

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

「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」について

近年、優れた新医薬品の地球的規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。

このような要請に応えるため、日・米・EC 三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)が組織され、品質、安全性及び有効性の 3 分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。

本指針は、新医薬品の承認に必要な用量 反応関係の検討について、ICH における三極の合意事項に基づき、その標準的と思われる方法を示したものである。

貴管下関係業者に対し周知方よろしくご配慮願いたい。

なお、用量反応試験の考え方については、平成 4 年 6 月に公表された「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」において、後期臨床第 II 相試験に関する説明の中で触れられているところであるが、本指針は、この一般指針を補完するものである。

編注)

本文書はWWW上で公開されているHTML文書^(*)の内容から、作成時に混入したと考えられるページフッターの文字を削除したものです。

^{*}) <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e4/e4.html>

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

1. はじめに

- 1) 用量 反応関係の検討の目的
- 2) 用量選択における用量 反応情報の利用
- 3) 血中濃度 反応情報の利用
- 4) 漸増法の問題点
- 5) 用量 反応関係と時間との相互作用

2. 用量 反応情報の収集

- 1) 用量 反応関係の評価は、医薬品の開発過程に不可欠なものとするべきである
- 2) 致死的な疾患における試験
- 3) 用量 反応関係のデータが不完全であった場合の行政上の考慮
- 4) 用量 反応情報のためのデータベース全体の吟味

3. 用量 反応を評価するための試験デザイン

- 1) 総論
- 2) 個々の試験デザイン
 - 並行群間比較用量 反応試験
 - クロスオーバー用量 反応試験
 - 強制的漸増試験
 - 任意漸増試験(プラセボ対照をおきエンドポイントまで用量を漸増する試験)

4. まとめ

「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」Q&A

- Q1. 本指針の位置づけを明らかにしていただきたい。
- Q2. 全ての医薬品について用量 反応情報の収集が必要であるのか。
- Q3. 推奨用量を決定する際には一般的にどのようなことを考慮すべきか。
- Q4. 用量 反応関係を求めることが困難な場合には、どのように考えたらよいのか。
- Q5. 指針中で述べられている「母集団の平均的用量 反応関係」と「個々の患者の用量 反応関係」の区別と、それらの間の関係について説明していただきたい。
- Q6. 本ガイドラインの中の「データベース」という用語はどのような概念であるのか、説明していただきたい。
- Q7. 用量 反応の検討と血中濃度 反応の検討との関係はどのように考えたらよいのか。

- Q8. 用量 反応関係の検討における試験期間の設定の考え方を教えていただきたい。
- Q9. 用量 反応関係の検討は開発のどの段階で実施すべきか。
- Q10. 用量 反応情報を得るための試験を計画する上で基本的に考慮すべき点は何か。
- Q11. 用量 反応試験の用量はどのように選んだらよいのか。
- Q12. 並行群間比較による用量 反応試験で、実薬対照を含めた試験の意義はどこにあるのか。
- Q13. 用量反応試験結果の解析に際し、用量群間の対比較は必要であるのか。

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

1. はじめに

1) 用量 反応関係の検討の目的

医薬品の用量, 血中濃度および臨床での反応(有効性および副作用)の3者の関係を知ることが, 個々の患者に対して医薬品を安全かつ有効に使用するために大切なことである。この情報は, 適切な開始用量, 特定の患者の必要性に合わせて用量を調整する最もよい方法や, また, 増量してもそれ以上有益性が期待できないか, あるいは増量すると忍容できない副作用が発現すると思われる用量を見いだすために役立つ。用量 血中濃度, 血中濃度 反応, 用量 反応に関する情報は, 当該医薬品の用法・用量を決める際の参考となる。さらに, 用量 反応関係の情報を得ることで, 各国の規制当局が医薬品の承認の可否を判断する際に共通のデータベースを用いることも可能になり, 世界的にみた医薬品開発を経済的に進めることにつながるであろう。

過去をみると, 後に過剰用量とみなされるような用量(すなわち期待する効果に関する用量 反応曲線のプラトー部分に十分に達している用量)で当初医薬品が市販されたことがあり, 時には有害な結果(例えば, 高血圧症に使われるサイアザイド系利尿薬で起こる低カリウム血症およびその他の代謝障害)が生じたこともあった。このような状況は, 有用な効果が認められる最低の用量, あるいは有益な効果がそれ以上は認められなくなる最大の用量の探索の試みにより改善されてはきた。しかし, これらの用量を正確に決定するための実施可能な試験デザインは存在しない。さらにその後の情報により, 最小有効量および最大有用量の考え方では個体差は十分に説明できず, また複数の用量における有益な効果と望ましくない効果の比較はできないことが示された。どの用量についても望ましい効果および望ましくない効果が混在し, 全ての患者にとって必ず至適となるある決まった用量は存在しない。

2) 用量選択における用量 反応情報の利用

医薬品の開始用量を選択する際に最も役立つことは, 望ましい効果および望ましくない効果の双方について母集団の(群としての)平均的な用量 反応曲線の形状および位置を知ることである。この情報に基づき, さらに望ましい効果と望ましくない効果の相対的重要性に関する判断を加味して用量を選択することが最も望ましい。例えば, 有用な効果を示す用量範囲と望ましくない効果を示す用量範囲との間に大きな分離が見られるような医薬品の場合, あるいは急速に進行する疾患であるために即効的な治療が要求される場合には, 開始用量を比較的高く(有効性の用量 反応曲線上のプラトーの上, またはその近くに)設定することが推奨される。しかし, 有用な効果を示す用量範囲と望ましくない効果を示す用量範囲との間の分離が小さいことが判っている医薬品の場合には, 開始用量を高く設定することは薦められない。このような場合は, 少なくとも患者母集団の一部においては臨床的な有効性が認められる程度の低い開始用量が推奨され, 医薬品が十分忍容され

る限り用量を漸増することが最もよいと思われる。開始用量の選択は、ある血中濃度における薬力学的反応の患者間での相違、あるいは非線形動態、代謝の多型性または薬物動態学的な薬物相互作用等から生じる薬物動態の患者間での相違によって左右されるであろう。これらの場合、血中濃度が高くなる患者に対しては低い開始用量を用いた方が安全であろう。同じデータを用いてもリスク・ベネフィットを異なった観点からみるために、適切な開始用量、投与量の漸増の刻み、および最大の推奨用量について医師によりあるいは規制当局によってですら異なった選択をすることがありうる。用量 反応データが妥当ならば、このような判断が可能となる。

個々の患者の開始用量に対する反応を観察した後に用量を調整する際、最も役立つことは、個々の患者の用量 反応曲線の形状に関する情報である。これは、通常は母集団の(群としての)平均的な用量 反応曲線と同じではない。従って、個々の患者の用量 反応曲線の推定を可能にするような試験デザインは、漸増法の指針として役立つ。しかしながら、このようなデザインおよびその分析についての経験は非常に限られている。

用量 反応情報を利用するには、医薬品の薬物動態の個体差をもたらす因子が何であるかを可能な限り明らかにすることが重要である。その因子には、人口統計学的因子(例えば年齢、性別、人種)、他の疾患(例えば腎あるいは肝障害)、食事、併用療法、個々の患者の特徴(例えば体重、体型、併用薬、代謝の相違)が含まれる。

3) 血中濃度 反応情報の利用

血中濃度のモニタリングをしなければ医薬品を安全かつ有効に使用できない場合は、血中濃度 反応情報の重要性は明らかである。その他の場合は、血中濃度 反応関係の確立は常には必要ではないが、薬物 疾患(例えば腎障害)相互作用または薬物間相互作用による薬物動態の相違、あるいは新剤型(例えば徐放性製剤)または新しい投与方法により変化した薬物動態の影響を評価する場合の臨床的な影響の大きさを確かめるために使用できると思われる。前向きは無作為化血中濃度 反応試験は、血中濃度モニタリングによる治療の適切な範囲を決めるために不可欠であるが、患者間の薬物動態の相違が大きい場合にも役立つ。後者の場合、原則として標準的な用量 反応試験に比しより少ない対象患者を用いた前向き試験により血中濃度 反応関係が認められるであろう。血中濃度 反応情報を集めることは、医薬品を適切に投与するために治療中の血中薬物濃度モニタリングが必要になるということを意味するわけではない。血中濃度 反応関係は用量 反応関係に置き換えることが可能である。代わりとして、もし血中濃度と観察された結果(例えば、望ましくない薬理作用あるいは望ましい薬理作用)との関係が明らかにされるならば、それ以上血中濃度のモニタリングを実施しなくても患者の反応を調節することができる。血中濃度 反応情報があれば、(それぞれの用量によって得られる血中濃度の範囲に基づき)望ましい反応が最も確実に得られそうな用量を選ぶことが可能になる。

4) 漸増法の問題点

有効性を証明するために広く用いられている試験デザインとして、何らかの有効性ある

いは安全性をエンドポイントとした用量漸増法が用いられる。このような漸増デザインは、注意深い分析をしない限り通常は用量 反応関係に関する有益な情報を提供するものではない。多くの試験において時間経過に伴う自然経過によって症状の改善する傾向が見られるが、それと増量したこと、または投与期間が長くなったことによる改善とを容易には区別できない。そのため、このような試験で用いられた用量の中で十分忍容性があると認められた最大の用量が、推奨用量として選択される傾向が生ずる。過去を見ると、この方法は真に必要な用量をかなり上回る用量へ導いてしまうことがしばしばあった。その結果として、例えば高血圧症に用いられる利尿薬の用量が高かったという事例のように、望ましくない効果が増大することがある。早急に答えを出すことがとりわけ重要な場合には、忍容できる最大用量まで漸増する方法が容認できる。なぜなら、必要な患者数がしばしば少なくて済むからである。例えば AIDS 患者の治療に対するジドブジンは、当初は高用量での試験成績に基づいて承認されたが、後の試験でより低い用量でも同様に有効であり、しかも忍容性ははるかによいことが示された。初めての有効な抗 HIV 療法が緊急に必要であったために（市販後にさらにデータを追加するという条件付きで）承認の時点では用量 反応情報が不十分でも可とされたのである。しかし、緊急性が低い場合にはこのような方法は認められない。

5) 用量 反応関係と時間との相互作用

個々の患者に対する投与量の選択は、しばしば投与頻度と関連している。一般に投与間隔が薬物の消失半減期に比べて長い場合には、選択した投与間隔を薬力学的に説明することに注意を向けるべきである。例えば、同じ投与量について投与間隔が長い場合と、より小刻みに分割して投与する場合との比較が挙げられる。その場合は、可能であれば次の投与時まで期待している効果が持続するかどうか、および血中濃度のピークに伴う副作用を観察する。一回の投与間隔の中でみるとピークおよびトラフの時点の血中濃度における用量 反応関係が異なることがあり、用量 反応関係が選択した投与間隔に依存していることもありうる。

用量 反応試験においては、他の様々な面からも時間を考慮に入れるべきである。医薬品の効果発現の遅れが薬物動態学的、または薬力学的因子の結果である場合でも、所定の用量を用いた試験期間は、最大の効果が発現するのに十分な長さとするべきである。朝方の投与と夕方の投与とでも用量 反応関係が異なることもある。同様に、投与初期の用量 反応関係とそれ以後投与を継続した後のそれとが異なることもある。反応が一日用量ではなく、むしろ累積用量、投与期間（例えばタキフィラキシー、忍容性、または履歴現象）あるいは投与と食事との関係に関係していることもありうる。

2. 用量 反応情報の収集

1) 用量 反応関係の評価は、医薬品の開発過程に不可欠なものとするべきである

用量 反応関係の評価は、医薬品の開発過程に不可欠なものとするべきである。医薬品の

開発過程には、その医薬品の安全性および有効性の確立に当然あるべき事項として用量反応の評価のためにデザインされた試験を含めるべきである。用量 反応情報の収集が開発過程の一部として組み込まれているならば、用量 反応関係を無視した開発計画に比べ通常は時間の無駄もなく、余分な努力も最小限で済むことになる。

2) 致死的な疾患における試験

特定の治療分野においては、様々な治療や研究の仕方が発展してきており、これらがその分野で行われる典型的な試験の種類に影響している。致死的な感染症あるいは治癒する可能性のある腫瘍のような特定の状態を対象とする試験においては、少なくとも既知の有効な治療が存在するならば、プラセボ対照を含む並行群間比較による用量 反応試験、あるいはプラセボ対照をおいた漸増法（狭心症、うつ病、高血圧症などの試験において典型的に用いられている非常に効果的なデザイン）は容認されないであろう。さらに、これらの治療分野ではある程度の副作用が許容されるので、可能な限り最大限の有益な効果を速やかに達成するために、通常は比較的高い用量が選択される。この方法では、治療の中止をきたすような副作用により患者から医薬品の潜在的な有益性を奪ってしまうような用量を推奨用量としてしまう可能性がある。他方、有効用量より低い可能性のある用量を用いたり、期待している効果が出るまで漸増することは容認されないと思われる。なぜなら初期の治療に失敗すると、その患者にとって治癒する機会が永遠に失われてしまう恐れもあるからである。

それでもなお致死的な疾患の場合であっても、医薬品開発者は常に様々な治療方法の利益と損失とを秤にかけ、用量、投与間隔および漸増の刻みをどのように最適に選択するかを考慮すべきである。致死的な疾患に関連した適応の場合であっても、忍容できる最大用量あるいは代替の指標について最大の効果を示す用量が常に至適用量であるとは限らない。単一の用量のみで試験した場合でも、血中濃度データ（ほとんど常に薬物動態学的相違に起因するかなりの個体間変動を示すが）があれば血中濃度 反応関係について回顧的な手がかりを与えることもある。

大規模な介入試験（例えば心筋梗塞後の予後追跡試験）では、多くの症例数が必要なので、単一の用量のみを用いるのが一般的であった。介入試験を計画しようとする際には、2つ以上の用量を試験することの有益性を考慮すべきである。場合によっては、各々の患者から集める情報を少なくすることにより試験の単純化が可能になり、経費をそれほど増やさずことなく数種の用量を用いたより大きな集団を対象とした試験が実施しうる。

3) 用量 反応関係のデータが不完全であった場合の行政上の考慮

十分に検討された計画であっても、その試験が必ずしも成功するとは限らない。他の点については十分にデザインされていた用量 反応試験が、いずれも高すぎるかあるいは互いに近過ぎる用量を用いたため、結果として全ての用量が（プラセボよりは優れているが）同等に見えるということがありうる。その場合は、試験した最低の用量でさえもその医薬品の最大の効果を発現させるために必要な用量よりまだ高いという可能性がある。それに

もかわらず、観察された望ましくない効果と有益な効果のバランスが容認できれば、試験された用量の一つをもって市販することが妥当である場合もありうる。その医薬品に特別な価値があるならば、このように判断することはもちろん容易である。しかし、そうでない場合でも、その試験で妥当な用量範囲が部分的に示されたことを考慮して、市販後調査期間にさらに追加の用量探索を実施することを条件に受け入れることもありうる。同様に、いずれの開発計画においても用量 反応データの探索を目標とすべきではあるが、重篤な疾患の治療あるいは予防において新たな療法の有益性が明らかである場合には、固定した単一の用量あるいは限定された用量範囲を用いた試験から得られたデータ（しかし、十分な用量 反応情報は含まれない）に基づいて承認することが適切である場合もありうる。

4) 用量 反応情報のためのデータベース全体の吟味

用量 反応情報を得ることを目的として特別にデザインされた試験から用量 反応情報を求めるだけでなく、データベース全体について用量依存的な効果が存在する可能性を徹底的に吟味すべきである。もちろん試験デザインの特性によっては調査に限界があることは認識すべきである。例えば、多くの試験では安全性上の理由から用量を漸増する。医薬品の副作用のほとんどは初期の段階で出現するが、これらが治療継続中に消失することがある。このような場合、低用量での望ましくない効果の発現率が見かけ上高くなりうる。同様に、患者に対し期待する反応が得られるまで漸増する試験においては、反応性があまりよくない患者に対してはさらに高用量を投与されがちである。その結果、一見ベル型の用量 反応曲線が得られるが、これは誤解を招くものとなる。

このような限界はあるが、たとえその分析からは主として仮説が得られるに過ぎず最終的な結論は得られないとしても、用量に関連した共変量の影響を調べるために多変量解析あるいは他の代替法を用いてあらゆる情報源から集めた臨床データを分析すべきである。例えば、効果と体重あるいはクレアチニンクリアランスとの間に逆相関関係があれば、それが隠された用量依存的な関係を示していることもある。もし、薬物動態学的スクリーニングが行われたり（第 相試験の患者の大多数において定常状態の血中濃度を少数回測定する）、他の方法により試験中に薬物の血中濃度が測定されるならば、効果（望ましい効果あるいは望ましくない効果）と血中濃度との関係が識別できるであろう。その関係は、それ自体が血中濃度 反応についての説得力のある説明となるかもしれないし、あるいはさらなる試験の必要性を示唆する場合もあろう。

3. 用量 反応を評価するための試験デザイン

1) 総論

用量 反応試験のデザインおよび試験対象母集団の選択は、開発の段階、治験対象としている適応症、および目的とする患者母集団における疾患の重症度に左右される。例えば、

不可逆的な結果をもたらす致死性あるいは重篤な状態に対して適切な救命療法がない場合は、忍容される最大用量より下の用量を用いた試験を実施しなくても倫理的に問題はないであろう。均一な患者母集団であれば、各々の治療を受ける患者が少数であっても試験の目的を達成することが一般に可能であろう。一方、多数かつ多様な母集団の場合には、重要になるかもしれない共変量の影響を発見することができる。

一般に有用な用量 反応情報は、数種の用量を比較することを目的として特別にデザインされた試験から得るのが最もよい。単一の固定用量で実施した 2 つあるいはそれ以上の比較対照試験の結果を比較すると、例えばそれらの対照群が類似しているならば、時には有益な情報が得られることもある。しかしそのような場合であっても、異なる試験では試験間の差異が多く存在するので通常はこの方法では不十分である。固定用量の試験で得られた多様な血中濃度データから血中濃度 反応関係を回顧的に導くことが可能である場合もある。このような分析は、疾患の重症度あるいは他の患者因子と交絡する可能性はあるものの、そこから得られる情報は有用であり、その後実施される試験の手引きとすることができる。臨床開発の初期の段階で用量 反応試験を実施することは第 Ⅰ相試験での失敗を減らすことになり、結果として医薬品開発の速度が上がり、開発に用いる資源を節約できることになると思われる。用量 反応試験の用量を選ぶに当たって薬物動態学的情報を用いることにより、得られる血中濃度 反応の値の適切な広がり確保し、得られる血中濃度間の重複を減らす、あるいは避けることができる。薬物動態学の変動が大きい医薬品の場合には、用量の間隔を広くしたり、患者数をより増やすことを選択してもよい。あるいは、各用量群内で薬物動態学的な共変量を指標として個々の患者について調整してもよい（例えば体重、除脂肪体重、あるいは腎機能を指標とした補正）。または、血中濃度による比較対照試験を実施してもよい。

実際問題として、連続変数またはカテゴリ変数で測定される反応で治療開始後比較的速やかに発現し、かつ治療中止後比較的速やかに消失するような反応（例えば血圧、鎮痛、気管支拡張）の場合には、かなり容易に妥当な用量 反応データを得ることができる。この場合には、より広範な試験デザインを使用することができ、比較的小規模で単純な試験から有用な情報を得ることができる。例えば、医薬品の開発の初期の試験の多くで典型的に用いられるプラセボ対照をおいた各個人毎の漸増デザインは、適正に実施および分析（母集団と個々の患者の用量 反応関係のモデルを作り、算定する定量的な分析）されれば、より決定的な並行群間比較による固定用量の用量 反応試験を行うための手引きを得ることができるし、あるいは漸増デザイン自体で結論が出せることもあろう。

逆に、試験のエンドポイントや副作用が遅延して発現したり、持続したり、あるいは不可逆であったりする場合（例えば脳卒中や心臓発作の予防、喘息の予防、反応の開始が遅い関節炎治療、癌における生存、うつ病の治療）は、通常は用量を漸増すると同時にそれに対する反応を評価するようなデザインは不可能であり、並行群間比較による用量 反応試験が必要である。用量 反応曲線がベル型の場合、そのために有効な用量を見逃すこと

があるが、並行群間比較による用量 反応試験ではその恐れがない。ベル型曲線は、高い用量が低い用量より有効でない場合（例えば、作用と拮抗の混合によって起こりうる反応の場合）にみられる。

用量 反応または血中濃度 反応関係の評価を目的とする試験は、治療群間の比較可能性を保証するため、ならびに患者、研究者、および分析者に起因する偏りを最小限にするために、無作為化および（盲検化が不必要かあるいは不可能でない限り）盲検化を用いた適切な規模のよく管理された比較対照試験とすべきである。

臨床的に意義のある差異を識別するために、実施可能性および患者の安全性を両立できる範囲内で広い用量を選択することが重要である。用量を決めるための初期の手引きとなるような薬理学的なエンドポイントも、妥当とみなせる代替のエンドポイントもない場合には、この点が特に重要である。

2) 個々の試験デザイン

用量 反応関係の評価するためには、種々の試験デザインを用いることができる。同じ方法は、血中濃度 反応関係の測定のためにも用いることができる。網羅的なリストにすることを意図してはいないが、妥当な用量 反応情報を導くために役立つであろう方法を以下に示す。本指針に概説されているデザインの中には比較的確立されているものと、されていないものがあるが、どの方法も考慮に値するものである。これらのデザインは、確立された臨床のエンドポイントの試験にも、あるいは代替のエンドポイントの試験にも適用できる。

並行群間比較用量 反応試験

数用量の固定用量群への無作為割付け（無作為化並行群間比較用量 反応試験）は概念的に単純であり、広く用いられ、十分な成功を収めてきたデザインである。その場合の固定用量とは最終用量あるいは維持用量のことである。患者はすぐにその用量を投与されるか、あるいは漸増法の方がより安全と思われる（「強制的に」漸増するスケジュールで）、その用量まで徐々に漸増される。いずれの場合も、用量 反応の比較が可能になるように最終用量を十分な期間維持すべきである。用量 反応試験ではプラセボ群を含めることが望ましいが、全ての場合に理論的にプラセボ群が必要というわけではない。プラセボ群がなくても、用量 反応の正の傾きが存在すれば医薬品の有効性の証拠となる。しかしながら、医薬品の効果の絶対的な大きさを測定するためには、通常はプラセボあるいは目的とするエンドポイントに対して極めて限られた効果しかない比較対照薬が必要である。さらに、プラセボ群との比較により有効性が明確に示されるので、用いた用量全てが高過ぎたために用量 反応の傾きが見られなかった試験においても、全ての用量がプラセボより優れていることを示すことにより部分的ではあるがその試験を救うことが可能になる。原則として、全ての群のデータを用いて用量による反応の傾向（用量が増えると反応が増すこと）が統計的に有意であることを示せるならば、用量群間の対比較において統計的に有意な差が検出される必要はない。しかしながら、試験された最低用量を推奨用量にしようと

するときには、その用量が統計的に有意な、かつ臨床的にも意義のある効果をもつことを証明すべきである。

並行群間比較による用量 反応試験では、群（対象母集団）の平均的な用量 反応関係が得られるが、個々の患者の用量 反応曲線の分布あるいは形状は得られない。

並行群間比較用量 反応試験が終った時点で全ての用量が高過ぎた（用量 反応曲線のプラトー上にある）、あるいはどの用量も十分ではなかったということが判明することがよくある。正式に計画された中間解析（またはその他の多段階デザイン）を用いることにより、このような問題を発見し、適切な用量範囲の試験を実施することが可能になると思われる。プラセボ対照をおいた試験と同様に、一つあるいはそれ以上の実薬対照を含めた試験もまた有益であろう。プラセボ群と実薬対照群の双方を含めると「分析感度」の評価が可能になり、群間に差が認められなかった場合に医薬品が効果をもたない場合と検出力がない（価値のない）試験であった場合との区別が可能になる。試験薬と対照薬の用量 反応曲線の比較は、まだ一般的なデザインではないが、2つの医薬品の単一用量の比較よりも、より妥当かつ情報に富む有効性、安全性の検討のための比較試験となるであろう。

要因試験は並行群間比較による用量 反応試験の特別な場合であり、併用療法を評価するときには考慮すべきである。双方の医薬品が同じ反応変数に作用することを期待する場合（例えば利尿薬と他の降圧薬）、あるいはある医薬品が他方の医薬品の副作用を軽減することを期待する場合には、要因試験が特に役立つ。これらの試験は、それぞれの成分の組合せの有効性を示すことができるばかりでなく、その医薬品を単剤で用いた場合および併用した場合の用量に関する情報も得ることができる。

要因試験は、並行群間比較による固定用量試験であり、各々の医薬品についてそれぞれ用量範囲を設定し、それらの用量の組合せのいくつかあるいは全てを用いる。症例数は、対比較において単一のセルを相互に区別するに十分なほどには大きい必要はない。なぜなら、それぞれ単剤で用いた場合および併用した場合の用量 反応関係、すなわち用量 反応曲面を導くために全てのデータが使用できるからである。従って、これらの試験の規模は中規模のものとすることができる。市販にあたって承認されうる用量および用量の組合せは、試験で実際に投与した用量そのものに限定されないが、試験された用量あるいは組合せの範囲には含まれるものとなる。用量を選択するにあたって反応曲面分析の結果のみには頼れない例外的な場合がある。用量範囲の下限において、試験に用いた用量が単剤において有効であると認められた用量よりも低いならば、通常はその組合せの用量がプラセボより優れていることを対比較により示すことが重要である。これを示すための一つの方法は、要因試験における最も低い用量の組合せの群およびプラセボ群の症例数を他の群より多めに設定することであり、もう一つの方法は、別の試験でその低い用量の組合せをプラセボ群と比較することである。また、用量範囲の上限においては、全体の効果に対して各々の成分が寄与していることを確認する必要がある。

クロスオーバー用量 反応試験

医薬品の効果が速やかに発現し、かつ治療中止後は患者が基準値の状態にすぐに戻り、また反応が不可逆的（治癒、死亡）でなく患者の疾患がほどよく安定しているならば、種々の用量を用いた無作為化多時期クロスオーバー試験を有効に利用することができる。しかしながら、このデザインは全てのクロスオーバー試験に潜む問題を抱えている。すなわち、治療中止例が多いと分析上の問題が起こりうることや個々の患者にとって試験期間が極めて長くなることがあることである。さらに、持ち越し効果がしばしば明確でないこと（治療期間を長くすることによって持ち越し効果の問題を軽減できるだろうが）、第1期以降の基準値の比較可能性、および時期と治療の交互作用といった問題もある。つり合い型不完備ブロック計画のように全ての患者が各々の用量の投与を受けることが必要でない方法を用いると、試験期間の短縮が可能になる。

このデザインの利点は、いずれの個体に対しても数種類の用量が投与されるので、母集団の平均的用量 反応曲線だけでなく個々の患者の用量 反応曲線の分布も推定できること、および並行群間比較デザインと比べて必要な患者数がおそらく少ないことである。また、漸増デザインとは対照的に、用量と時間の交絡がなく、かつ持ち越し効果がよりよく評価される。

強制的漸増試験

全ての患者が上向きの用量の中を順次移行する強制的漸増試験では、用量の割付けが無作為でなく順番であるということ以外は、この試験の概念およびその限界は種々の用量を用いた無作為化多時期クロスオーバー試験と類似している。ほとんどの患者が全ての用量を完了し、そして対照としてプラセボ群が並行して置かれるならば、固定用量を用いた並行群間比較試験と正に同様に、強制的漸増試験においても、数種の用量を投与されて無作為割付けされた全ての群とプラセボ群との間で一連の比較が可能になる。決定的な欠点は、この試験デザインのみによっては一日当たりの投与量の増量に対する反応と、医薬品で治療した時間が長くなったことあるいは累積の投与量が多くなったことに起因する反応とを区別できないことである。従って、反応が遅延する場合には、各用量での治療期間を長くしない限り不十分なデザインである。作用が発現するまでの時間が（他のデータから）短いと知られている場合であっても、副作用の多くは時間依存的な性質を持っているので、このデザインからは副作用についての情報はほとんど得られない。

自然経過による改善の傾向は極めてありふれた出来事であり、それはプラセボ群の存在により明らかになるが、時間の経過とともにより高い用量を用いてより高い効果を示すという余地がなくなるので、このデザインにとって問題でもある。もし累積（時間依存的な）薬効が非常に小さく、かつ治療中止例がそれほど多くないならば、このデザインによって、母集団の平均的用量 反応および個々の患者の用量 反応関係の分布の双方についてのほどよい最初の近似値を得ることができる。並行群間比較による用量 反応試験に比べて、このデザインは用いる患者数がより少ないであろうし、試験期間を延長すればより広い範

囲の用量までの検討が可能であり、用量反応の検討のための初期の試験として適正なデザインであろう。同時プラセボ対照群があれば、このデザインによって明らかな有効性の証拠を得ることができる。そして、並行群間比較による用量 反応試験における用量を選択するために特に貴重な手助けとなるだろう。

任意漸増試験（プラセボ対照をおきエンドポイントまで用量を漸増する試験）

このデザインでは、プロトコールに示された投与規則に従って、十分明確に定義された望ましい反応あるいは望ましくない反応の出現に至るまで投与量を漸増する。この方法は、反応が適度に速やかに出現し、かつそれが脳卒中や死亡のような不可逆的な事象でない場合に最も適している。様々な用量まで漸増した患者のサブグループにおける効果を比較するといった粗雑な分析では、ほとんど反応しない症例においてのみ最大用量まで漸増されるため、しばしば誤解を招くベル型曲線が得られることがある。しかしながら、母集団および個々の患者の用量 反応関係をモデル化して評価するような統計学的に洗練された分析方法を検討し、補正すれば、妥当な用量 反応情報を導くことができると思われる。このような方法で妥当な用量 反応情報を引き出した経験はまだ限られている。このデザインでは、自然変動、研究者の期待などを補正するために、同時プラセボ対照群をおくことが大切である。同一の患者に数用量を用いる他のデザインと同様に、このデザインも、同じ統計的検出力をもつ並行群間比較固定用量試験よりも必要な患者数が少ないであろうし、母集団の平均的な用量 反応および個々の患者の用量 反応の双方に関する情報を提供できる。しかしながら、このデザインでは時間および用量の効果が交絡する危険性があり、副作用に対する用量 反応関係の探索においては特に問題があることが予想される。強制的漸増デザインと同様に、このデザインは広範囲の用量の検討に使用可能であり、同時プラセボ対照群をおけば、明らかな有効性の証拠も得ることができる。また、決定的な並行群間比較試験の用量を設定するための初期の試験として特に価値があると思われる。

4. まとめ

- 1) 用量 反応に関するデータは、市場に導入しようとするほとんど全ての新医薬品に関して収集されることが望ましい。これらのデータは、信頼できかつ科学的な根拠のある試験デザインから導き出されるべきであり、各種のデザインによって妥当な情報を得ることができる。試験は、偏りを最小限にするために一般に認められている方法によるよく管理された比較対照試験とすべきである。本格的な用量 反応試験の実施に加え、データベース全体について用量 反応情報の存在する可能性を吟味するべきである。
- 2) 特別に計画された試験およびデータベース全体の分析から得られた情報は下記の目的に使用されるべきである。

薬物動態学的および薬力学的な変動についての総合的な情報を考慮して、適切な開始用量を見いだすこと。理想的には、患者の体の大きさ、性別、年齢、合併症、お

よび併用療法に合わせて開始用量を調整する方法(さもなければ,調整が必要ないと判断した確固たる根拠)も併せて見いだすのがよい。状況(疾患,当該医薬品の副作用)により,開始用量は,有用な効果が多少は見られる低用量から効果が最大に達する用量またはその付近の用量までの範囲内のいずれかになる。

患者の特性に応じて用量を適切に調整し,反応を指標にして適正に用量を漸増する方法,および用量調整の間隔を見いだすこと。漸増の方法は,個々の患者の用量反応データが利用できるならば典型的な個体の用量 効果曲線(望ましい効果および望ましくない効果の双方)の形状に基づき,また,個々の患者のデータが利用できないならば母集団の(群としての)平均的な用量 反応の形状やこれらの効果における変化を検出するために必要な時間に基づくものとなろう。母集団の(群としての)平均的な用量 反応関係を探索するための方法論は,現時点では個々の患者の用量 反応関係を探索する方法論よりも確立されていることに注目すべきである。

それを超えて増量してもそれ以上有益性が見られないか,あるいは望ましくない効果が忍容できないほど増加するので,通常は漸増を試みるべきでない用量または反応(望ましい反応あるいは望ましくない反応)を見いだすこと。

- 3) 慎重な開発のためには,開発の初期段階においても後期段階と同様に用量探索試験あるいは血中濃度 反応試験を実施するとよい。そうすれば,第 相試験が失敗したり,あるいは蓄積されたデータベースの大部分が効果のない用量または過剰用量によるデータになることを避けられる。医薬品の開発段階により試験のエンドポイントも違ってくると思われ,例えば心不全の医薬品の試験においては,初期には薬力学的なエンドポイント(例えば心拍出量,楔入圧)が,その後は中間的なエンドポイント(例えば運動耐容能,諸症状)が,最終評価としては死亡率または不可逆的な疾患の発現率がエンドポイント(生存,新たな梗塞)として使われることになると思われる。これらのエンドポイントに対する用量 反応関係がそれぞれ異なるかもしれないことを予期すべきである。もちろん,承認のために何をエンドポイントとして試験すべきかは,具体的な状況を考慮して決定される。
- 4) 広く使われ,成功を収め,かつ一般に受け入れられているデザインは,3用量あるいはそれ以上の用量を並行群間比較する無作為化用量 反応試験である。そのうちの1つは用量ゼロ(プラセボ)である場合もある。しかし,このような試験が母集団の平均的な用量 反応データを得るための唯一の試験デザインというわけではない。もし,用量が適切に選択されていれば,このような試験から医薬品の用量または血中薬物濃度と,臨床的に有益な効果または望ましくない効果との間の関係を明らかにすることができる。用量は数用量必要であり,プラセボに加えて少なくとも2用量は必要である。しかし,一般に2用量よりも多くの用量を用いた試験が望ましい。試験薬の単一の用量とプラセボとの比較では,試験薬とプラセボの間に差がないという帰無仮説の検定が可能である

が、用量 反応関係を明らかにすることはできない。同様に、実薬の2用量（プラセボなし）に対する反応から直線関係を導いたとしても、通常はこのような近似からは十分な情報は得られない。通常は、試験デザインは用量 反応の関数関係の解明を強調すべきであり、個々の対比較を強調すべきではない。もしも、ある特定の低い用量が有用かどうかというような曲線上の特定の一点が問題であるならば、それについては別途試験すべきである。

- 5) 有益な効果および望ましくない効果の双方に関する用量 反応データに含まれる情報によって、適切なベネフィットとリスクの比を考慮した上での用量範囲の承認が可能になる。十分な比較対照をおいた用量 反応試験は、有効性の主要な証拠の提示にも役立つことになる。
- 6) 各国の規制当局および医薬品の開発に従事する者は、用量 反応データの研究において、既存のあるいは将来のデータベースに対する合理的かつ文書で十分に証明された探索的データ解析のような新しい方法および概念を受け入れるべきである。各国の当局は、ベイズ法、ポピュレーション法、モデルを用いた方法、および薬物動態 薬力学的方法のような多様な統計学および計量薬物学的手法の使用を受け入れるべきである。しかしながら、このような方法があるとしても、前向きは無作為化した複数の用量水準を用いた臨床試験から用量 反応データを得る必要性が無にされるものではない。他の目的に適合するように作られたデータベースから用量 反応情報を探索して事後的な探索的データ解析を行うと、しばしば新しい仮説が生まれるであろう。しかし、用量 反応関係について決定的な評価ができることはごくまれである。

回顧的なポピュレーション型の分析の利用が増加しているが、それを含む多様なデータ分析手法、および新しいデザイン（例えば逐次デザイン）は、用量 反応関係を明らかにするために役立つと思われる。例えば用量を体重あたりの用量に計算し直したり、腎機能、除脂肪体重などによって用量を補正したりすると、固定用量デザインを連続した用量水準として再分析することができる。同様に、用量 反応試験中に血中濃度を測定していれば、血中濃度 反応関係の推定が可能になるであろう。服薬規定の遵守に関する信頼できる情報に基づいて、医薬品の投与量が補正されることもある。これらの場合のいずれにおいても、交絡が存在すること、すなわち再計算した用量および反応の双方を変化させる因子、あるいは血中濃度および反応、服薬規定の遵守および反応などの双方を変化させる因子が存在することは常に意識しておくべきである。

- 7) 用量 反応データに、年齢、性別、または人種のような人口統計学的な特性に基づいた部分集合による差異があるかどうかを探索すべきである。そのためには、これらの群の間に薬物動態学的差異、例えば、代謝の違いに起因する差異、体型または体質の差異などが存在するかどうかを知ることが重要である。
- 8) 承認の可否は医薬品についての情報全体の考察に基づいてなされる。用量 反応情報は利用可能であるべきだが、示された有効性の種類や程度によっては承認後に引き続き試

験を実施するとの条件のもとにデータベースの不備が容認されることもある。例えば特殊な母集団における反応の情報, 長期使用における情報, 薬剤間あるいは薬物-疾患相互作用の可能性に関する情報のような有益な情報を与える用量-反応データが期待される。しかし, 非常に優れた治療上の有益性がある場合, 緊急に必要な場合, あるいは観察された副作用が極めて低レベルである場合には, それらを考慮して用量-反応データの要求は後に満たされればよいこともありうる。

「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」Q&A

Q1. 本指針の位置づけを明らかにしていただきたい。

A. 通知前文でも述べたように、本指針は、平成4年6月に公表された「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」における用量反応試験に関する記述内容を補完するものである。しかしながら、本指針では、従来行われている「至適用量幅の決定のための用量設定試験」という考え方に留まらず、医薬品の開発期間全般にわたり必要な用量反応情報を収集し、その後の治験、及び市販後の当該医薬品の使用に対して有益な情報を提供するために考慮すべき方法論について指針を示すものである。

本指針では、個々の患者において医薬品を安全かつ有効に使用するために役立つ情報を提供するとの考え方にに基づき、下記の情報が必要であるとしている。

- (1) 適切な開始用量
- (2) 特定の患者の必要性に合わせて用量を調整するための情報（集団として、又は個体ごとの用量変更のための情報）
- (3) それ以上の増量をあきらめて、他の治療に切り替えるための情報

Q2. 全ての医薬品について用量 反応情報の収集が必要であるのか。

A. 基本的には全ての医薬品について用量 反応情報を収集し、当該医薬品の用量 反応関係について検討すべきである。有意な用量 反応関係が示されれば、その治験薬が実際に薬効を有することの証明になるとともに、治療を行う上での有益な情報が得られるからである。

しかし、疾患により作用の用量依存性を求めることが困難な場合がある。このような場合には、仮に用量依存性があるならば、実施した治験において十分な例数を使用しているからそれが見出されるはずである旨を説明し、さらにどのような根拠から臨床推奨用量を設定したかを説明する必要がある。

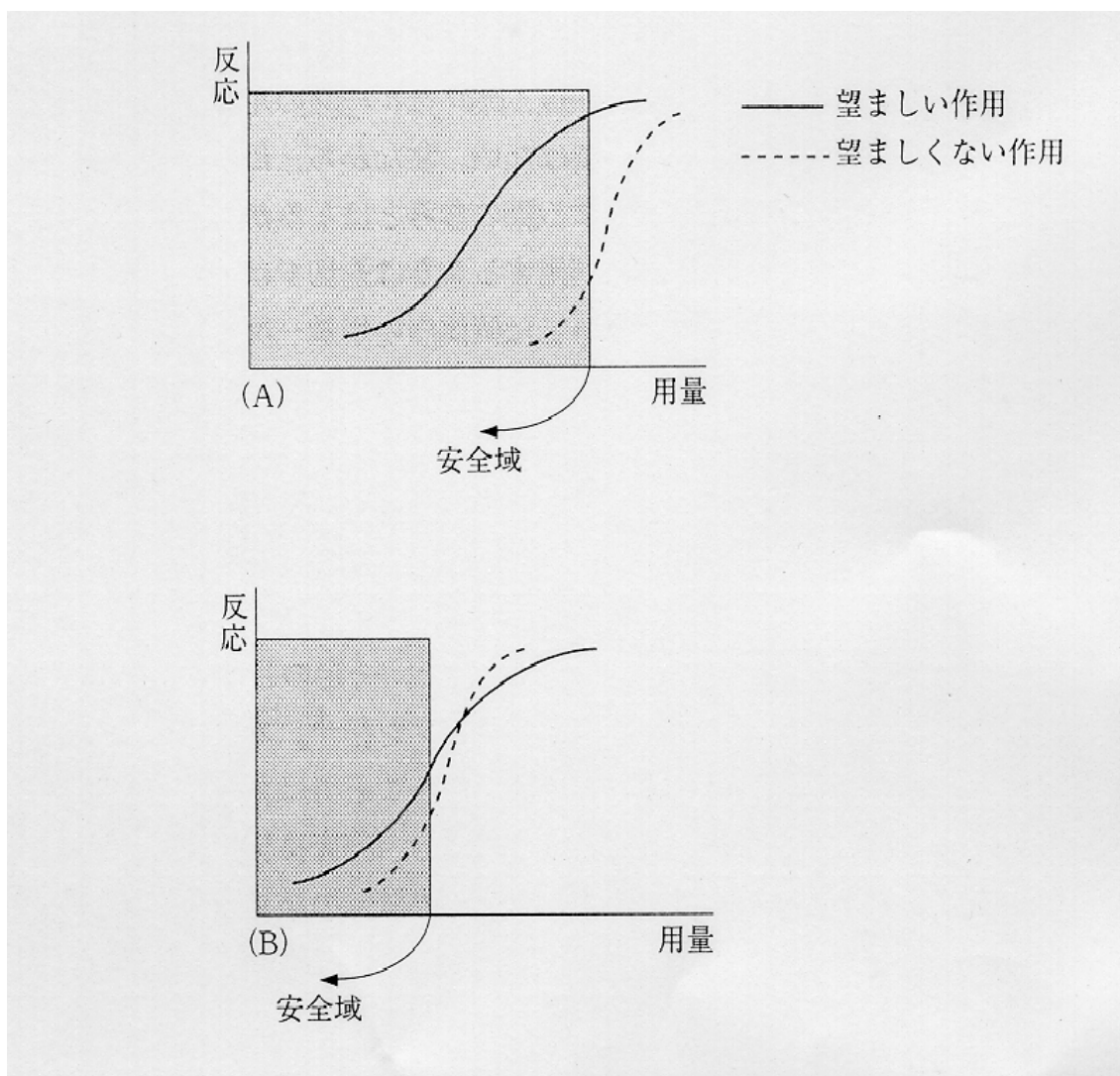
Q3. 推奨用量を決定する際には一般的にどのようなことを考慮すべきか。

A. 推奨用量は、望ましい作用と望ましくない作用の用量 反応関係を推定した上で、治療上の必要性を考慮し、両者のバランスを考えて許容できる用量範囲を選ぶべきである。従って、望ましくない作用における用量 反応情報も重要なものとなる。これら二者の関係は薬剤のもつ性質により異なる。典型的な関係を図1A及びBに示した。

図1Aは望ましい作用と望ましくない作用の用量 反応曲線が大きく離れており、高用量を推奨用量とすることが可能で、個体差も考慮すると広い用量幅を選ぶことができる。また、あえて低い用量の検討の必要はない。図1Bにおいては安全域が狭く、推奨用量の幅は狭くなる。このような薬剤は重篤な疾患に用いるのであれば、安全性が許容できる範囲内

で、できるだけ高用量を推奨することになる。

図 1



Q4. 用量 反応関係を求めることが困難な場合には、どのように考えたらよいのか。

A. 用量 反応関係を示すことが困難な状況は種々想定される。例えば、用量 反応曲線の傾きが極めて急又は緩徐な場合、安全への配慮のために高用量が投与できない場合、有効性上の理由で低用量が用いられない場合、長期大規模試験により真のエンドポイントで有効性、安全性を評価する場合などである。

このような場合には、用量 反応関係を検討する上で、治験デザインが十分であったか否かを吟味する必要がある。

用量 反応関係が示されない場合、薬効分野によっては当該医薬品の有効性の有無が明らかでない場合がある。そのような薬剤の有効性を証明するには、プラセボとの比較が必

要であろう。一方で、用量 反応関係が明瞭でなくても、治療上の必要性によっては新薬の存在意義があるとみなせる分野もある。

Q5. 指針中で述べられている「母集団の平均的用量 反応関係」と「個々の患者の用量 反応関係」の区別と、それらの間の関係について説明していただきたい。

A. 用量 反応関係に関しては、各個体別（個々の患者ごと）に求められる用量 反応関係、各個体の要因別サブグループでの平均的用量 反応関係、そして母集団としての平均的用量 反応関係などがある。

通常、個体内の用量 反応曲線、サブグループの用量 反応曲線、母集団の平均的用量 反応曲線は同じではない。すなわち、母集団の用量 反応情報は個体の用量 反応情報を推測する際の参考とはなるが、その情報を各個体の用量 反応情報として直接的に利用することは適切ではない。本指針においては、今まであまり考えられていなかった個体内の用量 反応情報を得るための各種デザインについて、その利点・欠点が詳細に議論されており、それが本指針の特徴の一つと言えよう。

Q6. 本ガイドラインの中の「データベース」という用語はどのような概念であるのか、説明していただきたい。

A. データベースとは情報処理の用語で、一定の目的のもとに集められた多くの試験のデータ又は特定の試験のデータを指す。本ガイドラインにおけるデータベースは、1つの試験のデータということではなく、当該治験薬の試験に関連する全てのデータの集りを指している。臨床推奨用量は、用量 反応試験の結果のみから定めるのではなく、全ての試験の結果を併せて吟味して定める必要があり、このような考察の対象となるデータの集りを意味する。

さらに、「データベースの不備」という表現もあるが、これは集積されたデータの質や量に不備があるということではなく、データベースからは用量依存性が示されなかったことを意味している。

Q7. 用量 反応の検討と血中濃度 反応の検討との関係はどのように考えたらよいのか。

A. 本指針にもあるように、全ての医薬品について血中濃度 反応関係を求める必要はない。しかし、血中濃度 反応関係が用量 反応関係の検討に役立つ場合がある。

用量と反応の関係は、用量と体内動態の関係及び体内動態と反応の関係に分解しうる。同一の用量を用いた場合でも、吸収、分布、代謝、排泄などの各過程の相違により薬物動態学的な変動を生じる。また、動態が類似したものであっても、反応性の相違により薬力

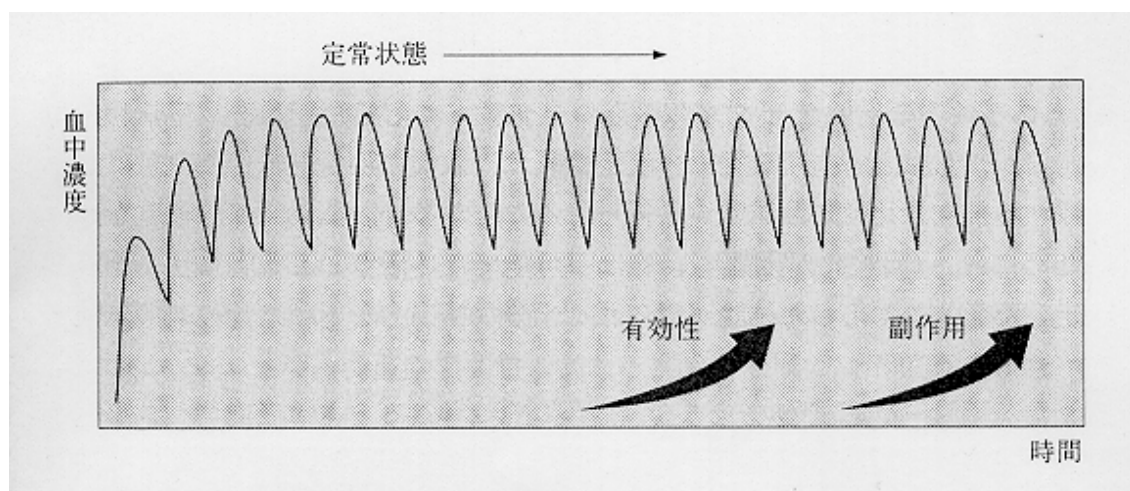
学的な変動が生じる。従って、血中濃度 反応関係の分析も重要である。

また、薬物動態に関する情報、血中濃度 反応関係の情報を十分に整えておけば、TDM (Therapeutic Drug Monitoring) などに利用することも可能である。この際、薬物動態スクリーニングを用いれば、各対象からは少数回の採血を行うだけで十分な情報が得られる。

Q8. 用量 反応関係の検討における試験期間の設定の考え方を教えていただきたい。

A. 薬剤の作用の程度（強度）は、吸収された薬剤の作用発現部位における組織内濃度に依存することが多いが、作用の発現時期は組織内濃度に加えて、ある一定以上の濃度が維持されている時間にも依存したり、遅延反応であったりということもある。対象となる疾患、薬剤の特性などによって異なるが、作用によってはそれが最大となるまでに、かなりの時間が必要な場合もある。また、望ましい作用と望ましくない作用の発現時間が異なる場合も考えられる。本指針の「所定の用量における試験期間は、最大の効果が発現するのに十分な長さ」という記述は、血中濃度が平衡に達した状態だけでは短い場合もあることを考慮して理解していただきたい。

図 2



Q9. 用量 反応関係の検討は開発のどの段階で実施すべきか。

A. 従来は、前期第 相試験で用量の瀬踏みをして、後期第 相試験で「用量設定試験」を実施するという画一的な方法が採られていた。本指針ではそのような考え方を改め、開発の初期から後期までいずれの段階、相においても、各段階、相それぞれに適した方法で、用量 反応情報を収集すべきことが強調されている。偏りのない用量 反応試験の結果は最終的には医薬品開発の失敗を防ぐ（正しい判断を導く）ものである。どのような情報をどの時点で把握して、その結果を次の段階、相にどのように反映させて行くのかが重要で

ある。

一般的には、初期では広い用量を設定し、用量間の幅も比較的大きくした上で、大まかな用量範囲探索試験 (dose-ranging study) を行い、比較的低用量から高用量までの用量反応曲線 (可能ならばこれ以上の効果の増強が期待できない用量近辺まで含め) を求める。この求められた結果から、さらに詳細な情報を得るための用量 反応試験の実施を考える。このように、望ましい作用と望ましくない作用のバランスを考える上で、よりよい用量が求められるような範囲を設定し、臨床試験をデザインすることが必要である。

Q10 . 用量 反応情報を得るための試験を計画する上で基本的に考慮すべき点は何か。

A. いろいろな治験デザインからそのデザインに応じた用量 反応情報が得られるが、もっとも有用な用量 反応情報は、数種の用量を無作為割付けして比較する前向き比較対照試験から得られることが多い。薬効評価の偏りを避けるためには、(盲検化が困難もしくは不可能でない限り) 二重盲検法を用い、設定した目的に対応した結論が得られる十分な検出力をもった比較対照試験とすべきである。

また、用量 反応試験のデザインを具体的に考えるときに考慮すべき事柄としては、疾患の性質、指標とする反応の性質、患者 (母集団) の特性、標準的な治療の有無、治験薬の特性などがある。

Q11 . 用量 反応試験の用量はどのように選んだらよいのか。

A. 用量 反応試験を失敗しないためには、比較する用量の選び方が重要である。選択した用量が結果的にいずれも高すぎたり、低すぎたりしたために、明瞭な用量 反応関係が認められない事例が多く存在する。そのためには、類薬や非臨床試験の結果を参考とするとともに、探索段階で幅広く多様な情報を集めることが基本である。さらに、本指針では用量の選択にあたって、次のような考え方が示唆されている。

(1) 広い用量を選択する。

実施可能性及び被験者の安全性の確保が両立する範囲内で、できるだけ広く用量を選択する。探索段階で幅広く多様な情報を集めることが基本である。

(2) 薬物動態学的情報を利用する。

薬物の血中濃度 反応関係が示されれば、目的とする反応を得るために必要となる用量を推定することができる。

Q12 . 並行群間比較による用量 反応試験で、実薬対照を含めた試験の意義はどこにあるのか。

A. 適切な試験に基づき薬効の評価が定まっている実薬を用量 反応試験に含めると、さらに有用な情報が得られることもある。指針の中では、「群間に差が認められなかった場合に医薬品が効果をもたない場合と検出力がない（価値のない）試験であった場合との区別が可能になる」とある。その実対照薬の用量が 1 つであっても、望ましい効果の程度が治験薬の用量 反応曲線のどの位置にあるかを検討することにより、目的を達成することが可能となる。

さらに、複数用量の実薬対照群を含め、用量 反応曲線を別々に求め比較することも可能であろう。このような治験デザインは、非臨床試験ではよく用いられるが、臨床試験ではいまだ一般的ではなく、経験は限られている。しかし、このような試験から得られる情報は大変に有用である。

Q13. 用量反応試験結果の解析に際し、用量群間の対比較は必要であるのか。

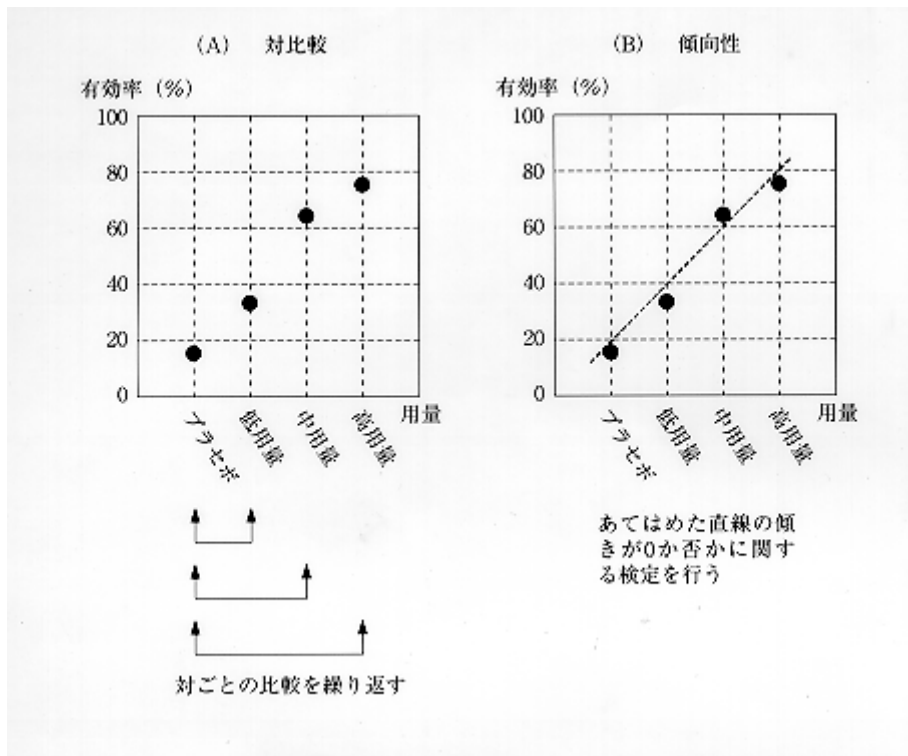
A. 用量 反応試験の目的によって、統計的に検証すべき仮説が変わる点に注意が必要である。傾向性の検定のみで十分な場合もあるし、プラセボと実薬群の比較と実薬群間の用量依存性の検討の 2 つが目的となる場合もある。薬効分野や薬剤の性格に応じた仮説を検討すべきであり、やみくもに対比較を行うべきではない。また、多重性の調整も異なる推論の領域では不必要であり、検定の構造に応じた多重性の調整を行うべきである。

ここで、プラセボ、低用量、中用量、高用量の有効率の比較から用量 反応関係を議論する場合を例として挙げる（図 3）。対比較の場合を図 3A に示した。対比較を用いて用量

反応関係を議論するには、プラセボと低用量、プラセボと中用量、プラセボと高用量の比較を適切な多重性の調整を前提として実施することが多い。ここで、いずれかの対比較において有意差が認められれば、その用量はプラセボと有効率が異なると結論することができる。

傾向性検定の場合を図 3B に示した。ここでは各用量ごとの有効率に直線をあてはめ、その傾きが正であるか否かを検定する。その結果が有意であるなら、有効率は用量依存的に上昇すると結論することができる。ここで、傾向性の検討にあたってプラセボ群を含めて検定するか否かは注意を要し、治験の目的との関連の上で決定すべきである。傾向性検定が有意となった場合、これは薬効の存在を証明する結果となる。

図 3



<<< ICH E5 >>>

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE**ETHNIC FACTORS IN THE ACCEPTABILITY
OF FOREIGN CLINICAL DATA**

Recommended for Adoption
at Step 4 of the ICH Process
on 5 February 1998
by the ICH Steering Committee

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

医薬発第739号
平成10年8月11日

各都道府県知事 殿

厚生省医薬安全局長

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

外国で実施された臨床試験データについては、これまで、昭和60年6月29日薬発第660号厚生省薬務局長通知「外国で実施された医薬品等の臨床試験データの取扱いについて」に基づき、一定の条件を満たすものについては製造（輸入）承認申請書に添付される資料（以下「承認審査資料」という。）として受け入れてきた。一方、日本人と外国人の人種的な差並びに日本と外国の環境因子及び医療実態の差等（以下「民族的要因」という。）が医薬品の有効性及び安全性に与える影響を考慮し、受け入れる外国臨床試験データの内容に関わらず、これに加え、吸収・分布・代謝・排泄に関する試験、投与量設定に関する試験及び比較臨床試験に係る国内臨床試験データの提出を求めてきた。

他方、平成4年以来、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）において、医薬品の作用に与える民族的要因の影響を科学的に評価し、外国臨床試験データの利用を促進するための方策が検討されてきたところであるが、今般、本件についての合意がICH指針としてまとめられた。

これを踏まえ今後、外国臨床試験データの受入れに際しては、下記のとおり、ICH指針に基づき、科学的に必要と考えられる国内臨床試験データを求め、できるだけ外国臨床試験データを活用することとするので、貴管下関係業者に対する周知徹底方御配慮願いたい。

なお、本通知の施行に伴い、昭和60年6月29日薬発第660号厚生省薬務局長通知は廃止する。また、ICH指針の内容については別途通知する。

記

薬事法施行規則第18条の4の2で定める医薬品については、従前と同様、外国で

実施された臨床試験の試験成績に関する資料が次に示す(1)及び(2)に適合する場合は、当該資料を承認審査資料として受け入れることとする。また、これ以外の医薬品についても、従前と同様、平成9年3月27日薬発第421号厚生省薬務局長通知「薬事法等の一部を改正する法律の施行について」の記の第2の1を踏まえ、原則として、次に示す(1)に適合する資料を承認審査資料として受け入れることとする。

- (1) 当該資料が、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）に示された基準及び薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第18条の4の3の規定（申請資料の信頼性の基準）に従って収集され、かつ、作成されたものであること。
- (2) 当該資料が(1)に掲げた基準に適合することが、薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第4項の規定に基づく書面による又は実地の調査により確認できること。

その際、当該資料を日本人における有効性及び安全性の評価を行うための資料として用いることが可能か否かを判断するに当たり、国内で実施された臨床試験成績に関する資料を併せて提出することを原則として求めるが、

- (1) 提出すべき国内で実施された臨床試験成績に関する資料の範囲・内容
 - (2) 国内で実施された臨床試験成績の提出を必要としない場合の取扱い
- については、ICH指針に基づき判断されることとなる。

医薬審第672号

平成10年8月11日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

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

外国で実施された臨床試験データの医薬品の製造(輸入)承認申請に当たっての取扱いについては、平成10年8月11日医薬発第739号厚生省医薬安全局長通知「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」により通知されたところである。これにより、一定の条件に適合する外国臨床データについては医薬品の製造(輸入)承認申請書に添付される資料として受け入れること、この際に、当該資料を申請医薬品の日本人における有効性及び安全性の評価を行うための資料として用いることが可能か否かを判断するために、原則として、国内で実施された臨床試験成績に関する資料を併せて提出すべきこととされた。

別添の指針は、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)における合意に基づき作成されたもので、外国臨床データを利用して医薬品の製造(輸入)承認申請を行おうとする際に、医薬品の有効性及び安全性に与える民族的要因の影響を科学的に適正に評価するための基本的な考え方並びに当該外国臨床データの日本人への外挿可能性を評価するために国内で実施すべき臨床試験の内容を記述するものである。

なお、希少疾病用医薬品については、患者数が少なく、国内で必要とされる臨床試験が実施できない場合があることに鑑み、本指針を一律に適用することとはしない。

以上の点を御了知の上、貴管下関係者に対し周知徹底方御配慮願いたい。

本指針の理解を深めるために添付した質疑応答集については、今後得られる外国臨床データの受入れに関する知見に基づき、修正及び拡充する予定である。

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

目次

1. はじめに
 - 1.1 目的
 - 1.2 背景
 - 1.3 適用範囲
2. 外国臨床データを含む臨床データパッケージの新地域の規制要件への適合性に関する評価
 - 2.1 新地域の規制要件を満たすための追加臨床試験
3. 外国臨床データの新地域への外挿可能性の評価
 - 3.1 医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ
 - 3.2 ブリッジングデータパッケージ
 - 3.2.1 ブリッジングデータパッケージとブリッジング試験の定義
 - 3.2.2 ブリッジング試験の性質と範囲
 - 3.2.3 有効性に関するブリッジング試験
 - 3.2.4 安全性に関するブリッジング試験
4. 世界的規模での開発戦略
5. 要約

用語集（下線を付した用語の解説）

補遺 A：内因性及び外因性民族的要因の分類

補遺 B：臨床データパッケージの受入れ可能性の評価

補遺 C：薬物動態、薬力学及び用量反応に関する考察

補遺 D：医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ

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

1. はじめに

本指針の目的は、医薬品の効果（特定の用法・用量における有効性及び安全性）に与える民族的要因の影響を評価するための基本的な考え方を示すことにより、ICH地域における医薬品の承認を促進することである。そして、民族的要因の影響を適正に評価し得る規制及び開発上の方策を提供し、臨床試験の国際的な重複を最小限にして、患者へ有益な医薬品を迅速に提供することを意図している。本指針は、ICHの他のガイドラインと相互に補完し合って活用されるべきである。なお、本指針においては、民族的要因を集団の遺伝的・生理学的（内因性）特徴と文化的・環境的（外因性）特徴の双方に関連した要因と定義する（補遺A参照）。

1.1 目的

本指針の目的は、以下の4点である。

- 異なる住民集団への外挿が容易であり、新地域における医薬品承認の根拠として受入れることが可能な外国臨床データの特性を示すこと。
- 臨床データの国際的な重複を最小限にし、新地域における外国臨床データの受入れを促進するための規制上の方策を示すこと。
- 外国臨床データの新地域への外挿を可能にするためのブリッジング試験（必要な場合）の利用について示すこと。
- 安全性、有効性及び用法・用量に与える民族的要因の影響を特徴づけることが可能な医薬品開発上の方策を示すこと。

1.2 背景

全ての地域は、承認申請を行おうとする地域で受け入れ得る規制要件及び臨床試験の実施基準を満たす外国臨床データが利用されることが望ましいと考えている。

しかしながら、民族的要因が新地域における医薬品の安全性、有効性及び用法・用量に影響を与え得るとの懸念から、これまで外国臨床データに頼ることが躊躇されてきた。このため、過去において、このことが新地域の規制当局が承認のために外国臨床データの全部又は多くを国内で重複して収集することをしばしば求めてきた理由の一つとなっていた。確かに、住民集団間の民族的な差が医薬品の安全性、有効性及び用法・用量に影響を与える場合があるものの、多くの医薬品は、どの地域でも類似した特性や効果を示している。全ての医薬品について臨床評価を広範囲に重複して行わせることは、新しい治療法の導入を遅らせ、また、医薬品開発における資源の浪費となる。

1.3 適用範囲

本指針は、医薬品の臨床開発プログラムの全体を新地域で繰り返す必要はないという前提に基づき、新地域において新医薬品の承認の根拠をなすデータの全て又は一部として外国臨床データを受け入れるための方策を示すことを意図している。ただし、本指針は、新地域に

おける承認に必要とされる申請資料の内容を変更することを意図するものではなく、外国臨床データを用いてどのように申請資料に関する要件を満たし得るかを示すものである。外国臨床データを含む臨床データパッケージ中の全てのデータは、臨床試験の計画及び実施方法に関する新地域の基準を満たすべきであり、承認申請に利用するデータは新地域の規制要件を満たすものでなければならない。臨床データパッケージを完全なものとするために、新地域が追加の臨床試験をいずれかの地域で実施することを求めることもあり得る。

臨床データパッケージが新地域における規制要件を満たす場合、外国臨床データの受入れに関しては、当該臨床データパッケージが新地域の住民集団に外挿可能かどうかのみが問題となる。規制当局又は新医薬品の承認申請者が、民族的要因の差が新地域の住民集団における医薬品の有効性及び安全性を変化させる可能性を懸念する場合には、臨床データを外挿する（両地域間で“ブリッジ”する）ために、ある程度の臨床試験を新地域で実施する必要が生じることもあり得る。

申請者が新地域の規制要件を満たすために追加の臨床データを収集する必要がある場合には、これらの臨床試験をブリッジ試験としても利用可能なように計画することも可能である。

このように、申請者と新地域の規制当局は、以下の2つの観点から、外国臨床データを含む申請資料を評価する。

新地域の規制要件を満たすかどうか。

外国で実施された臨床試験に基づいて作成された申請資料（申請資料全体の大部分又は全てを構成することがあり得る）が新地域に外挿可能かどうか（補遺B参照）。

2. 外国臨床データを含む臨床データパッケージの新地域の規制要件への適合性に関する評価

地域の規制当局は、外国臨床データを含む臨床データパッケージについて、それらのデータがどこの地域で得られたかに関わらず（全て外国で得られたデータであっても、外国及び承認申請がなされる新地域の双方で得られたデータであっても）、データの特性と質に関して当該地域の規制要件を満たすか否かを評価する。地域の規制要件を満たす臨床データパッケージは、承認申請に際し提出される“完全な”臨床データパッケージと定義される。そして、完全な臨床データパッケージ中の外国臨床データの受入れが可能かどうかは、それが新地域の住民集団に外挿可能かどうかにより決まる。

外挿を考慮する前提として、新地域に提出される外国臨床データを含む完全な臨床データパッケージは、以下の内容を含んでいなければならない。

- 外国の住民集団における薬物動態、薬力学、用量反応、有効性及び安全性の適切な特徴づけ。
- 用量反応、有効性及び安全性を明確に示している臨床データ。これらの臨床試験は、以

下の条件を満たしていること。

- 対照群の選択等に関し新地域の基準に従って計画・実施されており、かつGCPを遵守して実施されていること。
- 適切な対照を置き、よく管理されていること。
- 治療効果を適切に評価し得るエンドポイントが用いられていること。
- 新地域で受け入れ得る医学的・診断的基準を用いて疾患の評価が行われていること。
- 新地域を代表する住民集団における薬物動態の特性、並びに可能であれば薬力学的特性及び薬力学的エンドポイントを用いた用量反応特性。これらの特性を明らかにするための臨床試験は、外国において民族的に新地域を代表する住民集団を対象として実施されるか、又は新地域において実施される。

臨床試験の計画、実施、解析及び報告を取り扱っているICHガイドラインは、完全な臨床データパッケージの概念を実際に応用する際に役立つ。これには、次のものがある。GCP (E6)、用量反応の評価 (E4)、安全性データの適切性 (E1及びE2)、高齢者における臨床試験の実施 (E7)、臨床試験結果の報告 (E3)、臨床試験の一般指針 (E8) 及び統計的原則 (E9)、臨床試験の計画における対照群の選定に関する指針 (E10) が作成段階にある。

2.1 新地域の規制要件を満たすための追加臨床試験

外国臨床データが地域の規制要件を満たさない場合には、当該地域の規制当局は、例えば以下のような追加の臨床試験の実施を求めることがある。

- 腎不全や肝機能障害の患者など特定の部分集団における臨床試験
- 新地域で承認されている医薬品 (承認された用法・用量) を対照とした新たな比較臨床試験
- 薬物間相互作用に関する試験

3. 外国臨床データの新地域への外挿可能性の評価

3.1 医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ

医薬品の民族的要因による影響の受けやすさを評価する際には、当該医薬品の薬物動態や薬力学的性質を知り、さらに、それらが臨床上の有効性や安全性とどのように関係するかを知ることが重要である (補遺C参照)。化学構造、代謝経路、作用機序や薬理学的分類上の特徴により民族的要因による影響の受けやすさが異なる (補遺D参照)。民族的要因による影響を受けにくい (異なる住民集団においても同様の作用を示す) 医薬品については、通常、ある地域から別の地域へのデータの外挿がより容易であろうし、そのために必要なブリッジングデータはより少なく済むであろう。

医薬品の民族的要因による影響の受けやすさを左右する要因は、異なる地域での医薬品の効果を比較することによって、将来、よりよく理解され、記述されていくであろう。しかし

ながら、現時点での知見によると、例えば、遺伝多型を有する酵素によるクリアランスを受ける、又は急峻な用量反応曲線を示す等の特性を有する薬物は、その作用に民族的な差を生じることが多いことは明らかである。逆に、代謝や能動的な排泄を受けない、広い治療量域を有する、又は平坦な用量反応曲線を示す等の特性を有する薬物は、その作用に民族的な差を生じることが少ないであろう。新地域における類似薬の臨床経験も、新医薬品の民族的要因による影響を評価する際の参考となる。例えば、新地域において類似薬が既に元の地域と同様の用法・用量で臨床試験に供され、承認されていれば、当該新医薬品の薬力学的・臨床的特性が外国及び新地域で大きく異ならないと推定できよう。

3.2 ブリッジングデータパッケージ

3.2.1 ブリッジングデータパッケージとブリッジング試験の定義

ブリッジングデータパッケージは、以下のものから成る。

薬物動態データ、並びに（可能であれば）予備的な薬力学データ及び用量反応データを含む、新地域を代表する住民集団に関する情報であり、完全な臨床データパッケージから選択されたもの。

必要な場合には、新地域に外国臨床データ（有効性・安全性）を外挿するためのブリッジング試験データ。

ブリッジング試験とは、外国臨床データを新地域の住民集団に外挿するために新地域で実施される臨床試験であり、新地域における有効性、安全性及び用法・用量に関する臨床データ又は薬力学的データを得ることを目的として行われる。有効性に関するブリッジング試験が新地域の住民集団における薬物動態に関する追加の情報を与える場合がある。有効性に関する臨床データを提供するためのブリッジング試験を必要としない場合には、新地域における薬物動態試験がブリッジング試験とみなされる場合もある。

3.2.2 ブリッジング試験の性質と範囲

本指針は、新地域の規制当局が規制要件を満たす臨床データパッケージを提示された場合、当該規制当局は、完全な臨床データパッケージ中の外国臨床データを新地域に外挿できるかどうかを評価するために必要な追加データのみを求めるべきであることを提案する。追加データの量は、薬物の民族的要因による影響の受けやすさにより異なる。ほとんどの場合、一つの試験によって新地域における追加データが得られ、かつそれにより元の地域のデータが新地域に外挿可能であることが立証されれば、その試験で十分であり、それ以上の繰り返しは必要ない。ただし、有効性に関するデータについて“ブリッジング”するためには一つの試験で十分であっても、申請者が複数の試験を行うことで必要な情報を得ることが適当と考える場合もあり得ることに留意すべきである。例えば、ブリッジング試験として、臨床的エンドポイントを用いて固定用量での用量反応試験が必要と考えられる場合に、その試験で用いる用量を選定するために、事前に薬理学的エンドポイントを用いた短期間でより小規模の試験を実施することが考えられる。

規制当局がブリッジング試験の実施を求める、又は申請者がその実施が必要と判断する場合には、可能であれば、規制当局と申請者が必要なブリッジング試験の内容について協議することが薦められる。ブリッジング試験の必要性及びその性質は、薬物の民族的要因による影響の受けやすさによって異なる。外国臨床データに基づく承認経験が乏しい地域においては、民族的要因による影響を受けにくいと考えられる薬物についても、規制当局がブリッジング試験を求めることがあり得る。地域間の相互受入れ経験の蓄積に伴い、ブリッジング試験が必要とされる状況に関する理解が深まるであろう。経験の蓄積に伴い、ブリッジングデータの必要性が少なくなっていくことが期待される。

ブリッジング試験により得られたデータの外挿可能性に関する一般的な指針を以下に示す。

- ブリッジング試験により、新地域での用量反応、安全性及び有効性が元の地域におけるそれらと類似していることが示されれば、その試験によりその外国臨床データについて“ブリッジング”できると解釈できる。
- 適切に実施されたブリッジング試験により、新地域で異なる用量を用いた場合でも、当該医薬品の安全性及び有効性の特性が元の地域における特性と大きく異なることが示され、さらに、薬物動態試験や薬力学試験等によってその正当性が証明できる場合には、適切に用量を調節することにより、当該外国臨床データを新地域に外挿できる可能性が高い。
- 外国臨床データを外挿するために計画されたブリッジング試験の規模が十分でないために、有害事象に関する特性が新地域の住民集団に外挿できるかどうか明確でない場合には、安全性に関するデータを追加することが必要となる場合がある（3.2.4参照）。
- ブリッジング試験により、安全性と有効性を立証できない場合には、例えば検証的臨床試験のような臨床試験のデータが必要となる。

3.2.3 有効性に関するブリッジング試験

一般に、民族的要因による影響を受けにくいと考えられる薬物について必要となるブリッジング試験の種類は、類似薬に関する経験並びに当該薬物の安全性、有効性及び用量反応に与える外因性民族的要因（臨床試験の計画及び実施方法を含む）の影響の可能性により異なる。民族的要因による影響を受けやすい薬物については、両地域の住民集団が異なる場合は、多くの場合ブリッジング試験が必要である。以下に、種々の状況に応じて考慮すべきブリッジング試験の例を示す。

- **ブリッジング試験が不要な場合**

次のような場合には、ブリッジング試験なしで臨床データの外挿が可能であろう。

薬物が民族的要因による影響を受けにくく、かつ両地域における外因性民族的要因（医療習慣や臨床試験の実施方法等）が類似している場合。

薬物が民族的要因の影響を受けやすいものであっても、両地域が民族的に類似しており、

薬理学的に類似した薬物における十分な臨床経験から、当該薬物の類似薬について有効性、安全性及び用法・用量に関して両地域で大きな差がないことを保証できる場合。両地域で（全く同じではないにしても）類似の用法・用量が採用されており、十分に評価が確立されている薬効群に属す薬物について当てはまり得る。

- 薬理学的エンドポイントを用いたブリッジング試験

両地域が民族的に類似しておらず、薬物が民族的要因による影響を受けやすいものの、外因性民族的要因（医療習慣や臨床試験の計画及び実施方法等）が類似しており、類似薬が新地域で既に用いられている場合には、薬物の作用を反映すると考えられる薬理学的エンドポイント（確立された代用エンドポイントでもよい）を用いた薬力学的比較試験を新地域で実施することにより、元の地域で得られた有効性、安全性及び用法・用量に関するデータを新地域に適用することが可能な場合がある。同時に血中濃度等の薬物動態データが得られれば、当該試験結果の解釈の際に参考となる。

- 比較臨床試験

以下の場合には、通常、新地域において比較臨床試験（多くの場合、固定用量による無作為化用量反応試験）を実施することが必要である。

用法・用量の設定のための十分な根拠がない場合。

当該外国で実施された比較臨床データの受入れについて十分な経験の蓄積がない場合。

併用薬の使用等の医療習慣や、臨床試験の計画及び実施方法等が異なる場合。

新地域では当該薬物の類似薬に関する経験が乏しい場合。

状況に応じて、外国で実施した臨床試験をそのまま新地域において繰り返す、標準的な臨床的エンドポイントを用いたより短期の臨床試験を実施する、又は血圧やコレステロール値のような既に確立された代用エンドポイントを用いた臨床試験を実施する（外国の第3相試験において、より長期の試験や他のエンドポイントを用いた試験が行われている場合もある）こと等がブリッジング試験として想定され得る。

薬力学データにより薬物反応に地域間で差があることが示されている場合には、原則として、臨床的エンドポイントを用いた比較臨床試験を新地域において実施することが必要である。薬物動態が地域間で異なる場合でも、新たな臨床試験を実施することなく用量調整を行うことができれば、臨床的エンドポイントを用いた比較臨床試験は必ずしも必要とされない場合もある。ただし、代謝パターンに大きな相違がある場合には、多くの場合比較臨床試験が必要となる。

併用薬の使用に関する医療習慣が大きく異なる場合や、補助療法が薬物の有効性や安全性に影響を与える懸念がある場合には、ブリッジング試験は比較臨床試験とすべきである。

3.2.4 安全性に関するブリッジング試験

外国臨床データが、外国地域において有効性と安全性を立証していても、新地域における安全性については懸念が残る場合がある。比較的発生頻度の高い有害事象の新地域における発生率の正確な決定や、重篤な有害事象発生の有無の確認を要する場合がその例である（一般的に発生率1%の有害事象の検出には300症例の臨床試験が必要である）。安全性についての懸念の性質に応じて、安全性に関するデータは以下のような状況において得ることができる。

- 用量反応試験のような有効性を評価するために実施するブリッジング試験において、その規模を拡大することにより、発生頻度の高い有害事象の発生率の評価を行うことができ、また、新地域においてより高い発生率を示す重篤な有害事象を検出することもできる。そのような試験を注意深くモニターすることにより、新地域で、不必要に多くの患者に薬物が投与される前に、重篤な有害事象を知り得る。あるいは、重篤な有害事象が高い頻度で発生しないことを確認するための小規模の安全性試験をブリッジング試験に先立って実施することも可能であろう。
- 有効性に関するブリッジング試験が必要とされていないか、あるいは有効性に関するブリッジング試験が規模や期間の点で不十分なために安全性について適切な情報をもたらさない場合には、別個の安全性に関する試験が必要となり得る。以下がこのような場合の例である。
 - 外国臨床データの中に重篤な有害事象の最初の症例がある場合。
 - 外国地域における有害事象の報告方法が異なることが懸念される場合。
 - 有効性に関するブリッジング試験からは、新地域における安全性について限定的なデータしか得られず、発生頻度の高い有害事象やより重篤な有害事象の発生率等の安全性に関する重要な性質を外挿するには不適切な場合。

4. 世界的規模での開発戦略

薬物動態のみならず、薬力学及び用量反応をも開発過程の早期に明らかにすれば、ブリッジングデータの必要性及びその内容を決めやすい。世界的規模で開発される医薬品の候補については、民族的要因による影響を受けやすいか否かにつき特徴づけられるべきである（補遺D）。理想的には、この特徴づけは臨床薬理試験、探索的臨床試験のような医薬品臨床開発の早期段階においてなされるべきである。場合によっては、臨床データパッケージを完成させる前に、ブリッジング試験のデザインについて規制当局と協議することが有益であろう。ただし、ブリッジング試験の必要性とその種類は、完全な臨床データパッケージ中のデータの分析に基づいて決められる。世界的規模での開発においては、医薬品の承認申請先の地域を代表する住民集団を対象として含み、かつICHガイドラインを遵守した試験を実施すべきである。

申請者は、新地域を代表する住民集団における薬物動態、薬力学及び用法・用量の評価を医薬品開発プログラムの後期まで残しておきたいと考えるかもしれない。薬物動態の評価は、標準的な薬物動態試験を実施するか、又はポピュレーションファーマコキネティクス法を新地域を代表する住民集団又は新地域で実施される臨床試験に適用することによってなし得る。

5. 要約

本指針は、新地域での承認のための医薬品開発を行う申請者が、異なる住民集団において、民族的要因が医薬品の効果（安全性と有効性）及びリスク/ベネフィットの評価に影響を与える可能性にどのように対処し得るかを示したものである。新地域の規制要件に従って実施されていれば、外国臨床試験の結果が、新地域で承認申請に用いられる臨床データパッケージの大部分、場合によっては全てを構成することがあり得る。このような外国臨床試験データの新地域における受入れは、安全性及び有効性に関するデータを外国地域の住民集団から新地域の住民集団に外挿するために“ブリッジング”データを作成することによって達成できるであろう。

用語集

適切な対照を置き、よく管理された試験(Adequate and Well-Controlled Trial) :

適切な対照を置き、よく管理された試験は、以下の特徴を備えている。

- 治療効果を定量的に評価するために対照群と妥当な比較を行い得るデザインであること。
- 治療グループへの患者の割付け並びに治療への反応の測定及び評価がバイアスを最小限にする方法を用いてなされていること。
- 試験結果の分析法が治療効果を評価する上でデザインに照らして適切であること。

ブリッジングデータパッケージ(Bridging Data Package) :

新地域を代表する住民集団に関する情報として完全な臨床データパッケージから選択されたデータ（薬物動態データ、予備的な薬力学及び用量反応データを含む）並びに必要な場合には、外国の安全性及び有効性データを新地域の住民集団へ外挿することを可能にする新地域で実施されたブリッジング試験で得られた補完的なデータ。

ブリッジング試験 (Bridging Study) :

外国臨床データを新地域に外挿するために新地域で実施される補完的な試験。新地域における有効性、安全性及び用法・用量に関する臨床データ又は薬力学的データを得るために実施される。このような試験が薬物動態に関する付加的な情報を含むことがある。

完全な臨床データパッケージ(Complete Clinical Data Package) :

承認申請に用いられる臨床データパッケージで、新地域の規制要件を満たし、かつ新地域を代表する住民集団における薬物動態データを含んでいるもの。

民族的要因の影響を受けにくい化合物(Compounds Insensitive to Ethnic Factors) :

その性質上、民族的要因が安全性、有効性又は用量反応に対して臨床的に重要な影響を与える可能性が少ない化合物。

民族的要因の影響を受けやすい化合物(Compounds Sensitive to Ethnic Factors) :

薬物動態的、薬力学的又はその他の性質上、内因性・外因性民族的要因が安全性、有効性又は用量反応に対して臨床的に重要な影響を与える可能性がある化合物。

用量 (Dosage) :

一投与当り又は一日当りに与えられる医薬品の量。

用法 (Dose Regimen) :

一定期間にわたり投与される医薬品の投与経路、頻度及び期間。

民族的要因 (Ethnic Factors) :

民族性 (ethnicity) という語は、国家又は人々を意味する “エスノス (ethnos)” というギリシア語に由来している。民族的要因は、共通の特性や習慣に基づきグループ分けされる人種又は大きな住民集団に関係する要因である。民族性は、遺伝的のみならず文化的な意味合いも有するので、この定義は人種的 (racial) のそれよりも広い意味となっていることに留意されたい。民族的要因は内因性又は外因性のどちらかに分類されよう (補遺A)。

・外因性民族的要因 (Extrinsic Ethnic Factors) :

外因性民族的要因とは、個人が住んでいる環境や文化に関連した要因である。外因性要因は遺伝よりも文化及び行動様式によってより強く決定される傾向がある。外因性要因には、地域の社会的及び文化的な側面に関係するものが含まれる。例えば医療習慣、食事、喫煙、飲酒、環境汚染や日光への暴露、社会経済的地位、処方された薬の服用遵守、並びに異なる地域の臨床試験の信頼性にとって特に重要なものとして、臨床試験の計画及び実施方法が挙げられる。

・内因性民族的要因 (Intrinsic Ethnic Factors) :

内因性民族的要因は、住民集団のサブグループを定義、同定する際に有用で、地域間の臨床データの外挿可能性に影響を与え得る要因である。内因性要因の例としては、遺伝多型、年齢、性、身長、体重、除脂肪体重、身体の構成及び臓器機能不全が含まれる。

外国臨床データの外挿 (Extrapolation of Foreign Clinical Data) :

外国地域の住民集団で得られた安全性、有効性及び用量反応に関するデータを新地域の住民集団に対して一般化し適用すること。

外国臨床データ (Foreign Clinical Data) :

新地域の外 (すなわち外国地域) で得られた臨床データ。

ICH 地域 (ICH Regions) :

ヨーロッパ連合、日本及びアメリカ合衆国。

新地域 (New Region) :

新医薬品の承認申請が行われる地域。

新地域を代表する住民集団 (Population Representative of the New Region) :

新地域内の主要な人種集団を含む住民集団。

薬物動態試験 (Pharmacokinetic Study) :

薬物がどのように生体内で処理されるのかを明らかにする試験で、通常、血液中 (場合によ

っては尿中又は組織中)の薬物及びその代謝物の濃度の経時的な測定を伴う。薬物動態試験により血液中又は他の適切な部位における薬物の吸収、分布、代謝及び排泄を特徴づけられる。薬力学的試験の手法と組み合わせることにより(PK/PD試験)、血中濃度と薬力学的作用の程度及び発現の時間との関係が特徴づけられる。

薬力学試験(Pharmacodynamic Study):

個体に対する薬物の薬理学的又は臨床的效果についての試験で、用量や薬物濃度と効果との関連を調べることを目的とする。薬力学的効果としては、有害作用となり得る作用(三環系薬剤の抗コリン作用)、臨床上の利益に関係すると考えられる作用の測定値(遮断についての種々の測定値、ECGインターバルに及ぼす効果、ACE阻害すなわちアンギオテンシンからへの反応阻害)、短期間で発現する意図された効果(血圧やコレステロール値等のサロゲートエンドポイントが、しばしば採用される)、又は最終的に意図した臨床上の利益(疼痛、抑うつ、突然死に対する効果)などが採用され得る。

ポピュレーションファーマコキネティクス法(Population Pharmacokinetic Methods):

臨床試験に参加した全て又は特定の一部の患者から、通常、一患者当たり定常状態で2又は3回血中薬物濃度を測定し、これを集団に基づいて評価する方法。

治療量域(Therapeutic Dose Range):

最小の有効用量と更なる利益を与え得る最大の用量との間の範囲。

補遺 A : 内因性及び外因性民族的要因の分類

内因性民族的要因		外因性民族的要因	
遺伝的要因	生理的及び病理的要因	環境要因	
性	年齢 (小児-高齢者)	気候	
		日光	
		環境汚染	
身体	身長		
	体重	文化	
		社会経済的要因	
	肝臓	教育水準	
	腎臓	言語	
	心血管機能		
A D	M E	医療習慣	
		疾病の定義と診断	
レセプターの	感受性	治療法	
		医薬品服薬遵守の程度	
人種			
		喫煙	
		飲酒	
薬物代謝の遺伝多型			
		食事	習慣
		スト	レス
遺伝病	疾患		
		規制方法/G C P	
		臨床試験の実施方法/エンドポイント	

補遺B：臨床データパッケージの受入れ可能性の評価

新地域における
臨床データパッケージの評価

データ受入れのための
新地域における
追加臨床試験の必要性

新地域に
おける受
入可能性

Question 1

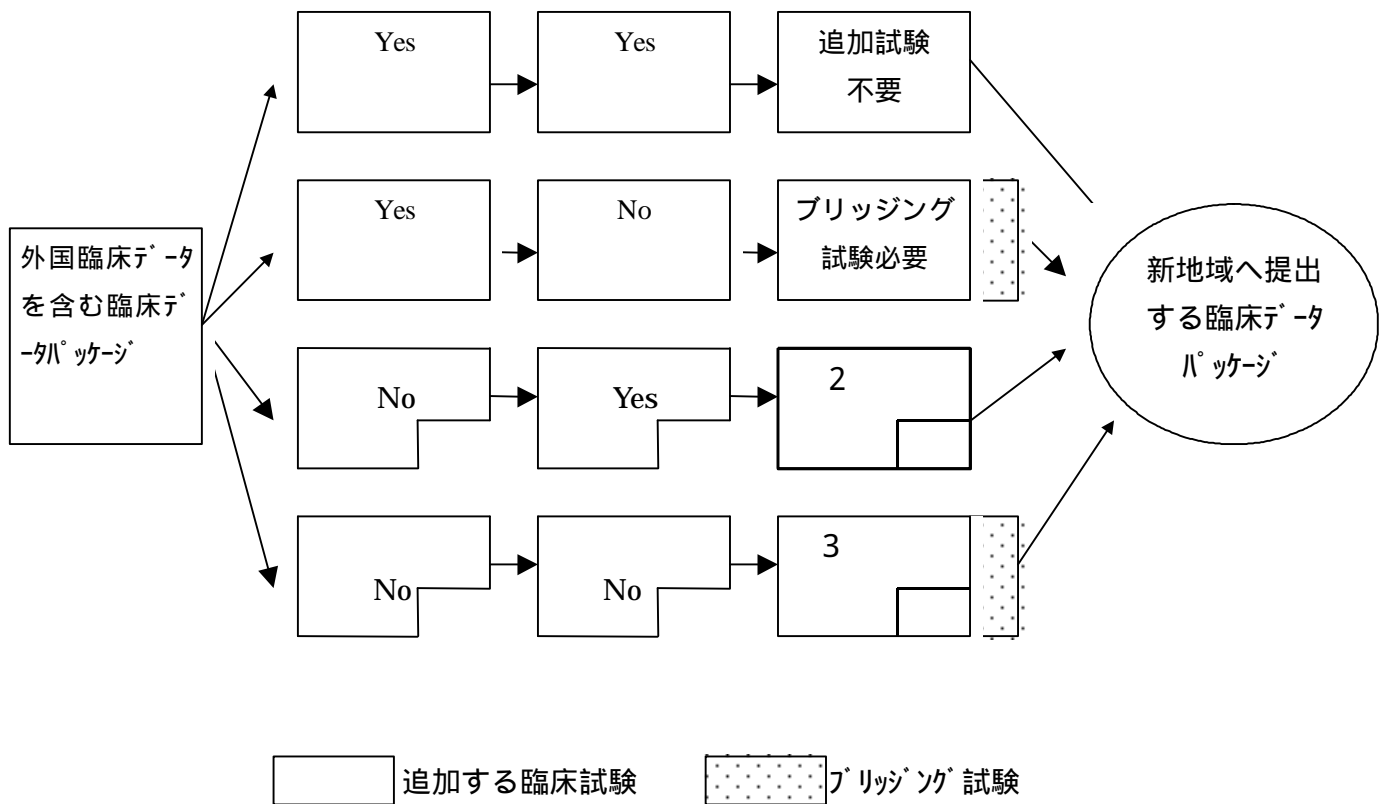
Question 2

Question 3

Question 4

規制要件を
満たすか 1

外国データ
の外挿は適切か



1 訳注：規制要件を満たすためには、臨床データパッケージには、外国臨床データに加え、新地域を代表する住民集団における薬物動態の特性を示すデータが含まれていなければならない（2.項参照）。

2 規制要件を満たすための追加試験が必要。

3 規制要件を満たすための追加試験及びブリッジング試験が必要。（訳注：前者をもって後者を兼ねることができる。）

補遺C：薬物動態、薬力学及び用量反応に関する考察

ICH地域の3つの主要人種群（アジア人種、黒人種、白人種）についての薬物動態及び薬力学の評価とそれらの比較可能性は、ICH地域での医薬品の承認において極めて重要である。基本的な薬物動態の評価として、吸収・分布・代謝・排泄（ADME）並びに適切な場合には、食事・薬物及び薬物・薬物相互作用を特徴づけなければならない。

2つの地域の住民集団における薬物動態の適切な比較によって、どのような種類の臨床試験（薬力学的試験を含む。ブリッジング試験）を新地域においてさらに実施する必要があるかを合理的に考察することが可能となる。薬物動態については、主に内因性民族的要因によって住民集団間の差が生じ、それは容易に同定できる。これと対照的に、薬力学的反応（臨床的有効性、安全性及び用量反応）は、内因性及び外因性の両方の民族的要因によって影響される場合もあるので、新しい地域で臨床試験を実施しない限り、この影響を明らかにすることは困難な場合もあろう。

ICH-E4文書（訳注：「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」）においては、用量反応を評価するための様々な方法が記載されている。一般に用量反応（又は濃度反応）は外国において薬理学的効果（適切な場合）と臨床的エンドポイントの両方について評価されるべきである。新地域を代表する住民集団における薬理学的効果（用量反応を含む）を外国で評価できる場合もあろう。臨床的有効性及び用量反応のデータを新地域において得る必要があるか否かは状況により異なる。例えば、当該薬物の類似薬が新地域で広く使われていて、その薬理学的効果が臨床的有効性や用量反応性と密接に関連しているのであれば、外国で得られた薬力学データは、医薬品承認の十分な根拠となり得るであろうし、臨床的エンドポイントを用いた有効性や用量反応に関するデータを新地域で再度得る必要はないであろう。薬力学的評価及び可能な臨床的評価（用量反応を含む）は、新地域の住民集団では外国人における反応曲線が移動する可能性があるので重要である。こうした実例は文献上の報告も十分にあり、例えばアンギオテンシン変換酵素阻害剤は、黒人種で血圧低下反応が小さいことが知られている。

補遺D：医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ

薬物動態、薬力学及び治療効果に民族的要因が与え得る影響に関して医薬品を特徴づけることは、新地域でどのようなブリッジング試験が必要となるかを決定する上で役立つであろう。医薬品の効果に対する民族的要因の影響は、その医薬品の薬理学上の性質、適応症、患者の年齢、性別によって異なる。民族的要因の影響を受けやすさを、医薬品のひとつの特性のみで予測することは出来ない。必要とされるブリッジング試験の種類は、結局のところ状況に応じて判断していく以外にないが、当該薬物の民族的要因による影響の受けやすさの評価が、その判断に役立つであろう。

次のような特性を有する化合物は、民族的要因の影響を受けにくいと考えられる。

- ・ 薬物動態 (PK) が線形であること。
- ・ 推奨される用法・用量の範囲内で、有効性及び安全性のいずれに関しても薬力学的 (PD) (作用-濃度) 曲線が平坦であること。(このことは、当該医薬品の忍容性がよいことを示唆する)
- ・ 治療量域が広いこと。(このことも、忍容性がよいことを示す指標となり得る)
- ・ 代謝がわずかであるか、又は複数の経路で代謝されること。
- ・ 生物学的利用率が高く、従って薬物吸収が食事の影響を受けにくいこと。
- ・ 蛋白結合率が低いこと。
- ・ 薬物間、薬物 - 食事及び薬物 - 疾病間の相互作用の可能性が少ないこと。
- ・ 作用が全身的でないこと。
- ・ 不適切な使用の可能性が低いこと。

次のような特性を有する化合物は、民族的要因の影響を受けやすいと考えられる。

- ・ 薬物動態が非線形であること。
- ・ 推奨される用法・用量の範囲内で、有効性及び安全性のいずれに関しても薬力学的曲線が急峻であること。(用量がわずかに変化するだけで、効果が大きく変化する。)
- ・ 治療量域が狭いこと。
- ・ 高度に代謝され、特に代謝経路が単一で、そのために薬物間相互作用の可能性が大きくなること。
- ・ 遺伝多型を示すことが知られている酵素により代謝されること。
- ・ 民族により異なる酵素変換を受ける可能性があるプロドラッグとして投与されること。
- ・ 生物学的利用率の個体差が大きいこと。
- ・ 生物学的利用率が低く、従って薬物吸収が食事の影響を受けやすいこと。
- ・ 多くの併用薬とともに使用される可能性が大きいこと。
- ・ 鎮痛剤や精神安定剤のように不適切な使用の可能性が高いこと。

「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」に関する
質疑応答集

(用語について)

- Q1. 本指針は、全てのICH参加国(地域)に適用されるものとして作成されていると思われるが、本指針に基づき、日本において外国臨床データを利用して新医薬品の承認申請を行おうとする際には、「新地域」及び「規制当局」の用語をどのように解釈したらよいか。

(答)

以下のように解釈されたい。

新地域：日本

規制当局：狭義には、厚生省医薬安全局審査管理課及び国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センターを指すが、申請者がブリッジ試験の内容等に関する協議を行う際には、それに対応する機関として医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構を含むものとする。

- Q2. 日本における「規制要件」の具体的内容を示していただきたい。

(答)

我が国における臨床試験に関する「規制要件」とは、薬事法第14条第3項の規定に基づく「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」(GCP)及び「申請資料の信頼性の基準」(薬事法施行規則第18条の4の3)、「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について」(昭和55年5月30日薬発第698号薬務局長通知)に示された添付資料に関する要件、並びに臨床試験に関連する各種ガイドラインを指す。ただし、ガイドライン、特に薬効群別の臨床評価ガイドラインについては、それに合致していなくとも、学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づく適切な方法を採用した臨床試験に基づくデータであれば、これに準拠したものと判断する。

(本指針の基本的性質について)

- Q3. 本指針は、外国で承認申請に必要な臨床データの殆どが得られている場合について主に論じられている。必要な臨床試験の大部分を国内で行い、外国で得られた臨床データを部分的に用いる場合や、国内・国外で得られた臨床データをほぼ同じ程度の割合で用いる場合の外国臨床データの受け入れについてはどのような取扱いとなるのか。

(答)

いずれの場合も、承認審査資料として用いる外国臨床データが日本人に対して外挿可能であることを示す必要がある。その際に、国内で既に実施された臨床試験データをブリッジデータとして利用することができ、それを基に外挿可能性の判断が行えるならば、新たなブリッジ試験を行う必要はない。

- Q4. ある国(地域)で臨床データパッケージが完成した後に、新しい国の規制当局がそのデ

ータの自国の住民集団に対する外挿性を評価し、結果としてブリッジング試験を要求するというプロセスを踏むと、新しい国での承認が遅れることが懸念される。当該臨床データが各国の住民集団に外挿できるよう予めブリッジング試験を行い、各国に同時に申請する場合について説明をお願いしたい。

(答)

指摘のように、本指針は、外国で実施された臨床試験成績を中心とした臨床データパッケージが存在する状況において、我が国においてブリッジング試験を追加実施し、その外挿可能性を評価するという視点から記述がなされている。本指針の基本的な考え方を踏まえた上で、臨床データパッケージの作成のための臨床試験とブリッジング試験を並行して実施することは可能と考える。ただし当然であるが、当該ブリッジング試験の実施妥当性（被験者の安全性の確保等）を示すデータは、その開始前に得られていることが必要である。

(外国臨床データの受け入れに関する基本的考え方について)

- Q5. 外国臨床データの日本人への外挿可能性の評価には、医療環境などの外因性要因や規制当局の受け入れ経験が影響することとされているが、これまでの経験から、日本と欧米の診断基準、医療習慣などが類似しており外国臨床データの外挿可能性が高いと考えられる疾患、薬効群について示していただきたい。

(答)

例えば、感染症に対する抗生物質の有効性の評価において、臨床分離株に対する感受性が外国と日本で差がない場合には、用いられるエンドポイントや対照群の選定についての考え方が日本と諸外国でほぼ共通しているので、その成績の外挿可能性は高い。また、癌に対する化学療法剤の有効性の評価において、腫瘍縮小率は各国で多く採用されているエンドポイントの一つであるので、その成績の外挿可能性も高いものとする。

- Q6. 「外国」の定義について、ICH参加国（地域）以外で収集・作成されたデータであっても、必要な要件を満たしていれば、日本での申請資料として利用可能であるのか。

(答)

本指針は、GCP等の臨床試験に関する規制が整備されているICH参加3地域間での外国臨床データの受け入れを想定して作られている。しかし、臨床試験に関する規制要件（定義についてはQ2の答を参照）に鑑み、我が国で受け入れ得ると判断される場合であれば、それ以外の地域の臨床データについても適用できる。

- Q7. 臨床試験における有効性の評価基準などには国（地域）により差があることがあることから、臨床データパッケージの中に、我が国の評価基準とは異なる基準で評価された成績が含まれることがあると考えられる。これらについて、どこまでを許容範囲とするのか。

(答)

外国で実施された臨床試験において採用された評価基準等が科学的に合理的なもので

あり、日本で受け入れられると判断できるものであれば、我が国で採用されているそれと厳密に同じである必要はない。

- Q8. 当該外国の住民集団と日本人の薬物動態に差があっても、用量を調節することにより類似の薬力学、有効性、安全性データが得られれば、外国臨床試験データの日本人への外挿は可能と考えられるのか。その際、当該外国で承認された（又は申請中の）用法・用量と日本での申請用法・用量が異なってもよいのか。

（答）

外国人と日本人とで薬物動態プロファイルの類似性が示されることは、外国臨床データの受入れに当たっての必要条件ではない。薬物動態に差があったとしても、適切に用量を調整することで同様の有効性、安全性を示すことができるのであれば、外国臨床データを日本人に外挿できることがある（指針3.2.2項参照）。この場合、外国の用法・用量と日本のそれが異なることはあり得ることである。

なお、薬物動態に差がないことのみをもって、外国臨床データが日本人に外挿可能であると判断することはできないことにも留意していただきたい。

- Q9. 外国において、日本では承認されていない医薬品を対照薬とした比較試験が行われている場合、あるいは承認されていても我が国の承認用法・用量と異なる用法・用量により試験が行われている場合、当該試験データは日本での承認申請に際し利用可能か。

（答）

その対照薬が、適切な臨床試験データを持って承認されていることが確認できる場合には、日本での承認申請に用いることは可能である。ただし、当該対照薬の評価がどの程度確立されたものであるか、あるいは作用機序がどの程度類似しているか等によって、当該データがもたらす説得力の度合いはケースによって異なる。

- Q10.ブリッジング試験により外国臨床データの日本人への外挿可能性を評価する際に、用量反応、安全性及び有効性などが「類似している」、「大きな差がない」などと見なせる具体的な基準について説明いただきたい。

（答）

「類似している」、「大きな差がない」ことを示すための具体的な基準などを一律に示すことはできない。ただし、この場合、統計的な意味で「同等性」が示されることや、外国データと日本のデータとで結果が厳密に一致することを求めるものではない。

なお、薬力学的（作用-濃度）曲線が急峻であったり、治療量域が狭い薬物については、用量反応、安全性及び有効性の差の大きさや、それに基づく外挿可能性について、より慎重に評価する必要がある。

- Q11.ブリッジング試験を実施した結果、外国臨床データの日本人への外挿が困難と判断された場合は、どのような対応を採るべきか。

（答）

ブリッジング試験の結果、臨床データパッケージを日本人に外挿できないことが判明する状況としては、例えば、外国人と日本人とで用量反応性が大幅に異なったり、日本人において特殊な副作用が発生するなどの理由で臨床推奨用量が外国と日本とで大きく異なり、その結果として、臨床データパッケージのうち、外国での推奨用量を用いた比較試験データ等が外挿不可能と判断される場合が想定される。このような場合には、臨床データパッケージを構成する個々の臨床試験につき、そのデータが日本人に外挿できるかどうかを検討する必要がある。その結果、外挿可能なデータのみでは不足する部分（データ）について臨床試験を行い、日本で承認申請をするために必要な臨床データパッケージを構築する必要がある。

Q12. 希少疾病用医薬品に関するブリッジング試験の取扱いについて説明していただきたい。

（答）

希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）については、患者数が少ないために外国臨床データの外挿可能性を厳密に示せるようなブリッジング試験の実施が困難であることが多い。このような場合には、市販後に臨床試験や特別な調査の実施を義務づけた上で、限定されたブリッジングデータに基づき外挿可能性を判断することとなる。

Q13. 2.1項に、新地域の規制要件を満たすための追加臨床試験の例として「新地域で承認されている医薬品を対照とした新たな比較試験」の例が挙げられている。例えば外国で既にプラセボを対照とした比較試験が行われている場合でも、日本で実薬対照試験の実施が求められるということか。

（答）

適切な標準薬が存在する領域では、申請医薬品と当該標準薬との有効性、安全性の相対的な比較に関する情報を得ることで、申請医薬品の医療上の位置付けが明確になり、また、市販後の適正使用に役立てることができる。この考え方は、我が国で公表されている複数の薬効群別臨床評価ガイドラインに反映されている。

しかしながら、国内での実薬対照試験の実施は承認のための必要条件ではなく、日本人に外挿可能と判断できる外国で実施されたプラセボ対照試験により当該薬物の有効性が立証され、さらに、当該薬物の我が国の医療環境における有用性が確認できる場合には、国内での実薬対照試験の実施は不要である。そうでない場合には、日本における標準薬を対照とした比較試験の追加実施が必要となる。

Q14. 高齢者や腎機能・肝機能低下患者等の特別な集団において得られた外国臨床データの日本人の同様の集団に対する外挿については、どのような取扱いとなるのか。

（答）

当該新薬の適応対象となる一般患者における外国臨床データが日本人に外挿可能と判断できる場合には、一般に、特別な集団における外国臨床データも外挿できると考えてよい。

なお、例えば「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」で計

100例程度の高齢者におけるデータが必要とされているが、上述のように、高齢者におけるデータの外挿が可能と結論されれば、国内外の臨床例の合計がこの数を超えることで足りる。

(民族的要因の影響の評価について)

Q15. 外因性民族的要因の主要なものと考えられる医療習慣や食事の影響はどのように評価すればよいのか。事例を重ねないと分からないと考えるべきなのか。

(答)

医療習慣や食事の内容が薬物の体内動態や効果の発現、薬効評価の方法などにどのように影響するかは、薬物によって異なるため、一概にその評価法を述べることはできない。最終的にはケースバイケースの判断を行う以外にはないが、類似した構造の薬物や同様の作用機序を有する薬物の経験から類推する方法は一つの方法と言えよう。

Q16. 複数の国(地域)で同時に臨床試験(多施設国際共同試験)を実施し、その結果について民族による層別解析を実施し、民族的要因の影響を検討することは可能であるか。

(答)

同一の試験実施計画書に基づく複数国における臨床試験が適正に実施され、民族間の差を検討するための解析に足る十分な数の被験者が確保されるならば、そのような方法も可能であろう。主要な臨床試験をこのような試験とすることにより、外国臨床データの外挿可能性の評価を行うことが可能である。

Q17. 従来、日本で承認申請する場合には、臨床データの解析の際に民族についての考慮はなされていないが、今後は必要とされるのか。

(答)

複数の民族を対象とした臨床試験においては、民族を考慮した解析は当然必要となる。

Q18. 外国で行われた臨床試験における被験者選択基準が国内で認められている診断基準と異なる場合、日本の診断基準から外れる症例を除いたデータセットでの解析も行う必要があるか。

(答)

試験実施計画書に規定されていない解析(部分集団の検討等)の結果のみをもって申請医薬品の有効性、安全性の主張を行うことは適切でないことは「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」(平成8年5月1日薬審第335号)や「臨床試験のための統計的原則」(近日中に通知予定)に示されているとおりであり、質問のような解析を試みる場合は、被験者集団全体における解析結果とそこからある一定の条件下で抽出された部分集団における結果とで結論に差がないことが前提となる。

ただし、外国臨床試験で用いられた選択・診断基準が科学的に妥当で、かつ我が国で受入れ可能なものであれば、我が国のそれと厳密に同じものでなくても、当該外国臨床

データを基に申請医薬品の評価を行うことが可能である。

(有効性に関するブリッジング試験について)

Q19. 国内で実施された第2相臨床試験(用量反応試験)成績から、外国臨床データの日本人への外挿が可能と見なせる場合、通常行われる既存薬(又はプラセボ)との検証的な比較試験を国内で実施することは不要と考えてよいのか。

(答)

国内で実施した用量反応試験により外国臨床データが日本人に外挿可能と判断できる場合などには、一般に、国内における検証的な比較試験の実施は不要である。

Q20. 3.2.3有効性に関するブリッジング試験について、どのような場合にどのような試験が必要となるか、その規模も含めて具体的に説明していただきたい。

(答)

本指針の3.2.2項に、必要となるブリッジング試験の内容及びその状況を大きく3つの場合に分けて示している。現在の状況において、多くの場合にまず考慮すべきブリッジング試験は、用量反応試験であると考えられる(指針3.2.3の比較臨床試験の項に「多くの場合、固定用量による無作為化用量反応試験」と記載されている)。日本人での用量反応性に関する情報は、多くの場合、外国臨床データの日本人への外挿可能性の評価に重要な役割を果たす。なお、特に民族的要因による影響を受けにくいことが明らかな薬物では、比較試験を実施することなしに外国臨床データの外挿が可能と判断できるケースがあり得る。

試験の規模(必要な症例数)については、その目的や用いられるエンドポイントによって様々であり、一律に示すことは困難である。

Q21. 3.2.3比較臨床試験によるブリッジング試験が必要な場合として「当該外国で実施された比較臨床データの受入れについて十分な経験の蓄積がない場合」が挙げられている。このことから、日本では当面の間、国内での比較試験が必要と解釈すべきであるか。

(答)

指摘のように、我が国は、一般に外国で実施された比較試験データを主たる根拠として新薬の承認の可否を判断した経験が多いとは言えず、この観点から、当面は、国内において比較試験の実施が必要となるケースが多いと考えられる。

Q22. 3.2.3比較臨床試験の項の「類似薬」の定義は何か。

(答)

ここでは、化学構造や薬理作用等を総合的に勘案し、申請医薬品と類似した医薬品を指す。

(安全性に関するブリッジング試験について)

Q23. 安全性に関するブリッジング試験を別個に行う必要があるのは、どのような場合か。

(答)

安全性については、外国人と日本人での副作用（有害事象）の発生頻度の一致や正確な比較を求めるものではない。実際、例えば、軽度な副作用の発生頻度が外国人と日本人とで多少異なっても大きな問題とはならず、外挿可能性にも影響しない。有効性に関するブリッジング試験の結果や類似薬に関する知見から、当該薬物の日本人における安全性に関し重大な問題が示唆されるような場合を除いては、安全性に関する別個のブリッジング試験を実施する必要はないと考えられる。

なお、低頻度で発生するの副作用（有害事象）の検出やその発生率の正確な決定は、市販後調査において行われるべきである。

Q24. 3.2.4比較的一般的な有害事象の発現率の測定や重篤な有害事象の検出に関する記述の箇所に具体的な数値（1%、300例）が示されているが、この数字の根拠を示していただきたい。

(答)

承認前の臨床試験段階において1%程度以上の発生頻度を有する有害事象の検出がなされるべきであるとの考えに基づき算出される「1%、300例」の数値が示されたものである。ICHでの合意に基づき作成された「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」についてのガイドライン（平成7年5月24日薬審第592号）に同様の考え方が取り入れられている。

ただし、同ガイドラインでは、単一の民族を被験者としたデータのみで長期投与時の安全性データが構成されることを求めているわけではないので、本件についても、国内・外の症例数の合計が、ここに掲げられた数字を上回ることが求められていると解される。

従って、通常、有害事象やその発生率等のプロファイルが日本人と外国人とで全く異なることが判明した場合等の例外的な状況を除いては、安全性に関する情報（比較的高頻度の副作用の検出等）を収集するためだけに300例を対象としたブリッジング試験を実施する必要はない。なお、本指針に沿って外国臨床データを利用して新薬の承認申請を行おうとする際には、国内での安全性評価症例数が少ない場合が多いと考えられることから、このような場合には、市販後調査においてこれを補うべきである。

Q25. ブリッジング試験の結果、安全性に関するデータについても日本人に外挿可能であると結論づけられた場合、外国でガイドライン（ICH E-1）に準拠した長期安全性データが得られていれば、国内で新たに長期投与試験を実施する必要はないと理解してよいか。

(答)

長期投与時の安全性を含めて、安全性に関する外国臨床データが日本人に外挿可能と判断できる場合には、国内で新たな長期投与試験を実施する必要はないと考えられる。

(臨床薬理試験について)

Q26. 外国在住の日本人（日本人の両親を持ち、日本で生まれ育ち現在外国で生活している）

あるいは日系2世、3世（外国で生活している日本人の両親から生まれ、又は祖父母が外国に移住しさらに両親が日本人で外国で生活している）などを対象に実施した薬物動態試験データは、日本人の薬物動態に関するデータとして利用可能であるのか。

（答）

食事や環境などにより薬物動態に差が出るのが想定される場合を除いては、利用可能である。

Q27. 日本人と外国人との薬物動態プロファイルの比較を行う際の留意点について示していただきたい。

（答）

両集団間の薬物動態プロファイルの比較は、標準的な薬物動態試験又はポピュレーションファーマコキネティクス法により得られた適切なパラメータ（AUC、C_{max}、クリアランス等）を比較することによってなされる。この場合、パラメータの比較可能性が確保されていることが前提となる。すなわち、両集団において比較するに足る被験者数が確保されていること、複数の用量（少なくとも3用量）に関するデータが得られていること、試験条件（採血ポイントや薬物の定量法等）やパラメータの算出法が同様であることなどである。計画段階からこれらの点について留意した上で、薬物動態に関する検討を行うべきである。

結果の解釈については、ある特定の用量でのパラメータに関して、日本人と外国人の値に統計的有意差がないことをもって「差がない」と結論づけることは適当でない。薬物動態の非線形性の有無を確認した上で、少なくともパラメータの「差」又は「比」の信頼区間を算出し、評価を行うことが必要である。

Q28. 抗悪性腫瘍薬の第1相試験に関する外国臨床データの利用について、どのように考えたらよいのか。

（答）

殺細胞効果が明瞭な薬物については、利用可能な適切な外国臨床データがある場合には、国内で新たに最大許容量の推定のためのフルスケールの試験を行う必要はなく、当該外国データから適切と判断される用量を用いて、日本人に対する安全性を確認することで足りる。また、薬力学的評価を十分に含んだ適切な薬物動態試験を実施し、日本人に対する用量調整の必要性を検討する必要がある。

Q29. 外国において日本人以外を対象として実施された生物学的同等性試験データは、臨床データの一部として利用可能か。

（答）

新医薬品の開発過程で用いられた含量違い製剤間や開発途中で処方変更がなされた前後の製剤間の生物学的同等性については、外国人及び日本人における当該薬物の薬物動態プロファイルに大きな差がない場合には、外国人を対象に実施された生物学的同等性試験データが利用可能である。また、承認後の剤型追加や含量違い製剤の追加、処方変

更についても同様である。

後発医薬品については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成9年12月22日医薬審第487号)及びその質疑応答集(平成10年10月30日事務連絡)を参照されたい。

(その他)

Q30. 臨床データパッケージの取扱いについて、日本で承認申請する際に外国で実施されたすべての臨床データを提出する必要があるのか、それとも申請者が必要と判断したものだけでよいのか。

(答)

我が国で新薬の承認申請を行う際には、承認審査資料として提出する外国臨床データ以外についても、当該医薬品について外国で実施された臨床試験のリストと、主要なものについてはその内容の要約を提出すべきである。(我が国で申請を行った後に終了した外国臨床試験についても同様。)なお、国際的に複数地域で同時に開発される医薬品が今後増加することが予想されることに鑑み、臨床試験に関する承認審査資料を国内臨床データのみによって構成できる場合にも上述のリスト等を提出すべきである。

なお、当該医薬品の有効性、安全性等を疑わせる調査結果、試験成績等が得られた場合には、それについての検討及び評価を行った上で資料として提出する必要があることは、薬事法施行規則第18条の4の3に規定されているとおりである。

Q31. 外国臨床データを申請資料に含めた場合、副作用情報をどのように使用上の注意や添付文書に反映したらよいのか。

(答)

承認審査資料として提出された外国臨床データにおける安全性に関する情報については、国内でのデータと同様に取り扱い、両者を併せて使用上の注意等に記載していただきたい。なお、民族的要因が安全性の評価に大きな影響を与えることが明らかにされているなど、合理的な理由がある場合には、国内でのデータと外国データを分けて記載することも可能である。

(規制当局との協議について)

Q32. 本指針では、ブリッジング試験の必要性、その種類などについて、申請者と規制当局との間で協議することが薦められており、日本では医薬品機構が対応することとなると考えられる。今後、相談に対応する規制当局の体制をさらに充実し、また、相談結果について可能な限り公表していただきたい。

(答)

ブリッジング試験の実施に関する原則は、本指針に述べたとおりであるが、個々のブリッジング試験については、医薬品の特徴や対象疾患をとりまく医療環境、類似薬の臨床経験の蓄積等を考慮して決める必要がある。したがって、医薬品機構の治験相談を利用して、個々の医薬品についてどのようなブリッジング試験が必要となるかを相談する

ことが薦められる。治験相談の内容の公表については、企業秘密の保持の観点からその詳細を公表することはできないが、一般論化したケースを公表するルールを作ることを検討したい。

事 務 連 絡
平成16年2月25日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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」に関するQ & Aについて

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については、平成10年8月11日付医薬審第672号医薬安全局審査管理課長通知「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」（以下「課長通知」という。）により各都道府県衛生主管部（局）長あてに通知したところである。

今般、課長通知における質疑応答集に加えて、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）における共通の解釈を明瞭にするため、「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」に関するQ & Aが別添のとおり合意されたので、ご了知の上、業務の参考として貴官下関係業者にご周知いただくようお願いする。

なお、本事務連絡の写しを日本製薬団体連合会他関連団体あてに発出していることを申し添える。

(別添)

E5Q&A

質問 1

世界的規模での新薬開発を計画しているが、E 5 指針ではこのような開発の進め方に対する指針が示されているか。

回答 1

E 5 指針ではこのような状況における幾ばくかの手引きを示している。E 5 指針では主として、1 地域又は 2 地域における開発プログラムを、どのように別の地域（新地域）における承認の根拠とすることができるかについて記述している。E 5 指針では一般に、ある地域において得られたデータが新地域における規制要件を満たすが、両地域における内因性又は外因性の民族的要因の差に関して懸念がある場合、単一のブリッジング試験によって、そのデータを新地域に外挿することが可能になるかもしれないとしている。ブリッジング試験は薬力学試験でも完全な臨床試験でもよく、場合によっては、用量反応試験であってもよい。

ブリッジング試験によって、適切な外国臨床データの新地域への外挿が可能になると思われる。世界的規模での開発の一環として、順次開発を進めるのではなく複数の地域で必要な臨床試験データの収集を同時に進めることにより、地域間にあり得る差を評価することが可能であり、かつ有効であると思われる。例えば、複数の地域で実施される臨床試験に、新地域から十分な数の被験者が組み入れられていれば、被験者における民族差の影響を分析し、当該外国臨床データが新地域にも当てはまるかどうかを判断することができるだろう。

ある地域がこれらの臨床データを利用しようとする場合、世界的規模の試験デザインにおいて考慮すべき基本的事項として、a) 病態及び患者集団の定義と診断、b) 比較対照群の選択、c) 地域における治療目標又は目的とそれに伴う有効性指標の選択、d) 安全性の評価方法、e) 医療習慣、f) 試験の実施期間、g) 地域における併用薬の使用、h) 適格な被験者の重症度の分布、i) 用量及び投与法の類似性がある。

申請者が考える世界的規模の開発計画が特定の地域の要件に対応しているかどうかを判断するために、早い段階から当該地域の規制当局と相談の機会を持ち、協議することが勧められる。

質問 2

ある地域において安全性、有効性、投与方法などのほか、腎/肝障害患者、高齢者、小児、妊婦・授乳婦などの特殊集団における使用についても検討して医薬品を開発した。一般集団における安全性、有効性、投与方法についての本試験の情報が新地域にも該当することを（例

えば、ブリッジング試験によって)立証することができた場合、特殊集団のデータも外挿可能であることをさらに示すことは必要か。

回答 2

一般に、特殊集団における試験が、デザインにおいて新地域の規制要件に対応するのに十分である(例えば、適切な範囲の障害の重症度を含んでいる)が、それが外国において実施されている場合、一般集団についてのデータを新地域へ外挿できる根拠があれば、新地域において特殊集団に関する問題を再度検討する必要はおそらくないだろう。ただし、地域によっては、特殊集団における新規適応(例えば、小児におけるうつ病)について別個にブリッジング試験が要求される場合があることに留意されたい。

質問 3

本剤は民族的要因の影響を受けやすく、かつ使用される医療現場の状況が地域間で異なると思われるが、このことから、ある地域で本剤について実施した有効性試験は、他地域における承認申請の根拠とする価値がないということになるか。

回答 3

そのようなことはない。新地域が最初の地域における試験を適切であると認めたと仮定すると、新地域の規制当局は、有効性を確立する(あるいは他の問題を検討する)ために、新地域における比較対照試験をおそらく要求するだろう。ただし外国データであるということ以外は新地域におけるすべての要件を満たしている場合、新地域では、おそらくそのような試験が一つあれば十分であると考えられるであろうとE 5 指針は述べている。新たに実施した試験から元の地域における試験(または複数の試験)と同じ結論が支持される場合、元の地域で得られたデータは、多分新地域での所見を裏付けるものであると考えられるので、更なる確認試験は必要ない。この場合、最初の地域での所見を確認するために、新地域で行われる試験の用量及び治療効果の大きさが最初の地域と同一である必要は必ずしもない。ただし、新地域でさらに安全性データが必要とされる状況もある。例えば、新地域でより高用量、あるいはより頻回の投与が必要であると考えられ、その所見が薬物動態の影響によるものでない場合、追加の安全性データが必要になる場合があるだろう。

質問 4

本剤は民族的要因の影響を受けにくく、地域間の医療習慣の差を含めて、外因性民族的要因に明らかな重要な差がないと考えられる。本剤の薬物動態は、内因性及び外因性要因の影響を受けにくい。適応症に関する病態の診断及び治療にも地域間で大きな差はない。にもかかわらず、新地域の規制当局は、ブリッジングのために安全性及び有効性に関する追加の試験を要求してくる。この要求はE 5 指針と矛盾しないか。

回答 4

そのようなことはない。申請者は新地域の規制当局と問題点について協議することを望むであろうが、E 5 指針では、ブリッジング試験が必要か否かは常に判断の問題であり、新地域が1つのブリッジング試験の実施を要求することを妨げていないことは明らかである。E 5 指針では、他地域を良く知っていることが、新地域が追加のブリッジング試験を要求するかどうかを決定する際の重要な判断根拠におそくなるだろうということを、特記している。E 5 指針では、新地域の規制当局は、外国データの新地域への外挿可能性を評価するのに必要な追加データのみを要求するであろうとは述べているが、要求される追加データの量は規制当局側で適宜判断する事項であるとしている。

質問 5

本剤は2つの ICH 地域で承認を受けており、第3番目の地域の規制当局と販売承認申請について協議する段階にある。申請者は、新地域の規制当局は既存データを受入れるべきであり、追加のデータをほとんど又は全く要求すべきでないと考えている。追加データを必要とされないためには、どのような情報を提出する必要があるか。

回答 5

考慮すべき明確な問題点が2つある。1) データベースの適切性と 2) ブリッジング試験の必要性である。申請者は、利用可能なデータが新地域の規制要件を十分満たしており、かつそのデータが新地域の住民集団に適用可能であることについて規制当局を納得させる必要がある。このため、提出するデータが新地域の規制要件全部にいかに対応しているかを示す必要がある。対照群の選択、主要評価項目、あるいは他の主要な試験デザインの特徴が新地域で受入れ可能であるとみなされているものと異なる場合、それらがどのように、また、なぜ新地域の規制要件を満たしているかを見なしうるのかを説明する必要がある。

また、臨床データ及び結論が新地域の住民集団に適切であると考えられる理由を示す必要がある。この場合、両地域間で異なる内因性要因（例えば、人種の分布）を特定し、そのような要因が当該医薬品の効果に実質的に影響を及ぼさないことを明らかにする（すなわち、当該医薬品が民族的要因のどのような差にも影響を受けないことを立証する）必要がある。薬理学的に類似した化合物が両地域において同様の効果を有することを示すデータがあれば、きわめて有用といえる。

また、考えられる外因性要因（例えば、試験対象となっている患者集団の診断や管理）についても新地域において用いられる予定の患者集団の外因性要因と概略類似していることを明らかにし、どんなに大きな差であっても当該医薬品の効果について導かれる結論を変えることがないと考えられる理由を説明する必要がある。

用量反応関係が、内因性または外因性要因の影響を受けやすいかどうか、また、至適用量が個体間または民族間で明らかに異なる可能性があるかどうかを判断するために評価されるべきである。

質問 6

本剤は民族的要因の影響を受けにくく、また、同種の薬剤はすべての地域で類似の活性を示すと考えている。しかし、試験で検討した評価項目あるいは採用した対照群は試験を実施した地域においては受入れられたが、新地域では受入れられなかった。E 5 指針では、新地域はこのようなデータを有効性の根拠として受入れるべきであると述べているか。

回答 6

そのようには述べていない。E 5 指針は、異なる地域で得られた外国臨床データが、新地域のすべての規制要件を満たしている場合にのみ適用されることを明確に示している。E 5 指針では個々の地域の規制要件については述べていない。臨床評価項目又は対照群の選択が新地域に受入れられず、かつその地域の規制当局担当者を納得させることができない場合には、E 5 指針はこの状況には適用されない。評価項目、対照群、選択基準、又は診断基準が異なる地域では、その地域の規制要件を満たすため、臨床試験計画の一環として早い段階で規制当局担当者との協議を考慮すべきである。この状況では、新地域の規制当局が、合意した基準を用いた試験を新地域において実施するよう求めることがあろう。

質問 7

本剤は民族的要因の影響を受けにくいと考えている。しかし、目標とする治療領域において、医療習慣や特定の医薬品に関する使用法及び必要性の認識には明確な差がある。E 5 指針は、新地域がこのようなデータを有効性の根拠として受入れるべきであると述べているか。

回答 7

そのようには述べていない。E 5 指針に記述されているように、民族的な差についての懸念は別としても、新地域が関係があると考える疾患のデータが含まれていないために、外国臨床データが新地域に受入れられない場合があり得る。

質問 8

本剤はある臨床的事象の発生を防止するのに有効であることが示されている。しかし、病態生理は同一であるが、新地域におけるこれら事象の発現率には明確な差がある。E 5 指針は、新地域がこのようなデータを有効性の重要な証拠として受入れるべきであると述べているか。

回答 8

そのようには述べていない。確かに、他の地域において明確なアウトカム研究があれば、多くの場合、新地域においてその試験を繰り返すことはおそらく要求されないであろう。しかし例外も考えられる。例えば新地域において、事象の発現率が確かに低く、リスクの低下の程度に両地域で差がない場合、ベネフィットが得られる患者の実数は少なくなり、有害作用の重要性が増すことになって、医薬品のリスクとベネフィットの関係に影響を与えることになる。医薬品の価値を評価するために、新地域における臨床試験が必要となる場合もあると考えられる。

質問 9

本剤は 1 つの地域において種々の適応症について承認されており、主要な適応症についてのブリッジング試験ではそのデータが外挿可能であることが明らかにされている。このことから、新地域が追加のデータを求めることなくすべての適応症を承認すべきであると解してよいか。

回答 9

そうとはいえない。新地域における追加データの必要性の有無は、「ブリッジされた」適応症において、可能性のある民族的な差に関する懸念がすべて払拭されていると考えられるかどうかに基づいて、ケースバイケースで判断される。例えば、追加の適応症が主要な適応症からの適応拡大であると考えられるか（追加のブリッジング試験をおそらく必要としない）、全く新規の適応症であるか（ブリッジング試験をおそらく必要とする）によって異なる。新地域の規制当局と早い段階で相談の機会を持ち、協議することが推奨される。

質問 10

E 5 指針では、外国臨床データの地域間での相互受入れ経験が蓄積されるに伴い、ブリッジング試験が必要とされる状況に関する理解が深まり、このような経験によりブリッジングデータの必要性が減少することが期待されるという基本的な考え方が述べられている。この考え方は依然として有効であるか。

回答 10

有効であり、そうなることが期待されている。E 5 指針の施行により各地域の経験が蓄積され、新地域でブリッジング試験が必要と考えられる状況に関する理解が引き続き深められている。このような経験によってブリッジング試験の必要性が少なくなっていくことが期待される。

事 務 連 絡
平成18年10月5日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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」に関するQ&Aについて（その2）

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については、平成10年8月11日付け医薬審第672号医薬安全局審査管理課長通知「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」（以下「課長通知」という。）により各都道府県衛生主管部（局）長あてに通知したところである。

平成16年2月25日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「「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」に関するQ&Aについて」において課長通知に対するQ&Aを事務連絡したところであるが、今般、日米EU医薬品規制調和国際会議において別添のとおり新たなQ&Aが合意されたので、ご了知の上、業務の参考として貴官下関係業者にご周知いただくようお願いする。

なお、本事務連絡の写しを日本製薬団体連合会他関連団体あてに発出していることを申し添える。

(別添)

質問 11

E5 指針で述べられているブリッジング試験は常に、元の地域のデータが完備した後に実施されるものという印象があるが、この解釈は正しいか。

ある状況下では、複数地域の1つ1つにおいて十分な数の患者を試験に組み入れ、共通のプロトコルを用いて、地域全体での試験薬の効果について結論を得るための多地域試験を実施し、それによってブリッジングという目的を果たすことが望ましい場合がある。このような多地域試験のデザイン、解析及び評価における留意点を示していただきたい。

回答 11

ブリッジング用のデータは、ある地域のデータを他の地域へ外挿することを可能にするものであるべきである。E5 指針は全般に、データを新地域へ外挿することについて述べているが、ブリッジング試験の実施は1つの地域での開発の後でなければならないと示唆する意図はない。質問1に対する回答では、ブリッジングのデータをより早い段階で使用可能とするために、幾つかの地域における早期の試験を世界規模の開発計画に組み込むことも可能であると明確に示されている。それにより、世界規模の臨床開発計画の完了を早め、全ての地域において承認を得やすくすることが可能となる。したがって、ブリッジング試験は世界規模の開発計画の開始時、実施期間中、終了時のいずれにおいても実施することができる。ある多地域試験が、ある特定の地域においてブリッジング試験の役割を果たす場合には、その地域内で説得力のある結果を得ることが必要となろう。なぜなら、これらの結果こそが、その薬剤に効果があることを当該地域の規制当局に納得させ、承認申請において他地域の試験結果を使用可能にする（ブリッジする）からである。

ブリッジングを目的とした多地域試験が実施されるのは、世界でほぼ同時に承認を受けられるよう計画された世界的規模の開発計画においてであろう。そのような試験の目的は、1) その薬剤がその地域で有効であることを示すこと、2) その薬剤が民族的要因の影響を受けないことを明確にするため地域間で試験結果を比較することであろう。主要評価項目は、それぞれの地域にとって明確に定義され、かつ、受け入れ可能なものであるべきであり、共通のプロトコルの下で、全ての主要評価項目に関するデータを全ての地域において収集すべきである。用いられる主要評価項目が地域により異なる場合は、全ての地域において、全ての主要評価項目について比較を目的としたデータを収集すべきである。

ブリッジング試験としての役割を果たすよう計画される試験では、以下の点を考慮すべきである。

計画

多地域試験では、そのデザインと解析に関し、申請予定地域の規制要件を満たさなければならないであろう（質問1に対する回答を参照）。多地域試験では一般に、結果を得たい地域ごとに適度な可能性で有効性を示せるように、適切な検出力を得られるだけの十分な数の被験者を組み入れる計画とすべきである。デザインにおける小さな差異（例えば、組み入れ基準における年齢、併用薬など）は受け入れ可能と考えられ、規制当局に事前に相談することが薦められる。安全性の評価のためには、安全性情報の収集及び評価方法を可能な限り地域間で同じにすることが重要である。

解析

多地域ブリッジング試験の目的から考えると、通常解析（例えば、人口統計学的変数、ベースライン変数、患者の構成など）を考慮した上で、地域ごとに有効性と安全性の結果を示すことが非常に重要である。また、地域間で一貫した効果が得られたかどうかを検討することにも関心が持たれるであろう。用量反応試験では、有効性及び安全性について、地域内及び地域間の両方で用量反応関係を解析することが特に重要であろう。

評価

どのような試験結果が説得力を有すると判断されるかということは、明らかに各地域が決定することであり、一般化は困難である。しかし説得力を有する順序を述べることは可能である。

1. 地域ごとに独立した試験結果

最も説得力があるのは、試験全体において効果が示され、かつ、結果を得たい地域ごとにも統計的に有意な結果が得られていることであろう。また試験結果を地域間で比較することも重要であろう。

2. 地域別では有意ではないが地域間で類似している試験結果

試験全体において効果が示されたが、試験結果を地域ごとに解析しても結果を得たい地域では有意な効果が示されないという場合でも、その地域の規制当局にとってそのデータが説得力を有する可能性がある。地域間での比較を意図した評価項目において一貫した傾向が認められること、または用量反応試験に

において地域間で類似した用量反応関係が認められることは、その薬剤が内因性あるいは外因性の民族的要因に影響されないという主張を裏付ける可能性がある。他のデータ、例えば1つまたは複数の該当地域における同じクラスに属する既承認薬のデータは、そうしたブリッジングの結論を支えるものとなり得る。

その他の考察

この質問と回答では、多地域試験をブリッジング試験として用いることについて述べている。多地域試験は、その他の目的にも使用できる。例えば開発の早期に、探索的な状況下で種々の評価項目を地域間で比較することで、世界的規模の同時開発計画を方向づけることが可能となるであろう。

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE

Recommended for Adoption
at Step 4 of the ICH Process
on 1 May 1996
by the ICH Steering Committee

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.



平成8年7月22日
事務連絡

日本製薬団体連合会 殿

厚生省薬務局審査課

医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のガイドライン
について

標記については、これまでその案に対する意見を頂いていたところですが、平成8年4月29、30、5月1、2、3日に米国バージニア州で開催されたICH（日米欧医薬品規則ハーモナイゼーション国際会議）-4準備会合において、最終合意に到達し、同ガイドラインのステップ4文書（最終テキスト）が作成されました。同文書のICH事務局での最終チェックが完了し、これを入手・翻訳いたしましたので、ステップ2からの修正点、ICH-GCPの要旨とともに、原文・翻訳をお送り致します。

ICH

医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) のガイドライン

目 次

. 目 次	
. 序 文	1
1 . 用語の定義	2
2 . ICH GCPの原則	9
3 . 治験審査委員会/独立倫理委員会	10
3.1 責務	10
3.2 構成、業務及び運営	12
3.3 手続き	13
3.4 記録	14
4 . 治験責任医師	14
4.1 治験責任医師の要件	14
4.2 資源 (リソース)	15
4.3 被験者に対する医療	15
4.4 治験審査委員会への申請等	16
4.5 治験実施計画書の遵守	16
4.6 治験薬	17
4.7 無作為化の手順及び開封	18
4.8 被験者のインフォームド・コンセント	18
4.9 記録及び報告	21
4.10 治験の進行状況報告	23
4.11 安全性に関する報告	23
4.12 治験の中止又は中断	23
4.13 最終報告	24
5 . 治験依頼者	24
5.1 治験の品質保証及び品質管理	24
5.2 開発業務受託機関 (CRO)	25
5.3 医学的専門知識	25
5.4 治験のデザイン	25

5.5	治験の管理、データの取扱い及び記録の保存	26
5.6	治験責任医師の選定	27
5.7	業務の分担	28
5.8	被験者及び治験責任医師に対する補償	28
5.9	治験に関連する支払	29
5.10	規制当局への届出	29
5.11	治験審査委員会による審査結果の確認	29
5.12	治験薬に関する情報	29
5.13	治験薬の製造、包装、表示及びコード化	30
5.14	治験薬の交付及び取扱い	30
5.15	記録閲覧	31
5.16	安全性情報	32
5.17	副作用報告	32
5.18	モニタリング	32
5.18.1	目的	32
5.18.2	モニターの選定及び要件	32
5.18.3	モニタリングの範囲及び方法	33
5.18.4	モニターの責務	33
5.18.5	モニタリングの手順	35
5.18.6	モニタリング報告書	35
5.19	監査	35
5.19.1	目的	35
5.19.2	監査担当者の選定及び要件	35
5.19.3	監査手順	35
5.20	不遵守	36
5.21	治験の中止又は中断	36
5.22	治験の総括報告書	36
5.23	多施設共同治験	37
6	治験実施計画書及びその改訂	37
6.1	概要	37
6.2	背景情報	38
6.3	治験の目的	39
6.4	治験のデザイン	39
6.5	被験者の選択・除外・中止基準	39
6.6	被験者の治療	40
6.7	有効性の評価	40
6.8	安全性の評価	40
6.9	統計解析	41
6.10	原データ/原資料の直接閲覧	41
6.11	治験の品質管理及び品質保証	42

6.12	倫理	42
6.13	データの取扱い及び記録の保存	42
6.14	報酬及び保険	42
6.15	公表に関する取決め	42
6.16	補遺	42
7	治験薬概要書	42
7.1	序	42
7.2	一般的事項	43
7.2.1	表紙	43
7.2.2	秘密保全に関する記述	43
7.3	治験薬概要書の内容	43
7.3.1	目次	43
7.3.2	要約	44
7.3.3	序文	44
7.3.4	物理的・化学的及び薬剤学的性質並びに製剤組成	44
7.3.5	非臨床試験成績	44
7.3.6	臨床試験成績	45
7.3.7	データの要約及び治験責任医師に対するガイダンス	46
7.4	付録 1	48
7.5	付録 2	49
8	治験実施のための必須文書	50
8.1	序	50
8.2	治験開始前	51
8.3	治験実施中	53
8.4	治験の終了又は中止後	56

序 文

医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)は、人を対象とする治験の計画、実施、記録及び報告に関し、その倫理的、科学的な質を確保するための国際的な基準である。本基準を遵守することによって、被験者の権利、安全及び福祉がヘルシンキ宣言に基づく原則に沿った形で保護されること、また臨床試験(治験)データが信頼できることが公に保証される。

本ICH-GCPガイドラインは、3極間での治験データの相互受入れを促進するため日本、欧州連合(EU)及び米国に統一基準を提供することを目的としている。

本ガイドラインは、日本、欧州連合(EU)及び米国に加えて、オーストラリア、カナダ、スカンジナビア諸国及び世界保健機関(WHO)の現行GCPを考慮に入れて作成したものである。

本ガイドラインは、規制当局に提出する治験データを作成する際に従うべきものである。

本ガイドラインに規定されている原則は、被験者の安全及び福祉に影響を及ぼしうる他の臨床研究にも適用され得るものである。

1. 用語の定義 GLOSSARY

1.1 副作用 Adverse Drug Reaction (ADR)

承認前の新医薬品又は新用途での臨床経験（従って臨床用量が定まっていない場合）については以下の通り：

投与量にかかわらず、投与された医薬品（治験薬）に対するあらゆる有害で意図しない反応を副作用と考えるべきである。「医薬品（治験薬）に対する反応」との語句は、当該医薬品と有害事象の関係について、少なくとも合理的に可能性があり得ると考えられ、因果関係が否定できない反応を意味する。

市販後の医薬品については以下の通り：

疾病の予防、診断、治療、又は生理機能の調整のために用いられる通常の投与量範囲で投与された医薬品（治験薬を含む）に対する有害で意図しない反応。

ICH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」を参照）

1.2 有害事象 Adverse Event (AE)

医薬品（治験薬を含む）を投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり、有害事象とは、医薬品（治験薬を含む）が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない或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。

（ICH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」を参照）

1.3 改訂（治験実施計画書の） Amendment (to the protocol)

『治験実施計画書の改訂』を参照。

1.4 適用される規制要件 Applicable Regulatory Requirement(s)

治験の実施に係わる全ての法規を含む規制。

1.5 承認（治験審査委員会の） Approval (in relation to Institutional Review Boards)

治験が、治験審査委員会及び治験実施医療機関の定める規則並びにGCP及び適用される規制要件に従って審査され、治験が当該医療機関で実施されることを治験審査委員会が了承する旨を決定すること。

1.6 監査 Audit

評価の対象となった治験に係わる業務の実施、データの記録、解析、その正確な報告が、治験実施計画書、治験依頼者の標準業務手順書、GCP及び適用される規制要件に従って行われたか否かを確定するため治験に係わる業務及び文書を体系的かつ独立に検証すること。

1.7 監査証明書 Audit Certificate

監査が行われたことを確認する監査担当者による証明書。

1.8 監査報告書 Audit Report

治験依頼者の監査担当者による監査の結果の評価を記述したもの。

1.9 監査証跡 Audit Trail

事実経過の再現を可能とする文書。

1.10 盲検化/遮蔽化 Blinding/Masking

治験に参加する単数又は複数の当事者が、治療方法の割付けについて知らされないようにする措置をいう。単盲検法は通常、被験者が割付けの内容を知らされないこと、二重盲検法は被験者、治験責任医師、モニター、及び一部の事例ではデータ解析者が割付けの内容を知らされないことを意味する。

1.11 症例報告書 Case Report Form (CRF)

各被験者に関して、治験依頼者に報告することが治験実施計画書において規定されている全ての情報を記録するための、印刷された又は光学的若しくは電子的な記録様式（記録されたものを含む）。

1.12 臨床試験（治験） Clinical Trial/Study

人を対象とする研究で、治験薬の臨床的、薬理的及び（又は）その他の薬力学的効果の検出又は確認、治験薬の副作用の確認、治験薬の安全性及び（又は）有効性を確認するための治験薬の吸収、分布、代謝及び排泄の検討等を目的とするもの。

1.13 治験の総括報告書 Clinical Trial/Study Report

治療薬、予防薬又は診断薬の治験について記述した文書で、臨床的・統計学的な記述、説明及び解析を一つの報告書に網羅してまとめたもの。（ICHガイドライン「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」を参照）

1.14 対照薬 Comparator (Product)

治験において比較の対照として用いられる治験薬、市販薬（すなわち実対照薬又はプラセボ）。

1.15 遵守（治験に関する） Compliance (in relation to trials)

GCP及び適用される規制要件等、治験に係わる全ての要件を守ること。

1.16 秘密の保全 Confidentiality

治験依頼者に帰属する情報及び被験者の身元に関する情報を、認められた者以外には

開示しないこと。

1.17 契約書 Contract

業務及び義務の委任と分担並びに、適切な場合には、金銭的事項についての取決めを記述した当事者間の合意文書で、日付を記入し署名されたもの。治験実施計画書は契約書の基礎としての役割を果たし得る。

1.18 治験調整委員会 Coordinating Committee

多施設共同治験の実施を調整するために、治験依頼者が設置することのできる委員会。

1.19 治験調整医師 Coordinating Investigator

多施設共同治験において、参加各治験実施医療機関の治験責任医師を調整する責任を担う医師。

1.20 開発業務受託機関 Contract Research Organization (CRO)

治験依頼者の治験に係わる業務の一部又はそれ以上の遂行を治験依頼者から受託した個人又は（商業的、学術的、その他の）組織。

1.21 直接閲覧 Direct Access

治験の評価に重要な記録や報告を検証、分析、確認し、複写することを許諾すること。直接閲覧を行ういかなる者（例えば国内外の規制当局並びに治験依頼者のモニター及び監査担当者）は、被験者の身元及び治験依頼者に帰属する情報に関する秘密の保全を図るため、適用される規制要件に従って、あらゆる妥当な予防措置を講ずる。

1.22 証拠資料 Documentation

治験の方法、実施及び（又は）結果並びに治験の結果に影響を及ぼした要因及び講じられた措置等に関して記述又は記録したあらゆる方式の全ての記録類。（筆記された記録、電子的・磁氣的・光学的記録、走査図、X線写真及び心電図等が含まれるが、これらに限らない）。

1.23 必須文書 Essential Documents

治験の実施と得られたデータの質を個々にかつまとめて評価することを可能にする文書等の記録（第8章参照）。

1.24 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 Good Clinical Practice (GCP)

治験の計画、実施、モニタリング、監査、記録、解析及び報告に関する基準で、データ及び報告された結果の信頼性及び正確性並びに被験者の人権、人格の統合性及び秘密の保護についての保証を与えるもの。

1.25 独立データモニタリング委員会 (IDMC) Independent Data-Monitoring

Committee(IDMC) (効果・安全性モニタリング委員会、モニタリング委員会、データモニタリング委員会)

治験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適当な間隔で評価し、治験依頼者に治験の継続、変更、又は中止を提言することを目的として、治験依頼者が設置することができる独立したデータモニタリング委員会。

1.26 公正な立会人 Impartial Witness

治験の実施から独立し、治験関係者から不当に影響を受けない人であって、被験者又はその法定代理人等が同意文書及びその他の被験者への説明文書を読むことができない場合にインフォームド・コンセントの過程に立ち会い、同意文書及び説明文書を読む者。

1.27 独立倫理委員会 Independent Ethics Committee(IEC)

医学・科学の専門家及び医学・科学の非専門家によって構成される独立の(医療機関内、地域的、国単位又は複数国にまたがる)委員会。当委員会の責務は被験者の人権、安全及び福祉の保護を保証することであり、特に治験実施計画書、治験責任医師の適格性、施設、並びに被験者から文書によるインフォームド・コンセントを得るのに使用される方法及び資料を審査し、承認することによって、かかる保護に公の保証を与えることである。

独立倫理委員会の法的地位、構成、機能、運営及び規制上の要件は、国によって異なる場合もあるが、独立倫理委員会が本ガイドラインに規定するGCPに従って活動できることを保証するものでなければならない。

1.28 インフォームド・コンセント Informed Consent

被験者の参加の意志決定に必要な、治験に関するあらゆる角度からの説明がなされた後に、当該治験に自発的に参加する旨を被験者が自由意志によって確認する過程。インフォームド・コンセントは、署名と日付が記入された同意文書をもって証明される。

1.29 査察 Inspection

治験実施施設、治験依頼者及び開発業務受託機関(CRO)の施設又はその他の規制当局が適切とみなした施設に存在し、当局が治験に関係すると判断した文書、設備、記録及びその他の資料等について、規制当局が行う公式の検証。

1.30 治験実施医療機関 Institution (medical)

治験が実施される、公的又は私的な医学又は歯学関係の施設。

1.31 治験審査委員会 Institutional Review Board(IRB)

医学・科学の専門家及び非専門家によって構成される独立の委員会。当委員会の責務は、特に、治験実施計画書、並びに被験者から文書によるインフォームド・コンセントを得るのに使用される方法及び資料を審査し、承認し、また継続審査を行うことに

よって、被験者の人権、安全及び福祉の保護を保証することである。

1.32 治験の中間報告書 Interim Clinical Trial/Study Report

治験の進行中に行われる解析に基づく中間的な治験成績とその評価に関する報告書。

1.33 治験薬 Investigational Product

治験において被験薬又は対照薬として用いられる有効成分を含む製剤又はプラセボ。既承認医薬品であっても、承認されていない（製剤組成上又は包装上の）方法で使用し又は組み合わせる場合、承認されていない適応症に用いる場合或いは承認された用途についてさらに情報を収集する目的で用いる場合には、既承認医薬品も治験薬に含まれる。

1.34 治験責任医師 Investigator

治験実施施設において治験の実施に関して責任を有する医師又は歯科医師。治験実施施設において、治験が複数の者から成るチームにより実施される場合には、治験責任医師は当該チームの責任者たるリーダーであり、首席治験医師 (principal investigator) と呼ばれることがある。『治験補助医師 (Subinvestigator)』を参照。

1.35 治験責任医師 / 治験実施医療機関 Investigator/Institution

この用語は、「適用される規制要件により要求されている場合には治験責任医師及び（又は）治験実施医療機関」を意味する。

1.36 （治験責任医師用）治験薬概要書 Investigator's Brochure

治験の実施に必要な、治験薬についての臨床及び非臨床データを編集したもの（第7章参照）。

1.37 法定代理人等 Legally Acceptable Representative

治験への参加について、被験者になると見込まれる者に代わって同意する権限が、適用される法律によって与えられている個人又は団体。

1.38 モニタリング Monitoring

治験の進行状況を調査し、治験が治験実施計画書、標準業務手順書 (SOP)、GCP 及び適用される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを保証する行為。

1.39 モニタリング報告書 Monitoring Report

モニターが、治験依頼者の標準業務手順書に従って、治験実施施設を訪問した毎に、及び（又は）治験に係わるあらゆる交信の後に作成し、治験依頼者に提出する報告書。

1.40 多施設共同治験 Multicenter Trial

単一の治験実施計画書に従い、複数の施設で、従って複数の治験責任医師によって実施される治験。

1.41 **非臨床試験** Nonclinical Study

人を対象としない生物医学的試験研究。

1.42 **意見(独立倫理委員会の)** Opinion(in relation to Independent Ethics Committee)

独立倫理委員会(IEC)が下す判断及び(又は)勧告。

1.43 **原医療記録** Original Medical Record

『原資料(Source Documents)』を参照。

1.44 **治験実施計画書** Protocol

治験の目的、デザイン、方法、統計学的な考察及び組織について記述した文書。治験実施計画書には通常、治験の背景及び根拠が記述されるが、これは、治験実施計画書に引用されている他の文書に記述することもできる。本ガイドラインでは、「治験実施計画書」は「治験実施計画書」及び「治験実施計画書の改訂」を意味する。

1.45 **治験実施計画書の改訂** Protocol Amendment

治験実施計画書に加えられた変更で、文書化又は公式に明示されたもの。

1.46 **治験の品質保証** Quality Assurance (QA)

治験の実施、データ作成、文書化(記録化)及び報告が、GCP及び適用される規制要件を遵守していることを保証するために設定された、計画的かつ体系的な全活動。

1.47 **治験の品質管理** Quality Control (QC)

治験関連の活動の質に求められる要件を充足していることを検証するために、治験の品質保証システム(Quality Assurance System)の一環として行われる実務的な手法及び活動。

1.48 **無作為化** Randomization

バイアスを軽減するために、被験者を無作為に処置群又は対照群に割り付ける方法。

1.49 **規制当局** Regulatory Authorities

規制を行う権限を有する機関。本ガイドラインでは、「規制当局」は、提出された治験データを審査する当局及び査察を実施する当局を含む(1.29参照)。またこれらの機関は「管轄当局(competent authorities)」として記される場合もある。

1.50 **重篤な有害事象又は重篤な副作用** Serious Adverse Event (SAE) or Serious

Adverse Drug Reaction(Serious ADR)

投与量にかかわらず、医薬品（試験薬を含む）が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものを言う。

死亡に至るもの

生命を脅かすもの

治療のため入院又は入院加療期間の延長が必要なもの

永続的又は重大な障害 / 機能不能に陥るもの

先天異常を来すもの

（ICHガイドライン「試験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」を参照）

1.51 原データ Source Data

試験における臨床所見、観察、その他の活動に関する元の記録又はその保証付き複写に記録されているあらゆる情報で、試験の再現と評価に必要なもの。

原データは原資料（元の記録又はその保証付き複写）の中に含まれる。

1.52 原資料 Source Documents

元の文書、データ及び記録（例えば、病院記録、診療チャート、検査ノート、メモ、被験者の日記又は評価用チェックリスト、投薬記録、自動計器の記録データ、正確な複写であることが検証によって保証された複写物又は転写物、マイクロフィッシュ、写真のネガ、マイクロフィルム又は磁気媒体、エックス線写真、被験者ファイル及び試験に關与する薬局、検査室、医療技術部門に保存されている記録等）。

1.53 試験依頼者 Sponsor

試験の発案、運営及び（又は）資金に責任を負う個人、会社、研究機関又は団体。

1.54 試験依頼者兼試験責任医師 Sponsor-Investigator

単独又は他者と共同で試験を発案、実施する医師又は歯科医師で、その直接の指示のもとに試験薬が被験者に投与、処方又は使用される場合を言う。この用語は個人以外（例えば、法人又は機関）を含まない。試験依頼者兼試験責任医師の義務には、試験依頼者としての義務と試験責任医師としての義務の双方が含まれる。

1.55 標準業務手順書 Standard Operating Procedures (SOPs)

特定の業務を均質に遂行するための、詳細に記述された指示書。

1.56 試験補助医師 Subinvestigator

試験実施チームの個々のメンバーで、試験責任医師によって指名・監督され、試験実施施設で、試験に係わる重要な業務及び（又は）重要な決定を行う者（例えば助手、研修医等）。『試験責任医師(Investigator)』を参照。

1.57 被験者 Subject/Trial Subject

治験に参加し、治験薬の投与を受けるか又はその対照となる個人。

1.58 被験者識別コード Subject Identification Code

個々の被験者の身元に関する秘密を保護するため、治験責任医師が各被験者に割り付けた固有の識別符号で、治験責任医師が有害事象及び（又は）その他の治験関連データを報告する際に、被験者の氏名の代わりに用いられるもの。

1.59 治験実施施設 Trial Site

治験に係わる業務が実際に行われる場所。

1.60 予測できない副作用 Unexpected Adverse Drug Reaction

副作用のうち、適用可能な治験薬に関する情報（例えば、未承認の治験薬では治験薬概要書、既承認医薬品では添付文書や特性を記した説明書）と、その性質や重症度が一致しないもの。

（ICH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」を参照）

1.61 社会的に弱い立場にある者 Vulnerable Subjects

参加に伴う利益或いは参加拒否による上位者の報復を予想することにより、治験への自発的参加の意志が不当に影響を受ける可能性のある個人。例としては、階層構造を有するグループの構成員 医学生、薬学生、歯学生、看護学生、下位の病院及び検査機関の職員、製薬企業従業員、軍隊の隊員並びに被拘留者等がある。

その他の社会的に弱い立場にある者としては、不治の病に罹患している患者、養護施設収容者、失業者又は貧困者、緊急状態にある患者、少数民族集団、ホームレス、放浪者、難民、未成年並びに治験参加への同意を表明する能力のない者があげられる。

1.62 福祉（被験者の） Well-being (of the trial subjects)

治験に参加する被験者の肉体的及び精神的な健全性。

2. ICH GCP の原則

2.1 治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP及び適用される規制要件を遵守して行われなければならない。

2.2 治験を開始する前に、個々の被験者及び社会にとって期待される利益と予期される危険及び不便とを比較考量するものとする。期待される利益によって危険を冒すことが正当化される場合に限り、治験を開始し継続すべきである。

2.3 被験者の人権、安全及び福祉に対する配慮が最も重要であり、科学的、社会的利益よりも優先されるべきである。

- 2.4 治験薬に関して、その治験の実施を支持するのに十分な非臨床及び臨床試験に関する情報が得られていなければならない。
- 2.5 治験は科学的に妥当でなければならず、治験実施計画書にその内容が明確かつ詳細に記載されていなければならない。
- 2.6 治験は、治験審査委員会(IRB)/独立倫理委員会(IEC)が事前に承認した治験実施計画書を遵守して実施しなければならない。
- 2.7 被験者に対する医療及び被験者のためになされた医療上の決定に関する責任は、医師又は歯科医師が常に負うべきである。
- 2.8 治験の実施に関与する者は、その教育、訓練及び経験により、その業務を十分に遂行しうる要件を満たしていなければならない。
- 2.9 全ての被験者から、治験に参加する前に、自由意志によるインフォームド・コンセントを得なければならない。
- 2.10 治験に関する全ての情報は、正確な報告、解釈及び検証が可能なように記録し、取り扱い及び保存しなければならない。
- 2.11 被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は、適用される規制要件に従って、被験者のプライバシーと秘密保全に配慮して保護しなければならない。
- 2.12 治験薬の製造、取扱い及び保存は、適用される医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準(GMP)を遵守して行うものとする。治験薬は承認された治験実施計画書を遵守して使用するものとする。
- 2.13 治験のあらゆる局面の質を確保するための手順を示したシステムが、運用されなければならない。

3. 治験審査委員会 / 独立倫理委員会

3.1 責務

3.1.1

治験審査委員会 / 独立倫理委員会（以下、治験審査委員会とする）は全ての被験者の権利、安全及び福祉を保護しなければならない。社会的に弱い立場にある者を被験者とする可能性のある治験には特に注意を払う必要がある。

3.1.2

治験審査委員会は、その責務の遂行のために、以下の資料を入手しなければならない。

治験実施計画書、同意文書（及びその最新版）、被験者募集手順（広告等）、被験者への説明文書、治験薬概要書、安全性に関する情報、被験者への支払及び補償に関する情報、治験責任医師の最新の履歴書及び（又は）その資料を説明するその他の文書、その他治験審査委員会がその責務を全うするために要求する資料。

治験審査委員会は、提案された治験の実施について、適切な期間内に審査を行い、その意見を文書で表明しなければならない。その文書には、審査対象の治験、審査した資料、審査日が明記され、治験審査委員会の意見が次のどれに該当するかが明らかにされていなければならない。

承認する

修正の上で承認する

却下する

すでに承認した事項を取り消す / 保留する

3.1.3

治験審査委員会は、治験責任医師が当該治験を実施する上で適格であるか否かを、その最新の履歴書及び（又は）治験審査委員会が要求する他の適切な文書に基づいて検討しなければならない。

3.1.4

治験審査委員会は、進行中の各治験について、被験者に対する危険の程度に応じ、1年に1回以上の頻度で継続的に審査するものとする。

3.1.5

治験審査委員会は、被験者の権利、安全及び福祉を保護する上で、追加の情報が意味のある寄与をすると判断した場合には、4.8.10において規定されている内容以上の情報を被験者に提供するように要求することができる。

3.1.6

被験者の法定代理人等の同意に基づき、非治療的な治験が行われることが計画されている場合には（4.8.12、4.8.14参照）、治験審査委員会は、提案された治験実施計画書及び（又は）その他の文書が、関連する倫理的問題を適切に配慮しており、かつ適用される規制要件を満たすものであることを確認しなくてはならない。

3.1.7

治験実施計画書において、被験者又はその法定代理人等の事前の同意を得ることが不可能であることが明らかにされている場合には（4.8.15参照）、治験審査委員会は、提案された治験実施計画書及び（又は）その他の文書が、関連する倫理的問題を適切に配慮しており、かつこうした治験（救急的状態における治験など）に対して適用される規制 要

件を満たすものであることを確認しなくてはならない。

3.1.8

治験審査委員会は、被験者に対する支払額及び支払方法を審査し、これらが被験者に治験への参加を強制したり、不当な影響を及ぼさないことを確認するものとする。被験者への支払は参加期間等によって案分されなければならない、被験者が治験を完遂しなければ支払が全くなされないような方法は不適當である。

3.1.9

治験審査委員会は、支払金額や支払時期を含め、被験者に対する支払に関する情報が同意文書及びその他の被験者への説明文書に記述されていることを確認する。参加期間等による案分の方法が、明記されていなければならない。

3.2 構成、業務及び運営

3.2.1

治験審査委員会は、提案された治験について科学的、医学的、倫理的な観点から審議及び評価するのに必要な資格及び経験を、委員会全体として保持できる適切な数の委員で構成するものとする。治験審査委員会は次の要件を満たすことが望ましい。

- (a) 少なくとも5人の委員から成ること
- (b) 少なくとも委員の1人は科学以外の分野を専門とすること
- (c) 少なくとも委員の1人は治験実施医療機関/治験実施施設と無関係であること

当該治験の依頼者及び治験責任医師と無関係な委員のみが、治験に関連する審議事項の採決への参加及び意見の陳述を許されるものとする。

また、委員名簿と各委員の資格に関する記録を保存しなければならない。

3.2.2

治験審査委員会は、業務手順書に従ってその業務を行い、また、その活動及び審議の記録を保存し、かつGCP及び適用される規制要件を遵守しなければならない。

3.2.3

治験審査委員会は、あらかじめ開催が通知され、業務手順書が規定する定足数又はそれを超える委員が出席した会議において、その意思を決定するものとする。

3.2.4

採決に当たっては、治験審査委員会の審議及び討議に参加した委員のみが採決への参加又は意見の表明をすることが許される。

3.2.5

治験責任医師は、その関与する治験について情報を提供することは許されるが、治験審査委員会の討議、又は採決及び意見の陳述に参加できない。

3.2.6

治験審査委員会は、委員以外の特別な分野の専門家の出席を求め、その協力を仰ぐことができる。

3.3 手続き

治験審査委員会は、以下の事項を含む手続きを定め、文書化し、これに従わなければならない。

3.3.1

委員会の構成（委員の氏名及び資格）及び委員会の組織上の位置づけを決定すること。

3.3.2

会議の開催日程を決定し、委員へ通知し、会議を運営すること。

3.3.3

治験開始前の審査及び治験開始後の継続審査を実施すること。

3.3.4

継続審査について、適切な頻度を決定すること。

3.3.5

治験審査委員会により既に承認された進行中の治験に関わる軽微な変更に関して、適用される規制要件に従って迅速審査と承認を行うこと。

3.3.6

治験審査委員会が治験を承認する旨の文書を発行する以前に被験者を治験に参加させないよう規定すること。

3.3.7

被験者に対する緊急の危険を回避するために必要な場合、又は変更が事務的事項のみに関するものである場合（例えば、モニターの変更や電話番号の変更など）を除き、治験審査委員会の文書による承認を得る以前に治験実施計画書からの逸脱又は変更を開始しないよう規定すること（4.5.2参照）。

3.3.8

治験責任医師が以下の事項について治験審査委員会に速やかに報告するよう規定すること。

- (a) 被験者に対する緊急の危険を回避するために行った治験実施計画書からの逸脱又は変更(3.3.7、4.5.2、4.5.4参照)
- (b) 被験者に対する危険を増大させるか及び(又は)治験の実施に重大な影響を及ぼす治験に関する変更(4.10.2参照)
- (c) 全ての重篤かつ予測できない副作用
- (d) 被験者の安全又は当該治験の実施に悪影響を及ぼす可能性のある新たな情報

3.3.9

以下の事項について、治験責任医師/治験実施医療機関に速やかに、かつ確実に文書で通知すること。

- (a) 治験に関連する委員会の決定
- (b) 決定の理由
- (c) 委員会の決定に対する異議申し立て手続き

3.4 記 録

治験審査委員会は、業務手順書、委員名簿、委員の職業/所属のリスト、提出書類、会議議事録及び書簡等の全ての関連する記録を、治験終了後少なくとも3年間保存し、規制当局の要請に応じて提示できるようにしておかなければならない。

治験審査委員会は、治験責任医師、治験依頼者又は規制当局から、その業務手順書及び委員名簿の提示を求められる場合がある。

4. 治験責任医師

4.1 治験責任医師の要件

4.1.1

治験責任医師は、教育、訓練及び経験から、治験を適正に実施する責任を負えるだけの能力を有し、また適用される規制要件において求められる全ての資格要件を満たしていなければならない。さらに、最新の履歴書及び(又は)治験依頼者、治験審査委員会及び(又は)規制当局により要求されるその他の適切な文書によってこのことを証明しなければならない。

4.1.2

治験責任医師は、治験実施計画書、最新の治験薬概要書、製品情報及び治験依頼者が提供するその他の情報に記載されている、治験薬の適切な使用法に十分精通していなければならない。

4.1.3

治験責任医師は、GCP及び適用される規制要件を熟知し、これを遵守しなければならない。

い。

4.1.4

治験責任医師 / 治験実施医療機関は、治験依頼者によるモニタリング及び監査並びに規制当局による査察を受け入れなければならない。

4.1.5

治験責任医師は、治験関連の業務の重要な部分を適切な資格を有する者に分担させた場合には、そのリストを保存するものとする。

4.2 資源 (リソース)

4.2.1

治験責任医師は、合意された募集期間内に必要数の適格な被験者を集めることが可能であることを (例えば、過去の実績により) 証明できなければならない。

4.2.2

治験責任医師は、合意された期間内に治験を適正に実施・終了するに足る時間を有していなければならない。

4.2.3

治験責任医師は、治験を適正かつ安全に実施するため、治験の予定期間中に十分な数の適格なスタッフを確保でき、また適切な設備を利用できなければならない。

4.2.4

治験責任医師は、全ての治験補助者に、治験実施計画書、治験薬及び各人の業務について十分な情報を与えなければならない。

4.3 被験者に対する医療

4.3.1

治験責任医師が、治験に関連する医学 (又は歯学) 的な全ての判断に関する責任を負うものとする。

4.3.2

治験責任医師 / 治験実施医療機関は、被験者の治験参加期間中及びその後を通じ、治験に関連した臨床上問題となる臨床検査値異常等の全ての有害事象に対して、十分な医療が被験者に提供されることを保証するものとする。治験責任医師 / 治験実施医療機関は、併発症に対する医療が必要となったことを知った場合には、被験者にその旨を伝えなければならない。

4.3.3

治験責任医師は、被験者に主治医がいる場合には、被験者の同意のもとに、主治医に被験者の治験への参加について知らせることが望ましい。

4.3.4

被験者には治験の途中で参加を取り止める理由を明らかにする義務はないが、治験責任医師は、被験者の権利を十分に尊重した上で、その理由を確認するための適切な努力を払うべきである。

4.4 治験審査委員会への申請等

4.4.1

治験責任医師 / 治験実施医療機関は、治験開始前に、治験実施計画書、同意文書（及びその最新版）及びその他の被験者への説明文書並びに被験者の募集手順（広告等）について、治験審査委員会から、日付入り承認文書を得なければならない。

4.4.2

治験責任医師 / 治験実施医療機関は、治験審査委員会に提出する申請書類の一部として、最新の治験薬概要書を提出する。治験中に治験薬概要書の改訂がなされた場合には、治験責任医師 / 治験実施医療機関は、最新の治験薬概要書を治験審査委員会に提出しなければならない。

4.4.3

治験責任医師 / 治験実施医療機関は、治験期間を通じ、治験審査委員会の審査の対象となる書類を全て提出するものとする。

4.5 治験実施計画書の遵守

4.5.1

治験責任医師 / 治験実施医療機関は、治験依頼者が同意し、必要な場合には規制当局が同意し、治験審査委員会が承認した治験実施計画書を遵守して治験を実施しなければならない。治験責任医師 / 治験実施医療機関と治験依頼者は、この合意を確認するために、治験実施計画書又はこれに代わる契約書に署名するものとする。

4.5.2

治験責任医師は、治験実施計画書の改訂に関して、治験依頼者の同意及び治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行ってはならない。ただし、その変更が被験者の緊急の危険を回避するためのものである場合又は治験の事務的事項（モニターの変更、電話番号の変更など）のみに関するも

のである場合は、この限りではない。

4.5.3

治験責任医師又はその指名した者は、承認された治験実施計画書から逸脱した行為を全て記録し、その理由等を説明しなければならない。

4.5.4

治験責任医師は、被験者の緊急の危険を回避するために、治験審査委員会の事前の承認なしに治験実施計画書からの逸脱又は変更を行うことができる。その際には、逸脱又は変更の内容及び理由並びに治験実施計画書の改訂案（適切な場合）を可能な限り早急に

- (a) 治験審査委員会に提出し、その承認を得、
- (b) 治験依頼者に提出し、その同意を得、かつ
- (c) 要求される場合には規制当局に提出しなければならない。

4.6 治験薬

4.6.1

治験実施施設における治験薬の管理責任は、治験責任医師 / 治験実施医療機関が負うものとする。

4.6.2

許容されるか又は要求される場合は、治験責任医師 / 治験実施医療機関は、治験実施施設における治験薬の管理責任の一部又は全部を適切な薬剤師又は治験責任医師 / 治験実施医療機関の監督下にある適当な者に委任することができる。

4.6.3

治験責任医師 / 治験実施医療機関及び（又は）薬剤師又は治験責任医師 / 治験実施医療機関が指名した適当な者は、治験薬の治験実施施設への配送、同施設での在庫、被験者毎の使用状況及び未使用治験薬の治験依頼者への返却又はそれに代わる処分に関して、記録を保存するものとする。これらの記録には、日付、数量、ロット / 通し番号、使用期限（それが適当な場合）並びに治験薬及び被験者のコード番号を含むものとする。治験責任医師は、治験実施計画書に規定された量の治験薬が被験者に交付され、また治験依頼者から受領した全ての治験薬の数量が正しく管理されたことを証明する記録を保存するものとする。

4.6.4

治験薬は、治験依頼者の定めるところにより（5.13.2及び5.14.3参照）、また適用される規制要件を遵守して保管されねばならない。

4.6.5

治験責任医師は、治験薬が承認された治験実施計画書を遵守した方法でのみ使用されるこ

とを保証しなければならない。

4.6.6

治験責任医師又は治験責任医師 / 治験実施医療機関の指名した者は、治験薬の正しい使用方法を各被験者に説明し、当該治験にとって適切な間隔で、各被験者が指示を守っているか否かを確認するものとする。

4.7 無作為化の手順及び開封

治験責任医師は、無作為割り付けの手順が規定されている場合にはこれに従い、キーコードが治験実施計画書を遵守した方法でのみ開封されることを保証する。盲検法による治験において予定よりも早い段階での開封（事故による開封、重篤な有害事象のための開封など）を行った時は、治験責任医師はこれを速やかに文書に記録し、その理由を治験依頼者に説明しなければならない。

4.8 被験者のインフォームド・コンセント

4.8.1

治験責任医師は、インフォームド・コンセントを取得し、これを文書化する際には、適用される規制要件、GCP及びヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守するものとする。治験責任医師は、治験の開始前に、同意文書及びその他の被験者への説明文書に関し治験審査委員会の承認を得なければならない。

4.8.2

被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合には、同意文書及びその他の被験者への説明文書を改訂し、予め治験審査委員会の承認を得るものとする。治験に継続して参加するか否かについての被験者の意志に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、これに関して、被験者又はその法定代理人等に時宜を得て知らせなければならない。このような情報の伝達については文書に記録するものとする。

4.8.3

治験責任医師又は治験スタッフは、治験への参加又は参加の継続に関し、被験者に強制したり又は不当な影響を及ぼしてはならない。

4.8.4

同意文書を含め、治験に関する口頭及び文書による情報には、被験者又はその法定代理人等に法的権利を放棄させるか又はそれを疑わせる語句、或いは治験責任医師、治験実施医療機関、治験依頼者又はそれらの代理人の過失責任を免除するか又はそれを疑わせる語句を含んではならない。

4.8.5

治験責任医師又はその指名する者は、被験者に対して、又は被験者本人がインフォームド・コンセントを行うことができない場合には法定代理人等に対して、治験審査委員会によって承認された説明文書の内容も含めて、治験のあらゆる角度について十分説明するものとする。

4.8.6

同意文書を含め、治験に関する口頭及び文書による情報は、被験者又はその法定代理人等並びに、適切な場合には公正な立会人が理解可能で、できるだけ非専門的な言語によるものでなければならない。

4.8.7

治験責任医師又はその指名する者は、インフォームド・コンセントを取得する前に、被験者又はその法定代理人等に対して、彼らが治験の詳細について質問する機会と、治験に参加するか否かを決断するのに十分な時間を与えなければならない。治験責任医師又はその指名する者は、被験者又はその法定代理人等が満足するように、治験に関する全ての質問に答えなければならない。

4.8.8

被験者が治験に参加する前に、被験者又はその法定代理人等及びインフォームド・コンセント取得のための説明をした者が同意文書に署名し、各自日付を記入するものとする。

4.8.9

被験者又はその法定代理人等が説明文書を読むことができない場合には、公正な立会人がインフォームド・コンセントの説明の全過程に立ち会わなければならない。被験者又はその法定代理人等に対して、同意文書及びその他の被験者への説明文書の内容が渡され、その内容が読み上げられ、説明され、被験者又はその法定代理人等が被験者の治験への参加に口頭で同意し、さらに被験者(可能な場合)又はその法定代理人等が同意文書に署名し、自ら日付を記入した後に、立会人も署名し、自ら日付の記入を行う。同意文書に署名することにより、立会人は、同意文書及びその他の説明文書中の情報が、被験者又はその法定代理人等に対して正確に説明され、被験者又はその法定代理人等により明らかに理解され、インフォームド・コンセントが被験者又はその法定代理人等の自由意志により与えられたものであることを証明する。

4.8.10

インフォームド・コンセントの説明並びに同意文書及びその他の被験者への説明文書には、以下の事項に関する説明が含まれていなければならない。

- (a) 当該治験が研究を伴うこと
- (b) 当該治験の目的
- (c) 当該治験の処置内容及びそれぞれの処置に無作為に割り付けられる確率
- (d) 全ての侵襲的操作を含む、定められた治験の手順

- (e) 被験者の責任
- (f) 当該治験の実験的な側面
- (g) 被験者及び適当な場合には胚、胎児及び授乳中の乳児に対して予期される危険又は不便
- (h) 予期される利益。もしも被験者にとって予期される利益がない場合には、被験者にそれを伝えねばならない。
- (i) 被験者が受けることのできる他の治療法並びにその治療法に関し予測される重要な利益及び危険
- (j) 治験に起因する健康被害が生じた場合、被験者が受けることのできる補償及び(又は)治療
- (k) 被験者が治験参加を完遂できない場合等に、参加期間等を案分して金銭等が支払われる場合は、その案分の取決め
- (l) 被験者が治験に参加するために費用負担をする必要がある場合は、その予定額
- (m) 治験への参加は被験者の自由意志によるものであり、被験者は治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また拒否・撤回によって、被験者が不利な扱いを受けたり、本来受けるべき利益を失うことがないこと。
- (n) モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局には、治験の手順及び(又は)データを検証する目的で被験者の原医療記録を直接閲覧する権利を与えられていること。ただし、被験者の秘密は適用される法規等に定められた範囲内で保全されること。また、同意文書に署名することによって、被験者又はその法定代理人等がこのような直接閲覧を認めたことになること。
- (o) 被験者の身元を明らかにする記録の秘密は保全され、適用される法規等に定められた範囲内で公にされることはないこと。治験の結果が公表される場合にも、被験者の身元は秘密とされること。
- (p) 治験へ継続して参加するか否かについての被験者の意志に関連し得る情報が得られた場合には、適切な時期に被験者又はその法定代理人等にそれを知らせること。
- (q) 被験者が、当該治験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は治験に起因する健康被害が生じた場合に、連絡すべき担当者
- (r) 被験者の治験参加を中止する、予測しうる条件及び(又は)理由
- (s) 被験者の治験への参加予定期間
- (t) 治験に参加する被験者の概数

4.8.11

被験者又はその法定代理人等は、治験に参加する前に、署名と日付が記入された同意文書の写し及びその他の被験者への説明文書を受け取るものとする。被験者が治験に参加している間、被験者又はその法定代理人等は、署名され、日付の記入された最新の同意文書の写し及び被験者への説明文書の改訂版を受け取るものとする。

4.8.12

(治療的又は非治療的な) 治験が、法定代理人等の同意のみに基づいて治験に組み入れざ

るを得ない被験者を対象として実施される場合（例えば未成年者や重度の痴呆患者を対象とする場合）においては、そのような被験者は、その理解の程度に応じて当該治験に関して説明を受け、もし可能であれば本人も同意文書に署名し、自ら日付を記入するものとする。

4.8.13

4.8.14に述べる場合を除いて、非治療的治験（被験者に対する直接の臨床的な利益が予期されない治験）においては、同意は必ず被験者本人から得なければならない、同意文書には被験者本人が署名及び日付の記入を行うものとする。

4.8.14

非治療的治験は、次の条件が満たされた場合、法定代理人等の同意によって行うことができる。

- (a) 治験の目的が、自らインフォームド・コンセントを与えうる被験者による治験では達成されないこと。
- (b) 被験者に対する予見しうる危険が低いこと。
- (c) 被験者の福祉に対する悪影響が最小限とされ、また低いこと。
- (d) そのような治験が法律により禁止されていないこと。
- (e) 治験審査委員会に対して、このような被験者の参加を明示した上で承認申請が行われ、かかる被験者の参加について承認文書に記載されていること。

このような治験は、例外が正当化される場合を除き、治験薬の適応となることが意図された疾病又は症状を有する患者において行われるべきである。このような治験における被験者は、特に綿密に観察されるべきである。もしも不当な苦痛を受けていると見受けられる場合には治験を中止すべきである。

4.8.15

救急状況下での治験であって、被験者による事前の同意が不可能な場合においては、被験者の法定代理人等が存在する場合は、その同意を得るべきである。被験者による事前の同意が不可能で、かつ、被験者の法定代理人等が存在しない場合には、被験者の権利、安全及び福祉が保護され、適用される規制要件を遵守して当該治験が実施されることを保証する方法を治験実施計画書及び（又は）その他の文書に記載し、治験審査委員会の承認を受けることが必要である。このような場合でも、被験者又はその法定代理人等に対し、できるだけ速やかに当該治験に関する説明を行い、治験継続に係わる同意及びその他の適切な同意（4.8.10参照）を求めなければならない。

4.9 記録及び報告

4.9.1

治験責任医師は、治験依頼者に報告する必要がある症例報告書及びその他の全ての報告書

のデータが、正確、完全で、読み易く、適切な時期に報告されていることを保証するものとする。

4.9.2

症例報告書中の原資料に基づくデータは、原資料と矛盾しないものでなければならない。何らかの矛盾がある場合は、それが説明されなければならない。

4.9.3

症例報告書のいかなる変更又は修正も、これに日付及びイニシャルが付記され、(必要な場合は)説明されなければならない、また当初の記載内容を不明瞭にするものであってはならない(すなわち、監査証跡として保存するものとする)。このことは文書及び電子データの変更又は修正の双方に適用される(5.18.4 (n)参照)。治験依頼者は、治験責任医師及び(又は)その指名する者に、データの修正に関する手引きを提供するものとする。治験依頼者は、治験依頼者が指名した者によって行われた症例報告書の変更又は修正が文書に記録され、必要なものであり、かつ治験責任医師が承認したものであることを保証するための手順書を作成しておかなければならない。治験責任医師は、変更及び修正の記録を保管するものとする。

4.9.4

治験責任医師 / 治験実施医療機関は、「治験実施のための必須文書」(第8章参照)及び適用される規制要件を遵守して治験に関連する文書を保存するものとする。治験責任医師 / 治験実施医療機関は、これらの記録が保存義務期間中に紛失又は廃棄されることがないよう措置を講じなければならない。

4.9.5

必須文書は、当該治験薬のICH地域における最終の製造(輸入)承認後最低2年間、かつICH地域において当該治験薬に係る製造(輸入)申請が審査中でなくなるまで、又は臨床開発の公式中止後最低2年間、保存するものとする。ただし、これらの文書は、適用される規制要件又は治験依頼者との合意によって必要とされる場合は、これよりも長期間保存するものとする。これらの文書を保存する必要がなくなる時期について治験責任医師 / 治験実施医療機関に知らせるのは、治験依頼者の責任である(5.5.12参照)。

4.9.6

治験に係わる金銭の支払に関し、治験依頼者と治験責任医師 / 治験実施医療機関の間で、文書で取り決めておかなければならない。

4.9.7

治験責任医師 / 治験実施医療機関は、モニター、監査担当者、治験審査委員会又は規制当局の求めに応じ、全ての治験関連記録を直接閲覧に供するものとする。

4.10 治験の進行状況報告

4.10.1

治験責任医師は、治験の現況の概要を年に1回又は治験審査委員会の求めに応じてそれ以上の頻度で、治験審査委員会に文書をもって提出するものとする。

4.10.2

治験責任医師は、治験の実施に重大な影響を与え、及び(又は)被験者の危険を大きく増大させるようなあらゆる変更について、治験依頼者、治験審査委員会(3.3.8参照)及び適当な場合には治験実施医療機関に速やかに報告書を提出するものとする。

4.11 安全性に関する報告

4.11.1

治験責任医師は、全ての重篤な有害事象を治験依頼者に速やかに報告するものとする。ただし、治験実施計画書又は他の文書(例えば、治験薬概要書)において、緊急報告が不要であることが規定された有害事象に関してはこの限りではない。緊急報告の後に、文書による詳細な報告を速やかに行うものとする。これらの報告においては、被験者に割り当てられた特定のコード番号によって被験者を識別すべきで、被験者の氏名、身元が特定できる番号及び(又は)住所を使用してはならない。治験責任医師は、規制当局及び治験審査委員会に対する予測できない重篤な副作用の報告に関して、適用される規制要件を遵守するものとする。

4.11.2

治験責任医師は、治験実施計画書において安全性評価のために重要であると規定された有害事象及び(又は)臨床検査の異常値についても、治験依頼者が治験実施計画書で規定した報告要件及び期限を守って、治験依頼者に報告しなければならない。

4.11.3

治験責任医師は、報告した死亡例について、治験依頼者及び治験審査委員会に対して追加要求された情報(例えば剖検報告書及び末期の医療記録等)を提出するものとする。

4.12 治験の中止又は中断

治験が何らかの理由により中止又は中断された場合、治験責任医師/治験実施医療機関は被験者に速やかにその旨を通知し、被験者に対する適切な治療及び事後処理を保証し、また適用される規制要件によって要求される場合には、規制当局にも通知するものとする。さらに、以下の措置をとるものとする。

4.12.1

治験責任医師が治験依頼者の事前同意を得ずに治験を中止又は中断した際は、治験責任医

師は、必要とされる場合には治験実施医療機関にその旨を通知し、治験責任医師 / 治験実施医療機関は、治験依頼者及び治験審査委員会に速やかにその旨を通知する。また治験責任医師 / 治験実施医療機関は、治験依頼者及び治験審査委員会に対して中止又は中断に関する詳細な文書による説明を行わなければならない。

4.12.2

治験依頼者が治験を中止又は中断した際は (5.21参照)、治験責任医師は、適切な場合には治験実施医療機関に速やかにこれを通知し、治験責任医師 / 治験実施医療機関は治験審査委員会に対して、速やかに中止又は中断につき文書で詳細に説明するものとする。

4.12.3

治験審査委員会が承認の取消し又は保留を行った場合は (3.1.2及び3.3.9参照)、治験責任医師は、適当な場合には治験実施医療機関にこれを通知し、治験責任医師 / 治験実施医療機関は速やかにその旨を治験依頼者に通知し、かつ文書で取消し又は保留について詳細に報告するものとする。

4.13 最終報告

治験が終了した場合、治験責任医師は、要求される場合には治験実施医療機関にその旨を通知し、治験責任医師 / 治験実施医療機関は、治験審査委員会にその結果の概要を報告し、規制当局に対しても規制要件に従って報告するものとする。

5. 治験依頼者

5.1 治験の品質保証及び品質管理

5.1.1

治験依頼者は、治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が、治験実施計画書、GCP及び適用される規制要件を遵守して行われることを保証するために、標準業務手順書に基づく品質保証及び品質管理システムを履行し、保持する責任を有する。

5.1.2

治験依頼者は、治験に関連する全ての施設、原データ / 原資料及び報告書を治験依頼者によるモニタリング及び監査、並びに国内外の規制当局による査察に際して直接閲覧 (1.21参照) が可能であるようにしておくことについて、治験に関与する全ての者の同意を治験開始前に得ておく責任がある。

5.1.3

治験に関連する全てのデータの信頼性とその適正な処理を保証するために、データ取扱いの各段階に品質管理を適用するものとする。

5.1.4

治験依頼者は、治験責任医師 / 治験実施医療機関及びその他治験に関与する全ての者との合意を、治験実施計画書の一部又は別個の合意文書として文書化しておかなければならない。

5.2 開発業務受託機関 (CRO)

5.2.1

治験依頼者は、治験に関連する業務の一部又は全てを開発業務受託機関に委託することができるが、治験データの品質と完全性に関する最終責任は常に治験依頼者が負う。開発業務受託機関は品質保証及び品質管理を履行するものとする。

5.2.2

治験依頼者が開発業務受託機関に委託した治験に関連する業務は、全て文書に明記されなければならない。

5.2.3

治験に関連する業務のうち、開発業務受託機関に明確に委託されていないものは、全て治験依頼者が担うものとする。

5.2.4

本ガイドラインの治験依頼者に関する取決めは、開発業務受託機関が受託した治験に関連する業務の範囲内において、開発業務受託機関にも適用される。

5.3 医学的専門知識

治験依頼者は、治験に関する医学的な疑問又は問題について速やかに助言を得ることができであろう適格な医学専門家を指名するものとする。必要に応じて、この目的のために外部のコンサルタントを任命してもよい。

5.4 治験のデザイン

5.4.1

治験依頼者は、治験実施計画書及び症例報告書のデザイン並びに解析計画の立案から、解析の実施並びに治験の中間報告及び総括報告書作成までの治験の全過程を通じ、適格な者（例えば、生物統計学者、臨床薬理学者、医師）を活用すべきである。

5.4.2

治験のデザイン、治験実施計画書の作成及び治験の実施に関しては、第6章「治験実施計画書及びその改訂」、ICHの「治験の総括報告書の構成及び内容に関するガイドライン」及び他の関連するICHガイドラインを参照すること。

5.5 治験の管理、データの取扱い及び記録の保存

5.5.1

治験依頼者は、治験業務の総括的な監督、データの取扱い、データの検証、統計解析の実施及び治験の総括報告書等の作成に当たって、適格な者を活用すべきである。

5.5.2

治験依頼者は、治験の進行、安全性情報及び重要な有効性エンドポイントを適宜評価し、治験依頼者に治験の継続、変更、又は中止を提言するために、独立データモニタリング委員会 (IDMC) を設立することを考慮することができる。IDMCは、業務手順書を作成し、全ての会合の記録を保存しなければならない。

5.5.3

電子データ処理システム及び (又は) 遠隔操作電子データシステムを用いる場合、治験依頼者は、

- (a) 電子データ処理システムが、完全性、正確性、信頼性及び意図された性能についての治験依頼者の要件を満たしていることを保証し、文書化する (すなわちバリデーション)。
- (b) これらのシステムを使用するための標準業務手順書を整備する。
- (c) システムが、入力済みデータを消去せずに修正することが可能であり、また、修正の記録を文書で残すことが可能である (すなわち監査証跡、データ入力証跡、修正証跡が残る) ようにデザインされていることを保証する。
- (d) 許可なくデータにアクセスすることを防止するセキュリティ・システムを整備する。
- (e) データの修正を行うことを許可された者の名簿を整備する。(4.1.5及び4.9.3参照)
- (f) データの適切なバックアップを行う。
- (g) 盲検化を行う場合は、盲検性を保全する (例えばデータの入力及び処理において盲検性を保持する)。

5.5.4

処理中にデータを変換する場合には、処理前のデータ及び観察記録と処理後のデータを常に対比できるようにしておかねばならない。

5.5.5

治験依頼者は各被験者について報告された全てのデータの識別を可能にする明確な被験者識別コード (1.58参照) を用いるものとする。

5.5.6

治験依頼者又は他のデータ所有者は、治験依頼者が保存すると規定された治験関連の必須

文書の全てを保存しなければならない (第 8 章参照)。

5.5.7

治験依頼者は、自らが保存すべき必須文書の保存にあたっては、当該医薬品が承認されている国及び (又は) 承認申請を行う予定の国において適用される規制要件を遵守するものとする。

5.5.8

治験依頼者は、治験薬の開発を (すなわち、その効能・効果、用法・用量又は製剤のいずれか或いは全てについて) 中止する場合、自らが保存すべき必須文書を、公式の中止の日から最低 2 年間又は適用される規制要件に従って保存するものとする。

5.5.9

治験依頼者は、治験薬の開発を中止する場合には、その旨を全ての治験責任医師 / 治験実施医療機関及び全ての規制当局に通知するものとする。

5.5.10

データの所有権を譲渡した場合は全て、適用される規制要件に従って、関連する規制当局に報告するものとする。

5.5.11

治験依頼者が保存すべき必須文書は、当該治験薬の ICH 地域における最終の製造 (輸入) 承認後最低 2 年間かつ ICH 地域における製造 (輸入) 申請で審査中となっているものがなくなるまで、又は臨床開発の公式中止後最低 2 年間、保存するものとする。ただし、これらの文書は、適用される規制要件又は治験依頼者によって必要とされる場合は、これよりも長期間保存するものとする。

5.5.12

治験依頼者は、治験責任医師 / 治験実施医療機関に記録の保存につき文書で通知し、また治験に関連する記録の保存が不要になった時に治験責任医師 / 治験実施医療機関に文書で通知するものとする。

5.6 治験責任医師の選定

5.6.1

治験依頼者は、治験責任医師 / 治験実施医療機関を選定する責任を負う。各治験責任医師は、訓練と経験により当該治験を適切に実施し得る要件を満たし、十分な資源を有していなければならない (4.1、4.2 参照)。多施設共同治験において、治験調整委員会の設置及び (又は) 治験調整医師の選定が行われる場合には、それらの設置及び (又は) 選定は治験依頼者の責任である。

5.6.2

治験依頼者は、治験責任医師 / 治験実施医療機関と治験実施の合意をする前に、治験責任医師 / 治験実施医療機関に治験実施計画書及び最新の治験薬概要書を提供し、治験責任医師 / 治験実施医療機関が提供された治験実施計画書及びその他の情報を検討するのに十分な時間を与えなければならない。

5.6.3

治験依頼者は、以下の事項について、治験責任医師 / 治験実施医療機関から合意を得るものとする。

- (a) GCP、適用される規制要件、及び治験依頼者が合意しかつ治験審査委員会が承認した治験実施計画書を遵守して、治験を実施すること (4.1.3及び4.5.1参照)。
- (b) データの記録 / 報告に関する手続きを遵守すること。
- (c) モニタリング、監査及び査察を受け入れること (4.1.4参照)。
- (d) 治験に関連する必須文書を、治験依頼者が治験責任医師 / 治験実施医療機関に保存の必要がなくなったことを通知するまで保存すること (4.9.4及び5.5.12参照)。

治験依頼者及び治験責任医師 / 治験実施医療機関は、治験実施計画書又はそれに代わる文書に署名することにより、この合意を確認しなければならない。

5.7 業務の分担

治験依頼者は、治験を開始する前に治験に関連する全ての業務を確定し、割り当てるものとする。

5.8 被験者及び治験責任医師に対する補償

5.8.1

治験依頼者は、適用される規制要件が要求する場合には、治験に係わる賠償請求等に備えて保険に加入するか、又は治験責任医師 / 治験実施医療機関に代わって賠償請求等に応じなければならない。ただし、医療過誤及び(又は)不注意により生じたものは除く。

5.8.2

治験依頼者は、適用される規制要件を遵守して、被験者の治験に関連した健康被害の治療に要する費用に関する方針と手順を定めておかなければならない。

5.8.3

被験者に対して補償する際には、適用される規制要件を遵守した方法により行うものとする。

5.9 治験に関連する支払

治験に係わる金銭の支払については、治験依頼者と治験責任医師 / 治験実施医療機関との間の合意事項として文書に記録すべきである。

5.10 規制当局への届出

治験を開始する前に、治験依頼者（又は、適用される規制要件が要求する場合は、治験依頼者と治験責任医師）は、適用される規制要件に従って、該当する規制当局が定める治験届を提出し、治験を開始することについて審査、受理及び（又は）許可を受けなければならない。全ての届出には、日付が記載され、治験実施計画書を識別するのに十分な情報が含まれなければならない。

5.11 治験審査委員会による審査結果の確認

5.11.1

治験依頼者は、治験責任医師 / 治験実施医療機関から下記の文書入手しなければならない。

- (a) 治験責任医師 / 治験実施医療機関が審査を依頼した治験審査委員会の名称と所在地
- (b) 治験審査委員会が G C P 及び適用される法規等に従って組織され、活動している旨を、治験審査委員会が自ら確認した文書
- (c) 治験審査委員会の承認の記録並びに、治験依頼者が要求する場合には最新の治験実施計画書、同意文書及びその他の被験者への説明文書、被験者の募集手続き、被験者に対する支払と補償に関連した文書及び治験審査委員会から要求されたその他の書類の最新版

5.11.2

治験依頼者は、治験審査委員会が治験実施計画書、同意文書及びその他の被験者への説明文書並びに（又は）その他の手続きの修正など、治験に係わる何らかの変更を条件に承認した場合には、治験責任医師 / 治験実施医療機関から治験審査委員会が承認した修正後の文書及びその承認の日付を入手しなければならない。

5.11.3

治験依頼者は、治験責任医師 / 治験実施医療機関から、治験審査委員会におけるあらゆる再審査の承認に関する記録と日付及び承認の取消又は保留に関する記録と日付を入手しなければならない。

5.12 治験薬に関する情報

5.12.1

治験依頼者は、治験実施計画の作成時に、当該治験で採用される投与経路、用量、投与

期間及び投与対象集団の妥当性を支持できるだけの安全性及び有効性に関する十分なデータが非臨床試験及び（又は）臨床試験から得られていることを保証しなければならない。

5.12.2

治験依頼者は、重要な新たな情報が得られ次第、治験薬概要書を改訂しなければならない（第7章参照）。

5.13 治験薬の製造、包装、表示及びコード化

5.13.1

治験依頼者は、治験薬（実対照薬及びプラセボを含む）がその開発段階に応じた適切な特徴を有し、適用されるGMPを遵守して製造され、該当する場合には、盲検性が維持されるような方法でコード化され、表示されていることを保証しなければならない。さらに、適用される規制要件を遵守して表示しなければならない。

5.13.2

治験依頼者は、治験薬に許容される保存温度、保存条件（遮光等）、保存期間、溶解液及び溶解方法並びに注入器具を定めなければならない。治験依頼者は、これらの事項を治験に関与する全ての者（モニター、治験責任医師、薬剤師、治験薬管理者等）に知らせなければならない。

5.13.3

治験薬は、輸送及び保存中に汚染や許容できない劣化を防止するように包装されなければならない。

5.13.4

盲検下の治験では、治験薬のコード化に際して、医療上の緊急時に当該治験薬がどの薬剤であるかを直ちに識別できるようにし、かつ盲検性が破られたことを検知できるようにしておかなければならない。

5.13.5

開発期間中に治験薬又は対照薬の製剤組成が大きく変更される場合、製剤組成に関する追加の試験（安定性、溶出性又は生物学的利用性等）により、それらの変更が当該治験薬又は対照薬の薬物動態上の性質を大きく変えるか否かを評価するのに必要な成績を、新しい製剤組成の薬剤の使用前に入手しておかなければならない。

5.14 治験薬の交付及び取扱い

5.14.1

治験依頼者は、治験責任医師 / 治験実施医療機関に対し治験薬を交付する責任を有する。

5.14.2

治験依頼者は、全ての必要とされる文書（例えば、治験審査委員会及び規制当局による承認）を得るまでは、治験責任医師 / 治験実施医療機関に治験薬を交付してはならない。

5.14.3

治験依頼者は、文書化された手順書に、治験責任医師 / 治験実施医療機関が治験薬の取扱い及び保存並びにそれらの記録に際し従うべき指示が記載されていることを保証しなければならない。当該手順書は、適切で確実な受領、取扱い、保存、処方、並びに未使用治験薬の被験者からの返却及び治験依頼者への返却（又は治験依頼者が認め、適用される規制要件を満たしている場合には、他の処分方法）について規定しなければならない。

5.14.4

治験依頼者は、

- (a) 治験薬が適切な時期に治験責任医師に交付されるようにしなければならない。
- (b) 治験薬の出荷、受領、処分、返却及び廃棄の記録を保存しなければならない（第8章参照）。
- (c) 治験薬の回収及びその記録のためのシステムを保持しなければならない（例えば、欠陥品の回収、治験終了後の回収、有効期限切れの治験薬の回収）。
- (d) 未使用の治験薬の処分及びその記録作成のためのシステムを保持しなければならない。

5.14.5

治験依頼者は、

- (a) 治験薬が、使用期間中安定であることを保証しなければならない。
- (b) 必要となる場合には、規格を再確認できるよう十分な量の治験薬を確保し、ロットサンプルの分析と特性の記録を保存しなければならない。安定性が確保される限りは、ロットサンプルは治験データの解析が終了するまで又は適用される規制要件の規定のどちらか長い期間保存しなければならない。

5.15 記録閲覧

5.15.1

治験依頼者は、治験に関連するモニタリング、監査、治験審査委員会の審査及び規制当局の査察時に治験責任医師 / 治験実施医療機関が原データ / 原資料を直接閲覧に供することについて、治験実施計画書又は他の合意文書中に明記されていることを保証しなければならない。

5.15.2

治験依頼者は、治験に関連するモニタリング、監査、治験審査委員会の審査及び規制当局の査察時に、被験者の原医療記録が直接閲覧されることについて、各被験者が文書により同意していることを確認しなければならない。

5.16 安全性情報

5.16.1

治験依頼者は、治験薬の安全性を継続的に評価する責任を有する。

5.16.2

治験依頼者は、被験者の安全に悪影響を及ぼし、治験の実施に影響を与え、又は治験継続に関する治験審査委員会の承認を変更する可能性のある情報を、関係する全ての治験責任医師 / 治験実施医療機関及び規制当局に速やかに通知しなければならない。

5.17 副作用報告

5.17.1

治験依頼者は、重篤で予測できない全ての副作用を全ての関係する治験責任医師 / 治験実施医療機関、治験審査委員会（要求される場合）及び規制当局に速やかに報告しなければならない。

5.17.2

かかる緊急報告は、適用される規制要件及びICH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」に従わなければならない。

5.17.3

治験依頼者は、適用される規制要件に従って、全ての最新の安全性情報及び定期報告を規制当局に提出しなければならない。

5.18 モニタリング

5.18.1 目的

治験のモニタリングの目的は、下記のことを確認することである。

- (a) 被験者の人権と福祉が保護されていること
- (b) 報告された治験データが正確かつ完全で、原資料に照らして検証できること
- (c) 治験が最新の治験実施計画書、GCP並びに適用される規制要件を遵守して実施されていること

5.18.2 モニターの選定及び要件

- (a) モニターは、治験依頼者により任命されなければならない。
- (b) モニターは、適切に訓練され、治験を十分にモニターするために必要な科学的及び(又は)臨床的知識を有していなければならない。モニターの資格は、文書で記録されるべきである。
- (c) モニターは、治験薬、治験実施計画書、同意文書及びその他の被験者への説明文書、治験依頼者の標準業務手順書、GCP並びに適用される規制要件を熟知していなければならない。

5.18.3 モニタリングの範囲及び方法

治験依頼者は、治験が適切にモニターされていることを保証しなければならない。治験依頼者は、モニタリングの適切な範囲及び方法を決定するものとする。この決定は、治験の目的、デザイン、複雑さ、盲検性、規模及びエンドポイントなどを考慮して行われるべきである。一般に、治験開始前、実施中及び終了後に治験実施施設を訪問してモニタリングを行う必要がある。しかし例外的な状況下では、治験依頼者は、中央モニタリングを採用することができる。その場合には、中央モニタリングが、治験責任医師の訓練及び会合並びに広範囲にわたるガイダンス等の手順を併用することによって、GCPを遵守した適切な治験の実施を保証できなければならない。統計学的にコントロールされた抽出法は、検証するデータの選定を行う際の適当な方法となり得る。

5.18.4 モニターの責務

モニターは、治験依頼者の要求に従って、それが当該治験及び治験実施施設について適切であり、かつ必要な場合には、下記の活動を行うことによって、治験が適正に実施され、記録されていることを保証しなければならない。

- (a) 治験依頼者と治験責任医師との間の情報交換の主役を務めること。
- (b) 治験責任医師が適切な要件と資源を有し(4.1, 4.2, 5.6参照)、それが治験期間を通して継続していること、また検査室、必要な装置及びスタッフを含む設備が、治験を安全かつ適正に実施するのに十分であり、それが治験期間を通して継続していることを確認すること。
- (c) 治験薬に関し下記の点を確認すること。
 - (i) 保存期間、保存条件が許容できるものであり、治験期間を通して十分な量が交付されていること
 - (ii) 治験薬が適格な被験者のみに、治験実施計画書で規定された用量で投与されていること
 - (iii) 被験者に対し、治験薬の適正な使用、取扱い、保存及び返却に関して、必要な指示がなされていること
 - (iv) 治験実施施設での治験薬の受領、使用及び返却が適切に管理され、記録されていること
 - (v) 治験実施施設での未使用治験薬の処分が、適用される規制要件及び治験依頼者との合意に従ってなされていること
- (d) 治験責任医師が、承認された治験実施計画書に従っていることを確認すること。

- (e) 参加する前に、各被験者から文書によるインフォームド・コンセントが得られていることを確認すること。
- (f) 治験責任医師が、治験を適正に実施し、適用される規制要件を遵守するのに必要な、治験薬概要書の最新版、全ての文書及びその他の全ての供給物を受領していることを確認すること。
- (g) 治験責任医師及びその治験スタッフが、治験について十分情報を得ていることを確認すること。
- (h) 治験責任医師及びその治験スタッフが、治験実施計画書及び治験依頼者と治験責任医師 / 治験実施医療機関との間のその他の合意文書に基づいて、治験における各々の役割を果たしており、このような役割を資格のない者に委任していないことを確認すること。
- (i) 治験責任医師が適格な被験者のみを治験に組み入れていることを確認すること。
- (j) 被験者の登録状況を報告すること。
- (k) 正確、完全かつ最新の原資料及び治験に関する記録が保存されていることを確認すること。
- (l) 治験責任医師が、要求される全ての報告、通知、申請及び提出を行い、それらの文書が正確、完全で、適切な時期に行われ、読みやすく、日付が記載されており、該当する治験を識別できることを確認すること。
- (m) 症例報告書の内容と原資料及び他の治験に関する記録類を照合して、これらが正確で完全であることを確認すること。モニターは特に次の点を確認すること。
 - (i) 治験実施計画書が要求するデータが症例報告書に正確に記載され、それらが原資料と一致していること
 - (ii) 用量及び(又は)治療法の変更があった場合は、その全てが各々の被験者について記録されていること
 - (iii) 有害事象、併用療法及び併発症が治験実施計画書に従って症例報告書に記載されていること
 - (iv) 被験者が来院しなかった日、実施されなかった試験及び検査が症例報告書に明確に記載されていること
 - (v) 登録された被験者の全ての中止例、脱落例が症例報告書に記載され、その理由等が説明されていること
- (n) 治験責任医師に、症例報告書の記載ミス、記載漏れ又は判読不能事項を全て知らせること。またモニターは、適切な修正、追記又は削除がなされ、日付が記入され、必要な場合にはその理由等が説明されており、かつ治験責任医師又は治験責任医師に代わって症例報告書の変更にイニシアルを記載することが委任されている治験スタッフによって、イニシアルが記載されていることを確認しなければならない。かかる治験スタッフへの委任は、文書化されていなければならない。
- (o) 全ての有害事象が、GCP、治験実施計画書、治験審査委員会、治験依頼者及び適用される規制要件によって要求されている期間内に、適切に報告されているか否かを確定すること。
- (p) 治験責任医師が必須文書を保存しているか否かを確定すること(第8章参照)。

- (q) 治験実施計画書、標準業務手順書、GCP及び適用される規制要件からの逸脱事項を治験責任医師に伝え、そのような逸脱の再発を防止するための適切な措置を講ずること。

5.18.5 モニタリングの手順

モニターは、治験依頼者の確立された標準業務手順書及び当該治験のモニタリングに関して治験依頼者が特に定める手順に従わなければならない。

5.18.6 モニタリング報告書

- (a) モニターは、治験実施施設へ訪問又は治験に関連した連絡を行う度に、治験依頼者に報告書を提出しなければならない。
- (b) 報告書には、日時、場所、モニターの氏名並びに治験責任医師又はその他の接触した相手の氏名を記載しなければならない。
- (c) 報告書には、モニターが点検した内容の要約並びに重要な発見事項/事実、逸脱及び欠陥、結論、並びに講じられた若しくは講じられる予定の措置及び(又は)遵守を確保するために推奨される措置に関するモニターの見解が記載されていなければならない。
- (d) モニタリング報告書に関して治験依頼者とともに行った点検とフォローアップについては、治験依頼者の指名する代理人が文書化しておかななければならない。

5.19 監査

治験依頼者が、品質保証の一部として監査を実施する場合には、下記の点を考慮しなければならない。

5.19.1 目的

治験依頼者による監査は、通常のモニタリング又は治験の品質管理業務とは独立、分離されたものであり、その目的は、治験の実施並びに治験実施計画書、標準業務手順書、GCP及び適用される規制要件の遵守状況を評価することである。

5.19.2 監査担当者の選定及び要件

- (a) 治験依頼者は、治験とそのシステムに無関係の者を監査担当者として任命すべきである。
- (b) 治験依頼者は、監査担当者が訓練と経験により監査を適切に実施できる要件を満たしていることを保証しなければならない。監査担当者の資格は、文書で記録されなければならない。

5.19.3 監査手順

- (a) 治験依頼者は、治験とそのシステムに対する監査が、監査の対象、方法及び頻度並びに監査報告書の様式と内容に関する文書化された治験依頼者の手順書に従って行われることを保証しなければならない。

- (b) 治験依頼者の監査計画及び手順は、治験の規制当局に対する申請上の重要性、被験者数、治験の種類と複雑さ、被験者に対する危険性のレベル及びあらゆる見出された問題点を指針として決めるべきである。
- (c) 監査担当者が観察、発見した事項は、文書で記録されなければならない。
- (d) 監査機能の独立性と価値を保つために、規制当局は、監査報告書を、通常の査察の際に要求すべきでない。規制当局は、重大なGCP不遵守が認められる場合又は法的手続きの過程において、ケースバイケースで、監査報告書の閲覧を求めることができる。
- (e) 治験依頼者は、適用される法規等により要求される場合は、監査証明書を提出しなければならない。

5.20 不遵守

5.20.1

治験依頼者は、治験責任医師 / 治験実施医療機関又は治験依頼者のスタッフが治験実施計画書、標準業務手順書、GCP及び(又は)適用される規制要件を遵守していない場合は、遵守を確保すべく迅速な措置を講じなければならない。

5.20.2

治験依頼者は、モニタリング及び(又は)監査によって、治験責任医師 / 治験実施医療機関による重大及び(又は)継続した不遵守が発見された場合には、当該治験責任医師 / 治験実施医療機関の治験への参加を打ち切らなくてはならない。不遵守のため治験責任医師 / 治験実施医療機関の参加が打ち切られた場合には、治験依頼者は、規制当局に速やかに報告しなければならない。

5.21 治験の中止又は中断

治験依頼者は、治験が中止又は中断された場合には、治験責任医師 / 治験実施医療機関及び規制当局にその旨とその理由を速やかに報告しなければならない。治験依頼者又は治験責任医師 / 治験実施医療機関は、治験審査委員会に対しても、適用される規制要件に従って、中止又は中断とその理由を速やかに報告しなければならない。

5.22 治験の総括報告書

治験依頼者は、治験の終了又は中止にかかわらず、治験の総括報告書が適用される規制要件に従って作成され、規制当局に提出されることを保証しなければならない。治験依頼者はまた、製造(輸入)承認の申請における治験の総括報告書がICHの「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」の基準に則って作成されていることを保証しなければならない。(注: ICHの「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」には、場合によっては簡略化された報告書が許容されうる旨の規定がある。)

5.23 多施設共同治験

治験依頼者は、多施設共同治験に当たって、以下のことを保証しなければならない。

5.23.1

全ての治験責任医師が、治験依頼者及び必要な場合は規制当局が同意し、治験審査委員会が承認した治験実施計画書を厳密に遵守して治験を実施していること。

5.23.2

症例報告書が、多施設共同治験の全施設において必要なデータが収集できるようにデザインされていること。追加的データを収集する治験責任医師には、それを記載するために設計された補足的な症例報告書が併せて提出されなければならない。

5.23.3

治験調整医師及び治験に参加するその他の治験責任医師の責務が、治験開始前に文書で定められていること。

5.23.4

全ての治験責任医師に対し、治験実施計画書の遵守方法、臨床上及び検査上の所見の評価に関する統一基準の遵守方法並びに症例報告書の記入方法が説明されていること。

5.23.5

治験責任医師の間の連絡が容易であること。

6 . 治験実施計画書及びその改訂

治験実施計画書には一般に下記の事項を記載しなければならない。ただし、施設に特有の情報が治験実施計画書の分冊又は別の合意文書に記載される場合もあり、下にあげた情報の一部は、治験薬概要書など、治験実施計画書に引用されている他の文書に記載される場合もある。

6.1 概要

6.1.1

治験実施計画書の標題、それを特定する番号及び日付。いかなる改訂についても、改訂番号及び日付が記載されなければならない。

6.1.2

治験依頼者及びモニター（治験依頼者以外の場合）の氏名及び住所

6.1.3

治験依頼者を代表して治験実施計画書に署名する権限のある者の氏名及び役職名

6.1.4

当該治験に関する治験依頼者側の医学専門家（又は歯科医師）の氏名、役職名、住所及び電話番号

6.1.5

治験責任医師の氏名及び役職名、並びに治験実施施設の所在地及び電話番号。

6.1.6

治験実施施設が関与する全ての医学的（又は歯学的）判断に対し責任を有する医師（又は歯科医師）の氏名、役職名、住所及び電話番号（治験責任医師以外の場合）。

6.1.7

治験に関連する臨床検査施設及び他の医学的及び（又は）技術的部門及び（又は）治験実施医療機関の名称及び所在地。

6.2 背景情報

6.2.1

治験薬の名称及びその他の説明

6.2.2

非臨床試験及び臨床試験から得られた臨床的に重要な所見の要約

6.2.3

被験者に対する既知及び可能性のある危険と利益の要約

6.2.4

投与経路、用法・用量及び投与期間に関する説明と根拠

6.2.5

当該治験が治験実施計画書、GCP及び適用される規制要件を遵守して実施される旨の陳述

6.2.6

治験対象集団の説明

6.2.7

治験に関連し、その背景を明らかにする参考文献及びデータ

6.3 治験の目的

治験の目的についての詳細な記述

6.4 治験のデザイン

治験の科学的完全性及び治験から得られるデータの信頼性は本質的に治験のデザインに依存する。治験のデザインの説明には、下記の事項を含めるべきである。

6.4.1

治験中に測定される主要評価項目及び副次的評価項目（それがある場合）に関する説明

6.4.2

実施される治験の種類 / デザインの説明（例えば、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験など）、並びに治験のデザイン、手順及び段階等を図式化した表示

6.4.3

バイアスを最小限にする又は避けるために取られる方法の説明

(a) 無作為化

(b) 盲検化

6.4.4

治験治療並びに治験薬の用法・用量の説明。治験薬の剤型、包装及び表示に関する記載も含む。

6.4.5

被験者の参加予定期間、及びフォローアップ（ある場合）を含む全ての治験の順序と期間の説明

6.4.6

個々の被験者並びに治験の一部及び全体の「中止規定」又は「中止基準」の説明

6.4.7

プラセボ及び対照薬（ある場合）を含む治験薬の管理の手順

6.4.8

治験治療の無作為化のコードの保管及びコードの開封手続き

6.4.9

症例報告書に直接記入され（すなわち、その記入以前に文書又は電子的に記録されたデータがなく）、かつ原データと解すべきデータの特定

6.5 被験者の選択・除外・中止基準

6.5.1

選択基準

6.5.2

除外基準

6.5.3

中止基準 (すなわち治験薬治療 / 治験治療を中止する基準) と手順について、下記の点を明らかにする。

- (a) いつ、どのようにして被験者の治験を中止するか
- (b) 治験を中止した被験者に関して、どのようなデータをどのようなタイミングで集めるか
- (c) 被験者の交代があるか、どのようにして行うか
- (d) 治験薬治療 / 治験治療を中止した被験者に対するフォローアップ

6.6 被験者の治療

6.6.1

用いられる全ての薬物の名称、用法・用量、投与経路、投与期間等の内容 (各治験薬治療 / 治験治療 / 治験群の被験者に対するフォローアップ期間を含む)

6.6.2

治験実施前及び (又は) 治験実施中に許容される治療法 / 治療 (緊急時の治療を含む) 並びに禁止される治療法

6.6.3

被験者の服薬、その他の取り決め事項の遵守状況を確認する手順

6.7 有効性の評価

6.7.1

有効性評価指標の特定

6.7.2

有効性評価指標に関する評価、記録及び解析の方法並びにそれらの実施時期

6.8 安全性の評価

6.8.1

安全性評価指標の特定

6.8.2

安全性評価指標に関する評価、記録及び解析の方法並びにそれらの実施時期

6.8.3

有害事象及び併発症を収集し、記録し、報告する手順

6.8.4

有害事象発現後の被験者のフォローアップのタイプ及び期間

6.9 統計解析

6.9.1

計画された中間解析の時期を含む、実施される統計解析手法の説明

6.9.2

計画された登録症例数。多施設共同治験においては、各治験実施施設の登録症例数が特定されるべきである。治験の検出力及び临床上の理由からの考察を含む症例数設定の根拠。

6.9.3

用いられる有意水準

6.9.4

治験の中止基準

6.9.5

欠落、不採用及び異常データを説明する手順

6.9.6

当初の統計解析計画からの逸脱を報告する手順（当初の統計解析計画からの逸脱は全て、治験実施計画書及び（又は）治験の総括報告書に記載し説明すべきである。）

6.9.7

解析の対象となる、被験者の選択（無作為割り付けを受けた全症例、治験薬投与を受けた全症例、全適格例、評価可能症例など）

6.10 原データ / 原資料の直接閲覧

治験依頼者は、治験実施計画書又は別の合意文書中に、治験責任医師 / 治験実施医療機関が、治験に関連するモニタリング、監査、治験審査委員会による審査及び当局の査察

の際に、原データ/原資料を直接閲覧に供すべき旨が記載されていることを保証するものとする。

6.11 治験の品質管理及び品質保証

6.12 倫理

治験に関連する倫理的配慮の記述

6.13 データの取扱い及び記録の保存

6.14 報酬及び保険

別の合意文書に記載されていない場合には、金銭の支払い及び保険について

6.15 公表に関する取決め

別の合意文書に記載されていない場合には、公表に関する取決め

6.16 補遺

(注：治験実施計画書と治験の総括報告書とは密接に関係しているので、他の関連情報が ICHの「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」に示されている。)

7. 治験薬概要書

7.1 序

治験薬概要書(以下、「概要書」という)は、治験薬の治験の実施に必要な臨床及び非臨床試験の成績をまとめたものである。概要書の目的は、治験責任医師及びその他治験に関与する者が、治験実施計画書の主要項目、例えば投与量、投与回数・間隔、投与方法及び被験者の安全性を監視するための手順等の合理的根拠を理解し、かつそれらを遵守するための情報を提供することにある。また概要書は治験実施期間中の被験者の管理に必要なその他の知識を提供するものでもある。概要書に記載されるデータは、簡潔で、要領よく、客観的で公平、かつ販売促進に係わりのない形で提示されねばならない。それによって治験責任医師等はデータを理解し、提案されている治験に係わる危険性と利点について自ら偏りなく適切に評価することが可能となる。このような理由から、概要書の編集には一般的には医師が参加すべきであるが、内容に関してはデータを提供した専門部門の承認を得ておかなければならない。

本章は、概要書に記載すべき最小限の情報について述べ、その編集上の割付け(レイアウト)について提言するものである。利用しうる情報の種類や範囲は、開発のステージによって変わるものと考えられる。治験薬が市販され、その薬理学的性質が一般の医師に広く理解されている場合には、広範な情報を掲載した概要書は必要ない場合もありうる。もし、基本的な製品情報冊子、製品の添付文書又は表示内容等が、治験責任医師等にとって重要な治験薬に関する最新、包括的で詳細な情報を含み、かつ

規制当局が許容する場合には、それらをもって概要書に代えることができよう。市販薬について新たな使用法(例えば新しい適応など)のための治験を実施する場合には、新たな使用法のための概要書を作成しなくてはならない。

概要書は少なくとも毎年見直しを行い、治験依頼者の手順書に従い、必要に応じて改訂されなくてはならない。また、治験薬の開発のステージに応じて、あるいは治験薬に関連する新たな情報が得られた場合には、より頻回に改訂することが適切であろう。しかし、新しい情報が非常に重要である場合には、GCPの規定に則り概要書の改訂に先立って、治験責任医師のみならず、時には治験審査委員会及び(又は)規制当局にも報告する必要がある。

一般的には、最新の概要書を治験責任医師に提出するのは、治験依頼者の責務であり最新の概要書を該当する治験審査委員会に提出するのは、治験責任医師の責務である。治験責任医師が自ら治験依頼者を兼ねる場合には、その治験責任医師は概要書を当該医薬品の製造販売業者から入手できるか否か確かめる必要がある。またかかる治験責任医師が治験薬を提供する場合には、その治験責任医師が他の治験関係者に対して必要な情報を提供しなければならない。この場合、正式の概要書を作成できない場合には、治験依頼者兼治験責任医師は治験実施計画書の背景情報の項を拡張し、本章に記す最小限の最新情報を盛り込むことによって概要書に代えることができる。

7.2 一般的事項

概要書には、下記の事項を記載する。

7.2.1 表紙

治験依頼者の名称、治験薬を識別する記号等(例:治験薬コード番号、化学名又は承認された一般名並びに法的に許され、かつ治験依頼者が希望する場合には販売名)及び概要書の発行日を記載する。

また、概要書の版番号並びに改訂前の版番号及びその編集日を記載することが望ましい。例を付録1に示す。

7.2.2 秘密保全に関する記述

治験依頼者は、治験責任医師又は概要書の受領者に対して、概要書を治験責任医師と共同者チーム及び治験審査委員会に限定して提供される秘密情報として取り扱うよう要請してもよい。

7.3 治験薬概要書の内容

概要書は下記の項目から成り、必要に応じてそれぞれに参考資料名を付記する。

7.3.1 目次

目次の例を付録2に示す。

7.3.2 要約

治験薬の臨床開発のステージに応じて、その時点で得られている物理、化学、薬剤、薬理、毒性、薬物動態、代謝及び臨床に関する重要な情報について簡潔な要約 (2 頁を超えないことが望ましい) を記載する。

7.3.3 序文

治験薬の化学名 (及び承認されている場合には一般名と販売名)、全ての活性成分、治験薬の薬理学上の分類と分類内での期待される位置付け (例えば、優れた点)、治験実施の根拠、予期される予防的、治療的又は診断的適応について簡潔に述べた上で、最後に治験薬を評価する上で留意すべき全般的事項について記載する。

7.3.4 物理的・化学的及び薬剤学的性質並びに製剤組成

治験薬の原体の化学式及び (又は) 構造式を記載し、その物理的・化学的性質及びその薬剤学的性質について簡潔に要約する。

安全性確保のため治験中に適切な措置を講じうるようにするため、臨床的に意味があると考えられる場合には、賦形剤を含む製剤組成とその組成の妥当性を示す必要がある。また治験薬の貯蔵法と取扱いについても指示すべきである。

他の既知化合物との構造的類似性があれば、それについても記載する。

7.3.5 非臨床試験成績

序：

治験薬の薬理、毒性、薬物動態及び薬物代謝に関連する全ての非臨床試験の成績を要約する。この要約においてはそれぞれの試験について、用いられた方法、結果、並びに検討された治療効果と起こり得る不都合な意図しない作用との関連性について考察する。

記載すべき情報には、下記のうち、入手可能で適切な情報が含まれる。

- ・ 試験動物の種
- ・ 各群の動物数と性
- ・ 単位投与量 (例: mg/kg)
- ・ 投与間隔
- ・ 投与経路
- ・ 投与期間
- ・ 全身分布に関する情報
- ・ 暴露終了後の観察期間
- ・ 下記を含む試験結果
 - 薬理学的又は毒性学的効果の性質と発生頻度
 - 薬理学的又は毒性学的効果の重症度又は強度
 - 効果発現時間
 - 効果の回復性
 - 効果持続時間

- 用量反応性

説明を分かり易くするために、可能な限り表に示すか、又は箇条書きにする。

下記の各項ごとに観察された効果の用量反応性、人への外挿性、また人で今後研究すべき事項などを含め、試験で得られた最も重要な知見について考察をする。

可能な場合には、同じ動物種で得られた有効量と無毒性量を比較すべきである（すなわち、治療係数について考察する）。この情報と提案されている人での投与量との関連性についても記述すべきである。この場合可能な限り体重当り投与量 (mg/kg) ではなく、血中又は組織内濃度に基づいて比較すべきである。

(a) 薬理作用

治験薬及び適切な場合にはその重要な代謝物の薬理的性質を要約する必要がある。

この要約には、治療効果の評価に関連した試験（例：有効性を示すモデルでの試験、受容体結合及び特異性に関する試験）のみならず、安全性の評価に関連する試験（例：意図した治療効果以外の薬理作用に関する特別な試験）も含める必要がある。

(b) 薬物動態及び薬物代謝

試験した全ての動物種における治験薬の薬物動態、生体内変換並びに代謝・排泄に関する成績の要約を記載する。さらにこれらの成績に基づいて、治験薬とその代謝物の吸収、及び局所的・全身的生物学的利用性、並びにこれらと治験薬の薬理作用、毒性との関連性について動物種ごとに考察する必要がある。

(c) 毒性

各種の動物について研究された毒性の要約を、適切な場合には下記の見出しに従って記載する。

- ・ 単回投与試験
- ・ 反復投与試験
- ・ がん原性試験
- ・ 特殊毒性試験（例えば刺激性試験や感作性試験）
- ・ 生殖毒性試験
- ・ 遺伝毒性（変異原性）試験

7.3.6 臨床試験成績

序：

人で得られた治験薬の効果について、薬物動態、薬物代謝、薬力学、用量反応性、安全性、有効性及びその他の薬理学的作用に関する情報を含めて、十分な考察を記載する。可能な場合には、個々の完了した治験についての要約を記載する。また治験以外の全ての使用結果についての情報、例えば市販後の経験などを記載しなくてはならない。

(a) 薬物動態及び薬物代謝

治験薬の薬物動態について、下記の項目についての情報があれば要約して記載する。

- ・薬物動態（適切な場合には代謝、並びに吸収、血漿蛋白結合、分布及び排泄を含む）
- ・治験薬の基準剤型を用いての生物学的利用性（可能な場合には絶対的及び（又は）相対的利用性）
- ・被験者のサブグループ（例：性、年齢、臓器機能障害）での検討
- ・相互作用（例えば、医薬品間相互作用及び食事の影響）
- ・その他の薬物動態学的データ（例：治験対象集団におけるポピュレーションファーマコキネティックスの成績）

(b) 安全性及び有効性

治験薬と、適切である場合にはその代謝物について、先行する治験（健康志願者及び（又は）患者における治験）にて得られた安全性、薬力学、有効性及びに用量反応性に関する情報の要約を記載し、またその意義についても考察する。複数の治験が完了している場合には、適応疾患ごとに安全性と有効性について総括した要約を作成することにより、明確にデータを説明することができる場合がある。全ての治験（検討した全ての適応を含む）における副作用の表形式の要約を作成すると有用な場合がある。適応疾患やサブグループによって副作用のパターンや発現率に差異がある場合には、考察を加える必要がある。

治験薬概要書には、治験薬及び関連薬剤の以前の使用経験に基づいて、可能性のある危険性や予期される副作用について記載する必要がある。また治験薬の使用に際しての注意事項や特別に監視すべき事項についても記載すべきである。

(c) 市販後の使用経験

治験薬がすでに市販または承認されている国の名前を明記しなくてはならない。市販後に得られた重要な全ての情報（例：製剤組成、投与量、投与経路及び副作用）について要約を記載する。また、承認が得られなかったか、あるいは市販中止又は承認取消がなされた全ての国の名前を明記する。

7.3.7 データの要約及び治験責任医師に対するガイダンス

本項では、非臨床及び臨床データを総合的に考察した結果を記述し、可能な場合には治験薬につき多角的に検討して得られた種々の情報を要約して示す。これによって、治験責任医師は、得られているデータについて最も効果的に理解することができ、かつ今後行われる治験に対するそのデータの意義を評価することができる。

適切と考えられる場合には、治験薬と関連のある薬剤の公表成績についても考察する必要がある。このような考察は治験責任医師が治験における副作用やその他の問題を予測するのに役立つことができる。

本項全体としての目的は、治験責任医師が、治験薬によって起こる可能性のある危

険性や副作用、並びに治験に必要とされる特別な検査、観察項目及び注意事項を明確に理解できるようにすることである。かかる理解は治験薬について得られている物理的、化学的、薬剤学的、薬理学的、毒性学的ならびに臨床的知見に基づくものでなければならない。先行する臨床経験及び薬理学的作用に基づいて、さらに治験薬の過剰投与や副作用の認識とこれらに対する処置方法に関しても、ガイダンスを提供するものでなければならない。

7.4 付録1：表紙（例）

治験依頼者名：

治験薬：

治験薬コード番号：

薬剤名：化学名、一般名（承認されている場合）

販売名（法的に許され、治験依頼者が希望する場合）

治験薬概要書

版番号：

発行日：

前版の版番号：

前版の編集日：

7.5 付録2：治験薬概要書 目次（例）

- 秘密保全に関する記述（オプション）	_____
- 署名用の頁（オプション）	_____
1. 目次	_____
2. 要約	_____
3. 序文	_____
4. 物理的・化学的及び薬剂的性質並びに製剤組成	_____
5. 非臨床試験成績	_____
5.1 薬理作用	_____
5.2 薬物動態及び薬物代謝	_____
5.3 毒性	_____
6. 臨床試験成績	_____
6.1 薬物動態及び薬物代謝	_____
6.2 安全性及び有効性	_____
6.3 市販後の使用経験	_____
7. データの要約及び治験責任医師に対するガイダンス	_____

注：1. 公表文献名 2. 報告書名 を各章の終わりに付記する。

付録（ある場合）

8. 治験実施のための必須文書

8.1 序

必須文書とは、治験の実施及び得られたデータの質の評価を可能にする文書類をいう。これらの文書はGCP及び全ての適用される規制要件に対する治験責任医師、治験依頼者及びモニターの遵守状況を証明するのに役立つものである。

必須文書は他の多くの重要な目的にも役立つ。必須文書を治験責任医師／治験実施医療機関及び治験依頼者がそれぞれの側で適切な時期にファイルしておくことは、治験責任医師、治験依頼者及びモニターによる治験の有効な管理に大きく貢献する。またこれらの文書は、治験実施の妥当性及び収集された成績の完全性を確認する過程の一部として、通常、治験依頼者の品質保証部門による監査、又は規制当局による査察の対象となる。

最小限そろえなければならない必須文書リストを以下に示す。なお種々の文書はその文書が作成される治験の段階に対応して、1) 治験開始前、2) 治験実施中、3) 治験の終了又は中止後の3つに分けられる。また各文書の目的と、その文書のファイルを治験責任医師／治験実施医療機関が行うのか、治験依頼者が行うのか、それとも双方が行うのかが記述されている。個々の文書が容易に確認できれば、いくつかの文書をまとめることも可能である。

治験開始時に治験責任医師／治験実施医療機関及び治験依頼者双方において治験マスターファイル（親ファイル）が整備されているものとする。モニターが治験責任医師／治験実施医療機関及び治験依頼者双方の文書を点検し、必要な全ての文書が適切にファイルされていることを確認した時点をもって初めて最終的に治験を終了することができる。

本章に掲げた文書の一部又は全ての文書は、治験依頼者の監査担当者による監査及び規制当局による査察の対象となり得るものであり、それに対応できるように整理しておくなければならない。

8.2 治験開始前

治験の計画段階で以下の文書が作成され、治験の正式開始前にファイルされていなければならない。

文書のタイトル	目的	ファイルの保存場所 治験責任医師／ 治験依頼者 治験実施医療機関	
8.2.1 治験薬概要書	治験責任医師に治験薬に関連する最新の科学的情報を提供したことを示す	×	×
8.2.2 署名ずみの治験実施計画書及びその改訂及び症例報告書（CRF）	治験責任医師と治験依頼者が治験実施計画書及びその改訂及び症例報告書について合意したことを示す	×	×
8.2.3 被験者に対する情報			
－同意文書（必要な場合は翻訳文を添付する）	インフォームド・コンセントを示す	×	×
－その他の被験者への説明文書	被験者が十分な説明を受けた上で同意し得るように、適切な文書化された情報（内容と用語に関し）が被験者に提供されることを示す	×	×
－被験者募集のための広告（用いられる場合）	募集方法が適切であり、治験参加を強制するものでないことを示す	×	
8.2.4 治験に関連する支払	治験責任医師／治験実施医療機関と治験依頼者との間の金銭の支払に関する合意を示す	×	×
8.2.5 保険に関する文書（要求される場合）	被験者が、治験に関連した健康被害に対して補償を受けられることを示す	×	×
8.2.6 当事者間の署名ずみの合意文書	合意を示す	×	×
例えば			
－治験責任医師／治験実施医療機関と治験依頼者			
－治験責任医師／治験実施医療機関とCRO		×	×
－治験依頼者とCRO			×
－治験責任医師／治験実施医療機関と規制当局（必要な場合）		×	×

(要求される場合)

文書のタイトル	目的	ファイルの保存場所 治験責任医師／ 治験依頼者 治験実施医療機関	
8.2.7 治験審査委員会の承認を示す日付入の以下の文書 －治験実施計画書 －症例報告書（適用される場合） －同意文書 －その他の被験者への説明文書 －被験者募集のための広告（用いられる場合） －被験者に対する支払（ある場合） －承認されたその他の文書	治験が治験審査委員会によって審議され承認されたことを示す 文書には版番号と日付を示す	×	×
8.2.8 治験審査委員会の構成	治験審査委員会がGCPに従って構成されていることを示す	×	×
8.2.9 規制当局による治験実施計画書の認可、承認、通知（要求される場合）	適用される規制要件に従って規制当局の認可、承認、通知が治験開始前に得られていることを示す	×	×
8.2.10 治験責任医師及び治験補助医師の資格を証明する履歴書及び（又は）その他の文書	治験の実施及び（又は）被験者の医学的な管理が可能なことを示す資格と適格性を示す	×	×
8.2.11 治験実施計画書に記載されている医学的検査、臨床検査等の正常値及びその範囲	検査の正常値及び（又は）その範囲を示す	×	×
8.2.12 医学的検査、臨床検査等に関する －証明書 －合格証 －確立された品質管理及び（又は）外部機関による品質評価 －その他の検証（必要な場合）	必要な検査設備の適格性と検査成績の信頼性を裏付ける	×	×
8.2.13 治験薬の容器に貼付する表示の見本	表示に関する規則を遵守し、被験者への説明事項が適切であることを示す		×
8.2.14 治験薬及び治験関連資材の取扱いについての説明文書（治験実施計画書又は治験薬概要書に記載されていない場合）	治験薬及び治験関連資材が適正に保管、包装、投薬及び処分されることを保証するための指示事項を示す	×	×

文書のタイトル	目的	ファイルの保存場所 治験責任医師／ 治験依頼者 治験実施医療機関	
8.2.15 治験薬及び治験関連資材の出荷の記録	治験薬及び治験関連資材の出荷日、ロット番号と出荷方法等の記録を示す。出荷条件並びに数量確認に必要なロットの追跡ができるようにする	×	×
8.2.16 出荷した治験薬の分析証明書	治験薬の確認試験、純度試験及び含量（又は力価）試験成績を示す		×
8.2.17 治験薬の割付けコードの開封手順書	緊急時に、当該被験者が割付けられた治療を、他の被験者の治療内容の盲検性を破らずに知る方法を示す	×	×
8.2.18 無作為割付け原簿	被験者の無作為割付け方法を示す		×
8.2.19 治験開始前のモニタリング報告書	治験実施施設が治験に適していることを示す （8.2.20と一緒にしてもよい）		×
8.2.20 治験開始時のモニタリング報告書	治験実施手順が、治験責任医師及び治験スタッフによって確認されたことを示す（8.2.19と一緒にしてもよい）	×	×
8.3 治験実施中			
治験中に新たな関連情報が得られた時に、それが文書化されていることを示すため以下の文書を文書ファイルに追加する			
8.3.1 治験薬概要書の最新版	関連情報が得られた際に、適切な時期に治験責任医師に知らされていることを示す	×	×
8.3.2 改訂された次の文書 －治験実施計画書と症例報告書 －同意文書 －その他の被験者への説明文書 －被験者募集のための広告（用いられる場合）	これらの治験関連の文書が治験実施中に改訂されたことを示す	×	×

文書のタイトル	目的	ファイルの保存場所 治験責任医師／ 治験依頼者 治験実施医療機関	
8.3.3 治験審査委員会の承認を示す日付入りの以下の文書 －治験実施計画書の改訂 －以下の文書の変更 －同意文書 －その他の被験者への説明文書 －被験者募集のための広告（用いられる場合） －承認されたその他の文書 －治験の継続審査（要求される場合）	改訂及び（又は）変更が治験審査委員会によって審議され承認されたことを示す 文書には版番号と日付を示す	×	×
8.3.4 規制当局による認可、承認、通知（要求される場合） －治験実施計画書の改訂及びその他の文書	適用される規制要件を遵守していることを示す	×	×
8.3.5 追加された治験責任医師及び（又は）治験補助医師の履歴書	(8.2.10参照)	×	×
8.3.6 治験実施計画書に記載されている医学的検査、臨床検査等の正常値及びその範囲の最新版	治験実施中に改訂された正常値及びその範囲を示す(8.2.11参照)	×	×
8.3.7 医学的検査、臨床検査等に関する以下の最新版 －証明書 －合格証 －確立された品質管理及び（又は）外部機関による品質評価 －その他の検証（要求される場合）	治験期間中、治験が適切に実施されていることを示す (8.2.12参照)	×	×
8.3.8 治験薬及び治験関連資材の出荷に関する文書	(8.2.15参照)	×	×
8.3.9 治験薬の新ロットの分析証明書	(8.2.16参照)		×
8.3.10 訪問時のモニタリング報告書	モニターによる治験実施施設の訪問とその結果を示す		×

文書のタイトル	目的	ファイルの保存場所 治験責任医師／ 治験依頼者 治験実施医療機関	
8.3.11 モニターによる治験実施施設の訪問以外の連絡 －書簡記録 －会合記録 －電話連絡記録	治験の管理、治験実施計画書違反、治験の実施状況、有害事象の報告に関する合意事項又は重要な討議事項を示す	×	×
8.3.12 署名ずみの同意文書	同意がGCP及び治験実施計画書に従って、被験者の治験参加日より前に得られ、また直接閲覧が認められていることを示す(8.2.3参照)	×	
8.3.13 原資料	被験者の実在及び収集された治験データの完全性を示す。被験者の治験又は治療或いは病歴に関する原記録を含む	×	
8.3.14 署名、日付記入済みの完成した症例報告書	治験責任医師又は資格を有する治験スタッフが記録されている観察結果を確認したことを示す	×	×
8.3.15 症例報告書の修正	症例報告書に最初に記録されたデータの全ての変更、追記又は修正を示す	×	×
8.3.16 治験責任医師から治験依頼者への重篤な有害事象及び関連情報の報告	治験責任医師が4.11に従い、治験依頼者に通知する重篤な有害事象及び関連情報の報告	×	×
8.3.17 治験依頼者及び（又は）治験責任医師（要求される場合）から規制当局及び治験審査委員会への重篤で予測できない副作用及びその他の安全性情報の報告	治験依頼者及び（又は）治験責任医師（要求される場合）が規制当局及び治験審査委員会に対し、5.17及び4.11.1に従い通知する重篤で予測できない副作用の報告、また5.16.2に従い通知するその他の安全性情報の報告	×	×
8.3.18 治験依頼者から治験責任医師への安全性情報の報告	治験依頼者が5.16.2に従い、治験責任医師に通知する安全性情報の報告	×	×
8.3.19 治験審査委員会及び規制当局への中間、年次（又は定期）報告書	治験責任医師が4.10に従い治験審査委員会に、治験依頼者が5.17.3に従い規制当局に提出する報告書	×	×

文書のタイトル	目的	ファイルの保存場所 治験責任医師／ 治験依頼者 治験実施医療機関	
8.3.20 被験者のスクリーニング名簿	治験開始前のスクリーニングに組み入れられた症例を確認する	×	× (要求される場合)
8.3.21 被験者識別コード・リスト	治験への組み入れに際して被験者に割り当てた識別番号とその被験者氏名を記載した秘密リストを治験責任医師／治験実施医療機関が保存していることを示す 治験責任医師／治験実施医療機関が被験者を特定できるようにする	×	
8.3.22 被験者登録名簿	被験者組み入れに際し経時的に番号を付したことを示す	×	
8.3.23 治験実施施設での治験薬管理の記録	治験薬が治験実施計画書に従って使用されたことを示す	×	×
8.3.24 署名一覧表	症例報告書に対する記入及び(又は)修正を許されている全ての者の署名とイニシアルを示した文書	×	×
8.3.25 体液及び(又は)組織標本の保存記録(ある場合)	再検査の必要性がある場合には保存サンプルの保存場所とその内容を示す	×	×

8.4 治験の終了又は中止後

治験の終了又は中止後、以下にあげる文書を8.2及び8.3に掲げた全ての文書とともにファイルする。

8.4.1 治験実施施設での治験薬管理の記録	治験薬が治験実施計画書に従って使用されたことを示す。治験薬の治験実施施設での受領数、被験者への投薬数、被験者からの返却数並びに治験依頼者への返却数の最終的な数量を示す記録	×	×
8.4.2 治験薬廃棄の記録	治験依頼者又は治験実施施設による未使用治験薬の廃棄を示す文書	×	× (治験実施施設で廃棄した場合)

文書のタイトル	目的	ファイルの保存場所 治験責任医師／ 治験依頼者 治験実施医療機関	
8.4.3 治験を終了した被験者識別コードリスト	追跡調査が必要な時、治験に組み入れられた全ての被験者を特定できるようにする 当該リストは合意された期間秘密下に保存しなければならない	×	
8.4.4 監査証明書(ある場合)	監査が実施されたことを示す		×
8.4.5 治験終了のモニタリング報告書	治験終了に必要な全ての活動が完了し、必須文書が適切にファイルされていることを示す		×
8.4.6 割付けと開封に関する記録	割付けコードが開封された場合には治験依頼者に対してそれを示す文書		×
8.4.7 治験責任医師から治験審査委員会(要求される場合)及び規制当局(要求される場合)への最終報告	治験の終了を示す	×	
8.4.8 治験の総括報告書	治験の結果と解釈を示す文書	×	× (適切な場合)

以上

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**STUDIES IN SUPPORT OF
SPECIAL POPULATIONS:
GERIATRICS**

Recommended for Adoption

at Step 4 of the ICH Process

on 24 June 1993

by the ICH Steering Committee

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

ICH E7
**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**

目 次 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

1. 緒言	1
2. ガイドラインの適用対象	1
3. 高齢者の定義	1
4. 臨床試験	2
5. 薬物動態試験	2
6. 薬力学的試験	3
7. 薬物相互作用試験	4
高齢者ガイドラインQ&A (案)	5
全般事項	5
適用対象	5
臨床試験	6
薬物動態試験	6
薬物相互作用試験	7

1. 緒言

高齢者では、老化に伴う生理機能の低下や多臓器疾患を伴うことが多いこと、また薬物併用に基づく相互作用発現の可能性が増すことなどから、高齢者の薬物療法に対してより適切な情報を提供する必要がある。本ガイドラインは、現在までの医薬品についての経験をふまえ、高齢者における新医薬品の臨床的有効性と安全性を検討するための臨床試験の標準的方法について概説したものである。

高齢者における薬物療法に関する多くの問題点は、年齢に関連する腎機能、肝機能、心機能などの変化および多剤併用などに基づく薬物感受性と薬物動態学的変化に由来する。したがって臨床試験も高齢者と非高齢者との薬物動態学および薬力学的*1 差異の有無およびその評価に重点を置いたものでなければならない。

*1 薬物動態学 (pharmacokinetics) とは、薬物の体内での動き、すなわち吸収、分布、代謝、排泄に関する研究を意味し、薬力学 (pharmacodynamics) とは、薬物の生体に対する作用または臨床効果に関する研究を意味する。

2. ガイドラインの適用対象

- (1) このガイドラインは、原則として新医薬品（法第 14 条の 2 第 1 項第 1 号で規定するもの）のうち、新有効成分含有医薬品（昭和 55 年 5 月 30 日薬発第 698 号厚生省薬務局長通知第 1 の 1 の五に該当するもの）に適用される。ただし、その他の新医薬品にあっても、高齢者に対する有効性と安全性に関して既承認医薬品と異なる反応が予測される場合、または高齢者に対する既承認医薬品の成績が得られていない場合には、本ガイドラインが適用される。
- (2) 新医薬品の対象疾患の年齢分布や同種同効医薬品の使用状況などにより、予測される使用患者群の年齢分布を考慮し、当該新医薬品が承認後に相当数の高齢者に使用されることが予測される場合には、本ガイドラインが適用される。
- (3) 本ガイドラインを適用しない場合にはその理由の説明が必要である。
- (4) 試験計画および被験者選択の倫理的および科学的妥当性については、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」（GCP）に基づき、臨床試験の全体を通じて常に検討されなければならない。

3. 高齢者の定義

本ガイドラインにおいては 65 歳以上を高齢者と定める。

高齢者の病態を規定する因子は年齢のみではないが、試験対象例の年齢分布は、承認後の使用予測を参考にして決定する必要がある。75 歳以上の高齢者をも含めることを検討する必要がある。また通常試験計画にて恣意的な年齢の上限を設定することは適切ではない。

4. 臨床試験

- (1) 高齢者に対する臨床試験が実施される前に、非高齢者（65歳未満）において実施された薬物動態試験および有効性、安全性に関する臨床試験の成績を検討することが望ましい。
- (2) 高齢者を対象とした臨床試験の実施は、原則として後期第Ⅲ相以降が適切である。高齢者を対象とした臨床試験の実施方法には、他の年齢層と同一の試験に含めて実施する場合と高齢者のみを対象とする試験を別に実施する場合が考えられる。高齢者の臨床試験に際しては、用法・用量または有効性と安全性の評価法に関して特別な配慮が必要となる場合がある。
- (3) 一般的に高齢者の被験者数は、高血圧症の如く高齢者においても非高齢者においても多い疾患については、非高齢者における成績と比較して統計的に考察が可能な被験者数であることが望ましい。一般には全相を通じて高齢者計100例程度の成績が必要であるが、比較的稀な疾患についてはより少数の高齢者でもよい。対象疾患が主として高齢者にみられる場合には被験者は主として高齢者であることが必要である。

5. 薬物動態試験

薬物動態試験は、薬物の体内動態が、高齢者と非高齢者との間で異なるか否かを確かめることを目的として実施する。薬物動態の年齢による相違に関する情報は、標準的な薬物動態試験または薬物動態スクリーニング*2によって得られる。

*2 薬物動態スクリーニングとは、個々の患者から得られた少数（1～3点）の血中濃度データを集積し、母集団ファルマコキネティクス（population pharmacokinetics）によって薬物動態の変動要因の解析を行う方法をいう。

(1) 標準的な薬物動態試験

標準的な薬物動態試験による検討においては、まず定常状態下での小規模な予備試験か、または高齢者と非高齢者の薬物動態を統計的に比較するのに十分な、より大きな規模での単回投与試験のいずれかを行う。

そのいずれかの場合において、大きな（すなわち「医学的に重要である可能性のある」、以下同じ）差が得られた場合には、次に、定常状態における高齢者と非高齢者の間で統計解析が可能な規模の試験を行わなければならない。

この標準的な薬物動態試験は、対象疾患を有する高齢者を被験者とするのが望ましいが、健常高齢者を対象とすることもできる。

(2) 薬物動態スクリーニング

薬物動態の検討は、第Ⅲ相試験（必要と考えられる場合には、第Ⅳ相試験を含む）に

において薬物動態スクリーニングを実施することによって代用することもできる。このスクリーニングでは、通常、定常状態における一点か二点のトラフ（定常状態で次回の投与の直前）、あるいは他の適切な時点における血中高齢者に使用される医薬品の臨床評価法ガイドライン 333 薬物濃度を測定する。その際、与薬時刻と採血時刻、食事との関係をも記録することが重要である。また通常、薬物動態に年齢による大きな差があれば検出できるだけの十分な数の患者を対象としなければならない。

スクリーニングにより大きな差がみられ、その結果が薬物動態指標の差について十分な情報をもたらさない場合には、標準的な薬物動態試験が必要となることもある。

(3) 腎機能低下または肝機能低下のある患者における薬物動態

未変化体または活性代謝物が主として腎臓から排泄される薬物については、腎機能の低下が薬物動態に及ぼす影響を明らかにする必要がある。腎機能の低下は加齢に伴って起こるが、非高齢者にも起こるので、腎機能低下の影響を明らかにする必要があるのは高齢者の場合に限られたことではない。腎排泄性薬物については、腎機能低下のある患者での薬物動態の検討が必要であるが、腎機能低下のある高齢者を対象に検討する必要はない。

同様に、主に肝臓で代謝される薬物、特に肝臓で酸化により代謝される薬物*3、または代謝物が薬理活性を有する薬物の代謝についての情報は、高齢者にとって重要である。肝機能低下による影響に関する情報を得るために、特に肝機能低下のある患者（高齢者である必要はない）での薬物動態の検討を行うことが望ましい。

腎機能低下または肝機能低下のある患者を含む薬物動態スクリーニングにおいて、医学的に重要な薬物動態的差異が示されなかった場合には、それ以上の検討は不要である。

*3 肝臓における薬物の代謝のうち酸化などの第 I 相反応は、抱合などの第 II 相反応に比して、加齢に伴い変化することが多いとされている。

6. 薬力学的試験

年齢に関連した薬力学的な差（薬物反応性の年齢による増減）についての用量反応またはその他の薬力学的な検討は、通常は必要としない。ただし、次のような薬物の場合には検討が望ましい。

- (1) 鎮静薬、睡眠薬など、中枢神経系に対して強い作用を持つ薬物
- (2) 臨床第 Ⅰ相、第 Ⅱ相試験において、有効性または副作用に関して年齢による大きな差が示された薬物

7. 薬物相互作用試験

他剤と併用されることが多い薬物で、治療域の狭い薬物の場合には、相互作用に関する検討を行うべきである。検討が必要な事項、実施時期等は薬物により異なるが、通常、次のような薬物については以下の検討が望ましい。

- (1) ジゴキシンの相互作用を検討する。多くの薬物がジゴキシンの血中濃度を変化させることが報告されている。またジゴキシンは高齢者に広く処方されており、治療域が狭いため中毒を起こす可能性が指摘されている。
- (2) 主に肝臓で代謝される薬物に関しては、肝臓の酵素を誘導する薬物（フェノバルビタール）および阻害する薬物（シメチジンなど）との相互作用を検討する。
- (3) 蛋白結合の強い薬物、例えば経口抗凝血薬（ワルファリンカリウム）などとの併用が予測される場合には、それらとの相互作用を検討する。
- (4) その他の薬物で、当該薬物と特に併用される可能性のあるものに関して相互作用を検討する。

高齢者ガイドラインQ&A (案)

全般事項

(1) 高齢者に対する臨床試験成績に関して、外国で実施された臨床試験データの受け入れについての考えを教えてください。

A. 外国で実施された臨床試験データの受け入れについては、昭和 60 年 6 月 29 日薬発 660 にてその要件、および留意点を示している。それによれば、吸収・分布・代謝・排泄に関する試験、投与量設定に関する試験、比較試験は国内で実施された臨床試験データが必要とされている。

高齢者に限らず一般論として外国で実施された臨床試験の受け入れおよびその条件については、ICH (日・米・EC 三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議) の場において検討中であり、そこでの結論を尊重して対応することと致したい。

(2) 本通知中に用いられている表現で「必要がある」と「重要である」、「望ましい」の区別理由を教えてください。

A. 本ガイドラインは、適用となる全ての医薬品に対応できるよう網羅的に書かれているため、個別のケースを取りあげ本ガイドラインを当てはめると過度と思われる部分、検討項目を追加した方が合目的的である部分、場合によっては不適切な部分等がある。

従って、これらの表現は実施する事項の選択、実施する程度、実施方法に幅をもたせたものであり、文章どおり解釈して個々の医薬品ごとに検討の有無の必要性を判断していただきたい。

適用対象

(3) 効能追加、剤型追加等の場合は、追加する効能、剤型についてのみ高齢者に対する検討を行えばよいのか。

A. そのとおりである。

(4) 「相当数」の具体的な目安を示していただきたい。

A. 本ガイドラインは、高齢者における新医薬品の臨床的有効性と安全性を検討するための臨床試験の標準的方法を概説した包括的なガイドラインであり、「相当数」を一律に規定することは不可能である。それゆえ、対象疾患の発生頻度、それに占める高齢者の割合、同種同効医薬品の使用状況等を参考に個別に判断していただきたい。

(5) 本ガイドラインを適合しない場合の理由の提示はどこで行えばよいのか。

A. 資料概要中に明示していただきたい。

臨床試験

(6) 「高齢者を対象とした臨床試験の実施は、原則として後期第 相以降が適切である」とあるが、一般指針との整合性について説明願いたい。また、対象の大部分が高齢者であるような疾患の場合に、前期第 相試験から高齢者を対象とした試験を実施することは差し支えないか。

A. 薬剤によっては、通常の成人用量とは別に高齢者に対する用法・用量の設定の必要が生じる場合があると思われる。その際の用法・用量の設定のための臨床試験をここでは後期第 相試験と位置づけ、後期第 相試験を含めた。
また、後者については、前期第 相より対象とすることで差し支えない。

(7) 「対象疾患が主として高齢者にみられる場合には被験者は主として高齢者であることが必要である」とあるが、この場合も非高齢者との比較を検討する必要があるのか。

A. 臨床での有効性、安全性について、あえて比較する必要はない。しかし、薬物動態については、得られた情報の範囲内で高齢者と非高齢者の比較を行っておくことは有益であると考ええる。

薬物動態試験

(8) 標準的な薬物動態試験とは、従来日本で行われてきたものと考えてよろしいか。また、その実施時期はいつごろが適切か。

A. よろしい。実施時期については、原則として非高齢者における薬物動態、安全性が確認された後に実施すべきであると考ええる。

(9) 標準的な薬物動態試験、および薬物動態スクリーニングを実施する際の注意点についてご教示願いたい。

A. 一般的に薬物の血中濃度は、クリアランスの変化だけではなくバイオアベイラビリティの変化によっても大きな影響を受けるため、薬物動態試験において 336 Topic E7 で高齢者と非高齢者との比較をする際は、バイオアベイラビリティに影響を与える要因についても十分考察していただきたい。

薬物動態スクリーニングを実施する際も、血中濃度に影響を与える要因（食事、胃酸度、肝・腎・心機能等）をできるだけ押さえて試験すれば薬物動態に影響を与える要因を検出しやすくすると考える。

(10) 腎機能低下または肝機能低下の患者における薬物動態の検討は、同意取得の難しさや被験者に対する副作用発現を危惧するなどの倫理的な観点からも実施が困難であると考えられる。どのような検討を考えればよろしいのか。

A．通常は、軽度または中等度の腎機能、肝機能低下患者を含む患者群において薬物動態スクリーニングを実施することで有益な情報が得られると考える。すなわち、第相試験において登録された患者群について、特殊な症例を除外せずに全症例の解析を行い、腎機能、肝機能低下患者のデータを層別すれば、腎・肝機能低下が薬物動態に及ぼす影響についてある程度は明らかにすることができると思う。

そのためには、試験に組み入れられた当該患者の定常状態におけるトラフ(1~2点)、あるいは他の適切な時点における血中薬物濃度を測定し、併せて、例えば腎機能低下患者であればクレアチニンクリアランスを測定あるいは計算式を用いて推定し、両者の関係を検討する必要がある。

薬物相互作用試験

(11) 薬物相互作用の検討は、高齢者に限定されない内容と考えるが、本ガイドラインで取りあげた理由があれば教えていただきたい。

A．指摘の通り、薬物相互作用の検討の必要性は高齢者に限ったことではない。本ガイドラインは、「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法」について解説したものであり、当該薬剤が多剤併用の可能性の増す高齢者に使用されるという観点からも相互作用の検討がなされるべきであると思う。

(12) in vitro および動物実験で明らかな相互作用が認められた場合のみ、臨床試験で薬物相互作用を実施すればよいと考えるがいかがか。

A．非臨床試験で示された相互作用が臨床での重篤な副作用につながる可能性があるならば、臨床においてそれ以上の検討を行うべきではない。使用上の注意にその旨を明記し、注意を喚起する必要がある。

逆に、基礎における一定の範囲での手法により相互作用が認められなくとも、臨床で幅広く使用された場合の相互作用の有無を予測するために、次の問での回答に示すような検討を行うことは、有益な情報をもたらすであろう。

(13) 相互作用の検討は、臨床試験として実施する必要があるのか。

A．特別な臨床試験を実施する必要はない。第 相一般臨床試験等で併用薬の高齢者に使用される医薬品の臨床評価法ガイドライン 337 規定を多少緩めたプロトコールで試験を実施すれば、当該治験薬に併用される可能性の高い薬剤が併用されている症例が登録されることがあると思われるが、その際、併用薬の血中濃度あるいは他の指標を治験薬投与前及び投与中の適切な時点で測定しておけば、相互作用の有無を明らか

にすることができる。また、その中に高齢者が入っていれば、可能な範囲で年齢の影響も検討することが望ましい。

事務連絡

平成 22 年 9 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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（Q&A）について

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つきましては、平成 5 年 12 月 2 日付薬新薬第 104 号薬務局新医薬品課長通知「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ついて」により各都道府県衛生主管部（局）長あてに通知したところです。

今般、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下、「ICH」という。）において、標記Q&Aが別添のとおり合意されましたので、ご了知の上、業務の参考として貴管内関係業者等に周知方よろしく御配慮願います。

別添

「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（Q & A）

Q 1

なぜ、臨床データに高齢患者を適切に含める必要があるのか。

A 1

高齢患者では、薬物療法時の薬剤に対する反応が、様々な点で非高齢患者と異なる可能性があり、特に75歳以上の高齢患者で顕在化しやすくなる。

- a) 高齢患者においては、医薬品の薬物動態及び薬力学に影響するような、加齢に伴う生理学的変化が生じているため、この加齢に伴う変化が薬剤反応及び用量－反応関係に影響を及ぼすことがある。
- b) 高齢患者は、しばしば合併症を有し、併用療法を受けていることが多く、これらの合併症や併用療法が治験薬と互いに影響を及ぼし、有害事象が発現しやすくなる傾向がある。高齢患者でみられる有害事象は、非高齢患者に比べ、より症状が悪化したり、又は忍容されなかったりする場合があります、また、より重篤な結果へとつながる可能性もある。

1993年にICH E7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（平成5年12月2日付薬新薬第104号）」が通知されて以来、高齢患者（75歳以上の高齢患者を含む）の規模が増大し、近年の薬物動態学及び薬力学の進歩を鑑みると、医薬品評価を行う際の高齢者のデータ（高齢患者集団の年齢範囲全般を含む）の重要性はより増してきている。

高齢患者は複数の疾病を有し、複数の薬剤を処方されることが多いことから、高齢患者に生じ得る薬物動態、薬力学、薬物－疾患間相互作用、薬物－薬物間相互作用及び臨床的な反応の相違について、非高齢者集団から、すべて予測できるとは限らない。従って、高齢患者に使用される医薬品のベネフィット／リスクバランスを評価するために高齢患者を臨床試験に適切に組み入れる必要がある。

Q 2

臨床データに含めるべき高齢患者を適切に見積もる際の留意点は、何か。

A 2

臨床開発計画に組み入れられる被験者集団が開発対象の患者集団を適切に反映していることを可能な限り担保することが非常に重要である。現行のICH E7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（平成5年12月2日付薬新薬第104号）」に記載されているように、申請者は、開発対象疾患における年齢分布の予測、又は同じ位置付けの医薬品若しくは同じ適応を有する他の医薬品における使用状況の年齢分布に係る調査結果を提出する必要がある。これにより当該開発薬剤の使用が想定される年齢分布が示さ

れ、製造販売承認申請（承認事項一部変更承認申請を含む）の際に含めるべき高齢患者数も変わるはずである。

現行の ICH E7 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（平成 5 年 12 月 2 日付薬新薬第 104 号）」には「高齢者においても（中略）多い疾患については、非高齢者における成績と比較して統計的に考察可能な被験者数であることが望ましい。一般には（中略）高齢者計 100 例程度の成績が必要である」と記載されている。高齢患者の割合の増加及び併用療法や合併症のような高齢患者集団の構成の複雑化を考慮すれば、一般には第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験を通して 100 例を超える高齢患者を含み、そして、高齢患者集団の年齢範囲全般を含むことが適切である。

製造販売承認申請（承認事項一部変更承認申請を含む）の資料においては、高齢患者集団と非高齢患者集団を比較し、治療効果及び安全性プロファイルの異同について評価するために、得られた症例数に基づき、種々の年齢層により層別した解析結果（例えば、65 歳未満、65-74 歳、75-84 歳、85 歳以上）を提示する必要がある。

単一の臨床試験では、そのような解析を行うのに十分な高齢患者数が得られないかもしれないが、このような場合には、しばしば、実施した各試験のデータを統合したデータを用いる必要がある。統合するデータの解析においては常に、各試験間の異同について考慮する必要がある。

Q 3

臨床開発計画の立案に際し、特に留意すべき患者集団又は患者集団の特徴はあるのか。

A 3

高齢患者は、しばしば合併症を有し、併用療法を受けていることが多く、これらの合併症や併用療法が治験薬と互いに影響を及ぼし、望ましくない効果や相互作用を生じる可能性がある。従って、このような高齢患者における医薬品の安全性及び有効性を評価することは重要であり、このような高齢患者の組み入れが可能となるように臨床試験の選択・除外基準を設定することが重要である。有害事象を生じる可能性が高い脆弱な高齢患者（いわゆる「“frail” geriatric patients（精神的・身体的に脆弱あるいは社会的に養護又は介護の状態にある高齢患者か、若しくはそれらのリスクが高い高齢患者）」を臨床試験に含めることにためらいがあるかも知れない。しかしながら、無作為化を慎重に行うことにより、認められた事象が、治験薬又は他の因子のどちらに起因するものであるのかを判別することが可能になるだろう。

このことは、高齢患者を対象とする医薬品だけでなく、高齢患者においても

非高齢患者においてもみられる疾病に用いられる医薬品に対しても適用される。

Q 4

製造販売承認申請（承認事項一部変更承認申請を含む）の際に、医薬品の有効性及び安全性を適切に提示するために、臨床開発計画においてどのような点に留意すべきか。

A 4

高齢者集団における有効性及び安全性について適切に評価し、また、高齢者集団と非高齢者集団との比較検討が可能となるように、高齢者集団（併用療法を受けている患者及び合併症を有している患者を含む）を適切に臨床開発計画に組み入れるべきである。通常、このような情報は、製造販売承認申請（承認事項一部変更承認申請を含む）の資料で提示されることが求められる。

一般的には、年齢による相違について検討しやすくするには、同一試験に高齢患者及び非高齢患者の両方を含めることが望ましいが、高齢者集団単独の試験が適切な場合もあるかもしれない。

承認前の臨床開発計画時に、申請者は併用療法及び合併症を有するような高齢患者を含めるために、あらゆる努力を行う必要がある。場合により、このような患者の組み入れが困難で、製造販売後にデータを収集せざるを得ないこともあり得る。しかし、このような患者のデータの適切性及び必要性については医薬品の開発段階から検討すべきであり、承認審査においても議論する必要がある。申請者があらゆる努力を行ったにもかかわらず、高齢患者の組み入れが不十分である場合は、製造販売後にデータを収集するための具体的な計画を開発段階で議論し、また、製造販売承認申請（承認事項一部変更承認申請を含む）の資料中で提示する必要がある。

高齢患者集団に係る情報（あらゆる使用制限を含む）は、添付文書に反映される必要がある。

Q 5

臨床試験の立案の際に、高齢者集団において、注目すべき事項はあるのか。

A 5

医薬品の作用機序、疾患の特性の両方又はいずれか一方にもよるが、例えば、認知機能、バランス能力及び転倒、尿失禁又は尿閉、体重減少、筋肉量の減少への影響など、その高齢者集団に特有の有害事象の検討及び年齢に関連する有効性評価項目の検討を積極的に行う必要がある。このことから、例えば、認知機能検査のような特別な検査が必要となる場合もある。また、申請者は、疾患

ガイドラインにおいて高齢患者での有効性及び安全性評価に関連する具体的な推奨事項がある場合は、これも併せて参照する必要がある。

Q 6

ICH E7 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（平成5年12月2日付薬新薬第104号）」が通知されてからの薬物動態学及び薬物相互作用の評価における最近の進展を踏まえると、高齢者に使用される医薬品を開発する際にどのような試験を検討する必要があるのか。

A 6

腎機能低下や体重変化などの、他の要因では説明できない加齢による影響を明らかにするために、高齢患者（高齢患者集団の年齢範囲全般を含む）における薬物動態を評価する必要がある。腎／肝機能低下の影響及び薬物相互作用の可能性については、多くの場合、非高齢者の被験者を対象とした試験で検討される。

様々な年齢層（65歳以上及び75歳以上の患者を含む）から十分な症例数を組み入れた臨床試験であれば、母集団薬物動態解析により、目的とするデータが得られるであろう。母集団薬物動態解析を適用できるか否かは、開発対象の患者集団を適切に反映しているか、当該医薬品の薬物動態特性、用法・用量及び解析の必要条件といった様々な要因に依存する。

同一試験の中で高齢者と非高齢者の薬物動態を比較する試験（例えば、体重、性別など適切な共変量によりマッチングした試験）によっても、同様の目的を達成することができるであろう。

薬物動態学的な検討（母集団薬物動態解析、個々の薬物動態試験の適切な試験デザイン）や薬物相互作用の検討の詳細については規制当局と相談することが可能である。

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS

Recommended for Adoption
at Step 4 of the ICH Process
on 17 July 1997
by the ICH Steering Committee

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

臨床試験の一般指針

目次

1. 本指針の目的	1
2. 一般的原則	1
2.1 被験者の保護	1
2.2 科学的な臨床試験のデザインと解析	1
3. 開発の方法	4
3.1 開発計画に関して考慮すべき点	4
3.1.1 非臨床試験	4
3.1.2 治験薬の品質	5
3.1.3 臨床開発における相	5
3.1.4 特別に考慮すべき点	10
3.2 個々の臨床試験において考慮すべき点	12
3.2.1 目的	12
3.2.2 デザイン	12
3.2.3 実施	15
3.2.4 解析	15
3.2.5 報告	16
別表 関連する ICH ガイドライン及び通知について	17

1. 本指針の目的

医薬品開発戦略と薬効評価方法の発展に伴い、ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) に加盟している日・米・EU 三極各々において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。本指針は他の ICH ガイドラインのみならず、これら三極の一般指針を基礎にして作成された。

本指針の目的は次のとおりである。

- (a) 新医薬品の個々の臨床試験及び包括的な開発戦略に関する国際的に受け入れられる原則と具体的なあり方を記述すること。
- (b) 臨床試験に関する一般的な原則、進め方及び関連用語の定義について三極が共通の理解をすることにより、外国の臨床試験データの評価と受け入れを促すこと。
- (c) 臨床試験に関連する ICH ガイドラインの概観を示し、利用者が目的に応じて適切なガイドラインを利用しやすくすること。関連する各ガイドラインを別表に示す。
- (d) 臨床試験に関連する ICH ガイドラインで使用されている臨床試験に関する用語の解説集^(注)を別冊として提供し、どのガイドラインでどの用語が使われているかを示すこと。

記載を簡潔にするために、本指針では「医薬品(場合により薬物)」を"drug"に対応する一般的な用語として使用しており、特に使い分ける必要がある場合を除き、"investigational (medicinal) product" (治験薬、場合により被験薬)、"pharmaceutical(product)"と同義である。また、この用語はワクチンや他の生物学的製剤も含むものである。本指針に示された原則は、他の臨床研究(例:放射線療法、精神療法、手術、医療機器、代替療法)にも適用しうる。

2. 一般的原則

2.1 被験者の保護

治験における被験者の安全確保に関する原則と具体的なあり方は、「医薬品の臨床試験の実施の基準(平成9年厚生省令第28号)」及び関連する通知(平成9年3月27日薬発第430号薬務局長通知、平成9年5月29日薬審第445号等)(以下「新GCPガイドライン」という。)に述べられている。これらの原則はヘルシンキ宣言を起源としており、

(注) 関連する ICH ガイドラインが合意に至った段階で発出の予定。

人を対象とする全ての医薬品の試験を実施するにあたって遵守されなければならない。

いかなる臨床試験も、その開始にあたっては、非臨床試験又は先行する臨床試験の結果から、予定されている臨床試験においてその治験薬が十分安全であることが示されていないなければならない。所定の試験期間の臨床試験を開始するために計画されるべき動物での薬理的及び毒性学的試験の目的と実施期間については ICH M3 ガイドライン（別表）で論じられている。バイオテクノロジー応用医薬品に対するそのような試験については ICH S6 ガイドライン（別表）に記載されている。

医薬品開発の全期間を通じて、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、十分な適格性を有する専門家により、常に被験者の安全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。得られる所見によっては、被験者の安全を確保するため、将来の試験、又は必要であれば実施中の試験についても、適切な時期に変更を加える必要がある。

治験責任（分担）医師と治験依頼者は、治験審査委員会と共に、被験者の保護に対する責任を有する。これら当事者の具体的な責任は、ICH E6 ガイドライン（別表）に述べられている。

2.2 科学的な臨床試験のデザインと解析

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デザインされ、実施され、解析されるべきである。さらに、その試験結果は試験終了後適切に報告されなければならない。合理的な医薬品開発の本質は、重要な問題を提起し、適切な試験によってその問題に答えることである。いずれの試験においても主要な目的は明確でなければならず、予めははっきりと記述されていなければならない。

臨床試験は、その試験の臨床開発期間における実施時期及び目的によって表 1 のとおりに分類可能である。（ただし表 1 は治験の種類を網羅的に示したものではない。）先行する試験の成果が以降の試験の計画に当然影響を与えるはずであるという基本的な考え方があるからこそ、医薬品の臨床試験は段階的に進められるのである。新たに得られたデータによって、しばしば開発戦略の修正が必要になることもある。例えば、検証的試験の結果により臨床薬理試験の追加実施を行う必要性が示唆されることがある。

また、ICH E5 及び E6 ガイドライン（別表）に従って試験が実施されていれば、そのような外国の臨床試験データを入手、活用することにより、他の ICH 加盟国で同様なデータを繰り返し収集することが必要なくなるであろう。（ICH E5 ガイドライン（別表）参照）。

表1 . 目的による臨床試験の分類

試験の種類	試験の目的	試験の例
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 ・ 薬物代謝と薬物相互作用の探索 ・ 薬理活性の推測 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 忍容性試験 ・ 単回及び反復投与の薬物動態、 ・ 薬力学試験 ・ 薬物相互作用試験
探索的試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ 目標効能に対する探索的使用 ・ 次の試験のための用法用量の推測 ・ 検証的試験のデザイン、エンドポイント、方法論の根拠を得ること 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 比較的短期間の、明確に定義された限られた患者集団を対象にした代用もしくは薬理学的エンドポイント又は臨床上の指標を用いた初期の試験 ・ 用量反応探索試験
検証的試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性の証明 / 確認 ・ 安全性プロファイルの確立 ・ 承認取得を支持するリスク・ベネフィット関係評価のための十分な根拠を得ること ・ 用量反応関係の確立 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性確立のための適切でよく管理された比較試験 ・ 無作為化並行用量反応試験 ・ 安全性試験 ・ 死亡率 / 罹病率をエンドポイントにする試験 ・ 大規模臨床試験 ・ 比較試験
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より確実にすること ・ より出現頻度の低い副作用の検出 ・ 用法・用量をより確実にすること 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性比較試験 ・ 死亡率 / 罹病率をエンドポイントにする試験 ・ 付加的なエンドポイントの試験 ・ 大規模臨床試験 ・ 医療経済学的試験

3. 開発の方法

この章においては、開発計画及びそれを構成する個々の試験に関する論点及び考察について説明する。

3.1 開発計画に関して考慮すべき点

3.1.1 非臨床試験

非臨床試験について、その内容及び臨床試験との関係からの実施時期を決定する際に考慮すべき点として次のようなものが挙げられる。

- a) 個々の患者に対する投与期間及び総投与量
- b) 医薬品の特徴（例：長い半減期、バイオテクノロジー応用医薬品）
- c) 治療対象とする疾患又は症状
- d) 特別な集団における使用（例：妊娠可能な女性）
- e) 投与経路

臨床試験の実施を支持するために毒性、薬理及び薬物動態を含めた非臨床試験からの情報が求められていることについては、ICH M3 及び S6 ガイドライン（別表）において言及されている。

3.1.1.1 安全性試験

人での最初の試験における投与量は、臨床試験への移行前に実施されるべき非臨床試験での薬物動態、薬理的及び毒性学的評価を注意深く考察した上で決定されなければならない（ICH M3 ガイドライン（別表））。

初期の非臨床試験は、人に対する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、及び新医薬品の生理学的及び毒性学的作用についての情報が得られるものでなければならない。

3.1.1.2 薬理及び薬物動態試験

初期段階での臨床開発の根拠と方向性は、非臨床試験での薬物動態学的及び薬理的プロファイル、即ち以下の情報に基づいて決定される。

- a) 主要な薬効の薬理学的根拠（作用機序）
- b) 用量 反応又は濃度 反応関係と作用持続時間
- c) 可能性のある臨床投与経路に関する試験
- d) 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作用
- e) 吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験

3.1.2 治験薬の品質

臨床試験で使用される製剤については、可能な限りバイオアベイラビリティについての情報も含め、その特性が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た適切なものでなければならない。理想的には、用量幅を検討する一連の試験の実施に必要な十分な量の製剤が供給されることが望ましい。医薬品の開発期間中は、異なった種類の製剤が試験されることもある。生物学的同等性試験又は他の方法により確認された各製剤間の関連性は、開発計画全体にわたる臨床試験成績を解釈する際に重要である。

3.1.3 臨床開発における相

「医薬品の臨床開発は四つの逐次的な相（第 相-第 相）から成り立つ」と言われることがある。しかし、ある種の臨床試験は複数の相において実施されることもあることから、開発の相という概念が臨床試験の分類の基礎としてふさわしくないことを認識するのは重要である（図 1 参照）。2.2 に記した試験の目的による分類がより望ましい。相という概念は一種の記述表現であり、要求されていることそのものではないことを認識することが重要である。また、医薬品によっては典型的な開発順序が不適切、又は不必要であったりすることから、逐次的な相とは試験が決まった順序で行われることを意味しているわけではないことを認識することも重要である。例えば、臨床薬理試験は一般的に第 相で行われるが、他の三つの相で実施されることも多い。しかし時にはそのような試験も第 相試験と称される。図 1 は、試験の種類と開発の相という二つの分類方法の間の、密接ではあるが必ずしも一致しない関係を示している。図 1 の丸印（白丸、黒丸）の分布から、試験の種類が開発の相と同義ではないことが分かる。

図 1

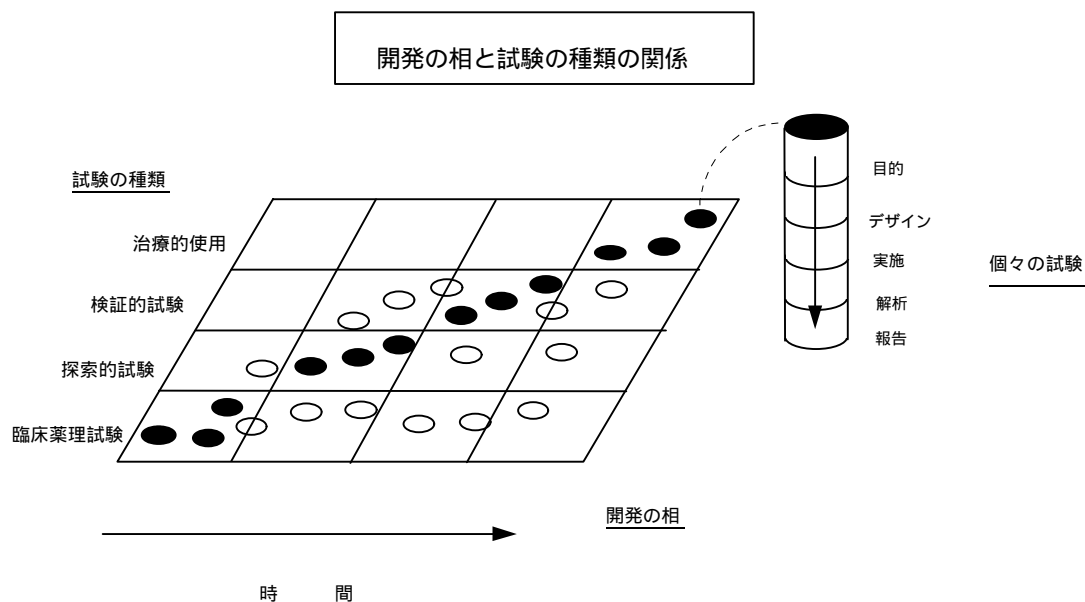


図 1 この図は、開発の相と、ある医薬品の臨床開発に際し実施される目的別試験の種類との関係を表す。黒丸はある開発の相で最も一般的に実施される試験を示し、白丸はその相で実施されることが比較的まれな試験を示す。それぞれの丸は個々の試験を表し、右側のカラムはそれぞれの試験の構成要素とその順序を表す。

理想的には、医薬品開発は論理的で段階的な手続きにより進められる。その過程においては、小規模な初期の試験から得られた情報が、より後期の、より大規模な結論付けのための試験の計画及び根拠づけに用いられる。新医薬品を効率的に開発するためには、開発の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要不可欠である。

ごく初期の試験では、短期的な安全性と忍容性の初期評価が得られ、また、初期の治療効果の探索的試験に適切な用法・用量を選択するのに必要な薬力学及び薬物動態学上の情報が得られる。より後で実施される検証的試験は、一般的に、より大規模でより長期の試験であり、より多様な患者の集団を対象とする。用量 - 反応関係の情報は、開発の全ての段階で、すなわち初期の忍容性試験、短期の薬力学試験及び大規模な有効性を確認するための試験から得られるべきものである（ICH E4 ガイドライン（別表）参照）。開発期間を通じて、新たなデータが得られた結果、通常であればより前の相で行われるべき試験を追加する必要性が生じることがある。例えば、より後の試験で得られた血中濃度データが薬物間相互作用の試験の必要性を示唆したり、あるいは有害作用が追加の用量探索試験や非臨床試験の実施の必要性を示唆することがある。さらに、既承認医薬品について新たな承認（例：新効能）申請のための開発を行う場合には、薬物動態試験又は探索的試験は、開発過程の第 Ⅰ相又は第 Ⅱ相で実施されるものと考えられる。

3.1.3.1 第 Ⅰ相（最も代表的な試験：臨床薬理試験）

第 Ⅰ相は、治験薬を初めて人に投与することから開始される。

通常、臨床薬理試験は、第 Ⅰ相において実施されると見なされるが、開発の他の時点で行われることもある。開発におけるこの相の試験は、通常、治療効果をみることを目的としない試験であり、健康な志願者又は特定のタイプの患者、例えば、軽度の高血圧症の患者で実施される。強い毒性を持った医薬品、例えば抗悪性腫瘍薬では、通常、患者を対象として試験が行われる。この相の試験では、対照を置かなかつたり、治験薬投与前値との比較を行ったり、又は観察の信頼性を向上させるために無作為化及び盲検化を行ったりすることもある。

第 Ⅰ相において実施される試験は、通常、次の一つ又はその組合せの観点から行われる。

a) 初期の安全性及び忍容性の推測

治験薬を初めて人に投与する試験は、通常、後の臨床試験のために必要と想定される用量範囲の忍容性を決定し、予期される副作用の性質を判断するために行われる。これらの試験には、通常、単回及び反復投与が含まれる。

b) 薬物動態

薬物の吸収、分布、代謝、排泄に関する特徴の検出は、開発計画全体を通して行われる。これらの特徴を予備的に見出すことは、第 Ⅰ相において実施される試験の重要な目的の一つである。薬物動態は独立した試験において評価されることもあれば、有効性・安全性・忍容性の試験の一部において評価されることもある。薬物動態試験では、薬物のクリアランスを評価し、未変化体又は代謝物の蓄積の可能性及び薬物相互作用の可能性を予測することが特に重要である。また、より特殊な問題に答えるために、後の相でいくつかの薬物動態試験が行われることもよくある。経口投与される医薬品の多く、特に薬物放出が制御されるべく設計された製剤においては、バイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討する試験は重要である。代謝・排泄障害（腎・肝疾患）を有する患者、高齢者、小児、女性及び人種のサブグループのような部分集団における薬物動態の情報を得ることも考慮しなければならない。多くの医薬品については、薬物間相互作用の試験は重要である。これらは一般的に第 Ⅰ相より後の相で実施されるが、代謝と相互作用の可能性を検討する動物試験及び *in vitro* 試験の結果によっては、より早期に実施されることもあり得る。

c) 薬力学的な評価

医薬品及びエンドポイントによっては、薬力学試験及び薬物の血中濃度と反応に関する試験（薬物動態 / 薬力学的試験）を、健康な志願者又は目標とする疾患を有する患者を対象として行うことがある。患者を対象とする試験で、適切な指標がある場合には、薬力学的データから薬効及び予想される有効性の初期の推測が可能である。これらの薬力学的データは後の試験における用法・用量の設定に役立つことがある。

d) 初期の薬効評価

薬効又は見込まれる治療上の利益の予備的検討が、副次的な目的として第 Ⅰ相で行われることがある。一般的にはこのような試験はより後の相で行われるが、この初期的段階に患者に短期間治験薬を投与することにより薬効が容易に測れる場合には、この相での実施が適切なこともある。

3.1.3.2 第 Ⅰ相（最も代表的な試験：探索的試験）

第 Ⅰ相は、通常、患者における治療効果の探索を主要な目的とする試験を開始する段階である。

初期の探索的臨床試験では、同時対照や投与前の状態（ベースライン）との比較等、様々な試験デザインが用いられる。それに続く試験として、特定の適応に対するその治験薬の有効性と安全性を評価するために、通常、無作為化同時対照比較試験が実施される。第相における試験は、比較的均質な集団になるように比較的狭い基準に従って選択された患者を対象として注意深く観察しながら行われるのが普通である。

第相の重要な目的は、第相で行われる試験の用法・用量を決定することである。第相の初期的試験では、用量反応の初期的推測のために、用量の漸増デザイン（ICH E4 ガイドライン（別表）参照）がしばしば用いられる。それに続く試験では、並行用量反応デザイン（第相で実施されることもある。）を用いて目的とする適応に対する用量 - 反応関係が確認されることになる。検証的な用量反応試験は、第相で実施されることもある。第相での用量は、通常、第相の最高用量より低用量であるが、常にそうであるとは限らない。

第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相や第相試験において用いられる見込みのあるエンドポイント、治療方法（併用療法を含む。）、対象となる患者群（例：軽症例か重症例か）を評価することが挙げられる。これらの目的はデータを部分的に吟味する探索的解析や、試験に複数のエンドポイントを設定すること等により達成されるであろう。

3.1.3.3 第相（最も代表的な試験：検証的試験）

第相は、通常、治療上の利益を証明又は確認することを主要な目的とする試験を開始する段階である。

第相に実施される試験は、意図した適応及び対象患者群においてその治験薬が安全で有効であるという第相で蓄積された予備的な証拠を検証するためにデザインされる。このような試験は、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。第相では、用量 - 反応関係をさらに探索する試験、より広い対象患者や病態の異なるステージでの医薬品の使用又は他剤との併用を検討する試験を実施することもある。長期投与を意図した医薬品については、投与期間を延長した試験は、第相から開始することもあるが、通常は第相で実施される（ICH E1 ガイドライン（別表）参照）。ICH E1 及び E7 ガイドライン（別表）では、長期投与される医薬品及び高齢者に用いられる医薬品についての臨床上の安全性データベースに係る考慮点について記述している。第相で実施されるこれらの試験において、医薬品の適切な使用法を支持するのに必要な情報（正式な製品情報）を得ることになる。

3.1.3.4 第相（多様な試験：治療的使用）

第 相に実施される試験は、医薬品の承認後に始まる。それ以前に医薬品の安全性、有効性が示され、用量が設定されてはいるが、治療的使用での試験はさらにそれ以上の知見を得るためのものである。

第 相での試験は、医薬品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したものである。これらの試験は、必ずしも承認には必要でないと考えられるが、その医薬品の最適な使用法を明らかにする上で重要である。第 相での試験は、様々な形態をとるかもしれないが、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。

3.1.3.5 新たな用法等を目指す開発

最初の承認後も、新効能若しくは効能の変更、新用法・用量、新投与経路、又は追加の患者集団での試験を行うことにより開発が続けられる場合もある。新用量、新剤型、新配合を検討する場合には、新たな開発計画のもと、追加の臨床薬理試験が必要となることがある。

当初の開発計画又は治療的使用から得られたデータを利用することにより、ある種の試験を省略できることがある。

3.1.4 特別に考慮すべき点

開発計画の一部に特殊な状況や特別な集団が含まれている場合は、それらについて検討を要する場合が多い。

3.1.4.1 薬物代謝に関する試験

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。開発計画の中で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。

3.1.4.2 薬物間相互作用

代謝のプロフィール、非臨床試験の結果や類似薬物についての情報から薬物間相互作用が示唆される場合には、薬物間相互作用に関する検討を実施することが特に勧められる。高い頻度で併用される医薬品については、非臨床試験及びもし適切であれば臨床試験で薬

物間相互作用試験を行うことも通常は重要である。他の薬物の吸収や代謝を変える(ICH E7 ガイドライン (別表) 参照) ことが知られている医薬品や他の薬物の作用により代謝や排泄が変化する医薬品では、特に重要である。

3.1.4.3 特別な集団

一般的な集団の中のいくつかのグループについては、開発中に特殊なリスク・ベネフィットを考慮する必要があるという理由から、また、一般の成人と比較して投与量又は投与スケジュールを変更する必要があるという理由から、特別な試験が必要な場合がある。腎障害及び肝障害の患者に対して薬物動態学的検討を行うことは、変化しているかもしれない代謝又は排泄の影響を評価するために重要である。他の ICH ガイドラインでは、高齢者 (E7 ガイドライン (別表))、及び異なる人種 (E5 ガイドライン (別表)) についてこのような問題を論じている。特別な集団を対象とした臨床試験の妥当性を支持するための非臨床安全性試験の必要性については ICH M3 ガイドライン (別表) に記載されている。

社会的弱者のインフォームドコンセント及び慎重さが求められるその後の手続きに関する倫理的な考慮点には特に注意を払うべきである (ICH E6 ガイドライン (別表) 参照)。

a) 妊婦における検討

一般に、妊婦は、妊娠時の使用を目的としていない医薬品の治験からは除外されるべきである。治験薬の投与中に被験者が妊娠した場合には、投与を問題なく中止できるのであれば、治験薬の投与を中止すべきである。この場合には、妊娠、胎児、出生児の追跡評価を行うことは重要である。同様に、妊娠中に使用される医薬品につき妊婦が参加する臨床試験でも、妊娠、胎児、出生児の追跡評価が非常に重要である。

b) 授乳婦における検討

薬物又はその代謝物の乳汁への排泄については、必要に応じて検討すべきである。授乳婦が試験に加わった際は、授乳されている乳児に対する薬物の影響についても観察すべきである。

c) 小児における検討

ある医薬品に関するその時点での知見、及び成人や他の年齢の小児におけるデータの外挿の可能性により、求められる試験の程度・範囲が決まる。医薬品によっては開発の初期段階から小児に使用されることもある。(ICH M3 ガイドライン (別表) 参照)。

小児に使用されることを目的とした医薬品の試験では、適切な年齢の集団を対象として検討を行うべきである。臨床開発が小児を対象とする試験を含む場合には、通常、なるべく年長児から開始し、ついで年少児、幼児と試験を拡大するのが適切な方法である(ICH E6 ガイドライン(別表)参照)。

3.2 個々の臨床試験において考慮すべき点

臨床試験の目的、デザイン、実施、解析、報告を立案する際には、以下の重要な原則に従って行われるべきである(別表の ICH ガイドライン参照)。目的から報告までの各項目は、試験開始前に治験実施計画書に明確に規定されなければならない(ICH E6 ガイドライン(別表)参照)。

3.2.1 目的

試験の目的は明確に記述されていなければならない。目的においては、安全性及び(又は)有効性及び(又は)薬力学的パラメータの評価及び薬理学的、生理学的、生化学的効果の評価について、それが探索的なものなのか、検証的なものなのかが記載されることがある。

3.2.2 デザイン

目的とする情報を得るために適切な試験デザインを選択しなければならない。試験デザインとしては、並行群間試験、クロスオーバー試験、要因試験、漸増法試験、固定用量用量反応試験などがある(ICH E4、E6、E9、E10 各ガイドライン(別表)参照)。試験目的を達成するために、適切な対照の使用と十分な数の被験者が必要である。主要及び副次的エンドポイントとその解析法は明確に記述されていなければならない(ICH E9 ガイドライン(別表)参照)。臨床所見、症状、臨床検査値上の変動によって有害事象をモニターする方法も記載されなければならない(ICH E3 ガイドライン(別表)参照)。また、治療を中止した患者のフォローアップの手順は治験実施計画書に明記されなければならない。

3.2.2.1 被験者の選択

被験者集団の選択(例：開発初期において健康志願者を対象とするか、癌患者又は他の特別な被験者を選択するか)にあたっては、先行する非臨床試験及び臨床試験の知見とともに、開発の段階や検討される適応症も考慮されるべきである。

初期段階の試験で被験者となる患者集団又は健康志願者集団は、厳格な選択条件によって狭い範囲に限定されるだろうが、医薬品の開発段階が進むにつれて、被験者の集団はその医薬品が目標とする患者集団を反映するよう拡大されるべきである。

開発の段階及び安全性に対する懸念の程度によっては、厳密に監視された環境（例：入院下）において試験を行うことも必要であろう。一般的な原則として、被験者は同時に一つ以上の臨床試験に参加すべきではないが、例外が正当化される場合もある。安全の確保及び持ち越し効果の排除のための十分な休薬期間を置かずに被験者が臨床試験に繰り返し組み込まれることがあってはならない。一般に、妊娠可能な女性は、試験に参加する際には十分に効果的な方法で避妊すべきである（ICH M3 ガイドライン（別表）参照）。男性被験者に関しては、医薬品の投与がその性的伴侶や子孫に対し及ぼしうる危険について考慮されるべきである。そのような可能性が示唆される場合（例：変異原性や生殖毒性の可能性のある医薬品を用いる試験）は、適切な避妊法に関する規定が試験に含まれるべきである。

3.2.2.2 対照群の選択

試験には適切な対照群が必要である。比較にはプラセボ、無処置、実薬対照又は被験薬の異なった用量等が用いられる。対照の選択は、何よりも試験の目的によって決められる（ICH E9、E10 各ガイドライン（別表）参照）。ヒストリカル（外部）対照を用いることが正当化できる場合もあるが、誤った推論の可能性を最小限にすることに特に注意が必要である。

3.2.2.3 被験者数

試験の規模は、検討対象となる疾患、試験の目的及び試験のエンドポイントに左右される。被験者数に関する統計学的な判断は、期待される治療効果の大きさ、データのバラツキ、許容できる一定の危険率（ICH E9 ガイドライン（別表）参照）、必要な患者サブセット、及び副次的エンドポイントに関する情報をどの程度必要とするのかに基づいて行われるべきである。状況によっては、薬剤の安全性を確立するためにより大きなデータベースが必要になることもある。ICH E1 及び E7 ガイドライン（別表）では、新しい適応について、安全性を評価するためのデータベースに最低限必要な症例数を記載している。しかし、これらの数は絶対的なものと考えべきではなく、また、時には不十分なこともある（例：健康者に長期間にわたって使用されることが見込まれる場合）。

3.2.2.4 反応変数

反応変数は、試験開始前に規定され、観察及び定量化の方法を具体的に示すものでなければならない。可能かつ適切である限り、客観的な観察方法が用いられるべきである（ICH E9 ガイドライン（別表）参照）。

試験のエンドポイントは、薬物動態パラメーター、薬力学的評価指標、有効性及び安全性に関連する医薬品の効果を評価するために選択された反応変数である。主要なエンドポイントは臨床上意味のある効果を反映すべきであり、通常、試験の主要な目的に基づいて選択される。副次的なエンドポイントは、医薬品のその他の効果を評価するための項目であり、主要なエンドポイントに関連していることもあれば関連していないこともある。エンドポイントとその解析方法は、治験実施計画書に予め定めておかなければならない。

代用エンドポイントは、臨床上重要な結果に関連づけることを意図したエンドポイントであるが、それ自体が臨床上のベネフィットを測るものではない。代用エンドポイントは、適切な場合（代用エンドポイントを使うことにより、十分合理的に臨床上の結果を予測しうる場合又は臨床上の結果を予測しうるがよく知られている場合）には、主要なエンドポイントとして用いることができる。

主観的なものであれ客観的なものであれ、エンドポイントの評価に用いられる方法は、バリデートされたものでなければならず、かつ正確性、精度、再現性、信頼性及び反応性（経時変化に対する感度）に係る適切な基準を満たすものでなければならない。

3.2.2.5 偏りを最小にする方法又は評価する方法

治験実施計画書には、治療群への割付方法及び盲検化の方法について明記しなければならない（ICH E9、E10 各ガイドライン（別表）参照）。

a) 無作為化

比較試験の実施において、無作為化は、試験群間の比較可能性を保証し、被験者選択時のバイアスの可能性を最小とする好ましい方法である。

b) 盲検化

盲検化は、試験結果に偏りを生じさせる危険性を減少又は最小化する重要な方法である。プラセボや他の治療的介入の種類を識別不可能にする方法を用いることにより、割付けられた治療を被験者が知らされない試験を単盲検試験という。さらに、被験者に対する処置、臨床的評価及びデータ解析等に関わる治験責任（分担）医師及び治験依頼者のスタッフも割付けられた治療法を知らない試験を二重盲検試験という。

c) 服薬状況

治験実施計画書には被験者の治験薬服薬状況をどのように評価するかを明記しなければならない。また、実際の服薬状況を記録しなければならない。

3.2.3 実施

臨床試験は、本ガイドラインに記載してある原則、ICH E6 ガイドライン及び臨床試験に係る他の ICH ガイドライン（別表参照）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。治験実施計画書の変更を要する場合は、その変更の合理的理由が改訂治験実施計画書に明確に記載されなければならない（ICH E6 ガイドライン（別表）参照）。試験期間中は有害事象について適切なタイミングでの報告が必須であり、報告は記録されなければならない。規制当局に対する安全性データの迅速な報告、安全性情報の内容及びプライバシーの保護、データの機密性に関しては、他の ICH ガイドライン（ICH E2A、E2B 及び E6 ガイドライン（別表））を参照すること。

3.2.4 解析

治験実施計画書に記載される解析計画は、被験者の割付方法、反応変数の測定方法、検証すべき特定の仮説及び早期中止や治験実施計画書の遵守違反等の通常起こりうる問題に対する解析上の対処法を考慮した上で、試験の目的やデザインに適するものでなければならない。計画された中間解析を行うタイミングを含め、採用される統計学的方法を治験実施計画書に記載しておかなければならない（ICH E3、E6 及び E9 ガイドライン（別表）参照）。

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、試験計画からの逸脱例については全て総括報告書に記述されなければならない。試験計画の立案（ICH E6 ガイドライン）、解析計画、統計解析（ICH E9 ガイドライン）及び総括報告書（ICH E3 ガイドライン）については各ガイドライン（別表）の詳細な解説を参照すること。

通常、臨床試験は完了することを前提に実施されるが、早期に中止する可能性が正式に認められている試験も一部にある。このように早期中止を認める試験の場合には、全体的な統計学的有意性について、及び治療効果の大きさに関する推定値を調整する必要性について統計学的に十分に配慮しつつ、その旨を治験実施計画書に明記する必要がある（ICH E9 ガイドライン（別表）参照）。

安全性データはすべての臨床試験において収集され、一覧表にまとめられなければならない

ない。集積された有害事象は重篤度と因果関係に従って分類されなければならない（ICH E2A ガイドライン（別表）参照）。

3.2.5. 報告

臨床試験の総括報告書は、他の ICH ガイドライン（ICH E3、E6 ガイドライン（別表）参照）に記載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。

別表 関連する ICH ガイドライン及び通知について

ICH コード	ガイドライン名又は通知の表題	発出日等
E1	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について	平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号
E2A	治験中に得られる安全性情報の取扱いについて	平成 7 年 3 月 20 日薬審第 227 号
E2B	臨床安全性データの取扱い：報告様式と内容	
E2C	市販医薬品に関する定期的安全性最新報告（PSUR）について	平成 9 年 3 月 27 日 薬安第 32 号
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について	平成 8 年 5 月 1 日薬審第 335 号
E4	「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」について	平成 6 年 7 月 25 日薬審第 494 号
E5	外国臨床データ受け入れにおける人種的要因について	
E6	医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）	平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号
E7	「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」について	平成 5 年 12 月 2 日薬新薬発第 104 号
E8	臨床試験の一般指針（本指針）	
E9	臨床試験のための統計的原則について	
E10	臨床試験における対照群の選択	
M3	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	
S6	バイオテクノロジー応用医薬品の安全性試験	

臨床試験の一般指針 Q&A

- Q1. これまでの「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」（平成4年6月29日薬新薬第43号）と本指針との関係を教えていただきたい。

これまでの一般指針（「旧一般指針」）、本指針ともに、医薬品の臨床試験のデザイン、実施、解析等に関する一般的な原則やその進め方について、主として科学的側面から指針を示すことを主たる目的としている。しかしながら、旧一般指針で比較的詳しく触れられていた事項のうち、臨床試験における統計的原則、対照群の選択、及び臨床試験の進行と非臨床安全性試験の実施タイミングに関する事項については、ICHにおいて別途設けられた各専門家委員会で検討が行われており、本指針では詳しく述べていない。これらの事項については、ICHでの合意に達し次第別途ガイドラインを示す予定である。

よって、上記以外の事項については、本指針を優先させて適用することとするが、上記に掲げた事項については、当面の間、旧一般指針も併せて参考としていただきたい。

また、これら以外にも、一般指針の内容を補完する各種ガイドライン（「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」（平成8年5月1日薬審第335号）、「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」（平成6年7月25日薬審第494号）、「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」（平成5年12月2日薬新薬第104号））がICHにおける合意に基づき公表されているので、本指針と併せて参考としていただきたい。

- Q2. 従来は第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、…（第n相試験）という概念が用いられていたが、本指針では第Ⅰ相、第Ⅱ相、…となっている。これにはどのような意味があるのか？

従来は、第n相に実施する臨床試験を第n相試験と名付け、1対1に対応させていたが、本指針では、治験の目的別の分類概念と開発計画における時間の流れの概念とを分離した。3.1.3で説明されているとおり、本指針では「相」を治験の分類ではなく、開発の段階を表す時間的な概念として使用しており、図1の横軸は開発の全体計画における時間の流れを示している。今後、「第n相試験」に代わり、表1の分類に従って「臨床薬理試験」、「探索的試験」、「検証的試験」、…の概念を使用することで、治験の目的が明確に表されることとなる。

Q3. 表1の臨床薬理試験の項において「忍容性試験」が例示されているが、この中には米国で必要とされている max tolerance dose study も含まれるのか。

3.1.3.1 a) に「通常、後の臨床試験のために必要と想定される用量範囲の忍容性を決定し」とあるように、ICHの合意に基づくわが国のガイドラインとしては、想定される臨床用量の範囲における忍容性を検討すれば十分である。

Q4. 表1の治療的使用の項において「医療経済学的試験」が例示されているが、これは第相において医療経済学的試験を実施しなければならないという意味か。

医療経済学的試験の位置付けを例示したものであり、現時点で実施しなければならないという意味ではない。

Q5. 3.1.2「生物学的同等性試験又は他の方法により確認された各製剤間の関連性は…」とあるが、「他の方法」には溶出試験もあると考えてよいか。

各製剤間の処方の違いや製剤変更の時期等にもよるが、溶出試験で確認しておけば十分な場合もある。また、「他の方法」として、バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品等について、各製剤間の関連性を確認するために実施する薬力学的試験や臨床試験などの例も挙げられる。

Q6. 3.1.3.1 b) 薬物動態に「代謝・排泄(腎・肝疾患)を有する患者、高齢者、小児、女性及び人種のサブグループのような部分集団における薬物動態に関する情報を得ることも考慮しなければならない」とあるが、例示されたようなサブグループにおける薬物動態の検討はどの程度まで実施しなければならないか。

すべての新薬について、本指針に例示したすべてのサブグループにおける検討が必要なのではない。例えば、小児や女性のようなサブグループに専用の新薬の場合、あるいは専用でなくても小児や女性に対する用法・用量を別途規定しようとする場合には、当該サブグループにおける検討が必要と考えられ、また、当該新薬の非臨床試験や類似薬の臨床試験成績において性差が認められている場合には、人の薬物動態における性差を検討する必要がある場合もあろう。また、高齢者に使用される医薬品

における薬物動態の検討の考え方については、「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」に詳しく述べられているので、こちらをを参考にさせていただきたい。

以上に該当しない場合でも、すべての治験において得られた成績をプールしてサブグループの寄与を分析することは必要であり、それによりある程度の情報が得られることが多い。このようなサブグループにおける検討の方法については、「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」のQ & Aが参考になる。

Q7. 3.1.3.2 に「第 相で用いられる用量は通常第 I 相における最高用量より低い用量であるが、常にそうであるとは限らない」とあるが、探索的試験の用量が臨床薬理試験の最高用量を越える場合があってもよいのか。

患者に特有な要因がある（例えば、薬物動態が健康者と患者で異なる）場合や、当該医薬品のリスク・ベネフィットからみて健康志願者において一定以上の増量を行うことが好ましくない場合には、第 相の探索的試験において、被験者の安全に留意し、慎重に漸増的に増量しながら適量を探索するという方法も考えられる。例えば、抗精神病薬の分野では、錐体外路系の副作用のために健康志願者を対象とする臨床薬理試験では低用量しか投与できず、精神分裂病患者を対象とする探索的試験で、有効性と安全性を同時に検討しつつ慎重に臨床用量まで増量する方法が採られてきた。

このように、新薬の特性や疾患の病態等によって妥当な理由があれば、後から実施する探索的試験において、先に実施した臨床薬理試験の用量を超えて増量するような試験デザインもありうると思う。

Q8. 3.1.3.4 第 相と 3.1.3.5 新たな用法等を目指す開発の違いは何か。

第 相における試験とは、承認された医薬品について、承認された用法・用量、効能・効果に従い実施される市販後臨床試験のことを指し、新たな用法等を目指す開発の下で実施される臨床試験とはその目的、方法が異なる。なお、3.1.3.4 中の「ルーチンの市販後調査」とは、GPMSP に基づいて実施する使用成績調査のことである。

Q9. 3.2.2.1 に「安全の確保及び持ち越し効果の排除のための十分な休薬期間」とあるが、繰り返し治験に参加する場合、最低どの位の期間をあけるべきか。

治験薬によって発現する可能性のある有害事象の種類や性格が異なり、また、持ち越し効果の持続時間も異なると考えられ、一律に適切な期間は決められない。旧一般指針で、臨床第Ⅰ相試験については少なくとも6ヶ月とされていたが、それはどのような有害事象や薬理作用も6ヶ月以上経てば影響ないであろうとの考え方による。被験者が比較的短期間のうちに複数の臨床試験に組み入れられる可能性がある場合には、治験薬の性質や試験デザイン等を考慮に入れて十分検討した上で、被験者の安全が十分に確保されるような休薬期間を設定していただきたい。

Q10.3.2.2.3 被験者数にもその他の箇所にも1医療機関あたりの例数の記載がないが、旧一般指針にあった「盲検の維持及び効果に関する医療機関（治験担当医師）と投与群との交互作用の解析のために、1医療機関（1治験担当医師）への割付け最小単位は1群10例程度で、それ以下にすることは適当ではないとする考え方もある。」との記載は、今後どのような取り扱いとなるのか。

ご指摘のように、本指針には1医療機関あたりの症例数に関する記載はない。国際的には、1医療機関において各投与群ともそれぞれ10例以上実施すべきであるとする考え方もある。近い将来施行予定の「臨床試験のための統計的原則ガイドライン」において「センター」の概念を新たに提示し、センター間の差の制御や交互作用の検出について記載する予定であるので、そちらを参照されたい。

Q11.3.2.2.4 にもその他の箇所にも、従来わが国で用いられてきた全般改善度及び概括安全度についての記載が本指針にないが、これらの評価を使用してはならないという意味か。

従来用いられた全般改善度や概括安全度等の総合評価については、それらが評価法としてバリデートされていない、あるいは、正確性、精度、再現性、反応性等の適切な基準を満たす評価法かどうか判らないとの批判があり、本指針では取り上げていない。ただし、総合評価すべてが主たるエンドポイントとして不適切ということではない。病態を多数の症状に分割して主治医が主観的に評価して、それら個別症状評価の総合として病状を表現するしか評価方法がないような分野も存在することから、そのような分野では、その総合評価方法がバリデートされ、適切な基準を満たすものであるならば、治験の主たるエンドポイントとして用いることができるであろう。

なお、評価方法の妥当性の検討方法については、「臨床試験のための統計的原則ガイドライン」に詳細に記載する予定であるので、そちらを参照されたい。

Q12. 有用性評価についても本指針には言及がないが、有用性判定を使用してはならないという意味か。

従来、我が国においては個々の症例ごとに有効性と安全性の総合評価とを組み合わせた有用性判定が広い範囲の治験で行われてきたが、これは主治医の印象評価であることを免れず、このような評価を主たるエンドポイントとして用いることは推奨しない。ただし、このことはどのような場合にも症例ごとのリスク・ベネフィット評価を用いてはならないという意味ではない。治験の目的又は新薬の性格によって、個々の患者ごとのリスク・ベネフィット評価がどうしても必要な場合には、当該治験で用いる有用性評価法が 3.2.2.4 の記載のごとくバリデートされかつ基準を満たす評価法であるならば、主たるエンドポイントとして使用可能であると考え。ただし、有用性評価を主たるエンドポイントにしようとする場合は、有効性のエンドポイントも合わせて主たるエンドポイントにする必要がある。

なお、治験の有効性評価を集計解析した成績と安全性評価を集計解析した成績とを組み合わせ、当該新薬の医療上の有用性を総合的に考察することは従来と同様に必須である。

旧・一般指針

1992年6月29日発行

1998年4月21日廃止

新医薬品の臨床評価に関する一般指針

新医薬品の臨床評価に関する一般指針について

(平成4年6月29日)

(薬新薬第43号)

(各都道府県衛生主管部局長あて厚生省薬務局新医薬品課長通知)

標記について、医療用医薬品たる新医薬品の承認申請の目的で実施される臨床試験の臨床評価に関し、その一般指針を別添のとおり取りまとめたので参考までに通知する。

なお、貴管下関係業者に対し周知方よろしくご配慮願いたい。

〔別添〕

新医薬品の臨床評価に関する一般指針

目 次

第1章 序.....	1
第2章 総論.....	2
第1 段階的進め方	2
第2 計画と結果の分析	3
第3 被験者の選択	5
第4 医療機関及び治験担当医師.....	7
第5 治験組織について	7
第6 被験者数.....	8
第7 被験者の無作為割付け.....	9
第8 臨床試験の管理と留意点	9
第9 被験者の治験薬等の使用状況の調査	11
第10 投薬量に関する検討.....	11
第11 安全性の検討.....	12
第12 妊婦及び妊娠している可能性のある女性における検討.....	12
第13 小児における検討	12
第3章 薬物動態学的検討及び製剤学的検討について	13
第1 薬物動態学的検討について.....	13
第2 製剤学的検討について	14
第4章 非臨床試験の実施について.....	15
第1 毒性試験について	15
第2 薬理学的検討について	15
第5章 臨床試験の進め方.....	17
第1 GCPの遵守.....	17
第2 第I相試験	17
第3 第II相試験	19
〔I〕 前期第II相試験.....	19

〔Ⅱ〕 後期第Ⅱ相試験	21
第4 第Ⅲ相試験.....	22
第6章 結び.....	25

第1章 序

臨床試験の目的は、治療薬の疾患又は症候に対する治療的ないし予防的効果や、さらに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などに基づいて、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。

これまでの経験から、臨床試験を倫理的、科学的に行うための具体的方法としては、常に被験者の人権保護に配慮しつつ、一定の原則のもとに段階的に行い、各段階で得られた結果を客観的、科学的に十分に評価しながら次の段階に進むという方式が最も優れていることが知られている。主として科学的な方法(論)の立場からは、第I相、第II相及び第III相という相を形成して段階的に進んでいくという考え方であり、本指針では主としてそのような科学的側面を中心に述べる。なお、初めて臨床試験に入るにあたっては、それに先立って行われる動物を用いた安全性試験等の非臨床試験の結果から、薬効、危険性、副作用の可能性などを十分に評価したうえで、医薬品として有用性が期待できると判断された薬物についてのみ臨床試験の実施が考慮されるべきである。

以下、総論としてこれらの問題点について概略を述べるが、詳しくは各論的記述を、さらに個々の薬物については各薬効群ごとの臨床評価方法に関するガイドラインを参考にすることが望ましい。また、臨床試験の計画、実施及び評価、分析にあたっては適切な統計解析手法の応用が重要であるが、これについては「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」が公表されているので、あわせて活用されることが望まれる。

臨床試験の倫理的側面とその成績の信頼性確保の面からは、既に「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)が公表され実施されている。本指針はGCPと別個のものではなく、車の両輪のようなものであり、科学的でなければ倫理的ではあり得ないということを強調したい。

第2章 総論

第1 段階的進め方

通常、臨床試験は第I相、第II相及び第III相と順に進めて行く。

- 1 第I相試験は、治験薬を初めてヒトに適用する試験で、原則として少数の健康男性志願者において、治験薬について臨床安全用量の範囲ないし最大安全量を推定することを目的とし、あわせて吸収・排泄などの薬物動態学的検討を行ない、第II相試験に進み得るか否かの判断資料を得るための試験である。

なお第I相試験は、それに先立って行われる非臨床試験の結果から、薬効、危険性、副作用の可能性などを十分に評価したうえで、医薬品としての有用性が期待できると判断された薬物についてのみ、その実施が考慮されるべきである。健康志願者における試験に引き続いて患者で行われるごく早期の試験も、第I相試験の一部と見なす考え方もある。

- 2 第II相試験は、適切な疾病状態にある限られた数の患者において、治験薬の有効性と安全性とを検討し、適応疾患や、用法・用量の妥当性など、第III相試験に進むための情報を収集することを目的とする試験である。第I相試験は通常、前期と後期に分けられる。

前期第II相試験では、患者を対象に安全性、有効性及び薬物動態などについて瀬踏み的に検討する。後期第II相試験では、前期に引き続き治験薬の薬効プロフィール(適応範囲)を明らかにするための探索的検討を行うとともに、用量反応(設定)試験(必要な場合にはプラセボを含める。)を行い、最小有効量及び最大安全量の範囲を検討し、臨床至適用量幅を決定する。また、第I相試験の期間に剤形と処方を決めておく必要がある。なお、製剤の剤形と処方の変更にあたっては、薬物の生物学的利用性(bioavailability)等を検討して、変更前に得られた臨床試験成績を使用することの妥当性について十分に検討する必要がある。

- 3 第III相試験は、比較臨床試験及び一般臨床試験により、さらに多くの臨床試験成績を収集し、対象とする適応症に対する治験薬の有効性及び安全性を精密かつ客

観的に明らかにし、治験薬の適応症に対する臨床上的有用性の評価と位置づけを行うことを目的とする試験である。

第2 計画と結果の分析

- 1 臨床試験の計画立案にあたっての基本原則は、先行して行われた試験の結果が次の試験の計画に影響を及ぼす、ということである。従って計画の立案、実施にあたってはそれまでに集積された試験成績について、十分な評価、検討を行っておく必要がある。
- 2 試験から得られる有効性、安全性及び有用性に関するデータを、正しくかつ客観的に評価するためには、臨床試験の計画立案、実施、分析等の各段階において、統計学の専門知識も必要である。
- 3 臨床試験を行うにあたっては、予め目的とする対象集団を明確に規定しておく必要がある。また、治験参加志願者又は患者の選び方、治療群別の薬剤の割付け法、試験実施法、臨床効果の評価項目などについて具体的に明確に規定しておく必要がある。なお、臨床効果の評価項目には、臨床的観察や臨床検査の成績が含まれる。
- 4 複数の評価項目に答えるように計画する場合には、試験目的が探索的か検証的かに応じて計画立案時に先ずプライマリー・エンドポイント(主要評価項目)を明確に規定し、次に評価項目を重要なものから順に並べておく等の工夫が必要である。
- 5 各1症例についての試験期間は予め定めておく必要があるが、薬効及び副作用の有無や程度を明確にするのに十分な期間でなければならない。とくに長期投与が予想される薬物については、長期投与による効果の減弱や副作用の出現などをある程度明らかにできるような期間でなければならない。
- 6 それまでに得られたデータに基づいて、治験対象者からの除外、試験中の脱落及び治験薬投与の中止等に関する基準を予め設定し、規定しておかなければならない。この基準は被験者の安全のために必要な場合は、途中で変更することができる。しかし、いずれの場合もその変更の理由を明記しておくことが必要である。

- 7 臨床試験成績の報告に際しては、用いた統計解析法を記載する必要がある。一般的でない統計解析法を用いた場合は、その統計解析法が妥当なものとする理由を示す必要がある。臨床試験成績の統計解析方法については、「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」(平成4年3月4日薬新薬第20号新医薬品課長通知)を参考にすること。
- 8 一般的に計画の立案と実施及び結果の分析にあたって考慮されるべき事項は以下のとおりである。
 - 1) 試験目的の明示
 - 2) 被験者の選択基準(診断基準と除外基準を含む)を明確に記載し、将来実際に使用されると予測される目的集団(母集団)に対して被験者群が代表性をもっていることを示すこと。
 - 3) 比較試験にあたっては通常、対照群を同時に設定すること。
 - 4) 治験担当医師(歯科医師を含む。以下同じ)及び被験者の先入観等による偏りを排除するため、できる限り無作為化二重盲検法で行うよう計画すること。
 - 5) 無作為化試験に際しては、無作為化の方法と無作為化が十分に行われたことを示すこと。
 - 6) 検出したい薬効の程度、偽陽性となる危険に対する保証の程度(第1種の過誤)、実際には薬効があるのにそれを明らかにし得ない危険の許容程度(第2種の過誤)等を考慮して、適切な規模の臨床試験を計画すること。
 - 7) 観察、測定及び評価はできるだけ客観的方法によって行うこと。
 - 8) 観察及び測定方法を含め、臨床効果の評価項目を定め明確に定義すること。
 - 9) 可能な限り治験実施計画書に従って忠実に行い、変更を要する場合には、その変更点及び理由を明確に記載すること。
 - 10) 無作為化の不成功や脱落、中止例等により試験を計画書通りに行えなくなった場合には、その理由及びそのことが限界に及ぼす影響を考慮して、その試験から引き出せる評価の結果について記載すること。
- 9 プライマリー・エンドポイントについて
臨床試験では、多面的にその治験薬の薬効又は有用性を調べることは有意義なことであるが、その反面、臨床試験に必要とする経費や手数・努力などの観点から一

つの臨床試験で多数のエンドポイントについて調べようとする傾向が見られる。このことは探索的臨床試験（通常第 II 相で行われる。）においては重要なことであるが、検証目的の臨床試験（通常第 III 相で行われる。）では望ましいことではない。検証目的の臨床試験においては、ごく少数の、出来れば一つのプライマリー・エンドポイントを予め定めた計画によって行うことが大切である。勿論それ以外のエンドポイントをセカンダリー・エンドポイントとして予め定めておくことも許されるが、そこで得られる結果はあくまでも副次的、探索的なものとして取り扱う必要がある。

また、試験結果の解析については二つの立場がある。すなわち “治療しようとした全ての患者を含めて解析”、する立場と、“厳密に治験実施計画書通りの治療を受けた患者のみを解析”、する立場である。試験に際し治験実施計画書に、両方の立場から分析することを定めておいて、これら二つの解析をともに行うことも認められるものではあるが、第 III 相における比較試験の解析は前者で行われることが多い。また、後者の解析による結果は参考資料と解すべきものであろう。臨床試験において後者の立場に立った解析方法が行われるのは、一般的には探索的な第 II 相試験においてである。

臨床試験は客観的に、正確に、首尾一貫した方法で行われなければ、科学的評価に耐え得る有意義な試験にならないが、客観性を保った一定の評価を行うためには統計学的手法以上に優れた方法は今日まだ知られていない。検証目的の試験においてエンドポイントを一つまたはできる限り少数にする理由の一つには、この統計学的方法の誤用による判断の誤りの増大を避けることにある。プライマリー・エンドポイントとしては一般に、臨床的ないし生物学的に意義があり、客観的測定、観察及び評価が可能で、薬理学的にも説明ができる曖昧でないものとする必要がある。

第 3 被験者の選択

治験実施計画の立案に際し、被験者選択の妥当性については、試験の全体を通して常に検討されなければならない。また、できるだけ投与の対象となり得る広い年齢層で検討されることが望ましい。ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び小児における臨床試験は別個に考慮することが必要である。

第 I 相試験は、例えば一部の抗悪性腫瘍薬などのように、治験薬が健康人に対して明らかに毒性を発現する可能性がある場合や、薬理的性質のために健康人に対しては使用禁忌である場合を除き、通常健康志願者で行われる。しかしこの場合も、あらゆる面で文字通り健康な人は少ないことを考慮に入れる必要がある。すなわちこの場合の健康人とは、試験成績の解釈を複雑にするような環境上や精神身体上の異常や、治験薬に内在する毒性に対して感受性を高めるような特性を持っていない人々と考えるべきである。

軽症でしかも変動の少ない病気を有する患者、例えば軽症で合併症のない高血圧や関節炎の患者などを、それぞれの薬効が期待される治験薬の第 I 相試験に組み入れることは可能である。また例えば軽症の高脂血症のみを有し、それ以外では健康であると判断される患者を抗高脂血症薬のみならず、その他の治験薬の第 I 相試験に組み入れることは差し支えない。

一般には、妊婦又は妊娠している可能性のある女性、小児、高齢者及び重篤な疾患を有する患者等は、第 I 相及び第 II 相試験からは除外される。心、肝、腎、血液などに異常のある“健康”志願者は原則として第 I 相試験の被験者から除外される。心、肝、腎、血液などに異常のある患者の第 II 相及び第 III 相試験における取扱いは、その試験の目的及びそれら異常の程度によって決められる。

第 I 相試験及び第 II 相試験の初期の試験は、被験者が入院した状態で行われるべきである。ただし以下の場合には外来で行うことも可能である。

- 1) 外国で臨床成績が集積されている治験薬
- 2) 適応症追加の目的で用いられる、有効成分が既承認の治験薬（なお、この場合は用法及び用量を著しく変更する場合を除き第 I 相試験は省略できる。）
- 3) 薬理作用や毒性が良く知られており、外来患者を用いても安全であると判断される治験薬
- 4) 既承認の有効成分で新しい剤形及び処方のもの（なお、この場合は生物学的利用性が著しく変化する場合を除き第 I 相試験は省略できる。）
- 5) 局所適用製剤
- 6) 原則として入院治療が行われない疾患の前期第 II 相試験（しかし、このよう

な薬物についても、十分に安全性が保証されたものでない限り、第 I 相試験は入院した状態で行うことが必要である。)

後期第 II 相試験及び第 III 相試験は、その治験薬の適応の実態に則して入院又は外来で行う。

第 4 医療機関及び治験担当医師

第 I 相試験及び、前期第 II 相試験（とくに、少なくとも前期第 II 相試験の初期の段階）は、被験者に対する十分な観察と管理の下に、緊急時に十分な措置がとれる医療機関で行われなければならない。後期第 II 相試験も患者に対する十分な観察と監督ができ、緊急時に十分な措置がとれる医療機関で行うことを原則とする。

医療機関の数は第 I 相試験、前期第 II 相試験、後期第 II 相試験及び第 III 相試験と相が進むにつれて増やして行くが、臨床試験の質を保ち精度を高めるためには必要最小限の医療機関数に限定することが望ましい。

治験担当医師は、第 I 相試験では、臨床薬理学に造詣を有する医師又は治験薬の薬効に応じた専門医学領域の医師であることが必要である。第 II 相試験では、治験薬の薬効に関連する臨床領域の専門医で、臨床薬理学の知識を有する医師であることが望ましく、また、第 I 相、第 II 相ともに当該臨床領域の専門医と臨床薬理学の専門医が協力して実施することも良い。第 III 相試験では、治験対象疾患の専門領域における十分な学識経験を有する医師である必要がある。

第 5 治験組織について

治験にあたっては、臨床実験実施計画の効率的な作成や、臨床試験の進行管理、除外・脱落等の症例の取扱いの決定、症例記録の記載漏れや記載誤りの発見及び発表論文の作成などのため、適切な治験組織が作られることが多く、例えば世話人会、中央委員会、小委員会などが設置される。これらの組織を運営し、臨床試験を適切に管理することは治験依頼者の責務であるが、比較臨床試験などにおいて臨床試験の客観性

を保ち公正に管理された治験とするため、臨床試験一般や望ましくは統計解析手法に知識と経験があり、中立的な立場の者をコントローラーとして委託することも良い方法である。

有効性や有用性について、いわゆる中央委員会判定が行われることが少なくない。この場合の判定は、一定の基準を設けて行われるのが普通である。しかしながら、適応を計画に従って比較的厳密に判定する関係上、一般には除外・脱落例が多くなる傾向がある。また、場合によっては判定基準は、全データが集まってから(いわゆる開票前ではあるが)定められる場合もある。一定の基準で判定するのであれば、本来は予め基準を設定しておき、データ解析時に機械的に処理すべきであって、事後的に全データを見てから判定基準を設定するのは、臨床試験計画の立場からいえば好ましくない。そのようにして得られた結果はあくまでも探索的なものとして捉えるべきものである。すなわち、中央委員会判定は治験担当医師の判定の矛盾や誤記載を補正するための作業に主眼が置かれるべきであり、治験担当医師の判定を主体に解析し結論とすることを原則と考えるべきであろう。また、除外、脱落等の症例の取扱いについても、事前に定めた基準に従うべきであり、事後的に基準を設けたり変更するのは望ましくない。

第6 被験者数

特定の薬効群の薬物については、それらの臨床評価に関するガイドラインにおいて、特定の試験に対する必要被験者数が過去の経験に基づいて示されている。しかし、これらは絶対的なものではなく、計画した試験から必要な成績が得られるならば、被験者数は最小限にするように心がける必要がある。被験者数を決定するためには臨床試験の統計学的評価に精通した統計学者の援助を必要とする場合もある。

例えば、循環器官用薬などでは、第I相試験は約20名、第II相試験では100名以上、第III相試験の2群比較試験は対照群の患者を含めて200名位が一般的な目安であろう。

第7 被験者の無作為割付け

比較試験を行う際は、その試験が二重盲検、単盲検あるいは非盲検試験のいずれの場合でも、被験者を無作為に割付けて試験を行うことが望ましい。この場合、被験者を予め層別にしたうえでそれぞれの層に各群を割付けることが望ましい場合もある。無作為割付けに際しては、多医療機関に及ぶ場合には、最終的に医療機関の間で各群の症例数などに大きな偏りが生じないように、ブロック無作為割付け法が用いられるのが一般的である。この方法による場合、もし二重盲検法による二群比較であるなら、盲検の維持及び効果に関する医療機関(治験担当医師)と投与群との交互作用の解析のために、一医療機関(一治験担当医師)への割付け最小単位は一群 10 例程度で、それ以下にすることは適当ではないとする考え方もある。

割付け総数が 200 例以下の場合には、被験者特性(背景因子)に偶然の偏りが生ずる確率が高くなるので、重要な背景因子(例えば、抗高脂血症薬における血清総コレステロール値)について、偶然の偏りが生じていないかどうかを検討する。もし偏りが見られ、統計解析において調整を行う場合は、調整対象とする因子を選択した理由を説明する。

第8 臨床試験の管理と留意点

1 試験法の選択

ごく初期の臨床試験の目的は、薬効又は副作用の面から投与量を徐々に上げながら決定して行くことである。これは一般には非盲検法で行うのが良い。この時期の試験で重要なことは、注意深くかつ絶え間なく被験者を観察することである。しかし、治験薬の性質によっては、プラセボ又は実薬を対照とした盲検比較試験によって、より効果的に目的を達成することができる。

臨床試験でプラセボを用いることの意義は、どの相においても精度の高い試験を行うことができる点にある。しかし、ある種の疾患ではプラセボではなく、既承認の医薬品を対照として使用することが望ましい。

もし、ある治験薬を用いて明らかな用量反応関係が認められたならば、これ自体

で十分な対照となっているといえることが多い。しかし、一般には、プラセボ又は既承認の医薬品のいずれか又は両方を対照とした比較試験を行うことが必要となろう。

2 第 III 相比較試験の対照薬（既存薬）の選択

一般に、治験薬の薬効分野に既存の医薬品がある場合には、承認申請にあたって治験薬と既存薬との比較試験が要求される。従って、既存薬が複数ある場合、どの薬を対照として試験を行うべきかが問題となる。

一般には、市販されている既存薬で、治験薬の試験方法と既存薬の承認申請の際に行われた試験方法とが著しく異ならない限り、新旧を問わず、その分野で最も有用性があると考えられる既存薬を対照薬(このような対照薬として最も適当なものを標準薬と呼ぶこともある。)とすべきである。承認されてから日時の余り経過していない既存薬の場合には、必ずしも広く使われているとは限らないので、広く使われている薬であるか否かは対照薬選択のための重要な要因にはならない。有用性の確立した薬を対照薬とすることが必要であるが、治験薬と同じようなデザインで試験が行われる限り、承認発売された時点で対照薬とするだけの有用性は確立していると見なすことができよう。例えば、降圧薬のような場合には、一般的には化学構造や作用機序が類似している既存薬の中から対照薬を選ぶことが望ましいが、抗高脂血症薬のように、現時点では、化学構造や作用機序とは関係なく、抗高脂血作用の観点から最も有用性の高い既存薬を対照薬とすべき薬効分野もある。すなわち、対照薬の選択基準はその分野の臨床の実態と学問の進歩に応じて時代とともに変化するものであるが、いずれにせよ、治験薬が適応とされる臨床分野で最も有用性が高いとされる既存薬を対照薬として選ぶことが原則である。

3 比較試験実施時のコントローラーについて

適切な臨床試験の管理は治験依頼者の責任であるが、とくに比較試験の場合には、試験の客観性を保ち公正に管理された試験とするため、一人又は複数のコントローラーを依頼することも良い方法である。

コントローラーの役割りは、その試験が、安全に、偏りなく公正に行われ、その成績がそのまま公表されるように治験総括医師、治験担当医師及び治験依頼者から独立した立場から試験を管理し、それらを保証することにある。このためコントロ

ラーは、対照薬の妥当性や治験実施計画書の妥当性についての検討、除外・脱落例などの検討、治験総括医師等との協議等に参画できるよう、治験薬の薬効分野にある程度の専門的知識を有し、薬効評価の方法論に精通している者であることが必要である。

第9 被験者の治験薬等の使用状況の調査

臨床試験における重要な問題の一つは、被験者が計画された通りに治験薬等を使用しているかどうかということである。比較試験の治験実施計画書には被験者の治験薬等の使用状況をいかにして調査し、どの程度規定を守れば試験を継続してもよいとするか、あるいは完了例と見なすかを明示しておく必要がある。再度受診時に被験者の規定違反が判明した際には、その規定違反の内容と理由を記録しておく必要がある。被験者の人権保護に配慮しつつ、これらの被験者を試験に引き止め、規定を遵守するように説明する等の努力は、規定を守っている被験者に対するそれと同様に誠実に行われなければならない。ひとたび試験に参加した被験者(一度でも治験薬ないし対照薬の投与を受けた被験者)はそれらの使用状況の如何にかかわらず全例報告しなければならない。また第 III 相試験においては原則としてこれら全例を含めた解析を行ない、治験薬等の使用状況によって解析から除くといったような操作を不用意に加えてはならない。被験者の治験薬等の使用状況に関するデータを報告書に含めることは、臨床試験の信頼性を高めることになる。

第10 投薬量に関する検討

最小有効量のみならず、有効で安全な最大量をできるだけ検討し、有効量と安全量の範囲を明らかにしておくことが望ましい。

症例によって反応が異なることが予想される治験薬においては、第 III 相の二重盲検比較試験においても、患者の反応に応じて投薬量を適切に変更できるような計画を立案するべきである。

第 11 安全性の検討

臨床試験を安全に行うために必要な臨床検査の種類と検査の頻度は治験薬によって異なるので、薬効群ごとの臨床評価に関するガイドラインにそれぞれ述べられている。ときには臨床検査より臨床的観察の方が有効性や安全性に関してより速やかで信頼性の高い指標となる場合もある。薬効群ごとの臨床評価ガイドラインには特定の臨床検査が掲げられていることもあるが、望ましい検査は技術の進歩によって変わり得るものであることに留意する必要がある。

第 12 妊婦及び妊娠している可能性のある女性における検討

一般に、臨床試験の初期においては、妊婦及び妊娠している可能性のある女性は被験者から除外しなければならない。

妊婦及び妊娠している可能性のある女性に用いられる治験薬の場合には、これらを被験者としない第 II 相試験で有効性と安全性について適切な情報が得られ、さらに動物を用いる生殖試験の全てが終了した後に試験が組まれるべきである。投薬中に妊娠した場合には、胎児についても追跡検討を行う必要がある。また可能な限り治験薬又はその代謝物の乳汁中への移行についても検討すべきである。

なお、妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対してのみ使用される医薬品については、第 I 相試験から女性について試験を行うが、試験の進め方については、これまでの記述を参考として慎重に行う必要がある。

第 13 小児における検討

小児及び新生児に投与する可能性の大きい治験薬は、これらの年齢群の被験者において評価が行われなければならない。

特定の治験薬については第 II 相の初期から小児に用いることが容認される。小児で臨床試験を行う場合には、なるべく年長児から始め、ついで年少児、幼児、乳児と進んで行くことが望ましい。この場合、幼若動物による毒性及び薬理試験の結果は参考となる。

第3章 薬物動態学的検討及び製剤学的検討について

第1 薬物動態学的検討について

動物種によって薬物の代謝が異なることは良く知られているが、ヒトに使用しはじめたならば、なるべく早い時期に吸収特性を調べ（静注の場合を除く。）また、単回及び反復投与後の血中・尿中・糞中等の治験薬ないしその代謝産物の濃度やその時間的推移などを測定して治験薬の血中半減期等を検討し、ヒトがどの動物種と薬物動態学的特性が類似しているかを検討することは、その後の臨床試験に有用な情報を提供する。

一般的に、ヒトでの治験薬の代謝産物の詳細な固定等を臨床試験の初期の段階で行うことは、技術的な問題もあり、必ずしも必要ではない。しかし、以後の臨床試験の計画に役立つものについては、可能な限り、治験薬の代謝に関する研究を臨床試験と並行して行うことが望ましい。疾患や病態によって薬物動態の変化が予測される場合には、第III相試験に入る前にその点について詳細に検討しておくことが必要である。また臨床試験の後期の段階（後期第II相ないし第III相）では、代謝のパターンや蛋白結合に関する詳細な検討も必要である。

非臨床試験の結果や従来類似薬の知見等から医薬品相互作用や酵素誘導作用についての問題が予測される治験薬については、臨床試験の期間中に医薬品相互作用と酵素誘導作用について試験を行うことが望ましい。しばしば併用投与される医薬品のうち、相互作用が予測されるものについては、治験薬投与中の被験者において医薬品相互作用が検討される必要がある。例えば、虚血性心疾患でいわゆる冠拡張薬を投与している患者においては、利尿薬、降圧薬、抗不安薬、血糖降下薬などを同時に併用していることが少なくない。また、消化性潰瘍で酸分泌抑制薬を投与している患者においては、抗不安薬の同時投与を受けていることが多い。従って、このような種類の薬物を選択して、医薬品相互作用を検討する必要がある。それらの結果から得られた情報は最終的には全てを一つにまとめておく必要がある。

第2 製剤学的検討について

製剤は医薬品を全身循環血あるいは作用部位に運ぶ過程での担体とみることができ、同量の主薬を含む同一剤形の製剤でも、治療効果の異なる製剤が生まれる可能性があり、製剤によっては担体として十分な働きを発揮しないこともある。担体としての働きの程度は、生物学的利用性で定量的に表現することができる。第I相試験では治験薬の忍容性と安全用量の範囲が検討されるが、これらの試験は、可能ならば目標とする市販予定製剤で開始し、その製剤の生物学的利用性(製剤から体内に移行する薬物の移行量と移行速度)を測定するようにすることが望ましい。この場合、注射剤あるいは製剤工程の影響がなるべく少ない剤形(経口剤ならば液剤、懸濁剤など)の製剤と比較することが望ましい。生物学的利用性は治験薬の用法・用量を決定するために必要な情報の一つである。

また、第II相試験においては、治験薬の生物学的利用性に対する、疾患、病態、併用薬及び食事の影響なども検討する必要がある。治験薬の剤形と製剤処方決定は、臨床試験のなるべく初期の段階が望ましく、薬物の放出を制御するなどの特殊な剤形及び軟膏剤など、その製剤処方、基剤、製剤工程が薬効に大きな影響を与える製剤では、このことが不可欠となる。

生物学的同等性試験は、生物学的利用性を相対的に比較する試験であり、臨床試験の相の進行とともに製剤処方、製剤工程、あるいは剤形の変更が起こった場合、以前の製剤で得られたデータが変更した製剤にも適用できるかどうかを判断するために利用できる。しかし、治験薬の最終的な剤形と製剤処方は、原則として第II相試験終了までに決定すべきである。

第4章 非臨床試験の実施について

第1 毒性試験について

治験薬は、それぞれ化学構造、理化学的性質、薬理作用、体内動態や臨床試験で用いられる用法・用量、投与期間や対象疾患等が同一ではなく、臨床試験の各相に入る前の段階でどの程度の毒性試験が終了していなければならないかを一律に決めることは困難である。しかし、どのような場合であっても、実施された毒性試験の結果から、危険性、副作用の可能性などを十分に評価したうえで医薬品として有用性が期待できると判断された薬物についてのみ臨床試験が計画されるべきである。

変異原性試験は、基本的なものについては第I相試験開始前に終了する。局所刺激性試験も、臨床試験において局所適用製剤あるいは注射剤などとして用いられる治験薬については、単回又は反復投与による試験を第I相試験以前に終了し、その後は相を進めるに従って充実を図る必要がある。

抗原性試験は、特に外用剤や非経口剤では重要な試験である。従って、治験薬の特性や期待される臨床適用に応じ、適切な試験方法を選択し *in vivo* や *in vitro* で、一部は第I相試験開始前に行い、相を進めるにつれて充実を図る必要がある。

依存性試験は、すべての治験薬について要求されるものではないが、予想される精神的身体的作用に加え社会的影響をも考慮し、依存性試験を行っておく必要があると判断されたものについては、第I相試験開始前に終了しておく必要がある。

その他の特殊毒性試験についても、個々の治験薬ごとに、当該試験の要否について検討しておくことが必要であり、その結果、臨床試験の各相に入る前にそれぞれの試験を行わなくても良いと判断した場合にはその理由を明確にし、その根拠を記録しておく必要がある。

第2 薬理学的検討について

一般に新医薬品開発における非臨床試験は、多数の化合物の薬理的スクリーニングで選定された薬物についての詳細な薬理的プロファイルの研究をもって始まり、その成績が得られたのち臨床試験に進むか否かが決定される。従って、第I相試験に入る段階では既にその大要が得られているはずであるので、試験各相における治験実施計画書の作成に十分利用できるように、その成績、結論のとりまとめにあたっては明確な質的・量的表現に努めることが必要である。

すなわち、

- 1) 主薬効に対する薬理的根拠 (作用機序)
- 2) 用量 反応相関と反応持続時間
- 3) 臨床投与経路の妥当性
- 4) 系統的一般薬理作用 (薬効との関係の有無にかかわらず、一次作用か二次作用かの性質を明らかにする。これらが臨床試験における潜在的副作用に対する注意、解釈に役立つことが少なくない。)
- 5) 薬理生化学、免疫薬理学的研究

などである。

諸種の実験動物において、これらの薬理的成績に動物種差の存在することがよく知られており、数種の既存薬との比較研究で種差に関する特性を確認する。また薬物動態の研究などで薬理作用の種差が説明し得ることがある。

第5章 臨床試験の進め方

第1 GCPの遵守

医薬品の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の実施にあたっては、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)を遵守する。

第2 第I相試験

1 目的

第I相試験は、非臨床試験の成績に基づき医薬品としての開発が意図された場合ヒトへの適用を初めて検討する段階である。試験目的は、総論に述べられたように、健康志願者において、治験薬のヒトへの投与の安全性を確認し、安全用量の範囲ないし最大安全量を推定することを目的とし、また薬物動態研究を行い、第II相試験計画に際し必要とされる検討資料を提供することである。実施にあたり被験者保護に関する倫理的配慮は特に重要であり、従って、実験的、科学的根拠に基づいた詳細な無駄のない試験計画の作成に留意し、また治験審査委員会の審査を受けることが必要である。治験薬の新規性にもよるが、単に画一的、慣習的な治験実施計画を安易に模倣することは避けるべきである。これらの詳細な調査、検討、審査記録は、第I相試験成績の検討、第II相以後の治験計画、及び承認申請時の資料として非常に有用である。

2 実施要領

1) 治験担当医師と実施医療機関

第I相試験は、臨床薬理学に造詣を有する医師又は治験薬の薬効に応じた専門医学領域の医師の観察管理下で、緊急時に、的確な処置のできる完備された医療機関において行う。なお、治験薬の薬効に関連する専門医学領域の医師と臨床薬理学の専門医が協力して実施することも良い。

2) 被験者

特別な理由のない限り、健康成人男子志願者を対象とする。被験者については適切な理学的、生化学的健康診断検査を行い、治験薬の性質と試験内容(すな

わち試験意義、目的、方法、予想される薬効・副作用、随意の参加の撤回及び事故に対する補償など)を十分理解させた上で、試験に対して自発的な意志で参加する旨の同意書を得る必要である。被験者数は安全性と忍容性の検討が可能な必要最小限とする。同一被験者の新たな臨床第I相試験への編入は少なくとも六か月間控えるべきである。

3) 用法・用量

非臨床試験での全成績を詳細に検討、整理記録し、同効薬、類似構造薬に関する従来知識、経験をも加味し、ヒトに対して十分に安全と見込まれる用量を推定して、初回投与量とする。次に段階的に用量を増し、推定臨床単回投与量を上回るまで単回投与し、用量増加に関連した薬理作用、薬物動態、副作用を調べ、可能ならば有効性の初期徴候を集める。これらの成績に基づいて反復投与量、投与期間を決定する。反復投与試験は、血中濃度が測定可能な治験薬については、血中濃度が定常状態に達するまで行う。血中濃度が測定し得ない治験薬については、臨床における将来の使用状況を推定し、薬効や副作用の出現に注意しながら適切な期間行われるべきである。いわゆる有害反応発現までの用量の範囲を求めることは行い難い状況にあることが少なくないが、その場合には、それまでに得られている非臨床試験成績との関連において、ヒトでの忍容性についての十分な根拠を綿密に検討しておくべきである。

4) 観察、試験項目

前記目的に従って、必要にして十分な自・他覚症状に関する観察項目、検査項目を決定し、また予測されない反応、症状にも十分配慮する。治験薬の新規性にもよるが、単に画一的、慣習的な臨床試験計画を安易に模倣すべきものではないことは前述のとおりである。用量関連性の明らかでない症候等を的確に判断するためにプラセボを対照とした試験を行うことが有用な場合もある。血中濃度、用量 代謝能関連、排泄などの初期の薬物動態の検討は、有効性、安全性評価の基礎データとして極めて有用であり、得られた成績については非臨床試験成績との関連において妥当な解釈が与えられなくてはならない。

また、臨床検査は投薬前および投薬終了後には必ず行うとともに、必要に応じて投薬中も数回以上行い、異常の有無を確認する。

5) 一般的注意

第 I 相試験においては、被験者の安全確保を最優先に試験を実施しなければならないので、治験実施計画書に試験中止基準を明示しておかなければならない。得られた成績の解釈には各個症例についての緻密な検討が重要であり、その結果は非臨床試験成績とともに、第 II 相試験への移行の可否に根拠を与えるべきものである。

第 3 第 II 相試験

第 II 相試験は、通常の場合、治験薬を初めて患者に使用し、患者に対する治験薬の安全性を確認すると共に、治験薬の患者における薬物動態を検討し、薬効のプロファイルを明らかにし、第 III 相試験における投与量の設定を行う相である。第 II 相試験は、通常、前期第 II 相試験と後期第 II 相試験の二つの段階に分けて進められる。

実施にあたっては臨床試験の質の向上のため、試験内容の詳細を具体的に規定した計画書を作成し、とくに試験目的、治験薬の対象疾患、被験者の選択及び除外基準、併用薬の条件、治験薬等の主要評価項目、効果の判定基準、解析方法、治験薬等の用法・用量を明記し、また副作用を明確に把握し得るよう考慮すること。

〔I〕 前期第 II 相試験

1 目的

第 I 相試験の成績から、前期第 II 相試験に移行し得ると判断された治験薬を、初めて患者を対象として、瀬踏みに次の事項について検討を行うことを目的とする。

- 1) 安全性と有効性
- 2) 薬物の体内における動態
- 3) 投与方法と投与期間

2 前期第 II 相試験への移行に必要な条件

前期第 II 相試験に入るためには、第 I 相試験において治験薬の投与方法及び好ま

しくない作用を予測できる資料が得られ、患者に対する安全用量の範囲が推定されていることを条件とする。

たとえば、第 II 相試験へ移行しても、安全性や有効性について疑いを持たれるような知見が得られた場合は、直ちに試験を中止し、非臨床試験や第 I 相試験のやり直しを含め、疑問点について十分検討することが必要である。

3 実施要領

1) 治験担当医師と実施医療機関

前期第 II 相試験は、治験薬の薬効に関連する臨床領域の専門医で、臨床薬理学の知識を有する者が行うことが望ましく、また、当該臨床領域の専門医と臨床薬理学の専門医が協力して実施することも良い。同時にその実施に対する十分な観察と管理ができ、緊急時にも十分な処置のできる完備された医療機関で行われなければならない。

2) 被験者の選択

被験者は、当該治験薬について期待される薬効の対象となる疾患に罹患している軽症又は症状の安定している入院患者が望ましい。また、原則として合併疾患を有しない者を選ぶべきである。通常は成人（この段階では高齢者を除く。）男性患者を対象とし、必要な被験者数は治験薬の種類・性質、薬効及び対象疾患等によって異なる。

3) 実施方法

原則として第 I 相試験により安全性が確認された用法・用量によって実施する。この場合、できる限り他薬剤の影響を避けるため、必要な場合には十分なウォッシュ・アウト期間をおくことが必要である。

投与期間は、治験薬の特性によって異なるが、あくまでも安全性を第一とし、なるべく短期間内に目的とする成績が得られるよう試験を計画し実施する。

観察、検査及び測定等は、予測される薬効、副作用、薬物動態について詳細に行うが、予測していなかった作用の発現についても十分に注意しなければならない。

試験終了後においても諸種の臨床検査等を行い、治験薬の影響がなくなるまでの期間、十分な観察が必要である。

なお、試験記録、試験終了後の追跡調査、記録の保管は、適切に行われるべきである。

4 前期第 II 相試験より後期第 II 相試験への移行

前期第 II 相試験で、治験薬を患者に使用することの安全性が確認され、基本的薬効及び用法・用量が推定され、治験薬に有用性があると判断された場合は、より多数の患者を対象とする後期第 II 相試験に移行することができる。

〔II〕 後期第 II 相試験

1 目的

後期第 II 相試験は、次の各項目を主な目的として行われる。

- 1) 有効性：治験薬の薬効プロファイルを明らかにし、適応対象を明らかにする。
- 2) 用法・用量：第 III 相試験の用法・用量及び至適用量幅を決定する。この際可能な限り二重盲検比較試験により行うことが望ましい。
- 3) 患者の諸状況下における薬物動態を明らかにする。
- 4) より広い層の患者について有効性・安全性を確認する。
- 5) 効能・効果（適応症）に含まれることが予測され、第 III 相試験で比較試験の対象とならない適応疾患に対する有効性も確認する。また緩和な効果を期待する薬剤については、この時期に二重盲検比較試験によってプラセボより有効であることを確認することが望ましい。
- 6) 必要に応じて長期投与試験の計画を立案し、実施する。
- 7) その他、必要と思われる諸種の臨床的、臨床薬理学的資料はこの時期の間に整える。

2 実施要領

1) 治験担当医師と実施医療機関

試験実施者は、治験薬の薬効に関連する臨床領域の専門医で、臨床薬理学の知識を有する者が行うことが望ましい。同時にその実施にあたっては、被験者に対する十分な観察と管理ができ、緊急時にも十分な処置のできる完備

された医療機関で行うことを原則とする。

2) 被験者の選択

被験者は前期第 II 相試験より広範、かつ多数を選ぶこととなるが、治験薬の薬効が期待される疾病を有する患者であることが必要である。

被験者数は治験薬の種類・性質、薬効、対象疾患、用法・用量、起こりうる副作用の種類などにより異なる。

3) 実施方法

用法・用量は、第 I 相試験、前期第 II 相試験を経て明らかにされた当該治験薬の薬効と安全性が判断された範囲において実施する。用量設定試験においてはプラセボ又は最小有効量及び推定臨床最大用量が含まれることが望ましく、あわせて可能な限り二重盲検比較試験により行うことが望ましい。また、治験薬のみでなく、他剤との併用による医薬品相互作用についても検討しておく必要がある場合もある。

さらに治験薬の種類によっては、比較試験を実施することも考えられる。

なお、試験記録、試験終了後の追跡調査記録の保管は厳重に行われなければならない。

3 後期第 II 相試験より第 III 相試験への移行

後期第 II 相試験で得られた成績により、期待された薬効が認められ、かつ安全性が確認され、治験薬に有用性があると判断され、かつ至適用量幅が決定されたならば、次の第 III 相試験へ移行することができる。

第 4 第 III 相試験

1 目的

第 II 相試験で得られた治験薬の有効性と安全性の成績、用量設定試験の用量幅及び投与方法の成績をとともに、臨床試験の対象をさらに拡大して、治験薬が実際に臨床使用されたときの効果、副作用を検討するために実施し、有効性と安全性の両面を勘案し承認申請における効能・効果（適応症）、用法・用量、使用上の注意を最終的に設定することを目的とする。

第 III 相試験では、比較対照試験と一般臨床試験とによって、以下のことを明ら

かにする。

- 1) 有効性及び安全性及び有用性の確認
- 2) 適応疾患における用法・用量の確認
- 3) 副作用の確認と回復の状況
- 4) 併用される頻度の高い他剤との併用効果、医薬品相互作用
- 5) 治験薬の種類によっては、長期連用による副作用、特別な器官（例えば感覚器、神経系等）に及ぼす作用、連用による薬効の変化（例えば、耐薬性の出現など）、投与中止に伴い発現する症状など諸種の影響を検討する。

2 第 III 相試験への移行に必要な条件

治験審査委員会及び当該治験薬にかかる治験組織等において、第 II 相試験までに得られた成績を十分に検討した上で、第 III 相試験計画が前記目的にかない、かつ当該治験薬を患者に投与することが妥当であると判断された場合、第 III 相試験を行うことができる。たとえ、第 III 相試験へ移行した後でも、安全性や有効性について重要な疑問を生じるような知見が得られた場合は、試験を中止し、その疑問点について非臨床試験や第 I 相、第 II 相試験のやり直しも含めて再検討する必要がある。

3 実施要領

1) 治験担当医師と実施医療機関

第 III 相試験の治験担当医師は、原則として治験対象疾患の専門領域における十分な学識経験を有する医師である必要がある。

臨床試験を実施する医療機関は、原則として高度な医学、薬学の水準にあり、必要な観察と臨床検査等が可能で、緊急時に必要な処置のできる医療施設である必要がある。

2) 被験者の選択

第 III 相試験においては、実際の臨床使用に近似した条件により実施することを原則とする。対象とする患者は、治験薬の薬効が期待される疾患を有すると診断された者でなければならない。

被験者数は、治験薬の種類・性質、試験の目的や内容等によって異なるが、

比較試験の症例数の設定に関しては、その根拠を示すものとする。

3) 実施方法

実施にあたっては臨床試験の質の向上のため、試験内容の詳細を具体的に規定した治験実施計画書を作成し、とくに試験目的、対象疾患、被験者の選択及び除外基準、併用薬の条件、治験薬等の用法・用量、主要評価項目、効果の判定基準、解析方法を明記し、また副作用を明確に把握し得るよう考慮すること。

第 III 相試験は多数の医療機関の共同研究として実施されることが多いが、実施に際しては、特に比較試験の場合は、公正に管理された臨床試験とするために外部にコントローラーを置くことも良い方法である。また、比較試験の解析のため、統計学の専門家等を加えた研究班を組織することも望ましい。

比較試験では、客観的かつ公正で精密な評価が行われるよう、対照薬またはプラセボと比較して、治験薬の臨床的有用性の評価を行う。従って、被験者の選択、補助療法及び有効性、安全性及び有用性の判定に治験担当医師の主観的要素が入り込む可能性のある場合や、被験者の心理的要因が有効性、安全性及び有用性の判定に影響を及ぼす可能性がある場合には、二重盲検法を用いる試験が計画される。また、試験記録、試験終了後の追跡調査記録の保管は第 II 相試験と同様に行う。

4) 被験者の管理と救急処置

第 III 相試験の経過中、被験者に不測の事故が生じた際は、直ちにその被験者に対する試験を中断し、応急の医療処置を適切に施すとともに、治験薬等との因果関係を明らかにし、必要があると判断される場合は全試験に対する再検討を行う。

第6章 結び

この指針は、これまでの新医薬品開発に関する経験、調査及び研究に基づいたものである。個々の問題や具体的な手法などについては、新しい経験や進歩をふまえてさらに改定する必要性が生ずるものと思われる。また、動物を用いた安全性試験から臨床試験に移るタイミングの問題については、現在国際的なコンセンサスを確立すべく検討がなされているところであり、このため本指針では言及していない。この指針はあくまでも一般指針であり、全てを本指針の通りに行わなければならないという性格のものではない。しかし、本指針と異なった方法で行われる場合には、その方法の妥当性を示すことが必要であると考えられる。

治験担当医師、治験総括医師、治験依頼者及び治験審査委員会は、臨床試験にあたり、それぞれの責任において被験者の人権及び安全に対し十分な配慮を払わなければならない。また、治験総括医師、コントローラー及び治験担当医師は専門領域における学識と経験に立脚して正しい科学的判断を下すことが重要であるということを十分に認識しなければならない。

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS

Recommended for Adoption
at Step 4 of the ICH Process
on 5 February 1998
by the ICH Steering Committee

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

医薬審 第1047号

平成10年11月30日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

「臨床試験のための統計的原則」について

近年、優れた新医薬品の地球的規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるため、日・米・EU 三極医薬品規制調和国際会議(ICH)が組織され、品質、安全性及び有効性の3分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。

別添の「臨床試験のための統計的原則」(以下「本ガイドライン」という。)は、ICHにおける合意に基づき、臨床試験における統計的原則について記載したものであり、臨床試験から得られる結果の偏りを最小にし、精度を最大にすることを目標としている。特に、計画段階から試験統計家が参加すること、治験実施計画書の作成に当たっては解析方法等について妥当性も含め事前明記すること等が強調されており、多施設共同試験における施設の捉え方及び施設当たりの症例数の設定に関する考え方、総合評価変数を用いる際の留意点等についても記載されている。また、検証的位置づけの試験を行う際の有意水準(第一種の過誤)については従来明確にされていなかったが、規制上の観点から、本ガイドラインの施行に伴い、原則として片側仮説を検証する場合は2.5%、両側仮説の場合は5%とすることとした。これらについては、ガイドラインの該当箇所及び関係する質疑応答を参照されたい。

本ガイドラインは、本通知の日以降施行し、これに伴い、「臨床試験の統計解析に関するガイドライン(平成4年3月4日薬新薬第20号)」(以下「旧ガイドライン」という。)は廃止する。ただし、治験実施計画書の作成にかかる事項については、既に治験実施計画書が作成され、実施されている臨床試験もあることから、このような場合に配慮し、臨床試験の実施に先立って治験実施計画書が確定される日が平成10年12月31日以前の場合は、被験者数の決定方法も含め旧ガイドラインを参考とした事項があっても差し支えないが、そのような場合であっても、治験実施計画書の改訂又は統計解析計画書の作成を含め、本ガイドラインの趣旨に添って適切と考えられる事項については可能な限り適用することとされたい。

以上の点を御了知の上、貴管下関係者に対し周知方ご配慮願いたい。

臨床試験のための統計的原則

目次

I. はじめに	1
1.1 背景と目的	1
1.2 適用範囲と方向性	1
II. 臨床開発全体を通して考慮すべきこと	3
2.1 試験の性格	3
2.1.1 開発計画	3
2.1.2 検証的試験	3
2.1.3 探索的試験	4
2.2 試験で扱う範囲	4
2.2.1 対象集団	4
2.2.2 主要変数と副次変数	5
2.2.3 合成変数	6
2.2.4 総合評価変数	6
2.2.5 複数の主要変数	7
2.2.6 代替変数	7
2.2.7 カテゴリ化した変数	8
2.3 偏りを回避するための計画上の技法	8
2.3.1 盲検化	8
2.3.2 ランダム化(無作為化)	10
III. 試験計画上で考慮すべきこと	12
3.1 試験計画の構成	12
3.1.1 並行群間比較計画	12
3.1.2 クロスオーバー計画	12
3.1.3 要因計画	13
3.2 多施設共同試験	14
3.3 比較の型式	16
3.3.1 優越性を示すための試験	16
3.3.2 同等性又は非劣性を示すための試験	16
3.3.3 用量-反応関係を示すための試験	18
3.4 逐次群計画	18
3.5 必要な被験者数	18
3.6 データの獲得と処理	20
IV. 試験実施上で考慮すべきこと	20
4.1 試験モニタリングと中間解析	20

4.2 選択基準と除外基準の変更	21
4.3 集積率	21
4.4 必要な被験者数の調整	21
4.5 中間解析と早期中止	22
4.6 独立データモニタリング委員会の役割	23
V. データ解析上で考慮すべきこと	24
5.1 解析の事前明記	24
5.2 解析対象集団	24
5.2.1 最大の解析対象集団	25
5.2.2 治験実施計画書に適合した対象集団	26
5.2.3 二つの異なる解析対象集団の役割	27
5.3 欠測値と外れ値	28
5.4 データ変換	28
5.5 推定、信頼区間及び仮説検定	28
5.6 有意水準と信頼水準の調整	29
5.7 部分集団、交互作用及び共変量	30
5.8 データの完全性の維持とコンピュータソフトウェアの妥当性	30
VI. 安全性及び忍容性評価	31
6.1 評価の範囲	31
6.2 変数の選択とデータ収集	31
6.3 評価される被験者集団とデータの提示	32
6.4 統計的評価	32
6.5 統合した要約	33
VII. 報告	33
7.1 評価と報告	33
7.2 臨床データベースの要約	35
7.2.1 有効性データ	36
7.2.2 安全性データ	36
用語集	37
「臨床試験のための統計的原則」に関する質疑応答	41

臨床試験のための統計的原則

I. はじめに

1.1 背景と目的

医薬品の有効性及び安全性は、1996年5月1日にICHが採択した「医薬品の臨床試験の実施に関する基準のガイドライン(ICH E6)」に基づき、日本における臨床試験の実施基準として定められた「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年3月27日厚生省令第28号)に従って実施される臨床試験によって示されるべきである。上記のICHガイドライン及び日本における関連通知において、臨床試験の計画と解析における統計学の役割は欠くことのできないものと認められている。医薬品承認の過程及びヘルスケア一般において臨床研究が重要な役割を果たしていることにより、臨床試験領域での統計的研究が増大していることから、臨床試験に関連した統計的な問題に関する簡潔なガイドラインが必要とされている。本ガイドラインは、日米EUの3極間で、主として、承認申請のための臨床試験(治験)に適用する統計的方法論の原則の調和を進めるために書かれている。

本ガイドラインは出発点として、CPMP(欧州医薬品委員会)ガイダンス文書'Biostatistical Methodology in Clinical Trials in Applications for Marketing Authorisations for Medicinal Products 「医薬品市販認可のための申請に用いる臨床試験における生物統計方法論(1994年12月)」を利用した。また、厚生省(日本)の「臨床試験の統計解析に関するガイドライン(1992年3月)」、U.S. Food and Drug Administration(米国食品医薬品庁)の'Guideline for the Format and Content of the Clinical and Statistical Sections of a New Drug Application' 「新医薬品申請書臨床の部及び統計の部の書式と内容に関するガイドライン(1988年7月)」も参考にした。統計的原則と方法論に関連したトピックは、他のICHガイドライン及びそれに基づいて作成された日本でのガイドライン等(作成中のものを含む)、特に以下のものにも記載されている。関連する内容を含むガイドラインを、本文の各節で引用する。

- E1A: 「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について(平成7年5月24日薬審第592号)」(以下引用に際しては、ICHのトピックに合わせ「ICH E1A」という。)
- E2A: 「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて(平成7年3月20日薬審第227号)」(以下「ICH E2A」という。)
- E2B: 「個別症例安全性報告の伝達のためのデータ項目(以下「ICH E2B」という。)」
- E2C: 「市販医薬品に関する定期的安全性最新報告(PSUR)(平成9年3月27日薬安第32号)」(以下「ICH E2C」という。)
- 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(平成8年5月1日薬審第335号)」(以下「ICH E3」という。)

- E4:「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(平成6年7月25日薬審第494号)」(以下「ICH E4」という。)
- 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(平成10年8月11日医薬審第672号)」(以下「ICH E5」という。)
- E6:「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日厚生省令第28号)」、及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について(平成9年3月27日薬発第430号薬務局長通知)」(以下「ICH E6」という。)
- E7:「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(平成5年12月2日薬新薬発第104号)」(以下「ICH E7」という。)
- E8:「臨床試験の一般指針(平成10年4月21日医薬審第380号)」(以下「ICH E8」という。)
- E10:「臨床試験における対照群の選択」(以下「ICH E10」という。)
- M1:「規制目的のための医学用語の標準化」(以下「ICH M1」という。)
- M3:「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(平成10年11月13日医薬審第1019号)」(以下「ICH M3」という。)

本ガイドラインは、臨床開発のあらゆる場面で、治験依頼者が被験薬に関する臨床試験の計画、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、本ガイドラインは、主として開発の後期の相の臨床試験について、承認申請書添付資料概要(以下「資料概要」という。)の作成を任せられた専門家、又は有効性及び安全性の証拠を評価することを任せられた専門家にも役立つであろう。

1.2 適用範囲と方向性

本ガイドラインは、統計的原則に焦点を合わせており、個々の統計的な手続き又は手法の使い方を扱うものではない。原則が正しく適用されていることを保証するために個々の手続きを積み重ねることは、治験依頼者の責任である。複数の臨床試験にわたるデータの統合も論じるが、本ガイドラインの主要な点ではない。データマネジメント又は臨床試験のモニタリング活動に関連した原則と手続きのうち、他のICHガイドラインで扱っているものはここでは触れない。

本ガイドラインは、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る。しかし、臨床試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ことが前提となっており、そのことはICH E6にも示されている。試験統計家(用語集参照)の役割と責任は、医薬品開発を支える臨床試験に統計的原則が適切に適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ことである。したがって、試験統計家は本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十分な理論又は実地の教育及び経験を併せ持つべきである。

承認申請に含まれる個々の臨床試験の計画と実施に関するすべての重要事項についての詳細及び臨床試験において使用する統計解析の主要な特徴は、試験開始前に作成された治験実施計画書（プロトコル）に明記すべきである。治験実施計画書中の手続きの遵守状況及び主要解析の事前での計画状況がどの程度であったかが試験の最終結果と結論の信頼性に寄与することになる。治験実施計画書及びその作成後の改訂は、試験統計家を含む責任者全員から承認を受けるべきである。試験統計家は、治験実施計画書及びそのいかなる修正もが、すべての重要な統計的問題を、必要ならば専門用語を用いて、明確かつ正確に扱っていることを保証すべきである。

本ガイドラインにまとめられている原則は、主として、有効性の検証的試験として実施されることの多い開発の後期の相の臨床試験に当てはまるものである。検証的試験では、主要変数として有効性以外にも安全性に関する変数（例えば、有害事象、臨床検査変数又は心電図の読み取り結果）、薬力学変数又は薬物動態変数（検証的な生物学的同等性試験の場合）を採用してもよい。更に、検証的な知見の一部は複数の試験を統合したデータから導かれることもあり、このような場合でも本ガイドライン中の原則の一部は適用できる。最後に、医薬品開発の初期の相は主として探索的な性質の臨床試験からなるが、統計的原則はこれらの臨床試験にも当てはまる。したがって、本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において適用されるべきである。

本ガイドラインに述べられている原則の多くは、偏り（用語集参照）を最小にし、精度を最大にすることを目的としている。本ガイドラインでは、「偏り（バイアス）」という用語を、「臨床試験の計画、実施、解析及び結果の解釈と関連した因子の影響により、試験治療の効果（用語集参照）の推定値と真の値に系統的な差が生じること」という意味で用いる。偏りを低く抑えるためには、偏りの潜在的な原因を可能な限り明らかにすることが重要である。偏りの存在により、臨床試験から妥当性のある結論を導くことが困難になるおそれがある。

偏りの原因が治験実施計画にある場合がある。例えば試験治療の割付が不適切で、リスクの低い患者が一方の試験治療に系統的に割付けられる場合がそうである。偏りの原因は、臨床試験の実施や解析の際に生じることもある。例えば、治験実施計画書違反及び個々の被験者の結果を知った後で被験者を解析から除外することは偏りの原因となり得るものであり、試験治療効果の正確な評価に影響を及ぼすおそれがある。偏りが起こる理由は明確にはとらえられない場合があり、偏りの影響は直接測定できないため、試験の結果と主要な結論の安定性を評価することは重要である。安定性（ロバストネス）とは、データ、仮定及び解析方針についての様々な制限に対して全体の結論がどの程度変わり易いかに関連した概念である。安定性は、異なる仮定又は異なる解析方針に基づいて解析を行った場合でも、試験治療の効果と試験の主要な結論は大きく影響されないことを意味している。試験治療の効果と試験治療の比較における不確実さに関する統計的指標の解釈には、 p 値、信頼区間又は推測に偏りが与える影響を考慮に入れるべきである。

臨床試験の計画と解析においては、頻度論的立場からの統計手法に基づく方法が主流になっていることから、本ガイドラインは仮説検定や信頼区間を議論する場合、主として頻度論的手法（用語集参照）を念頭に置いている。これは、他の方法が適切でない主張するもの

ではない。ベイズ流の手法や他の手法の使用も、それらの使用の理由が明らかであり、異なる仮定の下でも結果として得られる結論が十分に安定している場合には検討することができる。

II. 臨床開発全体を通して考慮すべきこと

2.1 試験の性格

2.1.1 開発計画

新しい医薬品を臨床開発する過程全体を通しての目的は、臨床上の利益との兼ね合いでリスクが許容できる限度において、医薬品が安全性と有効性を兼ね備えている用量範囲と使用スケジュールが存在するかどうかを知ることにある。医薬品から利益を受ける対象となる集団を明確にし、医薬品の適応症も定める必要がある。

これら臨床開発全体としての目的を達成するためには、通常それぞれが特定の目的を持った臨床試験の順序だったプログラムが必要である（ICH E8 参照）。このプログラムは、判断をくだす適切な時点と、知識の蓄積に伴う修正を認める柔軟性を持つ、一つ又は一連の臨床開発計画として明示されるべきである。承認申請では、臨床開発計画の趣旨及び個々の試験がどのように寄与するかについて明確に述べるべきである。試験プログラム全体から得られる証拠の解釈と評価は、個々の試験からの証拠を総合する過程を伴うものである（7.2 節参照）。これは、医学用語の辞書、主要な測定の設定と時期、治験実施計画書からの逸脱の取り扱い、といった試験のいくつかの特徴について、共通の基準を採用することで容易になる。医学上の問題に複数の試験によって対応する場合、統計的要約、総括(overview)又はメタアナリシス（用語集参照）が有益であろう。可能であれば、このように対応することは臨床開発計画の中で明確にすべきであり、そうすることによって関連する試験が把握され、試験間で共通にすべき計画上的特徴を前もって特定することができる。共通の臨床開発計画によって実施される複数の試験に影響することが予測されるその他の主要な統計的問題があるならば、臨床開発計画中に述べるべきである。

2.1.2 検証的試験

検証的試験とは、事前に定められた仮説を評価するための、適切に計画・実施された比較試験である。一般に、検証的試験は有効性又は安全性の確固たる証拠を提示するために必要である。検証的試験では、関心のある重要な仮説は試験の主要な目的から直接導かれ、常に事前に設定され、試験完了後に検証される。検証的試験では、関心のある試験治療に由来する効果の大きさを十分な精度で推定すること、及びそれらの効果を臨床的な意義と関連付けることも同様に重要である。

検証的試験は、承認に関わる主張の裏付けとなる確固たる証拠を提示することを目的としているため、治験実施計画書と標準業務手順書に従うことは特に重要である。このため、やむをえない変更については説明を文書として残すべきであり、変更の影響も検討しておくべ

きである。個々の検証的試験の計画及び予定している解析の主要な特徴等の重要な統計的側面について、それを正当とする理由は、治験実施計画書に記述すべきである。個々の試験は限られた少数の問題のみを扱うべきである。

承認に関わる主張の裏付けとなる確固たる証拠としては、被験薬が臨床上の利益を持つことを、検証的試験の結果で示す必要がある。したがって検証的試験は、有効性又は安全性の主張に関連した個々の主要な臨床的問題に、明確かつ確定的な回答を与えるのに十分なものであるべきである。更に、意図している患者集団への一般化（用語集参照）の根拠が理解でき、説明できることは重要である。このことによっても、必要な施設（センター）の数と型式（例えば、専門医か一般臨床医か）及び試験の数と型式が影響を受けるであろう。検証的試験の結果は、条件によらず安定しているべきである。場合によっては、一つの検証的試験からの証拠だけで十分であることもありうる。

2.1.3 探索的試験

検証的試験の正当性の根拠と計画は、事前に実施された一連の探索的研究の臨床成績にほとんど常に依存している。すべての臨床試験と同様に、これらの探索的研究も明確で精密な目的を持つべきである。しかし、検証的試験とは対照的に探索的試験の目的は、必ずしも事前に設定した仮説の単純な検定に帰着するわけではない。更に、探索的試験では、結果の蓄積に応じて変更が可能となるような、より柔軟な方法を必要とするときもある。その解析は探索的なデータ解析を伴ってもよい。すなわち仮説検定を行う場合、その仮説の選択は得られたデータに基づいて行うことが有り得る。このような試験は、有効性を証明する証拠全体には貢献するといつてもよいが、その正式な証明の根拠にはならない。

個々のいかなる試験も、検証的側面と探索的側面の両方を持つものであるといつてもよい。例えば、検証的試験であってもほとんどの場合、結果を説明する又は裏付けする根拠を与えるため、また後の研究の仮説を引き出すためにデータの探索的解析も行われる。治験実施計画書には、各試験について検証的な証明として用いられる側面と、探索的解析のためにデータを提供する側面とを、明確に区別しておくべきである。

2.2 試験で扱う範囲

2.2.1 対象集団

医薬品開発の初期の相では、臨床試験の被験者の選択は、関心のある特定の臨床効果が観察できる見込みを最大にしたいという要求に大きく影響されるであろう。したがって、被験者は、最終的にその薬が使用される全患者集団のうちごく限られた部分集団から選ばれる可能性がある。しかし、検証的試験が実施される時までには、被験者を目標集団に十分近いものにしておくべきである。したがって、検証的試験では一般に、試験治療の効果を精度よく推定するために十分な均質性を維持する一方、目標集団の範囲内でできるだけ広い患者を対象とするような選択基準及び除外基準を定めることが有益である。単一の臨床試験の被験者をもって、将来の使用者を完全に代表させることは期待できない。なぜならば、地理的な位置、試験が実施された時期、個々の治験責任医師や診療所で行われる実地の医療内容などが

影響する可能性があるからである。しかし、これらの要因の影響は可能な限り小さくすべきであり、その上で試験の結果を解釈する際にその影響を議論しておくべきである。

2.2.2 主要変数と副変数

主要変数（「目標」変数、主要評価項目ともいう）は、試験の主要な目的に直結した臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与えうる変数であるべきである。主要変数は通常ただ一つにすべきである。ほとんどの場合、検証的試験の主要な目的は有効性に関して科学的に説得力のある証拠を提示することにあるため、主要変数は、通常有効性に関する変数となる。安全性及び忍容性は常に重要な問題であり、ときには主要変数となりうるものである。生活の質（QOL）及び保健経済に関する測定値も、主要変数となる可能性がある。主要変数の選択には、開発に関連した研究領域で一般に認められている規範と基準を反映させるべきである。先行研究又は公表論文で使用された実績のある、信頼性及び妥当性の確立した変数を使用することが薦められる。主要変数は、選択基準と除外基準によって規定される患者集団において、臨床的に適切で重要な治療上の利益に関する妥当で信頼のおける指標であることが十分に証拠づけられているべきである。被験者数の見積もりに用いる変数は、通常は主要変数であるべきである（3.5 節参照）。

多くの場合、被験者の結果を評価する方法はあまり単純ではないであろうから、主要変数は慎重に定義する必要がある。例えば、主要変数を明確に定めずにただ死亡とするのでは不十分である。死亡の評価にも、定められた時点における生存割合の比較、又は特定期間の生存時間分布全体の比較がある。別の例として、事象が繰り返し起こる場合が挙げられる。この場合試験治療の効果の指標としては、単純な二分類の変数（一定期間に一度でも起きたかどうか）、初発までの時間、生起率（単位観察時間あたりの事象数）などがある。慢性疾患のための治療の研究で、経時的に機能の状態を評価する場合も、主要変数の選択に関して別の問題が生じる。可能な対処法としては、観察期間の最初と最後になされた評価の比較、全期間を通じたすべての評価から求めた傾きの比較、定めた閾値を超える若しくは下回る被験者の割合の比較、又は繰り返し測定データのための方法に基づいた比較といった多くのものがある。事後的に定義することから生じる多重性の問題を回避するために、統計解析で用いる主要変数の正確な定義を治験実施計画書に明記することは重要である。更に、選択した特定の主要変数の臨床的な適切さ及びその測定手順の妥当性は、通常治験実施計画書に記載し正当性を示すことが必要である。

主要変数は、その変数を選択した理由とともに治験実施計画書に明記すべきである。割付が明らかになった後に主要変数を定義し直すことは、ほとんどの場合許容できない。なぜならば、それによって生じる偏りの評価が難しいからである。主要な目的として定めた臨床効果を二通り以上の方法で測定しようとしている場合、臨床的な適切さ、重要性、客観性、その他関連する特徴に基づいて、治験実施計画書にはできる限り一つの測定値を主要変数として指定すべきである。

副変数は、主要な目的に関連した補足的な測定値又は副次目的に関連した効果の測定値のどちらかである。治験実施計画書において副変数を事前に定義し、試験結果の解釈の際

に副次変数が果たす相対的な重要性と役割を説明することも重要である。副次変数の数は、試験で答えるべき限られた少数の問題と関連して制限すべきである。

2.2.3 合成変数

主要な目的に関する複数の測定値の中から、主要変数として一つを選ぶことができない場合、それに代わる有用な戦略は、事前に定められたアルゴリズムを用いて、複数の測定値を単一の変数、つまり「合成」変数に統合又は結合することである。実際、主要変数を複数の臨床測定値の組み合わせとして定める例がみられる（例えば、関節炎、精神障害その他で用いられる評価尺度）。この方法は、多重性の問題に対処するに当たり、第一種の過誤の調整を必要としない。複数の測定値を結合する方法は、治験実施計画書に明記すべきであり、得られた尺度について、臨床的な利益の大きさを適切にあらわしているかどうかという観点から説明がなされるべきである。合成変数が主要変数として用いられる場合、合成変数の成分に臨床的意義がありかつ妥当性が示されているならば、その成分を個別に解析することがある。評価尺度を主要変数として用いる場合、内容的妥当性（用語集参照）評価者内信頼性（用語集参照）及び評価者間信頼性（用語集参照）並びに疾病重症度の変化を検出するための反応性といった特性を説明しておくことは、特に重要である。

2.2.4 総合評価変数

場合によっては、試験治療の全体的な安全性、全体的な有効性、全体的な有用性を測定するために、「総合評価」変数（用語集参照）が作られることもある。この種の変数は、被験者の状態又はその変化についての客観的な変数と治験責任(分担)医師の全体的な印象を統合した、通常は順序カテゴリの評価尺度となる。全体的な有効性の総合評価は、神経科、精神科など一部の治療領域で確立されている。

総合評価変数は、一般的に主観的な要素を併せ持っている。総合評価変数を主要変数又は副次変数として使用する際は、尺度に関する以下の事項についての詳細を治験実施計画書に記述する必要がある：

- 1) 試験の主要な目的に対する尺度の適切さ
- 2) 尺度の妥当性及び信頼性の根拠
- 3) 個々の被験者を尺度のカテゴリの内一つに判定するための、その被験者から集められたデータの利用法
- 4) 欠測データがある被験者を尺度のカテゴリの内一つに判定するための方法又は被験者を評価する方法

総合評価を実施する際、治験責任医師によって考慮されている客観的な変数があれば、それらの客観的な変数は主要変数又は少なくとも重要な副次変数として追加することを検討すべきである。

有用性の総合評価は、医薬品の使用による利益とリスクの両方の要素を統合するもので、医薬品の使用を決定するために、その使用による利益とリスクの比較検討をしなければならない臨床医の意思決定過程を反映したものである。有用性の総合評価尺度の問題点の一つは、

二つの試験治療が有益な効果と有害な作用に関する全く異なるプロファイルを持っているにもかかわらず、有用性の総合評価を用いることで同等と示す結果を導く場合があることである。例えば、試験治療の有用性総合評価が他方の試験治療に対して同等である、又は優っているとの結果であっても、それは有害な作用が少ないだけで、試験治療には有効性がほとんど又は全くないという事実を意味しているおそれがある。したがって、有用性の総合評価を主要変数とすることは薦められない。有用性の総合評価を主要変数とする場合には、有用性の総合評価に用いた特定の有効性及び安全性の結果を主要変数として別個に追加して考慮することが重要である。

2.2.5 複数の主要変数

治療の及ぼす効果の範囲を一つ一つの変数（又は変数の組）が包含するような、複数の主要変数を用いることが望ましい場合がある。この型式の証拠を解釈する方法は、事前に慎重に説明しておくべきである。試験の目的を達成するために必要と考えられるのは、複数の変数のいずれかに対する効果なのか、ある一定数の変数に対する効果なのか、又は変数すべてに対する効果なのかを明らかにすべきである。一つ又は複数の主要な仮説と関心のあるパラメータ（例えば、平均、割合、分布の状況）は、指定した複数の主要変数に関して明確に決められているべきであり、また統計的推測の方法も明確に述べるべきである。このとき、多重性の問題が起こり得るため、治験実施計画書では、第一種の過誤に与える影響を説明し（5.6節参照）、それを制御する方法を定めるべきである。第一種の過誤への影響を評価するためには、提案した複数の主要変数間の内部相関の程度を考慮する必要がある。指定した主要変数のすべてにおいて有効性を示すことが試験の目的である場合、第一種の過誤を調整する必要はないが、第二種の過誤及び必要な被験者数への影響は慎重に考慮すべきである。

2.2.6 代替変数

実際の臨床的有効性を観察することにより被験者の臨床的な利益を直接評価することが実際的でない場合には、間接的な基準（代替変数、用語集参照）を考慮することができる。代替変数は、それが臨床的利益の信頼できる予測因子であると信じられている多くの領域において、一般的に容認されたものとして用いられている。代替変数を提案し導入する際には、大きな問題が二つある。一つめは、代替変数が関心のある臨床結果の真の予測因子ではないおそれがあることである。例えば、代替変数はある特定の薬理作用と関連した試験治療の作用を測定しているだけで、肯定的であろうと否定的であろうと、試験治療の作用範囲と最終的な効果の範囲に関する完全な情報はもたらさないおそれがある。提案された代替変数においては非常に有効であることを示している試験治療が、結局は被験者にとって臨床上有害であると示された例は数多い。それとは逆に、提案された代替変数には何の影響もないが、臨床的には利益をもたらした試験治療の例もある。二つめは、提案された代替変数が、有害作用に対して直接比較考量することのできる臨床的利益の定量的な指標とは必ずしもならないことである。代替変数の妥当性を確認する統計的基準は提案されているが、その基準を使用した経験は限られている。実際には、代替性の証拠の強さは、(i) 代替変数と臨床的結果の関

連の生物学的合理性、(ii) 代替変数が臨床的結果の予後を予測する上で有益であると疫学研究によって示されていること及び(iii) 試験治療の代替変数に対する効果が臨床的效果と対応しているという臨床試験の結果、に依存している。ある医薬品における臨床的変数と代替変数との関係は、同じ疾患の治療に用いる医薬品であっても、作用機序の異なる医薬品について当てはまるとは限らない。

2.2.7 カテゴリ化した変数

連続変数若しくは順序変数の二分化又はその他のカテゴリ化を行うことが、望ましい場合もある。「成功」又は「反応あり」という基準は二分化のよくある例であり、例えば、連続変数では（基準となる時点での値から）何パーセント以上の改善か、又は順序評価尺度であれば、ある閾値レベル（例えば「良好」）以上に分類されるか、という観点から二分化の方法を正確に記述することが要求される。拡張期血圧が90mmHgを下回るまで低下するかどうかを基準にして二分化することは、その例である。カテゴリ化が最も有用なのは、それが明確な臨床的意味を持つ場合である。試験の結果を知った後でカテゴリ化の基準を決めることは偏りを生じやすいため、カテゴリ化の判定基準は前もって定め、治験実施計画書中に明記すべきである。カテゴリ化は一般に情報の損失となるため、結果として解析での検出力の低下を招く。被験者数の計算では、この点を考慮すべきである。

2.3 偏りを回避するための計画上の技法

臨床試験で偏りを回避するための最も重要な計画上の技法は、盲検化及びランダム化（無作為化）であり、これらは承認申請に利用することを目的とするほとんどの比較臨床試験で標準的に採用すべきである。そのような試験は、ほとんどの場合二重盲検法によるものであり、治験薬を適切なランダム割付表に従って事前に箱詰めし、試験の実施に関係する者全てが個々の被験者に割付けられた試験治療を、その試験治療のコードのみであっても、知ることのないよう被験者番号と治療期間のみを表示して治験実施施設に供給するというものである。2.3.1 節全体と2.3.2 節のほとんどでは、上記の方法を前提とし、2.3.2 節最後にその他の方法を述べる。

試験の実施に伴って発生する十分な解析が損なわれる可能性のあるあらゆる変則的な事例について、予想されるもの全て(様々な種類の治験実施計画書違反、試験治療の中止及び欠測値など)の発生頻度を最小にするための手段を治験実施計画書に明記することにより、計画段階で偏りを減じることが可能である。治験実施計画書では、そういった問題の発生頻度を減じする方法と、データ解析において起こる問題の対処法の両方を考慮すべきである。

2.3.1 盲検化

盲検化又はマスク化は、臨床試験の実施及び解釈における意識的、無意識的な偏りの発生を制限するために行われる。割付けられた試験治療を知ることが、被験者の募集と割付、それに引き続き行われるケア、被験者の試験治療に対する態度、評価項目の評価、試験治療を中止した被験者の取り扱い、解析からのデータの除外等に影響を及ぼし、偏りを発生させる

ためである。盲検化の本質的な目的は、割付けられた試験治療を知ることにより偏りが生じる可能性のある間は、試験治療が同定されるのを防ぐことである。

二重盲検試験は、被験者並びに被験者の試験治療又は臨床評価を行う治験責任(分担)医師及び治験依頼者のスタッフのすべての者が被験者に割付けられた試験治療を知ることができないものである。これには、被験者の適格性の判断、評価項目の評価及び治験実施計画書遵守状況の評価に関わる者すべてが含まれる。この盲検化のレベルは治験実施中維持され、許容できる質にまでデータクリーニングが行われてはじめて、適切な関係者に割付が明らかにされる。被験者に対し試験治療又は臨床評価を行っていない治験依頼者のスタッフ（例えば、生体試料分析者、監査担当者、重大な有害事象報告にたずさわる者）に試験治療コードの割付を明らかにする必要がある場合のために、治験依頼者は、試験治療コードの不適切な開示を防ぐための標準業務手順書を持つべきである。単盲検試験とは、治験責任医師若しくはそのスタッフのどちらか又は両方が割付けられた試験治療を知っているが、被験者が知ることではない試験であり、逆の場合もありうる。非盲検試験とは、どの試験治療が割付けられたかが全員に知られている試験である。この中で二重盲検試験が最適な方法である。二重盲検試験においては、試験中実施される複数の試験治療が、実施前にも実施中にも区別できないこと（外見、味、その他）及び全試験期間中盲検を適切に維持することが必要である。

二重盲検という理想の実現が困難な場合も生じる可能性がある。比較する試験治療が、例えば外科的療法と薬物療法のように、完全に異なる性質を持つ場合である。治験薬剤型が異なる場合もある。カプセルの使用によって識別不能にできたとしても、剤型の変更が薬物動態と薬力学の性質のどちらか又は両方を変える可能性もあるため、この場合は剤型間の生物学的同等性を立証する必要があるだろう。二つの治験薬の毎日の服薬パターンが異なる場合もある。こういった状況で二重盲検の状態を達成する一つの方法は、「ダブルダミー」(用語集参照)技法を用いることである。しかし、この技法は、被験者の服薬に対する動機づけを低下させ服薬遵守に悪影響を与えるような通常はありえない服薬計画を強いる場合がある。また、例えば二重盲検を保つために偽の手術を必要とする場合のように、倫理的問題により、ダブルダミーの使用が妨げられることがある。それでも、これらの問題を克服するための十分な努力をすべきである。

明らかに試験治療に由来する効果により、一部の臨床試験では部分的に二重盲検が破れるおそれがある。そのような場合、ある種の検査結果（例えば、臨床検査項目の一部）を治験責任(分担)医師及び関連する治験依頼者スタッフが知ることのないようにすることにより、盲検性が改善されるであろう。試験治療特有の又は特定できるような効果により、個々の被験者の割付が明らかになるおそれのある試験では、後述する非盲検試験で偏りを最小にする手法と同様の手法を検討すべきである。

二重盲検試験が実施できない場合は、次に単盲検を選択することを検討すべきである。非盲検試験のみが実際的に又は倫理的に可能な場合もある。単盲検試験と非盲検試験は二重盲検試験に比べて柔軟性があるが、次の試験治療が何であるか治験責任(分担)医師が知ることにより、被験者の登録の決定に影響を与えないようにすることが重要である。登録の決定は、常に割付けられる試験治療を知る以前になされるべきである。これら単盲検又は非盲検試験

では、試験治療のランダム割付を管理するために、電話による割付のような一カ所でランダム化を行う方法を検討すべきである。更に、臨床評価は被験者の処置を行っておらず、試験治療が盲検化された状態の医療スタッフによってなされるべきである。単盲検試験又は非盲検試験では、様々な既知の偏りの原因を最小にするために、あらゆる努力をなすべきであり、主要変数は可能な限り客観的にすべきである。採用した盲検化の程度について、それを選択した理由は、偏りを減じるために用いた他の手段による処置とともに、治験実施計画書に述べるべきである。例えば治験依頼者は、解析のためにデータベースを公開する前のデータベースクリーニングの段階では、試験治療コードへのアクセスが適切に制限されることを保証するために十分な標準業務手順書を用意すべきである。

(被験者個人について) 割付を明らかにすることは、割付けられた試験治療を知ることが被験者のケアのため本質的であると主治医が考える場合に限り検討すべきである。故意であろうとなかろうと、割付を明らかにした場合は、開示の理由にかかわらず、治験終了時に報告し、説明すべきである。割付けられた試験治療を明らかにするための手続きと時期は記録しておくべきである。

本ガイドラインでは、試験完了(最後の被験者の最終観察)から割付を明らかにするまでの間にデータをチェックすることを、データの盲検下レビュー(用語集参照)と呼ぶ。

2.3.2 ランダム化(無作為化)

ランダム化は、臨床試験において、被験者への試験治療の割付に意図的に偶然の要素を取り入れており、後に試験データを解析する際に、試験治療の効果に関する証拠の定量的な評価のための正しい統計的根拠を与える。また、ランダム化は予後因子が既知であるか未知であるかにかかわらず、予後因子の分布が類似した試験治療グループを作るために役立つものである。ランダム化は、盲検化と組み合わせることで、試験治療の割付が予見可能な場合に、被験者の選択的割付によって生じる可能性のある偏りを回避することに役立つものである。

臨床試験のランダム割付表は、被験者への試験治療のランダム割付を記録するものである。最も単純な状況では、割付表は一連の試験治療のリスト又は(クロスオーバー試験では、試験治療の順序のリスト)被験者番号に対応するコードである。スクリーニングの段階がある試験のような、一部の試験の実施手順は問題をより複雑なものにすることがあるが、被験者に対する試験治療又は試験治療の順についての事前に予定された唯一通りの割付は明確にすべきである。試験計画が異なれば、ランダム割付表の作成のためにも異なる手順が必要である。(必要な場合に備えて)ランダム割付表は、再現可能なものとすべきである。

制約をおかないランダム化は受け入れ可能な方法ではあるが、一般にはブロック別にランダム化の方が有利な点がある。このブロック別ランダム化の方法は、試験治療グループ間の比較可能性を高めることに役立つものである。これは例えば募集方針の変更により、結果として被験者の特徴が時間的に変化する可能性があるような場合である。また、ブロック別ランダム化は試験治療グループの被験者数をほぼ等しくすることを保証する。クロスオーバー試験では、ブロック別ランダム化を採用することが、効率が高く解釈しやすいバランスのとれた計画を得る手段となる。ブロックの長さは、被験者数のバランスが崩れる可能性を制

限できる程度に短く、しかしブロックの終りの方での予見可能性を回避できる程度に十分長くするように注意すべきである。治験責任医師及びその他関係するスタッフは、一般にブロックの長さを知ることがないようにすべきである。二つ以上の異なるブロックの長さを用いて、それぞれのブロックで異なる長さをランダムに選ぶことにより、同じ目的を達成できる。（理論的には、二重盲検試験において予見可能性は問題とならない。しかし、治験薬の薬理作用により、知的な当て推量をする機会を提供してしまうおそれがある。）

多施設共同治験（用語集参照）では、ランダム化の手続きは中央で準備すべきである。施設で層別する、又は各施設にブロック全体を数個割付けるといった、各施設毎にランダム化する計画を立てることが推奨される。より一般的には、基準となる時点で測定された重要な予後因子（例えば、疾患の重症度、年齢、性、など）で層別することは、層内でバランスのとれた割付を促進するために有益とってよい。これは小規模な試験では大きな潜在的利益となる。三つ又は四つ以上の層別因子を用いる必要はほとんどない。そのうえ、例数のバランスがとりにくく、実施が煩雑になる。後述する動的割付法を用いることは、多数の層別因子のバランスを同時にとることに役立つであろう。そのためにはその後の試験手続きをこの型式の方法に応じて調整する必要がある。層別ランダム化に用いた因子は、後の解析の際にも考慮すべきである。

ランダム割付けされ試験に組み入れられる被験者は、常に適切なランダム割付表（層別ランダム化の場合には、各層ごと）の中の、まだ割付けられていない最初の番号に対応した試験治療を受けるべきである。次の被験者の該当番号とそれに対応する試験治療は、被験者が試験のランダム割付段階へ登録されたことを確認してから、はじめて割付けるべきである。予見可能性を高めてしまうようなランダム化に関する内容の詳細（例えば、ブロックの長さ）については治験実施計画書に含めるべきではない。ランダム割付表自体は、全試験期間において、盲検性が適切に維持されることを保証する方法で、治験依頼者又は第三者によって安全に保管されなければならない。どの被験者についても緊急の場合には割付を明らかにしなければならないことがあるため、試験中ランダム割付表にアクセスする可能性を考慮すべきである。その際に従うべき手順、必要な証拠資料及び割付を明らかにした後の被験者の治療と評価の仕方はすべて治験実施計画書に記述すべきである。

動的割付は割付方法の選択肢の一つであり、被験者への試験治療の割付に、現在までに割付けられている試験治療の例数バランスを反映させ、層別された試験では被験者が属する層での試験治療の例数バランスを反映させるものである。決定論的な動的割付法は避けるべきであり、試験治療の一つ一つの割付にランダム化の要素が適切に取り入れられるべきである。動的割付法を取り入れた試験の二重盲検性を保つためには、あらゆる努力がなされるべきである。例えば、通常は電話登録を用いることにより動的割付を管理している中央治験事務局以外は試験治療コードを知ることができないようにする方法が採られるであろう。この方法は結果として、（電話登録時に）適格基準の追加確認を可能とし、試験への登録を確定する。これらの特徴はある種の多施設共同治験では有益である。二重盲検試験において通常用いられる治験薬を事前に箱詰めし、ラベルを貼り供給するシステムを、動的割付でも用いることができる。ただし、使用する順番は番号順ではなくなる。中央治験事務局の職員に、試験治療

コードを知られることがないようにするため、適切なコンピュータアルゴリズムを用いることが望ましい。動的割付を検討する場合には、実施手順の複雑さと解析に与える潜在的な影響を慎重に評価すべきである。

III. 試験計画上で考慮すべきこと

3.1 試験計画の構成

3.1.1 並行群間比較計画

検証的試験で最もよく用いられる試験計画は並行群間比較計画である。被験者はそれぞれ異なる試験治療が割り当てられている二つ以上の群の一つにランダムに割付けられる。これらの試験治療は、一つ又は複数の用量の被験薬を含み、プラセボ若しくは実薬など一つ又は複数の対照治療も含むものである。並行群間比較計画の基礎となる仮定は、他のほとんどの計画における仮定に比べ複雑ではない。しかし、他の計画と同様に試験の解析と解釈を複雑にする別な側面（例えば、共変量、経時的繰り返し測定、要因間の交互作用、治験実施計画書違反、脱落（用語集参照）及び試験治療の中止）が存在することがある。

3.1.2 クロスオーバー計画

クロスオーバー計画では、各被験者は二つ又はそれ以上の試験治療を行う順序をランダムに割付けられる。したがって被験者自身を対照として試験治療比較が行われることになる。この単純な計画上の工夫は、主として、それを行うことが、定められた検出力の達成に必要な被験者数と通常は評価件数を劇的に減少させることがあるという理由から魅力的である。最も単純な 2×2 クロスオーバー計画では、各被験者は、多くの場合ウォッシュアウト期間をはさんで連続した二つの試験治療期間に、二種の試験治療のそれぞれをランダム化された順番で受ける。この計画の最も一般的な拡張では、 $n (> 2)$ 個の試験治療を n 期間で各被験者がすべて受け、試験治療を比較することになる。計画の拡張には、各被験者が $n (> 2)$ 個の試験治療の一部だけを受け、同じ試験治療を繰り返し行う、といった様々な変法が存在する。

クロスオーバー計画は、結果の妥当性を損なうおそれのある多くの問題を抱えている。最大の問題は持ち越し効果に関するものである。持ち越し効果とは、先行する試験治療が次に続く試験治療期間において及ぼす残存効果である。加法モデルでは、不均等な持ち越し効果が試験治療の直接の比較を偏らせる。 2×2 クロスオーバー計画では、持ち越し効果が試験治療と時期間の交互作用から統計的に分離できず、どちらの効果の検定も対応する対比が「被験者間」であるため検出力に欠ける。この問題は、試験治療の数が多い、より高次の計画ではそれほど深刻なものではないが、完全に排除することはできない。

したがって、クロスオーバー計画を用いる場合は、持ち越し効果を回避することが重要である。このためには、疾患の領域及び新しい薬剤の双方に関する十分な知識に基づき、クロスオーバー計画を選択的かつ慎重に使用することが最善の結果を生むことになる。対象とする疾患は慢性的で症状が安定しているべきである。薬剤に関連のある効果はその試験治療期

間中に完全に現れなければならない。ウォッシュアウト期間は薬剤効果が完全に消失するよう十分長くすべきである。これらの条件が満たされていると考えてよいかについて、試験に先だって事前情報及びデータから確認しておくべきである。

クロスオーバー試験には、他にも注意を払わなければならない問題がある。その中で最も注意すべきことは、被験者の減失に起因する解析と解釈の複雑さである。また、持ち越し効果が存在する可能性があることから、後続の試験治療期間に発生した有害事象に対応した試験治療がどちらであるか特定することは困難である。ICH E4 には、これらの問題と共に、他の問題も含め記述されている。クロスオーバー計画は、一般に試験からの被験者の減失が少ないと期待できる場合に限定すべきである。

2×2 クロスオーバー計画が一般的に使用されており、通常その妥当性が満たされているのは、同一薬剤の異なる二つの剤型間で生物学的同等性を示す場合である。特にこの健康志願者への適用の場合、二つの投与期間の間のウォッシュアウト時間が十分長ければ、持ち越し効果が、それに関連のある薬物動態変数に関して、発生することはほとんど考えられない。しかし、得られたデータに基づいて、例えば各試験薬の投与開始時に薬物が検出できなかったことを示すことによって、解析時にこの仮定をチェックすることはやはり重要である。

3.1.3 要因計画

要因計画は、複数の試験治療の異なる組み合わせを複数用いて、二つ以上の試験治療を同時に評価するものである。最も単純な例は、2×2 要因計画である。被験者は二つの試験治療で可能な四つの組み合わせの一つにランダムに割付けられる。その四つとは、試験治療を A, B とすると、「A 単独」、「B 単独」、「AB 同時」、「どちらもなし」である。多くの場合、要因計画は A と B の交互作用を調べるという特定の目的のために用いられる。主効果の検定に基づいて必要な被験者数が計算されている場合には、交互作用の統計的検定はその検出力に欠けるであろう。要因計画が A と B の併用効果を調べるために用いられる場合、特に二つの試験治療が併用される見込みのある場合、この配慮は重要である。

要因計画の別の重要な利用法は、試験治療 C と D を同時に使用する場合の用量-反応特性を立証することである。それは特に、先行する試験から、それぞれ単剤での有効性がある用量において立証されている場合である。C について、通常ゼロ用量（プラセボ）を含んだ m の用量が選択され、D についてもそれに近い数である n の用量が選択される。全ての組み合わせを含んだ計画は m × n 個の試験治療グループからなり、各グループは C と D の異なる用量の組み合わせのうちの一つを受ける。このようにして得られた反応曲面を用いることが、臨床適用のために適切な、C と D の用量の組み合わせを同定するのに役立つ場合がある (ICH E4 参照)。

2×2 要因計画は、一方の試験治療の有効性を評価するための被験者数で両方の試験治療の有効性を評価することにより、臨床試験の被験者を効率よく利用するために用いられる場合がある。この戦略は、死亡に関する大規模試験で特に有益であることが示されている。この方法の効率と妥当性は、試験治療 A と B との間に交互作用がないことに依存している。交互作用がなければ、主たる有効性変数に関する A と B の効果は加法モデルに従い、このため A

単独の効果と B の効果に上乘せされた A の効果はほとんど等しくなる。クロスオーバー試験と同様に、この条件が満たされていると考えてよいことを示す根拠は、試験に先だって事前情報及びデータから確認しておくべきである。

3.2 多施設共同治験

多施設共同治験が実施されることには、主として二つの理由がある。第一の理由は、多施設共同治験が、新医薬品の有効性をより効率よく評価するための方法として認められていることである。場合によっては多施設共同治験が、妥当と考え得る範囲の期間内に試験の目的を満たすための十分な被験者を登録する唯一の実用的な手段となることがある。このような特徴を持つ多施設共同治験は、原則として、臨床開発のあらゆる段階で実施してよい。多施設共同治験は、施設当たりの被験者数が多い数カ所の施設において行う場合があり、まれな疾患の試験の場合は施設当たりの被験者数が少ない多数の施設において行うこともある。

多施設（かつ多治験責任医師）共同治験が計画される第二の理由は、得られた結果を一般化するためのより適切な根拠を与えるためであろう。第二の理由は、多施設共同治験がより広い患者集団から被験者を募集できる可能性があること、及び臨床の広い範囲の現場でこの医薬品が使用される可能性があることに基づいている。したがって、多施設共同治験は、将来使用される状況により近い実験状況を提供するものである。この場合、多数の治験責任医師が参加することは、医薬品の有益性に関して広範囲にわたる臨床的判断がなされる可能性をも生み出すことになる。一般化を目的とした多施設共同治験は、医薬品開発の後期の相での検証的試験となり、多数の治験責任医師と施設が参加することになる。一般化可能性（用語集参照）を更に高めるために、多施設共同治験が複数の異なる国にまたがって実施されることもあり得る。

多施設共同治験の結果の意味が十分に解釈され、外挿されるためには、治験実施計画書を実行する方法は明確で、すべての施設で同様のものであるべきである。更に、通常行われる必要な被験者数と検出力の計算は、施設が異なる場合でも比較する試験治療間の差の大きさは同じであるという仮定に依存している。このような背景を考慮して、共通の治験実施計画書を作成し、以下のように多施設共同治験を実施することが重要である。実施手順はできるかぎり徹底して標準化すべきである。評価基準及び評価体系のばらつきは、治験責任医師会議、試験前に行う関係者の訓練、試験実施中の慎重なモニタリングを通して小さくすることができる。適切な計画を立てるためには、一般に施設内で試験治療毎に被験者の分布が同じになるよう心掛けるべきであり、適切な運営管理により、この計画の目的を維持すべきである。後に施設間での試験治療効果の不均一性を考慮する必要性が判明した場合には、施設当たりの被験者数が過度に異なることがないようにしている試験及び極端に小規模な施設を含まない試験が有利である。それは、施設毎の重みを変えた場合でも、試験治療効果の重み付き推定値がそれほど異ならないからである。（この点は、すべての施設が小規模で、施設の特徴が解析には現れない多施設共同治験には当てはまらない。）これらの予防策を採用しないことは、結果の均一性が疑わしいことと併せると、深刻な場合には承認に関わる治験依頼者の主張に対して説得力のある根拠を示すものとは見なせない程度まで多施設共同治験の価値を

減じるおそれがある。

最も単純な状況の多施設共同試験では、個々の試験責任医師が一つの病院で募集された被験者に対し責任をもつため、「施設」は試験責任医師又は病院に対して一つに特定される。しかし、多くの場合、状況はもっと複雑である。恐らく一人の試験責任医師が数カ所の病院で被験者を募集するということもあり、一人の試験責任医師が、一つ又は複数の関連病院における自身の診察室で被験者を募集する臨床家（試験分担医師）のチームの代表であることもある。統計モデルにおける施設の定義に疑問の余地がある場合、試験実施計画書の統計の部（5.1 節参照）には、その多施設共同試験の枠組みにおける施設という用語の定義を明確にすべきである（例えば、試験責任医師毎なのか、場所なのか、又は地域なのか）。ほとんどの場合、施設は試験責任医師により定義することが十分可能で、ICH E6 はこれに関連した指針を示している。施設の定義が疑わしい場合には、主要変数の測定及び試験治療に影響を与える重要な要因が施設内で均一になるように施設を定義すべきである。解析の際に施設を併合するためのルールはすべて、可能な限り前もって試験実施計画書中にその正当性も含めて記述すべきである。しかしどのような場合でも、とるべき手段に関する決定は、常に試験治療について盲検下で、例えば盲検下レビューの際に行うべきである。

試験治療の効果の推定と検定に用いる統計モデルは試験実施計画書に記載すべきである。試験治療の主効果は、最初に施設と試験治療の交互作用を含まず施設間差を考慮に入れるモデルを用いて調べることができる。モデルに常に交互作用を含めると、試験治療の効果が施設間で均一な場合、主効果の検定の効率が低下する。試験治療効果の不均一性が真に存在する場合には、主効果の解釈には様々な議論がある。

例えば死亡を評価する大規模試験で施設当たりの被験者数が少ない試験にみられる例として、施設が臨床的に重要な影響を反映するとは考えにくいために施設が主要変数又は副次変数に影響を与えると考える理由はないとあって差し支えないような場合がある。別の試験では、施設当たりの被験者数が少ないために、統計モデルに施設の効果を含めることが実行不可能であることが、あらかじめ認識できる場合もある。それらの場合、モデルに施設の項を含めることは適切ではなく、施設で層別したランダム化を行うことも必ずしも必要ではない。

施設当たりの被験者数が不均一性を評価しうる規模の試験で、試験治療の肯定的な効果が判明した場合、結論の一般化可能性に影響する可能性があるため、通常は施設間における試験治療効果の不均一性を探索すべきである。著しい不均一性は、個々の施設の結果を図示すること又は試験治療と施設間の交互作用の有意性検定などの解析手法によることでも確認される場合がある。交互作用の統計的有意性検定を用いる場合、試験治療の主効果を検出することを目的に計画した試験では、一般に交互作用の検定の検出力は低いことを認識しておくことが重要である。

試験治療効果の不均一性がみられた場合、その解釈には注意すべきであり、試験の運営管理面又は被験者の特徴といったそれとは別の面から説明できるかどうかを、積極的に調べるべきである。通常はその説明によって、適切な追加解析と解釈が示唆される。説明ができない場合、例えば著しい量的交互作用（用語集参照）から試験治療効果の不均一性の存在が明らかとなることは、施設に異なる重みを与えて試験治療効果の推定値を複数求め、試験治療

効果の推定値の安定性を実証する必要があることを意味する。不均一性が著しい質的交互作用（用語集参照）により特徴付けられるものであれば、その理由を解明することは更に重要であり、説明ができない場合は、試験治療効果を確実に予測するために、追加の臨床試験を必要とするであろう。

これまで、多施設共同試験に関する議論は、固定効果モデルを用いることを前提としてきた。混合モデルも試験治療効果の不均一性を探索するために利用できる。混合モデルでは、施設及び試験治療と施設の交互作用を変量効果として扱っており、特に施設数が多い場合に用いることが適切である。

3.3 比較の型式

3.3.1 優越性を示すための試験

科学的には、有効性を立証するには、プラセボ対照試験でプラセボに優ることを示すこと、実対照薬に優ることを示すこと又は用量-反応関係を示すことが最も説得力がある。この型式の試験を「優越性」試験（用語集参照）と呼ぶこととする。本ガイドラインでは、特に断らない限り優越性試験を前提としている。

重篤な疾患に対して優越性試験により有効であることが示されている治療法が存在する場合、プラセボ対照試験は非倫理的と考えられることがある。その場合、実治療を対照として科学的に正しく用いることを考慮すべきである。プラセボ対照と実薬対照のどちらが適切であるかは、個々の試験ごとに判断すべきである。

3.3.2 同等性又は非劣性を示すための試験

優越性を示す目的以外にも、被験薬と標準治療とが比較される場合がある。この型式の試験は目的に応じて二つの主要なカテゴリに分けられる。一つは「同等性」試験（用語集参照）で、もう一つは「非劣性」試験（用語集参照）である。

生物学的同等性試験は前者のカテゴリに属している。また、例えば化合物が吸収されずそのために血中に現れない場合に、後発医薬品と先発医薬品との臨床的同等性を示すといった規制側の理由から、臨床的同等性試験が要求されることがある。

多くの実薬対照試験は、被験薬の有効性が実対照薬の有効性よりも劣らないことを示すために計画され、したがって後者のカテゴリに属している。実薬対照試験のもう一つの例は、被験薬の複数の用量と標準薬の推奨用量又は複数の用量が比較される試験である。被験薬の用量-反応関係を示すこと及び被験薬と実対照薬とを比較することを同時に行うことがこの試験計画の目的である。

実薬対照同等性試験又は非劣性試験には、プラセボを組み込んでもよく、そうすることで一つの試験で複数の目標を達成できる。例えば、プラセボに対する優越性の立証とその結果として試験計画の妥当性を確認できると同時に、実対照薬に対する有効性及び安全性がどの程度類似しているかについても評価できる。プラセボを含まない又は被験薬の複数用量を用いない実薬対照同等性試験（又は非劣性試験）には、よく知られた問題点がある。その問題点とは、（優越性試験とは対照的に）内部妥当性を示すいかなる指標も必然的に存在していな

いことであり、このため外部情報による妥当性の確認を必要とする。同等性試験（又は非劣性試験）は本質的に保守的でないため、試験の計画上又は実施上の多くの不備が、同等であると結論づける方向へ結果を偏らせる傾向がある。これらの理由から、このような試験ではその計画上の特徴に特に注意すべきであり、慎重に実施する必要がある。例えば、登録基準違反、服薬不遵守、試験治療の中止、追跡不能、欠測データ及び治験実施計画書からのその他の逸脱を最小限に抑えることは特に重要であり、またこれらが解析に与える影響も抑えることが重要である。

実対照薬は慎重に選択すべきである。適切な実対照薬の例としては、広く使用されている治療法で、十分に計画され記録されている一つ以上の優越性試験によって適切な適応に対する有効性が明確に立証され定量的に示されており、現在計画している実薬対照試験においても同様の有効性を示すことが十分に期待できるものがあげられる。このためには、新たに行う試験に関連した、医学又は統計学の進歩を考慮した上で、新たに行う治験計画上の重要な特徴（主要変数、実対照薬の用量、適格基準など）を、実対照薬が臨床的に適切な有効性を明確に示した過去の優越性試験と同じにすべきである。

同等性又は非劣性を証明するために計画された試験では治験実施計画書に同等性又は非劣性を示すために計画されたということを明確に述べるのが不可欠である。治験実施計画書には同等限界を明示しておくべきである。同等限界とは、臨床的に許容できると判断しうる最大の差であり、実対照薬の有効性を立証した優越性試験において観測された差よりも小さいものであるべきである。実薬対照同等性試験では、上側及び下側両方の同等限界が必要であり、実薬対照非劣性試験では下側同等限界のみが必要である。同等限界の大きさの選択には、十分な臨床的根拠を示すべきである。

統計解析は、通常信頼区間に基づいて行われる（5.5 節参照）。同等性試験では、両側信頼区間を用いるべきである。信頼区間全体が同等限界内に含まれる場合、同等であると推論する。両側信頼区間の使用は、試験治療の差は同等限界の外側にあるという（複合）帰無仮説に対し、試験治療の差は同等限界の内側にあるという（複合）対立仮説を検定する、二つの片側検定を同時に行う方法と実際上同じものである。二つの帰無仮説には重なりがないため、第一種の過誤は適切に制御される。非劣性試験では、片側信頼区間を用いるべきである。信頼区間を用いた方法は、（被験薬から対照を引いた）試験治療間の差は下側同等限界に等しいという帰無仮説に対して、試験治療間の差は下側同等限界よりも大きいという対立仮説を検定する片側仮説検定に対応する。第一種の過誤の大きさの選択は、片側検定又は両側検定のどちらを選択するかとは別に検討すべきである。被験者数の計算は、これらの方法に基づくべきである（3.5 節参照）。

被験薬と実対照薬に差がないという帰無仮説の検定結果が有意でないことから、同等性又は非劣性が示されたと結論することは不適切である。

解析対象集団の選択にも特別な問題が生じる。試験治療グループ又は対照治療グループにおいて、試験治療を中止した被験者又はそれらのグループから脱落した被験者は、効果が現れにくいことから、最大の解析対象集団（用語集参照）を用いた結果は同等性を示す方向に偏るおそれがある（5.2.3 節参照）。

3.3.3 用量-反応関係を示すための試験

被験薬がどのような用量-反応関係を示すかは、開発のすべての相から、様々な方法によって解答が得られる可能性がある問題である（ICH E4 参照）。用量-反応試験は多くの目的に役立つであろう。中でも次に示すものは特に重要である。有効性の確認、用量-反応曲線の形状と位置の研究、適切な開始用量の推定、個人毎の用量の調整に最適な戦略の同定、それ以上臨床上の利益を見込むことができない最大用量の決定。プラセボ（ゼロ用量）を含めることが適切な場合にはプラセボを含め、多くの用量について集められたデータを用いて、これらの目的に対応する必要がある。そのためには、用量-反応関係の推定に信頼区間の構成及びグラフ表示を用いた手法を適用することが、統計的検定を使用することと同程度に重要である。仮説検定を用いる場合は、用量の順序関係又は用量-反応曲線の形状に関する個々の問題（例えば単調性）に対応した方法を用いる必要がある。予定している統計的な手続きに関する内容の詳細は、治験実施計画書に述べるべきである。

3.4 逐次群計画

逐次群(群逐次)計画は、中間解析（4.5 節及び用語集参照）を実施するために用いられる。中間解析を可能にする計画がいくつかある中で、逐次群計画が受け入れ可能な唯一の型式というわけではないが最もよく適用されている。なぜならば、被験者の結果を試験期間中定期的にまとめて評価することは、個々の被験者の結果が利用可能になる都度評価するよりも実際のだからである。逐次群計画での統計手法は、試験治療の結果及び試験治療の割付に関する情報が利用可能となる（盲検解除、4.5 節参照）前に、完全に明記しておくべきである。独立データモニタリング委員会(効果安全性評価委員会)(用語集参照)は、逐次群計画から得られるデータの中間解析の実施又は検討のために利用される（4.6 節参照）。逐次群計画は、死亡又は重大な非致死性の評価項目を調べる大規模で長期にわたる試験で広く用いられ成功してきたが、その他の状況でも利用されることが増えてきている。特にすべての試験で安全性をモニターしなければならないことは共通の認識となっていることから、安全性の理由から早期中止を行うことも含めて正式な手続きの必要性を常に検討しておくべきである。

3.5 必要な被験者数

臨床試験の被験者数は、提示された問題に信頼のおける解答を与えられるよう常に十分多くすべきである。試験に必要な被験者数は、通常試験の主要な目的により決められる。被験者数がその他の理由から決定される場合には、その理由を明確にし正当化しておくべきである。例えば、安全性に関する問題若しくは要求に基づいた試験又は重要な副次目的に基づいて被験者数が決定される試験では、主要な有効性の問題に基づいて被験者数が決定される試験よりも多くの被験者数を必要とするであろう（例えば、ICH E1A 参照）。

適切な被験者数を決定するために用いられる通常の方法を利用するためには、以下の項目を定めておくことが必要である。それらは、主要変数、検定統計量、帰無仮説、選択された用量での対立（「作業」）仮説（その用量と選ばれた対象集団で検出すべき又は棄却すべき試験治療の差を考慮することも含めて）、誤って帰無仮説を棄却する確率（第一種の過誤）及び

誤って帰無仮説を棄却できない確率（第二種の過誤）であり、更に試験治療を中止した被験者及び治験実施計画書違反を取り扱う方法も定める必要がある。検出力の評価のために、イベント発生率が主要な関心事項となる場合には、試験に必要なイベント数から最終的な被験者数を外挿するための仮定も置くべきである。

被験者数を計算する方法は、計算に用いる見積値（分散、平均値、反応割合、イベント発生率、検出すべき差）とともに、治験実施計画書に定めておくべきである。また、これらの見積値の根拠も示すべきである。これらの仮定からの様々なずれに対して、必要な被験者数がどの程度変わり易いか調べることは重要であり、このためには実際に起こりうるずれの範囲に対応する被験者数の範囲を示すことで実施することが容易になるであろう。検証的試験では、通常これらの仮定は公表されたデータ又は先行する試験の結果に基づくべきである。検出すべき試験治療の差は、患者の治療管理を行う上で臨床的に意味をもつ最小限度の効果に関する判断又は新しい試験治療の予想される効果の方が大きい場合にはその効果に関する判断に基づいて決まるものであろう。慣例的に、第一種の過誤は5%以下に設定され、多重性を考慮するために必要な調整がなされる場合はそれに従って設定される。検証すべき仮説のもっともらしさ及び検定結果に望む影響力の強さにより、第一種の過誤の的確な選択に影響が及ぼされるであろう。第二種の過誤は、慣例として10%~20%に設定される。第二種の過誤を実施可能な範囲でできる限り小さくすることは、特に繰り返すことが困難又は不可能な試験の場合、治験依頼者の利益となる。慣例として用いている第一種の過誤の値及び第二種の過誤の値とは異なる値を用いることも許容される場合があり、むしろそれが好ましいこともあり得る。

被験者数の計算は、主要な解析で用いる解析対象集団に基づくべきである。解析対象集団が「最大の解析対象集団」である場合、効果の大きさに関する見積値は、治験実施計画書に適合した対象集団（用語集参照）の場合に比べて小さくする必要があろう。これは、試験治療を中止した被験者又は服薬遵守状況の悪い被験者を解析に含めることにより、試験治療の効果が薄められることを考慮するためである。このときばらつきに関する仮定も再検討する必要があろう。

同等性試験又は非劣性試験の被験者数（3.3.2節参照）は、通常試験治療の差の信頼区間を用いて、試験治療間の差が最大でも臨床的に許容できる範囲であることを示すという目的に基づいて計算すべきである。同等性試験での検出力が真の差をゼロとして設定されている場合、真の差がゼロでなければ、この検出力を達成するために必要な被験者数よりも少なく見積もられることになる。非劣性試験での検出力が差をゼロとして設定されている場合、被験薬の効果が実対照薬の効果よりも小さければ、この検出力を達成するための必要な被験者数よりも少なく見積もられることになる。「臨床的に許容できる」差は、その選択に当たり市販後使用される患者に対してどのような意味を持つかに関する正当な理由が必要であり、差が存在することを立証するために計画する優越性試験において参照した前述の「臨床的に適切な」差よりも小さくなるであろう。

逐次群試験での正確な被験者数は、選択した中止指針と真の試験治療の差に依存する上に、偶然の動きにも左右されるため、事前には固定できない。中止指針の設計には、試験を続け

た際の被験者数の分布を考慮すべきであり、通常これは期待被験者数及び最大被験者数により具体的に示される。

イベント発生率が予想よりも低い場合、又はばらつきが予想よりも大きい場合は、割付を明らかにすること又は試験治療間の比較を行うことなく被験者数を見直すことができる（4.4節参照）。

3.6 データの獲得と処理

治験責任医師から治験依頼者へのデータの収集と転送は、症例記録用紙、遠隔地モニタリングシステム、医療コンピューターシステム、電子的転送等の様々な媒体で行うことができる。どのようなデータ獲得の手段を用いても、収集する情報の様式及びその内容は治験実施計画書と完全に一致させるべきであり、臨床試験の実施前に確定しておくべきである。収集する情報の様式及びその内容は予定した解析の実施に必要なデータに合わせて考えるべきである。必要なデータには、治験実施計画書遵守状況の確認又は重要な治験実施計画書からの逸脱を明らかにするために必要な背景情報（服薬に対応した評価の時期等）が含まれる。「欠測値」は「ゼロ」又は「該当せず」と区別できるようにすべきである。

データベースの確定までのデータ獲得の手順は、GCPに従って実行すべきである（ICH E6、5節参照）。特に、質の高いデータベースの引き渡しを確かにし、予定した解析の履行を通じた試験目的の達成を確実にするためには、データの記録並びに誤り及び無記入の訂正のために、適切なタイミングで信頼できる処理を実施することが、必要である。

IV. 試験実施上で考慮すべきこと

4.1 治験モニタリングと中間解析

治験実施計画書に従って臨床試験が慎重に実施されているかどうかは、結果の信憑性に重要な影響を与える（ICH E6 参照）。慎重なモニタリングによって、実施上の問題の所在を早期に発見するとともに、問題の発生又は再発を最小限に抑えることが保証できる。

モニタリングには、製薬企業が依頼する検証的試験の性格を一般に左右するような二つの異なる型式が存在する。一方の型式は試験の質の監視と関係したものであり、もう一方の型式は試験治療の比較のために割付を明らかにすることを伴うものである（中間解析）。治験モニタリングにおける二つの型式はどちらも、異なるスタッフの責任を伴ううえ、異なる型式の試験データ及び情報へのアクセスを必要とすることから、このための異なる原則が、潜在的な統計的及び運営上の偏りの制御に適用される。

試験の質を監視するためには、治験モニタリングで、治験実施計画書が守られているか、集積されたデータが受け入れ可能か、予定している集積目標が達成されているか、計画時に用いた仮定は適切か、患者の試験への継続的参加に成功しているか、などをチェックする必要がある（4.2節から4.4節を参照）。この型式のモニタリングは、試験治療効果の比較に関する情報へのアクセスを必要としないだけでなく、割付を明らかにしたデータを必要とし

ないため、第一種の過誤への影響を与えるものではない。この目的での治験モニタリングは治験依頼者の責任であり（ICH E6 参照）、治験依頼者又は治験依頼者によって任命された独立したグループが行うことができる。この型式のモニタリングの期間は、通常試験実施施設が選択されたときに始まり、最後の被験者のデータが収集されクリーニングされたときに終了する。

治験モニタリングのもう一つの型式（中間解析）は、比較のため試験治療の結果の集積を必要とする。中間解析は、割付を明らかにして（キーコードの開示）試験治療グループにアクセスすること（実際の試験治療の割付、又は割付グループの同定）を必要とし、比較を行う試験治療グループ間の要約情報を必要とする。このため、ある種の偏りを防ぐ目的で、中間解析のための統計解析計画を治験実施計画書中（又は最初に解析を行う前に目的にあった改訂を行った場合、その改訂中）に含める必要がある。これに関しては 4.5 節と 4.6 節で議論する。

4.2 選択基準と除外基準の変更

選択基準及び除外基準は、被験者募集期間を通じて、治験実施計画書に明記されているとおり一定に保つべきである。ときには基準を変更することが適切な場合もある。例えば、長期にわたる試験において、その試験以外又は中間解析による医学知識の蓄積により、登録基準の変更が示唆される場合である。登録基準の違反が日常的に起こること又は募集率の低さが深刻であることが、登録基準の制限が強すぎたためであることをモニタリング担当者が発見することにより、登録基準の変更がなされる場合もある。登録基準の変更は割付を明らかにしない状態で行うべきであり、治験実施計画書の改訂に常に記述すべきである。治験実施計画書の改訂には、例えば、イベント発生率が異なることにより行われなければならない必要な被験者数の調整などの統計的変更の内容、又は修正された選択/除外基準に従った解析の層化など、予定した解析の修正を含めるべきである。

4.3 集積率

被験者の集積が長期にわたる試験では、集積率をモニターすべきである。もしそれが予定している水準を大きく下回る場合には、その理由を確認すべきであり、試験の検出力を保ち、選択的登録及びその他試験の質に関する別の側面についての懸念を和らげるための対応策をとるべきである。多施設共同治験では、個々の施設において、これらの配慮が適用される。

4.4 必要な被験者数の調整

長期にわたる試験では、通常、当初の計画で用いた被験者数の計算根拠となる仮定を確認するための機会があろう。この確認は、試験計画の詳細が予備的情報若しくは不確実な情報、又はその両方に基いている場合、特に重要であらう。盲検下のデータを用い中間での確認を行うことにより、それまでの試験全体での、反応の分散、イベント発生率又は生存状況が予期していた状況と異なることが明らかにされる場合がある。その場合、適切に修正した仮定に基づいて被験者数の再計算を行うこととなるが、その正当性を明らかにし、治験実施計

画書の改訂及び総括報告書に記録しなければならない。盲検性を維持するために行う手続きと共に、可能であれば、第一種の過誤と信頼区間の幅に対する被験者数の変更による影響を説明すべきである。被験者数の再見積もりが必要になる可能性がある場合には、そのことを可能な限り治験実施計画書に述べるべきである（3.5 節参照）。

4.5 中間解析と早期中止

中間解析とは、試験が正式に完了する前に行われる有効性又は安全性に関する試験治療群間の比較を意図したすべての解析を指す。中間解析の回数、方法及び結果が試験の解釈に影響するため、実施するすべての中間解析は前もって慎重に計画し、治験実施計画書に記述すべきである。特別な状況では、試験開始当初には予定していなかった中間解析が必要となる場合がある。中間解析が必要となる場合、割付が明らかにされ試験治療を比較するデータにアクセスする前に、治験実施計画書の改訂に中間解析について記述しておくべきである。試験を継続すべきか中止すべきかの決定を目的として中間解析を計画する場合、統計的モニタリング計画を指針とする逐次群計画を用いるのが通常である（3.4 節参照）。このような中間解析の目的は、研究中の試験治療の優越性が疑いなく立証された場合、適切な試験治療の差を示す見込みのないことが判明した場合又は許容できない有害作用が明らかになった場合に試験を早期に中止することにある。一般に、有効性モニタリングのための棄却限界値は、安全性モニタリングのための棄却限界値よりも、試験を早期に中止するための証拠をより多く必要とする（つまり、より保守的とする必要がある）。治験実施計画とモニタリングの目的により、複数の評価項目が用いられる場合、それによる多重性にも注意を払う必要がある。

治験実施計画書には中間解析のスケジュール又は、例えばアルファ消費関数を用いる柔軟な方法を予定している様な場合には、少なくとも中間解析の方針について述べるべきである。より詳細な内容については最初の中間解析時までには治験実施計画書の改訂に示してもよい。中止の指針及びそれらの特質を治験実施計画書又はその改訂に明確に述べるべきである。早期中止が中止の判断に用いた変数以外の重要な変数に及ぼす影響と、それらの変数の解析方法についても考慮すべきである。この内容は、独立データモニタリング委員会が存在する場合には、その委員会により記述されるか又は承認されるべきである（4.6 節参照）。予定した手順からの逸脱により常に試験結果の妥当性が損なわれる可能性がある。試験に変更を加える必要性が生じた場合、変更により必要となる統計手法の変更のすべてを、できるだけ早い機会に治験実施計画書の改訂に明記すべきである。特にそのような変更が原因となるおそれがあるすべての解析及び推測への影響を議論しておかなければならない。選択した中間解析の方法が、全体の第一種の過誤の確率を制御していることを保証すべきである。

中間解析では、割付を明らかにしたデータと結果が必要となりうるため、内容が全く漏れない手順により実施しなければならない。試験に対するスタッフの態度の変化及び募集される患者の特徴の変化が起こり、試験治療の比較に偏りをもたらす原因となりかねないため、試験の実施に関係しているすべてのスタッフが、中間解析の結果を知ることがないようにすべきである。この原則は、中間解析の実施に直接関係している者を除く、治験責任医師に関係するスタッフ全員及び治験依頼者に雇用されているスタッフにも適用されるといってよい。

治験責任医師には、試験の継続若しくは中止の決定、又は試験手順の変更の決定のみを知らせるべきである。

被験薬の有効性及び安全性を裏付けることを意図した臨床試験は、ほとんどの場合、予定した被験者数の集積が完全に完了するまで継続すべきである。試験は、倫理的な理由又は検出力が容認できない場合に限り、早期に中止すべきである。しかし、医薬品開発計画には、他の試験計画の立案など様々な理由から、比較のための試験治療データに治験依頼者がアクセスする必要があることが認識されている。また、集積していく試験治療効果の比較に関して継続的なモニタリングが倫理的な理由から必要となるような、生命を脅かす重篤な結果に関する研究又は死亡に関する研究があるが、そのような試験は全体のごく一部であることも認識されている。どちらの状況でも中間統計解析の計画は、生じるおそれのある潜在的な統計的及び運営上の偏りに対処するため、割付を明らかにして試験治療の比較データにアクセスする前に、治験実施計画書又はその改訂の適切な箇所に記載すべきである。

被験薬に関する臨床試験では多くの場合、特に公衆衛生上意義のある試験の場合は、有効性若しくは安全性の一方、又はその両方の比較についてのモニタリングに対する責任は、外部の独立したグループに委ねられるべきである。このグループは、独立データモニタリング委員会、データ及び安全性モニタリング委員会、又はデータモニタリング委員会と呼ばれることがあり、その責任は明確にしておく必要がある。

治験依頼者が有効性又は安全性を比較するためのモニタリングの役割を担い、割付を明らかにした情報へのアクセス権を持つ場合、試験の完全性を維持し、情報の共有を適切に管理し制限するために特別の注意が払われるべきである。治験依頼者は、内部モニタリング委員会が文書で書かれた標準業務手順書に従っていること及び意思決定を行った会議の議事録が中間解析の結果とともに保持されていることを保証し記録に残すべきである。

適切に計画されていない中間解析はすべて（試験の早期中止の結論によらず）、試験の結果を損なう恐れがあるとともに導いた結論の信憑性を低下させる可能性がある。したがって、計画されていない中間解析は行うべきではない。もし予定外の中間解析を実施するならば、その解析の必要性及びどの程度割付を明らかにしたかを総括報告書に説明すべきであり、生じるおそれのある偏りの大きさ及び結果の解釈への影響を評価すべきである。

4.6 独立データモニタリング委員会の役割

（ICH E6、1.25 節及び 5.52 節参照）

独立データモニタリング委員会は、臨床試験の進行状況、安全性データ及び重要な有効性変数を何回かにわたり評価するとともに治験依頼者に試験の継続、変更、又は中止を勧告するために治験依頼者が設立できる。独立データモニタリング委員会は、文書で書かれた業務手順書を持つべきであり、すべての会議の議事録と中間解析の結果を保持すべきである。また、これらは試験完了時には審査可能な状態にしておくべきである。

独立データモニタリング委員会の独立性は、比較を目的とした重要な情報の漏洩を管理すること及び臨床試験の情報にアクセスすることによる悪影響から試験の完全性を守ることを目的としたものである。独立データモニタリング委員会は治験審査委員会又は倫理委員会と

は別の組織であり、統計学を含む適切な学識を持った臨床試験の専門家から構成されるべきである。

独立データモニタリング委員会に治験依頼者を代表する者が参加する場合、（例えば、主要な問題の採決に参加できるかどうか等）その役割を委員会の業務手順書に明確に定めるべきである。委員会に参加した治験依頼者のスタッフは割付を明らかにした情報に対しアクセス権を持つと考えられることから、業務手順書には治験依頼者の組織に対し試験の中間結果の開示を制限することについても述べるべきである。

V. データ解析上で考慮すべきこと

5.1 解析の事前明記

臨床試験の計画立案の際、データの最終統計解析の主要な特徴は、治験実施計画書の統計の部に記述すべきである。統計の部には、主要変数について行うこととした検証的解析の主要な特徴のすべてと、予想される解析上の問題に対処する方法を含めるべきである。探索的試験の場合には、統計の部の記述をより一般的な原則と方向性にとどめることができる。

統計解析計画書（用語集参照）は治験実施計画書完成後に別の文書として作成することができる。統計解析計画書には、治験実施計画書に述べた解析の主要な特徴について、より技術的で詳細な記述を含めることができる（7.1 節参照）。統計解析計画書には、主要変数、副次変数及びその他のデータに関する統計解析を実行するための詳細な手順を記載してもよい。統計解析計画はデータの盲検下レビュー（7.1 節で定義する）の結果に基づいて再検討すべきであり、場合によっては更新し、割付を明らかにする前に完成させるべきである。割付を明らかにした日付だけでなく、統計解析計画書を完成した日付も公式な記録として保持すべきである。

盲検下レビューから、治験実施計画書に述べた解析の主要な特徴となる事項の変更を提案しようとする場合、変更の内容は治験実施計画書の改訂に記録すべきである。変更が主要事項でない場合は、盲検下レビューにより示唆された検討事項に基づいて統計解析計画書を更新すれば十分であろう。治験実施計画書（その改訂を含む）に予定された解析の結果のみが検証的であるとみなされる。

総括報告書の統計の部には、一連の臨床試験の過程において方法論に関する決定がいつなされたかも含めて、統計的方法論を明確に記述すべきである（ICH E3 参照）。

5.2 解析対象集団

主要な解析でデータが用いられる被験者の集団は、治験実施計画書の統計の部で定義すべきである。更に、試験の手続きが開始された（例えば、治験導入期の）すべての被験者の記録は有用といってよい。この被験者の記録の内容は、個々の試験の詳細に依存するが、少なくとも人口統計学的なデータ及び疾患の状態に関する基準となる時点のデータは、可能な限り収集すべきである。

ランダム化が行われて臨床試験に参加したすべての被験者が、すべての登録基準を満たし、追跡不能となることもなくすべての試験手順に従い、そしてデータの記録が完全であれば、解析に含める被験者の集団は自明であろう。試験を計画し、実施するに当たっては、この理想に可能な限り近づけることを目指すべきであるが、実際には、これまでにこの理想が完全に達成されたことがあるかどうかは疑わしい。したがって治験実施計画書の統計の部には、予想される問題について、それらが被験者及び解析されるデータにどのように影響を与えるかについて前もって述べておくべきである。更に治験実施計画書には、十分な解析を損なうと予想される研究実施中の変則的な事例のすべて(様々な種類の治験実施計画書違反、試験治療の中止、欠測値を含む)を最小にするための手続きも明記すべきである。治験実施計画書では、そのような問題の発生する頻度を少なくするための方法と、データ解析中に起こる問題へ対処する方法とを考慮しておくべきである。治験実施計画書違反に対処する解析の方法を修正する必要性があれば、盲検下レビューの際に確認しておくべきである。すべての重要な治験実施計画書違反は、違反が起きた日時、違反が起きた理由及び試験結果へ与える影響を明らかにすることが望ましい。治験実施計画書違反及び欠測値などの問題の発生頻度とその種類は総括報告書に記録すべきであり、それらが試験結果に対し、どのような影響を与える可能性があるかを記述すべきである (ICH E3 参照)。

解析対象集団の選択に関する判断は、次の二つの原則に従うべきである: 1) 偏りを最小にすること、及び 2) 第一種の過誤の増大を回避すること。

5.2.1 最大の解析対象集団

Intention-to-treat の原則 (用語集参照) は、ランダム化が行われた全被験者を主要な解析に含めるべきであると主張するものである。この原則を遵守するには、臨床結果を得るためにランダム化が行われた全被験者を完全に追跡することを必要とするであろう。しかし実際には、後に述べる理由からこの理想を達成することは難しいであろう。本ガイドラインでは「最大の解析対象集団」という用語を用いて、ランダム化が行われた全被験者を含める intention-to-treat という理想に可能な限り完全に近づけた解析対象集団を表すことにする。解析時にも最初のランダム化を維持することは、偏りを防ぎ、統計的検定の強固な基盤を与える点で重要である。多くの臨床試験において、最大の解析対象集団を用いることは保守的な戦略となる。また多くの状況で、最大の解析対象集団により得られる試験治療の効果の推定値は、後の日常診療での効果を反映する可能性がより高いとあってよい。

ランダム化が行われた被験者を最大の解析対象集団から除外することになる状況は限られている。それらには、主要な登録基準を満たしていない場合 (適格基準違反)、試験治療を一回も受けていない場合、ランダム化後のデータがない場合などがある。そのような除外については常に理由を示すべきである。登録基準を満たしていない被験者は、以下の条件下でのみ偏りを導入する可能性なく除外できるであろう。

- (i) 登録基準はランダム化以前に評価されている
- (ii) 除外の対象となる適格基準違反の発見は完全に客観的になされる

- (iii) すべての被験者が適格基準違反について同様の綿密さで調べられている（非盲検試験においてはこの保証は困難であり、二重盲検試験であっても割付を明らかにした後では難しい。このことは盲検下レビューの重要性を強調している。）
- (iv) 特定の登録基準違反が発見された場合、それに関するすべての違反が除外される

ランダム化が行われた全被験者から試験治療を一度も受けていない被験者を除くことが適切な場合もある。これらの患者を除外しても、例えば試験治療を開始するかどうかの判断が、割付けられた試験治療が何であるかに影響されない場合には、intention-to-treat の原則は保たれるであろう。ランダム化後のデータが全くない被験者をランダム化が行われた全対象集団から除外しなければならない場合もある。これらの個々の除外から生じる可能性のある偏り又はその他の偏りを明示しない限り、どのような解析も完全とはいえない。

最大の解析対象集団を用いる場合、ランダム化後に起こる治験実施計画書違反は、特にこれらの発生が試験治療の割付と関連しているときに、データ及び結論に影響するおそれがある。ほとんどの場合、ランダム化後に違反があった被験者のデータを解析に含めることが適切であり、intention-to-treat の原則とも一致する。試験治療を一度以上受けた後で試験治療を中止し、その後のデータがない被験者及び中止ではないが追跡不能となった被験者の扱いに関連して特別の問題が起きる。なぜなら、これらの被験者を最大の解析対象集団に含めないことにより、この方法が大きく損なわれるおそれがあるからである。どのような理由にせよ被験者が追跡不能となった時点で測定された主要変数の測定値、又は追跡不能となった後に治験実施計画書に従って集められた主要変数の測定値は、この観点から重要である。主要変数を追跡不能となった後に収集することは、死亡又は重大な疾患の発生を主要変数とする研究では特に重要である。このようにしてデータを収集するということは、治験実施計画書に記述すべきである。最終観察値をそれ以降の値に外挿する方法から複雑な数理モデルの使用まで、欠測値を埋め合わせる試みとして様々な技法を用いることができる。最大の解析対象集団の被験者全てについて、主要変数の測定値が利用できることを保証するために用いられる別の方法では、被験者の臨床結果又はより単純化した臨床結果（例えば、成功か失敗か）について何らかの仮定が必要であろう。これらのうちどの戦略を用いる場合でも、治験実施計画書の統計の部にその理由とともに記述し、数理モデルで用いる前提は明確に説明すべきである。対応する解析結果の安定性を示すことも重要であり、用いる戦略自体が試験治療の効果の偏った推定値を与える可能性がある場合には特に重要である。

前もって予見できない問題もあるため、それらの変則的な事例を取り扱う方法に関する詳細な検討は、時期を遅らせて研究終了前に行うデータの盲検下レビュー時に行った方がよい場合もあろう。そのような場合は、治験実施計画書に述べるべきである。

5.2.2 治験実施計画書に適合した対象集団

ときには「valid case(妥当例)」、「the efficacy sample(有効性サンプル)」、又は「evaluable subjects sample(評価可能被験者サンプル)」と表される「治験実施計画書に適合した」対象集団は、最大の解析対象集団の被験者のうち治験実施計画書をより遵守している一部であり、

以下のような基準から特徴づけられる。

- (i) 事前に定められた最低限の試験治療規定を完了していること
- (ii) 主要変数の測定値が利用可能であること
- (iii) 登録基準違反などの重大な治験実施計画書違反がないこと

治験実施計画書に適合した対象集団から被験者を除外する理由の詳細は、個々の試験の状況に合わせた適切な方法により、割付を明らかにする前にすべて明確にし、文書として記録すべきである。

治験実施計画書に適合した対象集団を用いることは、解析において新しい試験治療が有効性を示す可能性を最も大きくするといってもよく、治験実施計画書の基礎となっている科学的なモデルを最もよく反映することになる。しかし、対応する仮説検定と試験治療の効果の推定値は試験により保守的となる場合もならない場合もある。治験実施計画書の遵守状況が試験治療及び臨床結果と関連している場合には、生じる偏りは重大なものとなるおそれがある。

治験実施計画書に適合した対象集団を作り出すために被験者を除外しなければならなくなるような問題及びその他の治験実施計画書違反は、十分に把握し要約すべきである。ここで言う治験実施計画書違反には、試験治療の割付間違い、禁止薬剤の使用、低い服薬遵守状況、追跡不能及び欠測値などがある。試験治療グループ間で、これらの問題の発生頻度及び発生時間のパターンを評価することはよい対処法である。

5.2.3 二つの異なる解析対象集団の役割

一般に、解析に用いる被験者集団の選択の変更を行っても、主要な試験結果が変わらないことを示すことは有益である。検証的試験では、最大の解析対象集団の解析と治験実施計画書に適合した対象集団の解析との相違を明示的な議論と解釈の対象にできるよう、通常両方の解析を計画することが適切である。解析対象集団の変更により結論がどの程度変わり易いかを、更に探索する計画を立てた方が望ましい場合もあろう。最大の解析対象集団の解析と治験実施計画書に適合した対象集団の解析が本質的に同じ結論に達する場合、試験結果の信用度は高くなる。しかしその場合でも、最大の解析対象集団の相当の割合を治験実施計画書に適合した解析で除かなければならない場合には、試験全体の妥当性が疑われることに注意する必要がある。

最大の解析対象集団と治験実施計画書に適合した対象集団は、(被験薬が優っていることを示そうとする) 優越性試験と(被験薬が匹敵しうることを示そうとする、3.3.2 節参照) 同等性試験又は非劣性試験とで異なる役割を果たす。優越性試験では、最大の解析対象集団から得られる有効性の推定値は、治験実施計画書に適合した解析ほど過度に楽観的ではないため、最大の解析対象集団が(例外的な状況を除いて) 主要な解析に用いられる。なぜならば、最大の解析対象集団に含まれる遵守状況の悪い被験者は、推定される試験治療の効果を一般に小さくするからである。しかし、同等性試験又は非劣性試験では、最大の解析対象集団を

使用することは一般に保守的ではないため、その役割は十分慎重に考慮すべきである。

5.3 欠測値と外れ値

欠測値は、臨床試験において偏りを起こし得る代表的な原因である。したがって、データ収集及びデータマネジメントに関しては、治験実施計画書が要求する事項について、すべてを満たすようあらゆる努力をすべきである。しかし、実際には、ほとんど常に欠測値がいくつか存在するであろう。そうであったとしても、欠測値を扱う方法が適切で、特にそれらの方法が治験実施計画書の解析計画中に事前に定められている場合には、試験は妥当であるとみなすことができる。この観点から盲検下レビューの間に統計解析計画書を見直すことにより、欠測値を扱う方法が洗練されるであろう。残念ながら、欠測値に対処する方法で、普遍的に適用可能と薦められる方法はない。欠測値に対処する方法により解析結果がどの程度変わり易いかを、欠測の数が多い場合には特に、検討すべきである。

同様の手法は、外れ値(その統計的定義はある程度恣意的だが)の影響を探索するためにも用いるべきである。特定の値が外れ値であると明確に判断するのに最も説得力があるのは、統計的に正当であるだけでなく医学的にも正当な場合であり、医学的な背景によりしばしば適切な対応が決定される例がみられる。治験実施計画書又は統計解析計画書に記載する外れ値対策は、どのような場合でも先験的にどの試験治療グループの利益にもならないようにすべきである。この観点から、盲検下レビュー中に再度解析を見直すことが有益である。治験実施計画書中に外れ値に対処する方法が記載されていない場合、実際の値を用いた解析のほか、外れ値の影響を除くか小さくする別の解析を少なくとも一つ行うべきであり、それらの結果の間の差異を議論すべきである。

5.4 データ変換

重要な変数を変換するために必要な判断は解析の前に行い、先行する臨床試験での類似データに基づいて治験実施計画立案時に行うのが最善である。変換(例えば、平方根、対数)を行うことは、主要変数については特に治験実施計画書に明記すべきであり、その理論的根拠を述べるべきである。統計手法の前提を満たすことを保証するための変換の一般的な原則は、標準的な教科書に書かれている。また、特定の変数についての変換の慣例的方法は、多くの臨床領域別に開発されてきている。変数を変換するかどうか、変換するのであればどのように変換するかという判断は、臨床的な解釈を容易にする尺度を選択するという観点も含めて行われるべきである。

同様な配慮は、基準となる時点での値からの変化、基準となる時点での値からの変化割合、繰り返し測定での「曲線下面積」、又は二つの異なる変数の比、といった新たな変数の導出の際にも行うべきである。新たな変数の臨床的解釈は注意深く検討されるべきであり、その正当性も治験実施計画書に述べるべきである。密接に関連した話題が2.2.2節に述べられている。

5.5 推定、信頼区間及び仮説検定

治験実施計画書の統計の部には、試験の主要な目的に対応した検定すべき仮説及び推定す

べき試験治療の効果のどちらか又は両方を明記すべきである。主要変数については（望むべくは副次変数についても）これらの目的を果たすための作業に用いる統計手法を記述すべきであり、基礎となる統計モデルを明確にすべきである。試験治療の効果の推定値は可能な限り信頼区間とともに提示すべきものであることから、治験実施計画書の統計の部にはこれらを求める方法を示すべきである。例えば共分散分析を用いて、精度の向上のため又は存在する可能性のある基準となる時点での差について推定値を調整するために、基準となる時点での値を使用するいかなる目的に関しても説明を加えるべきである。

片側検定を用いるか両側検定を用いるかを明確にすることは重要であり、特に片側検定の使用については前もって理由づけることが重要である。仮説検定が適切ではないと考えられる場合には、統計的結論を導くための別な手続きを提示すべきである。推測を片側と考えるか両側と考えるかには議論があり、統計学の文献にも様々な見解がみられる。承認申請のための試験では、片側検定の第一種の過誤を両側検定で慣例的に用いている値の半分に設定する方法が好ましい。このように設定することにより、試験治療間の差の大きさを推定するために通常用いられる両側信頼区間との整合性を図ることができる。

選択する個別の統計モデルには、試験の計画段階での統計的な配慮を反映させると同時に、解析する変数に関する現在の医学的及び統計的知識を反映させるべきである。（例えば、分散分析モデルで）解析に含める効果のすべてを十分に明記すべきであり、予備的な結果からこの効果の組を変更する可能性があるのであれば、そのやり方を説明すべきである。共分散分析に用いる共変量の組に関しても同様の考慮が当てはまる（5.7 節も参照のこと）。統計的方法を選択する際には、主要変数及び副次変数両方の統計的分布に対して十分な注意を払うべきである。（例えばパラメトリック手法を用いるかノンパラメトリック手法を用いるかの）選択の際には、試験治療効果の大きさに関する統計的推定値を、（有意性検定に加えて）信頼区間とともに示すことが必要だと心得ておくことが重要である。

主要変数の主要な解析は、その裏付けとして行う主要変数又は副次変数の解析とは明確に区別すべきである。治験実施計画書の統計の部又は統計解析計画書には、主要変数及び副次変数以外のデータをどのように要約し報告するかについての概要も記述すべきである。その際、一連の試験にまたがる解析、例えば安全性データの解析を一貫させるためにとったすべての手段についても言及すべきである。

既知の薬理パラメータ、個々の被験者の治験実施計画書遵守の程度又はそのほかの生物学的な根拠に基づくデータをモデル化する方法により、真の有効性又は潜在的な有効性について、とりわけ試験治療の効果の推定の点から、有益な理解が得られるであろう。そのようなモデルの前提条件は常に明確にしておくべきであり、モデルから得られる結論の限界についても慎重に記述すべきである。

5.6 有意水準と信頼水準の調整

多重性が存在する場合、臨床試験データの解析に対する通常の頻度論的立場からは、第一種の過誤の調整を必要とするであろう。多重性は、例えば主要変数が複数ある場合（2.2.2 節参照）、試験治療間の多重比較、時間に伴う繰り返し評価、中間解析（4.5 節参照）から生じ

るであろう。多重性を回避する又は減じる方法は、それが利用できる場合には好ましいこともある。例えば、変数が複数ある場合に主要な変数の中でも重要な変数を指定すること、多群比較の場合に試験治療間の重要な対比を選択すること、繰り返し測定の場合に「曲線下面積」といった要約指標を使用すること、などである。検証的解析では、このようにして多重性を減じた後の段階でまだ残っている多重性のすべての側面について試験実施計画書において明らかにすべきである。調整は常に考慮すべきであり、調整方法の詳細、又はなぜ調整は必要ないと考えるのかという説明は、統計解析計画書に述べるべきである。

5.7 部分集団、交互作用及び共変量

主要変数が試験治療によるものとは別の作用と、系統的に関連している例がよくみられる。例えば、年齢や性といった共変量と関連がある場合、又は多施設共同試験では異なる施設で試験治療を受けた被験者という部分集団間に差がみられる場合がある。共変量の影響又は部分集団の効果を調整することは予定した解析の重要部分となる場合があり、したがって試験実施計画書に記述すべきである。主要変数に重要な影響を及ぼすと予想される共変量と要因は、試験開始前に議論して確認しておくべきであり、精度を向上させ、試験治療グループ間のバランスの欠如を埋め合わせるため、それらを解析でどう取り扱うかを考慮すべきである。計画時に一つ以上の因子を層別因子として用いたならば、それらの因子を解析時に考慮することが適切である。調整することの潜在的な有益さが疑わしい場合にはしばしば、調整しない解析に主要な関心を払うと宣言し、調整した解析はそれを補うものとするのが薦められる。施設の効果及び基準となる時点での主要変数の測定値の役割には特別な注意を払うべきである。しかし、ランダム化後に測定された共変量を主要な解析で調整することは薦められない。なぜならばそのような共変量は試験治療の影響を受けている可能性があるからである。

試験治療の効果自身もまた部分集団や共変量により異なる可能性がある。例えば、効果は年齢とともに減少する場合があり、被験者の特別な診断分類では、より大きな効果があることもある。そのような交互作用は予想されたり、交互作用自体に重要な関心がある場合（例えば高齢者医療など）があり、したがって部分集団別解析又は交互作用を含んだ統計モデルは予定した検証的解析に含まれる場合がある。しかし、多くの場合、部分集団別解析又は交互作用解析は探索的であるため、探索的であることを明確に確認しておくべきである。それらの解析では、全体でみられた試験治療の効果がすべて一様であるかどうかを探索すべきである。一般に、そのような解析は、まず問題となっている統計モデルに交互作用項を加えることから始めるべきであり、適切な被験者の部分集団内、又は共変量によって定められる層内を更に探索的に解析することによって補われる。探索的解析である場合、これらの解析結果は慎重に解釈すべきである。試験治療の有効性（若しくは有効性がないこと）又は安全性に関する結論は、どのようなものであっても、探索的な部分集団別解析のみに基づいては受け入れ難い。

5.8 データの完全性の維持とコンピュータソフトウェアの妥当性

数値で表された解析結果の信憑性は、データマネジメント（データ入力、保存、確認、訂

正及び復元)及びデータの統計処理の両方に用いられる方法とソフトウェア(自作、外注、市販)の質及び妥当性に依存するものである。したがって、データマネジメントは綿密で効果的な標準業務手順書に基づいて行うべきである。データマネジメント及び統計解析に用いるコンピュータソフトウェアは信頼できるものを使用すべきであり、ソフトウェアの適切な検証手順を資料として用意すべきである。

VI. 安全性及び忍容性評価

6.1 評価の範囲

すべての臨床試験において、安全性及び忍容性(用語集参照)の評価は重要な要素である。初期の相では、この評価の大部分は探索的な性質のものであり、敏感にとらえられるのは明らかな毒性の出現のみである。しかし、後期の相では、被験薬の安全性及び忍容性のプロファイルを、より多くの被験者により十分に特徴づけて確立することができる。後期の比較試験は、一般にこの点での検出力を欠いているとしても、新たな潜在的有害作用のすべてを偏りなく探索するための重要な手段を提供するものである。

ある種の試験は、他の医薬品又は被験薬の別な用量と比較して、安全性及び忍容性に関する優越性又は同等性についての具体的な主張のために計画される場合がある。このような承認に関わる具体的な主張は、対応する有効性の主張に対し要求されるのと同様に、検証的試験による適切な証拠によって確認されるべきである。

6.2 変数の選択とデータ収集

どのような臨床試験でも、医薬品の安全性及び忍容性を評価するために選ばれる方法と測定値は、多くの要因に依存する。その要因には、関連医薬品の有害作用についての知識、非臨床試験及び初期の臨床試験からの情報、個々の医薬品の薬力学的/薬物動態的特質から起こると考えられる結果、使用方法、研究対象となる被験者の特徴並びに試験の期間といったものがある。臨床化学と血液学に関する臨床検査値、バイタルサイン及び臨床的有害事象(疾患、徴候及び症状)は、通常、安全性及び忍容性データの主要部を形成する。重篤な有害事象の発生及び有害事象による試験治療の中断については、登録することが特に重要である(ICH E2A と E3 参照)。

更に、異なる臨床試験からのデータを結びつけることを容易にするために、試験プログラム全体を通して一貫したデータ収集及び評価の方法論を用いることが薦められる。共通の有害事象の辞書の使用は特に重要である。有害事象の辞書は、器官分類、基本語又は慣用語(用語集参照)という、三つの異なる水準で有害事象データを要約できるように構成されている。有害事象を要約する通常の水準は基本語であり、同一の器官分類に属している基本語は、データの記述的提示の際にまとめることができる(ICH M1 参照)。

6.3 評価される被験者集団とデータの提示

全体的な安全性及び忍容性を評価するのに用いられる被験者集団は、通常被験薬を少なくとも一回服用した被験者の集団である。安全性及び忍容性の変数は、これらの被験者から可能な限り包括的に有害事象の種類、重症度及び発現時と持続期間を含めて収集されるべきである（ICH E2B 参照）。女性、高齢者（ICH E7 参照）、重症者、又は共通の併用治療を受けた被験者といった特定の属性別集団については、恐らく更なる安全性及び忍容性評価が必要となるであろう。これらの評価では、より個別の問題に答えることが必要であろう（ICH E3 参照）。

評価の際には、すべての安全性及び忍容性変数に注意を払う必要があるため、広範な方法を治験実施計画書に示すべきである。試験治療と関係していると考えられるか否かにかかわらず、すべての有害事象を報告すべきである。評価の際には、研究対象集団の利用できるデータのすべてを用いるべきである。測定単位と臨床検査変数の参照範囲は注意深く定義すべきである。もし異なる単位又は異なる参照範囲を同一の試験で用いるのであれば（例えば、二つ以上の検査機関が入っている場合）、統一的な評価を可能にするために測定値を適切に標準化すべきである。毒性評価尺度の使用については、事前に定め、正当化しておくべきである。

ある有害事象の発現は、通常有害事象を経験した被験者数とその有害事象を発現する可能性のある被験者数との関係を示す割合の形で表現される。しかし、発現の評価の仕方はいつも自明というわけではない。例えば状況に応じて、試験治療が使用された被験者数、又は使用の程度（人年）を分母とすることが考えられる。計算の目的がリスクの推定であるか、試験治療グループ間での比較であるかにかかわらず、その定義を治験実施計画書に示すことは重要である。この定義は、試験治療が長期にわたることが予定され、かなりの割合で試験治療の中止又は死亡が起こると予想される場合、特に重要である。そのような状況では、生存解析の方法を考慮すべきであり、過小評価を避けるために累積有害事象発現率を計算すべきである。

徴候や症状に相当の背景ノイズが存在する状況では（例えば、精神科での試験）、異なる有害事象に対するリスクの推定に背景ノイズを考慮する方法を考えるべきである。そのような方法の一つは、「試験治療下での発現」（用語集参照）という概念を用いることである。「試験治療下での発現」では試験治療前の基準となる発現状況と比べて、新たに発現又は悪化した有害事象のみを記録する。

軽度の有害事象は無視する、又は分子に加えるための基準として、繰り返しの来院で事象が観察し続けられることを要求するような背景ノイズの効果を減らすための別の方法もまた適切な場合がある。そのような方法は治験実施計画書に正当性を説明しておくべきである。

6.4 統計的評価

安全性及び忍容性の研究は多次元的な問題である。どのような被験薬についても、何らかの特定の有害作用は通常予測でき特定してモニターできるが、起こりうる有害作用の幅はたいへん広く、新しく、予想もされない作用が常に生じうる。更に、禁止薬の使用のような治

験実施計画書違反の後で発生した有害事象は恐らく偏りの原因となるであろう。このような背景があることが、被験薬の安全性及び忍容性の解析的評価が統計的に困難となる原因となり、検証的試験から結論を確定するような情報を得ることをむしろ例外としている。

ほとんどの試験で、安全性及び忍容性関連事項を扱うには、記述統計の手法でデータを整理し、信頼区間が解釈の助けとなる場合にはその計算を加えることが最善である。試験治療グループ内と被験者個人内両方で有害事象のパターンが示されるようなグラフ表示を利用することもまた有益である。

p 値の計算は、関心のある特定の差を評価する補助として、又は多数の安全性及び忍容性変数に対して注目するだけの価値のある差を際立たせるための目印として、有用な場合がある。これは検査データに特に有用であり、この方法以外で検査データを適切に要約することは難しい。検査データには、例えば試験治療ごとの平均の評価のような定量的な解析と、ある閾値を超える又は下回る数を数える定性的な解析の両方を行うことが薦められる。

仮説検定を用いる場合、第一種の過誤を勘案して多重性を統計的に調整することは適切ではあるが、通常は第二種の過誤により注意を払うべきである。多重性の調整を行っていない場合、統計的に有意となった結果の解釈には注意すべきである。

大多数の試験で、治験責任医師たちは、実対照薬又はプラセボに比べて安全性及び忍容性に関して臨床的に許容できない差はないことを立証しようとしている。有効性に関する非劣性又は同等性評価の場合と同様に、この状況では仮説検定よりも信頼区間を使用することが望ましい。信頼区間を用いると、生起数が少ないことが原因となってみられることの多い、はなはだしい精度の低さを明確に示すことができる。

6.5 統合した要約

被験薬の安全性及び忍容性に関する特質は、一般に被験薬を開発する過程で逐次的に、複数の試験を通して要約され、特に承認申請時には必ず要約されるものである。しかし、この要約の有用性は高い質のデータを伴い適切に計画・実施された個々の比較試験に依存する。

被験薬の全体的な有用性は、常にリスクと利益のバランスの問題であり、リスクと利益の評価は通常全臨床試験プログラムを要約して行われるものであるが、単一の試験でも、有用性が見込まれるかについて検討することは可能である（7.2.2 節参照）。

安全性及び忍容性に関連する報告の要求事項についての詳細は、ICH E3 12 章を参照すること。

VII. 報告

7.1 評価と報告

「I. はじめに」で述べたように、総括報告書の構成と内容は、ICH E3 での主題である。ICH ガイドライン E3 は、臨床とその他の資料を適切に統合する統計作業の報告について十分に網羅している。したがって、この節は比較的簡潔にとどめる。

試験の計画段階では、解析の主要な特徴は 5 節に述べたように治験実施計画書に明記すべきである。試験の実施が終了し、データが集積されて予備的な点検ができるようになると、やはり 5 節で述べたように、予定した解析の盲検下レビューを実施することは有益である。この解析前に行う検討では、試験治療を盲検化した状態で、例えば被験者又はデータを解析対象集団から除外することに関する判断を行うべきである。また、変数変換の可能性の検討と外れ値の定義、最近の研究で明らかになった重要な共変量をモデルに加えること、パラメトリック手法を用いるかノンパラメトリック手法を用いるか等について再検討して差し支えない。この時点で下された判断は、報告書に記述されるべきである。一般に盲検下での判断は偏りをもたらす可能性が小さいので、統計家が試験治療のコードを知った後での判断と区別しておくべきである。割付を明らかにして行った中間解析に従事した統計家及びその他のスタッフは、盲検下レビュー又は統計解析計画の変更に参加すべきではない。また試験治療に由来する効果がデータ上明らかなことによって盲検が破れる可能性がある場合、盲検下レビューには特別の注意を必要とするであろう。

提示と作表のより詳細な内容の多くは、盲検下レビュー時、又はその前後までに固定すべきである。その結果、実際の解析時には、被験者の選択、データ選択と変換、データの要約と作表、推定と仮説検定を含むすべての解析内容についての完全な解析計画が存在することになる。データの妥当性の立証が完了したら、解析は事前に定められた計画に従って進めるべきである。事前の計画が守られればそれだけ結果の信憑性は増すことになる。治験実施計画書、治験実施計画書の改訂、又はデータの盲検下レビューに基づいて更新された統計解析計画に記述されている、予定した解析と実際の解析の間のどんな差にも特別な注意を払うべきである。予定した解析からの逸脱に対しては、慎重な説明を行うべきである。

試験に登録されたすべての被験者は、解析に含まれているかどうかにかかわらず、報告書で明らかにすべきである。解析から除外した理由はすべて記録すべきである。最大の解析対象集団には含まれるが治験実施計画書に適合した対象集団には含まれない被験者については、治験実施計画書に適合した対象集団から除外された理由も記録すべきである。同様に、ある解析対象集団に含まれる被験者すべてについて、すべての重要な変数のすべての適切な時点での測定値も明らかにしておくべきである。

被験者又はデータの減失、試験治療の中止及び重大な治験実施計画書違反が主要変数の主な解析に及ぼす影響について、慎重に考慮すべきである。追跡不能、試験治療の中止、又は重大な治験実施計画書違反があった被験者は明らかにすべきであり、減失の理由、減失と試験治療及び結果との関係を含めた、記述的解析を行うべきである。

記述統計は報告書に欠くことのできない部分である。適切な表若しくはグラフ表示、又はその両方により、主要変数及び副次変数並びに主な予後変数及び人口統計学的変数の重要な特徴を明確に説明すべきである。試験の目的に関連する主な解析結果には、特別に慎重な記述的報告を行うべきである。有意性検定の結果を報告する際には、限界値を越えたかどうかではなく、正確な p 値（例えば「 $p=0.034$ 」）を報告すべきである。

臨床試験の解析の主たる目標は、その主目的から生じた問題に答えることであるべきだが、割付を明らかにした後の解析で、観察されたデータに基づいた新たな問題が生じるおそれが

ある。追加解析、そして恐らく複雑な統計解析がその結果として必要になるであろう。この追加解析は、治験実施計画書に予定していた解析の報告とは厳密に区別すべきである。

偶然により、多少とも予後に重要な意味を持つが、共変量として事前に定めていなかった基準となる時点の測定値に関して、試験治療グループ間の予期しないバランスのくずれが起こる可能性がある。このバランスのくずれに対処するには、それを考慮する解析を追加し、予定した解析と本質的に同じ結論に達することを示すことが、最善である。しかし両者が同じ結論に達しない場合には、バランスのくずれが結論に与える影響を議論すべきである。

一般に、予定していない解析は最小限にとどめるべきである。予定外の解析は、試験治療の効果が何か別の要因に応じて変化する可能性があると考えられる場合に実施される例がよくみられる。その場合、被験者集団の中で試験治療効果が特に有益な部分集団を明らかにする試みがなされるであろう。よく知られているように、予定していない部分集団別解析を拡大解釈することは潜在的に危険なことであり(5.7節を参照) 慎重に避けるべきである。試験治療が被験者のある部分集団に何の利益もないと思われる場合、又は有害作用があるように思われる場合にも同様の問題が生じるが、それらの可能性について正しい評価を行うべきであり、したがって常に報告すべきである。

最後に、臨床試験の結果の解析、解釈及び提示には統計的判断が下されるべきである。このためには、試験統計家は総括報告書に責任を持つチームの一員であるべきであり、総括報告書を承認する存在であるべきである。

7.2 臨床データベースの要約

報告されているすべての臨床試験での安全性及び有効性の証拠を、全体的に要約して総合することは、承認申請の要求事項である(EUでの「専門家報告書(Expert Report)」、米国での「総合要約報告書(Integrated Summary Reports)」、日本での「資料概要」)。これは、適切であれば、結果の統計的結合を伴ってもよい。

要約の中には、以下のような多くの領域において特定の統計的興味が発生する。一連の臨床試験プログラムにおいて試験治療を受けた集団の人口統計学的及び臨床的特徴を記述すること。適切な(通常、比較を伴う)試験の結果を考慮にいれて有効性に関する主要な問題に答えること及び治験が相互に補強しあう、又は矛盾しあう程度を際立たせること。承認申請の根拠となるすべての治験を結合したデータベースから利用できる安全性情報をまとめること及び安全性に関する潜在的な問題を確認すること。臨床プログラムの設計段階では、特に試験を通じてよく結合される測定値に対して、後になって一連の試験の解釈が容易になるように測定値を統一して定義し収集するよう、慎重な注意を払うべきである。薬物治療、医療歴及び有害事象の詳細を記録するために、共通の辞書を選んで使用すべきである。主要変数と副次変数を共通して定義することはほとんど常に有益であり、メタアナリシスのためには必須である。主要な有効性変数の測定方法、ランダム化時/登録時から評価を行うまでの期間、治験実施計画書違反例と逸脱例の取り扱い及び恐らく予後因子の定義についても、そのようにしない妥当な理由がない限り、矛盾なく保つべきである。

いくつかの試験を通してデータを結合するために用いた統計手法はすべて、詳細に記述す

べきである。結合の際には、試験を選択することに伴う偏りの可能性、結果の一樣性及びばらつきの様々な原因を適切にモデル化することに注意を払うべきである。また、用いた仮定及び試験の選択に対して結論がどの程度変わり易いかを探索すべきである。

7.2.1 有効性データ

一つ一つの臨床試験は、常にその目的を果たせるだけの十分な規模で行うべきである。本質的に同一であるような主要な有効性の問題を扱っている一連の臨床試験を要約することで、更なる有益な情報が得られるであろう。そのような一連の試験の主たる結果は、通常は推定値と信頼限界を中心とする表又は図として、比較可能な同一形式で提示すべきである。これらの推定値を結合するためのメタアナリシス技法の使用が有用な補足となる例がよくみられる。なぜならば、メタアナリシス技法は試験治療効果の大きさに関するより精度の高い包括的な推定値を与え、試験の結果の完備した簡潔な要約を与えるからである。例外的な状況下ではあるが、全体的な仮説検定を行うメタアナリシス手法が、有効性の十分な全体的証拠を与える最も適切な方法、又は唯一の方法となる場合もある。このような目的でメタアナリシス技法を用いる場合には、メタアナリシスを実施するための研究計画を前もって準備すべきである。

7.2.2 安全性データ

安全性データの要約では、潜在的な毒性を示すいかなる徴候に対しても徹底的に安全性データベースを調べることが重要であり、裏づけるパターンを探索してその徴候を追跡することが重要である。医薬品のあらゆる人体曝露に関する安全性データを結合することが、重要な情報源となる。なぜならば、そのようにして被験者数が多くなることによりまれな有害事象を検出し、恐らく有害事象のおおよその発現数を推定する可能性が最も高くなるからである。しかし、このようなデータベースからの有害事象発現データは、比較するグループを欠いていることから評価が困難であり、この困難さを克服するためには比較試験からのデータが特に有益である。それぞれの対照薬について十分なデータを提供するため、共通の対照薬（プラセボ又は特定の実対照薬）を用いている試験の結果は結合し、別々に提示すべきである。

データの探索から判明した毒性を持つ可能性を示す徴候はすべて報告すべきである。これらの潜在的有害作用がどれだけ現実に起こりうるかの評価には、多数の比較の実施によって生じる多重性の問題を考慮すべきである。評価には、有害事象の発生に曝露期間若しくは追跡期間又はその両方が潜在的に関連しているかどうかを探索するため、生存解析手法を適切に使用すべきである。確認された有害作用に関連するリスクは、リスクと利益の関係を正しく評価するために適切に定量化すべきである。

用語集

ベイズ流の方法 Bayesian Approaches

一部のパラメータ（例えば、試験治療の効果）について、観察されたデータとパラメータの事前確率分布から事後確率分布を与えるデータ解析の方法。得られた事後分布を、統計的推測の基礎とする。

偏り（統計的及び運営上の）Bias (Statistical & Operational)

臨床試験の計画、実施、解析及び結果の評価と関連した因子の影響により、試験治療の効果の推定値と真の値に系統的な差が生じること。試験実施中の逸脱によって起こる偏りを「運営上の」偏りおよび、それ以外の原因によって起こる偏りを「統計的」偏りおよび。

盲検下レビューBlind Review

試験完了（最後の被験者の最終観察）から割付を明らかにするまでの間に予定した解析を固定する目的で実施するデータの評価と点検。

内容的妥当性 Content Validity

ある変数（例えば、評価尺度）で測定しようとしているものを、どれだけ間違いなく測定しているか、その程度。

ダブルダミーDouble-Dummy

臨床試験で二つの試験治療の区別がつく場合に、医薬品投与時の盲検を維持する技法。試験治療 A について、実際の製剤と共にそれと区別不能なプラセボを用意し、また試験治療 B についても、実際の製剤と共にそれと区別不能なプラセボを用意する。被験者は二組の試験治療（一つは A の実際の製剤と B のプラセボ、もう一つは A のプラセボと B の実際の製剤）のどちらかを受ける。

脱落 Dropout

試験実施計画書が要求する最終観察以前に、何らかの理由で臨床試験の継続ができない被験者。

同等性試験 Equivalence Trial

二つ以上の試験治療に対する反応が、臨床的に重要な意味を持つほど異ならないことを示すことが主要な目的の試験。このことは、通常臨床的に許容できる差である上側同等限界と下側同等限界の間に、試験治療間の真の差が存在する可能性が高いことを示すことにより証明される。

頻度論的方法 Frequentist Methods

有意性検定及び信頼区間といった統計的方法であり、その意味は同一実験状況下という仮説的な繰り返しのもとで起こるある結果の頻度という観点から解釈できる。

最大の解析対象集団 Full Analysis Set

Intention-to-treat の原則に可能な限り近づけた被験者集団。最大の解析対象集団は、ランダ

ム化が行われた全被験者から、除くべき理由のある最低限の被験者を除外した集団である。

一般化可能性、一般化 Generalisability, Generalisation

臨床試験で得た知見を、その試験に参加した被験者からより広い患者集団とより広い医療現場へ外挿することが信頼をもってできる程度。

総合評価変数 Global Assessment Variable

被験者の疾患の状態又は疾患の状態の変化についての客観的変数と治験責任(分担)医師の全体的な印象を統合した、通常、順序カテゴリの評価尺度である単一の変数。

独立データモニタリング委員会/効果安全性評価委員会(データ及び安全性モニタリング委員会、モニタリング委員会、データモニタリング委員会) Independent Data Monitoring Committee(IDMC) (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee)

臨床試験の進行状況、安全性データ及び重要な有効性評価項目を何回かにわたって評価するとともに、治験依頼者に試験の継続、修正、又は中止を勧告するために、治験依頼者が必要に応じて設立する委員会。

Intention-To-Treat の原則 Intention-To-Treat Principle

治療に用いる治療方針により得られる効果は、実際に受けた試験治療ではなく、被験者を治療しようとする意図(予定した試験治療規定)に基づくことにより最もよく評価できる、ということを主張する原則。この原則から、一つの試験治療グループに割付けられた被験者は、予定した試験治療のコースを遵守したかどうかにかかわらず、割付けられたグループのまま追跡され、評価され、解析されるべきであることが導かれる。

交互作用(質的及び量的) Interaction (Qualitative & Quantitative)

試験治療の対比(被験薬と対照薬との差など)が、他の要因(施設など)により変わる状況。量的な交互作用とは、要因のレベルが異なるとそれに応じて対比の大きさが変わることであり、質的な交互作用とは、要因のレベルの少なくとも一つにおいて、対比の方向までもが変わることである。

評価者間信頼性 Inter-Rater Reliability

異なる評価者が異なる機会に評価をする場合、同じ結果を与える特性。

評価者内信頼性 Intra-Rater Reliability

同一評価者が異なる機会に評価をする場合、同じ結果を与える特性。

中間解析 Interim Analysis

試験の正式な完了以前に、有効性又は安全性に関して試験治療群間を比較することを意図して行われるあらゆる解析。

メタアナリシス Meta-Analysis

同じ問題を扱う二つ以上の試験から得られる定量的な証拠について形式に則って行う評価。

最も一般的なメタアナリシスでは、様々な試験の要約統計量を統計的に結合するが、生データを結合する場合もメタアナリシスと呼ぶ場合がある。

多施設共同治験 Multicentre Trial

単一の治験実施計画書に基づいて、二つ以上の施設で、したがって二人以上の治験責任医師によって実施される臨床試験。

非劣性試験 Non-Inferiority Trial

被験薬への反応が比較薬剤（実薬又はプラセボ）よりも臨床的に劣らないことを示すことが主要な目的の試験。

基本語及び慣用語 Preferred and Included Terms

MedDRAのような階層的医学辞書では、慣用語とは治験責任医師の記述がコード化される最下層の辞書用語である。基本語とは、発生頻度を報告するために用いられるものであり、慣用語をグループ化するレベルである。例えば、「左腕に痛み」という治験責任医師の記述は、慣用語では「関節痛(Joint Pain)」としてコード化され、基本語レベルでは「関節痛(Arthralgia)」として報告される。

治験実施計画書に適合した対象集団（妥当例、有効性サンプル、評価可能被験者サンプル） PerProtocol Set (Valid Cases, Efficacy Sample, Evaluable Subjects Sample)

データの集合であり、そのデータは基礎となる科学的モデルに従い試験治療の効果をよく示すと十分考えられる程度に治験実施計画書を遵守した部分集団から得られる。遵守には、試験治療への曝露、測定値の利用可能性及び大きな治験実施計画書違反がないことが含まれる。

安全性及び忍容性 Safety & Tolerability

医療用医薬品の安全性は、臨床試験では通常臨床検査（臨床化学、血液学を含む）、バイタルサイン、臨床的有害事象（疾患、徴候、症状）、その他特別な安全性検査（心電図、眼科学など）によって評価される、被験者の医療上のリスクに関するものである。医療用医薬品の忍容性とは、明白な有害作用が被験者にとってどれだけ耐えうるかの程度を示す。

統計解析計画書 Statistical Analysis Plan

統計解析計画書とは、治験実施計画書に記されている解析の主要な特徴のより技術的な詳細を述べた文書であり、主要変数、副次変数、その他のデータに関する統計解析を実行するための詳細な手順を含むものである。

優越性試験 Superiority Trial

被験薬への反応が比較薬剤（実薬又はプラセボ）よりも臨床的に優れることを示すことが主要な目的の試験。

代替変数 Surrogate Variable

臨床的効果を直接測定することが実際的でない場合に、効果の間接的な測定値を示す変数。

試験治療の効果 Treatment Effect

臨床試験における試験治療の効果。ほとんどの臨床試験では、関心のある試験治療の効果は、二つ以上の試験治療間の比較（又は対比）である。

試験治療下での発現 Treatment Emergent

試験治療前には存在しておらず試験治療期間に出現した事象、又は試験治療前の状態に比べて悪化した事象。

試験統計家 Trial Statistician

本ガイドライン中の原則を実行するために、十分な理論又は実地の教育及び経験を併せ持ち、かつ当該試験の統計的側面に責任を持つ統計家。

「臨床試験のための統計的原則」に関する質疑応答

Q1. 本ガイドラインで定義される試験統計家の要件とは具体的にどのようなものか。

(答)

現時点では、ガイドラインの「十分な理論又は実地の教育及び経験を合わせ持ち、臨床試験における統計的側面に責任をもつことができる者」という以上に具体的な要件は定められていない。治験依頼者は、ガイドラインの趣旨を踏まえ、生物(医学)統計学に関連して、大学等の教育機関において受けた教育の内容、卒業後の研修・訓練の状況、研究業績、実際の臨床試験に対してどのような立場でどの程度関わったかといった経験等を総合的に判断して個々の試験での試験統計家の選定に当たっていただきたい。

また、「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン(平成8年5月1日薬審第335号)」では、試験に関与した者の履歴等の文書を作成することを求めている。審査の際には必要に応じ、どのような者が試験統計家として選定されたか確認するため、これらの資料の提出を求めることがある。

Q2. 片側検定又は両側検定のどちらを用いるか、またそこでの有意水準をいくらにすべきかを、優越性試験と非劣性試験のそれぞれで説明願いたい。

(答)

ガイドラインでは、同等性を示す場合には両側信頼区間、非劣性試験では片側信頼区間による解析を行うことが記載されているが、一般には推測を片側と考えるか両側と考えるかには議論があり一概に決められるものではないとされている。また、有意水準についても、個々の試験において適切な基準を設定すべきである旨の記載がある。

しかしながら、推論を片側とするか両側とするかにより統計的な判断に大きな差異が生じることが規制上の観点から望ましくない。また、一方で、臨床試験における有効性の評価では、検定により有意差があるか否かを判断するだけでなく、試験治療効果の大きさ(比較群間の差の大きさ)がどの程度であるかを推定することも重要である。そこで、今後は、検証的試験においては、仮説の検定においてどちらの方法を用いる場合であっても、効果の推定には95%信頼係数の両側信頼区間を用い、検定の際の有意水準は、これによる判断との整合性を図るため、優越性試験、非劣性試験のいずれにおいても、片側2.5%又は両側5%とすることを原則とする。用量反応試験についても、用量反応性を示すことにより薬剤の有効性を検証するような試験においては上記と同様である。ただし、適切な説明ができるのであれば、より強固な有効性の根拠を示すために有意水準を厳しくする、稀少疾病用医薬品にみられる例のように十分な被験者を集めることが困難な場合は有意水準を緩くする、などの措置をとってもよい。なお、生物学的同等性試験については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日医薬審第487号)」により、90%信頼係数の両側信頼区間を用いとされているが、臨床効果を指標に標準製剤との同等性を検証しようとする場合(臨床的同等性試験)は、上記と同様に95%信頼係数の両側信頼区間を用いることを原則とする。

Q3. 2.1.2 には「一つの検証的試験からの証拠だけで十分であることもあり得る」とあるが、申請までに通常複数の検証的試験が必要であると考えなのか。

(答)

承認申請に当たっては、検証的試験により承認に関わる主張の裏付けとなる十分な証拠を提示する必要があるとともに、実際に薬剤が使用される状況や適用の範囲等を考慮して、意図している患者集団に対する一般化の根拠を説明できることが重要である。したがって、検証的試験が一つの場合には、承認の根拠となる証拠が十分に認められるか又は他の資料から一定の根拠が得られること等が必要であろう。また、一般化の根拠についても十分な説明が必要であり、例えば、少数の施設で限定された状況において行われた一つの検証的試験のみで広範囲での使用を予定した申請を行う場合には、特にその根拠を十分説明できることが必要である。

Q4. 多施設共同試験においては、どのような考え方で施設当たりの被験者数を設定すればよいか。

(答)

多施設共同試験に関しては、ガイドラインでは主に固定効果モデルを前提に議論されている。被験者数の設定については、施設効果及び試験治療と施設の交互作用を推定し、不均一性がみられた場合、試験の運営管理や被験者の特徴といった面から説明できるか十分に調べるべきであることから、施設当たりの被験者数を多くすることが原則であり、同時に施設間で被験者数に大きな差が生じないように施設の選定に十分配慮する必要がある。具体的な被験者数は対象となる疾患や試験治療により異なるが、一群 10 例以上が一つの目安である。また、施設当たりの被験者数が少なくなる場合であっても、施設当たりの被験者数に大きな差が生じることのないよう配慮する必要がある。施設当たりの被験者数が少なくなる場合には、施設数が多くなることにより、混合モデルを用いることが適切な場合があるが、施設当たりの被験者数が少ないと試験の質及び盲検性を確保することが難しくなることが指摘されており、解析の結果不均一性がみられた場合であっても施設の運営管理や被験者の特徴と結びつけることは一般には困難であることに注意すべきである。

いずれにしても、これらの検討結果を一般化の議論と結びつけるためには、実際の臨床現場ではどのような治療が行われるかを念頭に置き、どのような施設を選定するかが重要である。

なお、ガイドラインに記載しているように、ここでいう施設は必ずしも一つの医療機関を指すものではない。特定の複数の医療機関について、試験実施の観点からは一つの医療機関とみなすことが可能とする適切な根拠があるときは、これらの医療機関をまとめて一施設として取り扱うことができる。

Q5. 「臨床試験の統計解析ガイドライン(平成 4 年 3 月 4 日薬新薬第 20 号)」では第 相試験

において2群比較を推奨していたが、3.3.2の記述は、この方針を変更して3群以上の比較試験を推奨していると考えべきか。

(答)

3.3.2で記載されているとおり、例えば実薬を対照として行われる同等性試験又は非劣性試験においては、プラセボを加え3群の比較試験を行うことにより、重要な情報を得られる場合がある。同等性試験や非劣性試験に限らず、試験計画を立案する際には比較の型式についての十分な検討を行うことが重要であり、必要に応じてどのような計画を用いるか決定すべきである。したがって、2群比較のみを推奨するということはない。

なお、臨床試験における対照群の選択の問題は、ICHにおいて別途設けられた専門家委員会(E10)で検討が行われているので、そちらも参照されたい。

Q6. 同等性又は非劣性試験での同等限界はどのように設定すればよいか。

(答)

同等限界は、疾患の領域や薬剤の性質、評価変数が計数値か計量値かなどを考慮し、臨床的な見地から、それぞれ設定すべきであり、領域毎に専門的な合意が得られていることが望ましい。そうでない場合には、申請者が個々の臨床試験において臨床的に適切と考えられる値を設定することになるが、承認申請においては、設定した同等限界の妥当性の根拠を明示し、説明できることが重要である。実薬対照の非劣性試験を行う場合には、少なくともプラセボとの差が明確となる範囲を設定する必要がある。

Q7. 3.2では「試験治療の主効果は、最初に施設と試験治療の交互作用を含まず施設間差を考慮に入れるモデルを用いて調べることができる」とあるが、交互作用の有無を最初に検討しないのはなぜか。

(答)

本ガイドラインは、試験治療効果をまず調べるという立場で記載されており、このような考え方に立って、施設と試験治療の交互作用を含めず施設間差を考慮に入れるモデルを用いて調べる方法が記載されている。これは、交互作用を考慮しなくてよいという意味ではない。むしろ、このようなモデルで解析を行った場合には、仮に交互作用が存在する場合であっても、その影響を上回る差が試験治療間に存在することが必要である。

主効果の存在が確認された場合は、交互作用を調べ、交互作用が認められた場合には結果の安定性を確認することが必要である。特に質的な交互作用が認められた場合にはその理由を考察すべきである。理由が十分に説明できない場合は、追加の試験が必要となる。

また、主効果が認められないときには、仮に交互作用の検討の結果、試験治療がある条件の下に有効であることが示唆されるような場合であっても、新たにそのような条件を考慮した検証的試験を行うことが必要である。

Q8. 本ガイドラインにある二つの解析対象集団（最大の解析対象集団と治験実施計画書に適合した対象集団）のどちらを主とするかをどのように選択すればよいか。

(答)

基本的には本ガイドラインでは最大の解析対象集団を主要な解析対象集団とすることを推奨しているが、同等性試験又は非劣性試験においては、最大の解析対象集団を用いることが必ずしも保守的であるとは言えないことから、その役割を十分慎重に考慮した上で判断すべきである。

一般に、二つの解析集団が著しく乖離するのは、治験実施計画書が遵守されていない場合、治験実施計画書に不備がある場合などが考えられる。どちらも試験の信頼性を損なうものであることから、試験の計画、実施に当たっては二つの解析集団ができるだけ一致するよう努力すべきである。このためには、すべての被験者を可能な限り追跡することも重要である。また、何らかの原因により二つの解析対象集団に乖離が生じた場合には、乖離の原因を明らかにしてそれが結果の偏りをもたらす可能性を吟味し、さらに二つの集団で解析結果がどのように異なるかを検討する必要がある。

Q9. 被験者の解析上の取扱いはどの時点までに決定しておくべきか。

(答)

被験者の解析上の取扱いは、原則として事前に治験実施計画書に記載しておくべきである。しかし、計画書の作成段階では取扱いを定めることができない事項、又は実施中の情報により取扱いを見直さなければならない事項は、盲検下で検討を行い、その取扱いを定めることになる。

なお、従来症例検討の際に慣例的に行われてきたように、試験計画書に記載された取扱いの基準を盲検下レビューの際に緩和することは望ましくない。試験開始後に、変更又は新たに定める取扱い事項が多いことは試験の妥当性を大きく損なうことに注意すべきである。

非盲検比較試験の場合であっても、被験者への安全上の対策を損なわない範囲で、割付方法、症例報告書への割付薬剤の記載方法、モニタリング方法等を工夫し、可能な限りモニター、データマネジメント担当者、解析担当者等が試験治療の割付を知ることがないようにするとともに、被験者の解析上の取扱い及び試験計画の見直しを行う場合には、可能な限り盲検下で行うべきである。

Q10. GCPでは統計解析計画書に関する記載はないが、統計解析計画書は申請資料の中でどのように位置づけられるのか。

(答)

統計解析計画書は承認申請の必須文書ではないが、治験実施計画書を補足し、解析の詳細を記述したものであるから、要求があれば提出できる形で作成しておくべきである。統計解

析計画書の改訂を行っている場合はその履歴も同様である。

なお、外国臨床試験データが申請資料とされている場合には、統計解析計画書の翻訳及び説明を要求することがある。

Final Concept Paper
E9(R1): Addendum to Statistical Principles for Clinical Trials
on
Choosing Appropriate Estimands and Defining Sensitivity Analyses in Clinical Trials
dated 22 October 2014
Endorsed by the ICH Steering Committee on 23 October 2014

Type of Harmonisation Action Proposed

To develop new regulatory guidance, suggested to be an Addendum to ICH E9, which promotes harmonised standards on the choice of estimand in clinical trials and describes an agreed framework for planning, conducting and interpreting sensitivity analyses of clinical trial data. As with ICH E9, the Addendum will focus on statistical principles related to estimands and sensitivity analysis, not on the use or acceptability of specific statistical procedures or methods. While a variety of mid-stage and late-stage clinical trials may be in scope, the primary focus of the Addendum will be on confirmatory clinical trials.

Statement of the Perceived Problem

- *Incorrect choice of estimand and unclear definitions for estimands lead to problems in relation to trial design, conduct and analysis and introduce potential for inconsistencies in inference and decision making.*

Inferences about the true efficacy and safety profile of a medicinal product are drawn from estimated effects in confirmatory clinical trials. A clinical trial protocol and analysis plan should include a ‘golden thread’ linking clear trial objectives with selection and prioritisation of endpoints and hypotheses for statistical testing or targets for estimation. These should, in turn, inform details of the trial design, conduct and analysis. In a confirmatory clinical trial data are collected to measure outcomes that quantify the impact of one or more experimental interventions in comparison to a control group, typically over a defined period of time, or until a sufficient number of clinical outcome events have occurred. The trialist is trying to formulate an appropriate and well-defined measure of treatment effect in terms of the data that were intended to be collected. This may then be parameterised, for example to “compare experimental drug X and placebo in terms of improving endpoint Y at time Z for all randomised patients, without regarding adherence to randomised treatment” or to “compare experimental drug X and placebo in terms of improving endpoint Y at time Z for all randomised patients if all patients had remained in the trial and received treatment as planned without rescue medication until time Z”. Controversy and confusion exist on the definition and appropriate selection of an appropriate estimand and these two examples should not be taken as preferences or recommendations. These are presented only as illustrations of *estimands*; the property that is to be estimated in the context of a scientific question of interest, to stimulate discussion in generating the addendum.

A clear definition of an estimand is important not only so that the analysis can be pre-specified in all main aspects, but also since the choice of estimand is linked to important considerations around trial design, conduct and analysis. These include, for example, duration of patient follow-up, adherence to randomised treatment, use of alternative

medications after discontinuation of randomised treatment and methods to handle missing data in the statistical analysis.

Remarkably, despite many years of clinical trials being the primary support for regulatory decision making, no definitive guidance is available on what constitutes an appropriate primary estimand for a confirmatory clinical trial. The absence of regulatory guidance leads to uncertainties and inconsistencies in methodological approach across trial designs supporting regulatory decisions. Furthermore, similar submissions may lead to different inferences being drawn by different regulatory authorities for reasons that appear to have nothing to do either with actual regional differences or even with clear differences of opinion in benefit-risk appraisal, but rather with a lack of what could be a common understanding of trial objectives and of what constitutes an appropriate quantification of the effects of an experimental treatment.

- ***Absence of a framework for planning, conducting and interpreting sensitivity analyses may lead to inconsistencies in inference and decision making within and between regulatory regions.***

Following ICH E9, it has become standard in all regions to pre-specify a primary statistical analysis for efficacy, but it has also been common practice to investigate the extent to which the outcomes of other approaches to the analysis lead to consistent findings. In defining an appropriate ‘estimand’ for each primary and secondary endpoint, and in determining a strategy for statistical analysis to derive estimated effects, a number of choices and assumptions need to be made. A targeted range of thoughtfully constructed ‘sensitivity analyses’ can help to investigate and understand the robustness of estimates; the sensitivity of the overall conclusions to various limitations of the data, assumptions, and approaches to data analysis. At present, while sensitivity analyses are presented, they are rarely based on a systematic consideration of the various choices and assumptions made and are rarely discussed in terms of their relative importance for decision making. There are no clear regulatory standards to follow in defining an appropriate set of sensitivity analyses or for the joint interpretation of these “sensitivity analyses” with the primary analysis. Consequently, decisions of regional authorities may appear to weight evidence in an arbitrary and unpredictable manner, even if underpinned by an agreed set of statistical principles. Greater clarity in this regard should assist applicants in planning more appropriate submissions and may increase the predictability of regulatory appraisals.

Issues to be Resolved

- ***Incorrect choice of estimands and unclear definitions for estimands lead to problems in relation to trial design, conduct and analysis and introduce potential for inconsistencies in inference and decision making.***

In respect of estimands, the factors which may be used to define and describe different estimands, and the different levels of each factor, should be identified. These factors will include the outcome measure, treatment received, analysis population, time period of interest and treatment adherence status. For example, in terms of analysis population one may be interested in the full analysis set, the per-protocol set or the ‘treatment-adherers’ set; in terms of timepoint one might be interested in response at a fixed timepoint without regard to treatment adherence, or response only whilst receiving randomised treatment. In terms of treatment adherence status estimands can, in principle, be constructed to investigate the effect regardless of adherence to treatment, or the effect if treatment had been taken as planned by

the whole analysis population. From this a series of relevant estimands may be identified and harmonised guidance given on circumstances where it is appropriate to choose each one as an estimand of primary interest.

This problem has received some attention in published literature. For example, a report from the U.S. National Academy of Sciences research arm, the National Research Council (NRC) describes that important considerations for trial design are related to different ways in which trial objectives and hypotheses of potential interest might be framed, using 5 constructs for illustration:

1. (Difference in) mean outcome improvement for all randomised participants;
2. (Difference in) outcome improvement in those who adhere to treatment;
3. (Difference in) outcome improvement if all participants had adhered;
4. (Difference in) areas under the outcome curve during adherence to treatment;
5. (Difference in) outcome improvement during adherence to treatment;

Mallinckrodt et al, give a further illustration:

6. For all randomised participants at the planned endpoint of the trial attributable to the initially randomized treatment.

Whilst some of the constructs described will not produce a suitable estimand for use in clinical trials in support of regulatory submissions, each of these may be thought of as an illustration of a different estimand. For each estimand, one or more statistical analyses will then need to be selected, each of which will produce a different estimator. The objective of the guidance is to describe a framework in which the choice of appropriate estimand can be made and agreed between sponsor and regulator based on clear descriptions. It is anticipated that more detailed and specific definitions will be generated through discussion.

Current practice by drug developers is varied and without clear structure and it is argued that none of the estimands currently discussed are suitable across the full range of experimental situations faced by drug developers targeting regulatory submission. Considerations relating to trial design differ according to therapeutic area, and it may be expected that the estimand of primary relevance will also differ according to the experimental situation. The main concern in relation to current practice is the absence of a clear relationship between the apparent target estimand and the trial design and analysis in terms of aspects such as patient follow-up after discontinuation of randomised treatment, decisions around which data to exclude from the statistical analysis and handling of missing data..

- ***Absence of a framework for planning, conducting and interpreting sensitivity analyses may lead to inconsistencies in inference and decision making within and between regulatory regions.***

A common understanding of what is meant by sensitivity analyses should be derived and this should inform a statement to clarify the objectives for sensitivity analyses. One type of supportive analysis might investigate treatment effects according to a range of different estimands. At the present time such analyses can be useful, primarily because there is no harmonisation on the definition of an estimand of primary importance. The extent to which this type of analysis is needed once an estimand of primary importance is agreed should be discussed while developing this guidance. A second type is analyses that address departures from the choices and assumptions made in support of the primary analysis of a particular variable. For example, the NRC report (2010) lists (a) distributional assumptions for the full data, (b) outlying or influential observations, and (c) assumptions about the missing data

mechanism, as different types of sensitivity analyses. At the present time it is commonplace for sponsors to present results without precise description of the estimand of interest and to present analyses purported to be sensitivity analyses without indication of which choice or assumption is being investigated. As a minimum, the list of all planned sensitivity analyses should be presented clearly, with a specific rationale for each. Indeed, analyses described as 'sensitivity analyses' may in fact be based on the same underlying assumptions as the primary analysis, or may address a different estimand when purporting to examine a choice or assumption made for the primary statistical analysis. It may be discussed whether it is required that sensitivity analyses make different mathematical assumptions from the primary analysis, or whether it would suffice that they use different methods. In addition, a tension exists between providing analyses based on assumptions that may be considered more plausible, or may be considered more convenient in terms of statistical analysis, or that may be more likely to provide conservative analysis in terms of avoiding artificial inflation of the estimated effect in favour of the experimental treatment.

Inferences from clinical trial data may be complicated by the proliferation of estimated effects and p-values that are generated from multiple sensitivity analyses and these have the potential to confuse and distract decision makers. The ability to discriminate between additional analyses that constitute a thorough and accurate statistical review and those that serve to confuse remains a challenge that needs to be addressed. An improved framework should focus the sensitivity analyses that are provided to those that add value to decision making by targeting a particular assumption that is critical for inference. In addition, interpretation of sensitivity analyses should be discussed. It should be discussed whether, in order to confirm robustness, results should be consistent in terms of the strength of evidence presented from a statistical perspective and/or in terms of the size of estimated effects from a clinical perspective. It may be questioned whether it suffices for decision makers to be presented with explanations for discrepancies between different analyses.

The problem of deriving a framework for sensitivity analyses is particularly acute as concerns handling missing data. This is because assumptions commonly made in relation to the problem of missing data are, arguably, less likely to be valid, and deviations from assumptions can be of greater consequence for estimation and statistical testing. It is increasingly recognised that methods for primary analysis are proposed which focus on a particular type of 'estimand' and that rely on assumptions that cannot be verified and may appear implausible. There is recognition from clinical trial sponsors that these primary analyses must be supported by methods varying the assumptions in respect of missing data handling, but it is not always clear how to do this, and it is rarely done such that all important assumptions are highlighted and examined. Indeed, alternative analyses presented that purport to show robustness of findings may in fact rely on the same assumptions as for the primary analysis. Added to this, certain estimands require collection of data after discontinuation of randomised treatment, and this is not routinely practised. Nevertheless, it is proposed that the discussion of a framework for sensitivity analyses should cover these topics comprehensively and not only in relation to the problem of missing data.

Background to the Proposal

ICH E8 gives a high level overview of different phases of clinical development, touching briefly on objectives for trials in each phase. ICH E9 describes important statistical principles for clinical trials, discussing a number of factors individually that are important in determining an appropriate estimand, including analysis sets and dealing with missing values. Reporting of results from sensitivity analysis is relevant for ICH E3.

This document also presents the idea of using sensitivity analyses to explore robustness of results, for example in the context of determining a sample size and in dealing with missing values. Neither ICH document addresses the issues described above. The same can be said of the various regional guidance documents that have been developed, though particular reference is made to the CHMP Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials (EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1) which expands on some of the important aspects and principles important to the issues described above and to the National Academy of Sciences Report on The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials, which describes a series of different estimands for consideration.

These are, at least in the most part, subjects where the regional authorities do not currently have clear standards, so that it is a matter for development rather than harmonisation of standards. Of course, that makes it all the more feasible since there is no definitive regional regulatory guidance with which a harmonised guideline may be seen to conflict. It is anticipated that a harmonised guidance on these aspects would present a more transparent approach than is current in any region. It has the potential to enable applicants to better plan global submissions and to understand the decision making by different regulatory authorities.

References

- ICH E8, General Considerations for Clinical Trials, July 1997;
- ICH E9, Statistical Principles for Clinical Trials, February 1998;
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials (EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1);
- National Research Council. The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. Washington, DC: National Academies Press, 2010;
- Lisa M. LaVange. The Role of Statistics in Regulatory Decision Making. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2014;48(1):10-9;
- Mallinckrodt CH, Lin Q, Lipkovich I, Molenberghs G.. A structured approach to choosing estimands and estimators in longitudinal clinical trials. *Pharm Stat* 2012;11(6):456-61;
- Little RJ, Cohen ML, Dickersin K, et al. The design and conduct of clinical trials to limit missing data. *Stat Med* 2012;31(28):3433-43;

Little RJ, D'Agostina R, Cohen ML, et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. *N Engl J Med* 2012;367(14):1355-60.

Type of Expert Working Group and Resources

The EWG will be comprised of two members (statisticians) nominated by EU, EFPIA, FDA, PhRMA, MHLW, JPMA, Health Canada and Swissmedic. One member can also be nominated by WHO Observer, biotech industry, as well as RHIs, DRAs/DoH (if requested). Access to clinical expertise may be required as the guidance is developed.

Timing

The group will start working remotely in the 3rd quarter of 2014. A *Step 1* document will be drawn up during the first EWG meeting which is anticipated at the EU meeting in November 2014. The EWG will prepare a *Step 2* document in the June 2015 meeting in Japan. The *Step 2b* document will be published for consultation in June 2015. After collecting and incorporating public comments, a *Step 4* document will be finalised in November 2015.

Adoption of Concept Paper by the ICH Steering Committee	October 22, 2014
EWG starting work remotely	3Q 2014
Establishment of a <i>Step 1</i> document	November 2014
Preparation of a <i>Step 2a/b</i> document	June 2015
Publication of the <i>Step 2b</i> document for consultation	June 2015
Finalisation of a <i>Step 4</i> document	November 2015

旧・統計ガイドライン
1992年3月4日 発行
1998年11月30日 廃止

臨床試験の統計解析に関するガイドライン

目 次

第1章. 序	・・・・・・・・ 1
第2章. 治験実施計画書に記載すべき統計解析関係事項	
1. 治験の目的	・・・・・・・・ 3
2. 対象	・・・・・・・・ 3
3. 試験群の構成と割付	・・・・・・・・ 4
4. 処置	・・・・・・・・ 6
5. 観察・測定及び臨床検査	・・・・・・・・ 9
6. 評価方法及びその基準	・・・・・・・・ 11
7. 中止基準	・・・・・・・・ 12
8. データの質の管理	・・・・・・・・ 13
9. 解析方法	・・・・・・・・ 13
第3章. データのまとめ方	
1. 個別被験者データのまとめ方	・・・・・・・・ 16
2. 問題症例、不完全例の取り扱い	・・・・・・・・ 17
3. 多施設共同試験	・・・・・・・・ 17
第4章. 解析方法と結果のまとめ方	
1. 処置群の比較可能性	・・・・・・・・ 18
2. 統計解析の記述	・・・・・・・・ 18
3. 不完全例及び欠測データ	・・・・・・・・ 20
4. 多施設共同試験	・・・・・・・・ 20
5. 中間解析結果	・・・・・・・・ 20
6. 治験の不完全終了	・・・・・・・・ 20
7. 結果の要約	・・・・・・・・ 20
(注)	・・・・・・・・ 21

第1章. 序

薬効評価に当っては、その評価のために必要な観察を行う臨床の場やデータの収集・解析の過程において、各種の偏りの混入を防ぐ努力をすることが最も大切である。この立場から、適切な対照群を置いた、無作為割付による二重盲検試験法を用いることと、データの解析に当っては統計手法を用いることが基本となる。現在、薬効評価に当ってこれらの手続がとられているが、さらに改善すべき諸問題も残されている。

その一つに、統計手法の誤用による判断（評価）の誤りがある。本指針は統計手法の誤用を指摘し、誤用を防いで、科学的に正しく薬効を評価するための、現時点で最も妥当と思われる指針を示したものである。しかし、いかに正しく統計手法を適用しても、その計算のもとになるデータの質や信頼性に問題があるようでは、正しい薬効評価は望むべくもない。データの質や信頼性を高めるために遵守すべき事項については、他のガイドラインなど（一般指針（案）、GCP）に示されている。また、比較臨床試験は、地域や施設間の変動を超えて、普遍性を確保するため、複数の施設（群）で行なうことが原則である。

なお、本指針では検証を目的とした臨床試験における並行群間比較法を中心に記述している。例えば、クロスオーバー法は理論的には優れた面を有し、症例数が少ない疾患について臨床試験を行う場合などには実際上も優れた方法と思われるが、薬効評価のための臨床試験の多くの場合において、持越し効果の影響やベースラインの変化など、実施及び評価に当っては困難な問題を内包している。

統計的推論には大別して、検定と推定がある。これまで検定が多く用いられてきたこともあり、ここでも検定を例に説明していることが多い。しかし、治験薬は対照薬より有用かどうかには答えるよりも、どれくらい有用か推定するほうが、臨床の場で役に立つより多くの情報を与えることが普通である。したがって臨床試験の主要な成績については、できる限り点推定と区間推定の結果を検定結果に併記することが望ましい。

本来、新医薬品の承認審査に当っては、原則として治験薬は当該効能を有する既承認の薬剤よりも優れているか、または同等と評価された場合にのみ承認されるべきである。比較試験において治験薬が対照薬と有意差がなければ直ちに同等であるとするのは統計学的に問題がある。本指針では臨床的な実用性を加味した観点から、許容できる範囲を越えては劣っていないことを積極的に証明する方法を使用するように提案している。本方法の活用と、より良い方法を考案していただきたい。

本指針に沿って、質の高い、信頼性のある薬効評価のための資料を作成されることを望むものである。

第2章. 治験実施計画書に記載すべき統計解析関係事項

1. 治験の目的

治験の目的は明確かつ具体的に表現する必要がある。主要目的の他に副次的目的があれば、それも具体的に記載する。

あまりにも多くの目的を一つの治験計画に設定すると、推論の多重性等、統計学上困難な問題が生じ、個々の目的についてはかえって情報量が減る場合があるので注意を要する（注1）。

2. 対象

(1) 選択基準

対象の記述に当ってはその臨床試験がいかなる被験者集団を想定しているかを具体的に表現する。すなわち、その試験で得られた結論がどのような範囲に適用されるのかを表現すべきである。試験対象として想定する臨床状態の定義は被験者選択の基準と直結するものであるから、試験への組入れ基準（例えば、疾患の重症度、特定の臨床検査成績の結果など）の形に整理して明確に記載する。

通常、次の諸因子に関して規定する。

- ア 健常人と患者の別
- イ 年齢及び性別
- ウ 入院・外来の別
- エ 対象疾患、症状及びその重症度（病期）
- オ 病歴、合併症及び基礎疾患の有無
- カ 前治療の内容

上記条件のチェックの為に試験前観察期間中に行う必要がある検査についても記述する（注2）。

(2)除外基準

信頼性のあるデータが得られず有効性又は安全性の評価に偏りをもたらすと考えられる被験者をあらかじめ除外すること、治験を安全に遂行することを考慮して、必要な除外基準を設定する。その際、一般的規定なのか、当該治験薬に固有の規定なのかを区別して設定するとよい。治験薬に固有な安全性の配慮は、対照薬があればその使用上の注意も参考にする。

(3)除外対象として考慮すべき被験者

- ア 効果の発現がほとんど期待できない被験者
 - イ 主要な項目が観察不能又は信頼性に欠けると予測される被験者
 - ウ 目的とする疾患とまぎらわしい症状を示す被験者
 - エ 計画書の処置、観察の規定の遵守が難しいと考えられる被験者
 - オ 新生児・幼小児、高齢者の被験者
 - カ 肝・腎・心・肺等に（治療目的以外の）高度の障害のある被験者
 - キ 妊婦又は妊娠の可能性のある女性、授乳中の被験者
 - ク 過去に薬物アレルギーを示した被験者
 - ケ その他、特定の疾患の既往などを有する被験者
- （注3～5）

3. 試験群の構成と割付

試験計画の要約を記述する。治験の目的を考慮して、偏りの除去、実施可能性などの諸要素からみて適切な試験計画となっていることが必要である。

(1)対照群

同時対照としての無処置、プラセボ（placebo）投与、実対照薬投与又は異なる用量投与のいずれによるかを記す。

用量検討試験では、用量の増減規定を明確にして漸増法又は漸減法を採用することがあるが、症状経過に自然変動があり同一用量でも症状が大きく変動する場合や、増減規定違反の可能性が大きい場合には漸増法、漸減法は好ましくない。

既存対照(historical control)は特殊な場合に限って用いられる。

(2)群の構成

群間比較、被験者内での左右比較、クロスオーバー比較などがあるが、どの方法によるか及びその根拠を記す。

(3)無作為割付

試験群の割付の際に生じうる系統的な偏りを防ぎ、比較可能な群形成を確率的に保証するために無作為化（無作為割付）を行う。これは統計解析の根拠を与える。無作為化法としては完全無作為化の他、重要な背景因子（予後因子；共変量）に関する層別無作為化、時間経過に関し短期的にも均一性を保証する置換ブロック法等がある（注6）。

なお、一般に比較試験では無作為化二重盲検法が原則であるが、二重盲検法を採用できない場合には、無作為割付の手段として封筒法や、電話割付法を採用することがある。その際、封筒法では割付（被験者の組入れ）、処置内容及び判定に偏りが生じやすく、偏りを防止するには十分な注意を要する。

(4)盲検の種類

採用された盲検の種類（単盲検、二重盲検、評価者のみ盲検など）と、それを実行するための特定の手順（容器のラベルの貼り方、ダブルダミー法など）を記すことにより、被験者、観察者及び解析者に由来するどのような偏りを防止しようとしたかを示す。また盲検の解除（コード開封）の条件や、手順及びこのような解除が個々の被験者についてなされるのか、試験の一部についてなされるのか、全体についてなされるのかを記すこともある。

盲検化が望ましいが実施不能であったり、明らかな副作用のため不完全であると考えられる場合など、その理由と影響について記述しておく。

(5)症例数

計画された症例数を示し、その根拠となった統計的考察あるいは実施上の制約などについて記述する。統計的考察では、症例数あるいは検出力を、それを算出した方法とともに示し、算出の際に用いた薬剤間の有効性の差等とその根拠を説明する。

実対照薬との臨床的同等性を示すことを目的とする臨床試験においては、症例数の設定にあたって、治験薬が実対照薬と比べて劣っている場合に臨床的に許容できる差 (Δ) を述べ、当該症例数がそれ以上の差を検出する検出力を示す(注22)。

(6)試験終了規則

試験全体の終了規則(逐次解析、例数、期間等)について記載する。

(7)組入れ期間

基準に合致する被験者を選択する期間について記載する。

(8)被験者の登録

治験に組入れる被験者を登録し、治験の進行状況及び計画書の遵守状況把握に役立て、また、対象選択基準との合致を確認する方法を記述する。割付センターが設定されている無作為化比較試験では、登録の申請を受けた被験者が選択基準に合致していれば治験に組入れる。

4. 処置

計画全体としていつから処置を開始するのか、いつ処置を終了又は中止するのかを明記しておく。被験者ごとの試験スケジュールの決定に従って、各人についての投薬・観察など試験のスケジュールを記す。このスケジュールに対応して、各期間ごとに処置に関する事項、すなわち、処置内容、用法・用量、用量変更の指標(たとえば段階的に投与量を増減させるときの手順)、前処置、併用薬・併用療法(理学療法等)の内容、許容範囲などについて記す。これらの規定は治験計画立案段階でその目的、実施可能性を十分考慮して記述する。

(1)ウォッシュアウト (wash-out) 期間

前処置のウォッシュアウトがもたらす病態の変化、ウォッシュアウトしない場合の効果判定などの観点からウォッシュアウトの必要性について記す。また、ウォッシュアウト用のプラセボを使用するか、使用する場合はその形状・色を治験薬と変えるか等について記す。ウォッシュアウト期間を設けている試験においては、その期間での処置内容、その理由について記載しておく。

(2)前観察期間

ここでいう前観察期間とは、治験に組み入れることを予測した時点以降、治験薬の投与開始までの期間をいう。組入れの適格性の判断、処置法の統一及び前観察期間中のベースラインの確保等、この期間をどんな目的で設け、その期間にどのような観察・測定を行うかを記す。

前観察期間が設けられている試験で処置法を統一する必要がある場合には、その内容、理由を記載しておく。一般的には、前観察期間の後に無作為割付することが望ましい。

(3)投与期間

効果の発現、病態の自然変動などを考慮して記す。

短期投与／長期投与、単回投与／連続投与／繰り返し投与など治験の目的によって異なるが、十分な臨床効果が得られる期間を設定することが重要である。その際、頓用効果、ベースラインの変動、耐薬性の発現その他により、治験成績がどのような影響を受けるかに関しても考慮すべきである。記載は具体的に言い、“1週以上、できれば2週以上”のような幅のある表現は用いない。

(4)投与量、投与方法

1回投与量、1日投与回数、投薬時期、投薬方法、被験者への指示事項などについて、項目別に、具体的に記載する。用量を増減する方法を用いる場合、変更の基準を明記する。

(5)服薬の確認

どのような方法・対策を講ずるかを記す。服薬確認の方法としては、問診、被験者日誌の利用、残薬の回収、同時投与のマーカ-や薬剤成分の血中・尿中濃度の測定などが考えられる。服薬忘れの対策としては、被験者に処置スケジュールの説明を詳しく行なうことが有効である。

(6)追跡調査期間

追跡調査期間を設ける場合、その意義を記す。
追跡調査期間が設けられている試験で処置法を統一する必要がある場合には、その内容、理由を記載しておく。

(7)併用薬剤・併用療法

ア：試験目的、対象疾患の種類に応じ、必要ならば前観察期間、投与期間、追跡調査期間の各期間ごとにその条件、許容範囲を例えば次のように規定しておく。

(ア) 絶対禁止（構造的、作用的に類似している薬剤、併用禁忌など）

(イ) 一定量・一定期間なら可

(ウ) 新規投与は禁止

(エ) 試験期間に入ってから中止

(オ) 併用自由

イ：また、必要に応じ、次の事項について検討しておく。

(ア) 他の開発中の薬剤の併用に関する禁止規定

(イ) 基礎治療や急性症状に対する頓用療法に関する規定

(ウ) 副作用、合併症治療に対する規定

(エ) 場合によっては、併用薬剤の使用の有無又は量などを効果判定の指標として利用する試験計画も考えられる。例えば、狭心症に対するニトログリセリンの使用頻度などは、この場合に該当する。

ウ：相互作用

併用薬剤の許容範囲決定に際しては、次の例に示すような治験薬との相互作用の有無についても検討し、可能性がある場合には前治療薬、併用薬に関する注意事項として、副作用とともに記載しておく。

- (7) 調剤学的相互作用：配合禁忌の注射液における混濁等
- (4) 薬理学的相互作用：アスピリンと経口抗凝血薬との併用による血液凝固阻害作用の増強等
- (7) 薬物動態学的相互作用：テトラサイクリンと制酸薬の併用による吸収阻害等
- (E) 酵素誘導阻害作用：ジクマロールによるトルブタミドの作用増強等

5. 観察・測定及び臨床検査

記録すべき背景因子及び有効性・安全性の観察・測定項目、時期及び方法についてその妥当性・信頼性を考慮した上で記述する。観察時期について明確な記述をする。それは試験開始時からの経過時間で定めてもよいが、適切な場合には薬剤投与時期との関係で定めてもよい。

複数の有効性、安全性の観察・測定項目をもつ試験の場合には、これらの扱いについて検討しておく。

(1) 有効性、安全性の観察・測定項目

治験の目的に直結し、かつ、再現性のある結果を与える観察・測定項目を過不足ないように選択する。

なお、有効性、安全性を主観的なカテゴリー、数値スコアなどによって評価する場合には、評価の妥当性を検討し、観察者内の再現性、観察者間の一致性が得られるように努力する必要がある。

(2) 臨床検査、理学検査

これらの項目は合理的な必要最小限にとどめる。施設によって測定方法や表現方法が異なり、それが評価に影響を与えると予想される場合には、統一して解析するための工夫、すなわち、施設ごとの正常値、測定機器の種類、観察・操作方法、試薬の種類、測定単位、採取量、記載方法などを必要に応じ明記する。また、特定施設において統一的に測定する場合で、検体の保存方法、包装

形態、運搬方法及び検査結果の送付方法などを定めておかないと試験の質を保証し得ない場合には、その内容を具体的に記す。

(3) 観察・測定時期

多くの場合は時系列的に観察・測定されるが、次の事項に配慮して観察・測定時期及び1回ごとの許容しうる時間幅を決定し明記する。

- ア 症候、測定値の変動パターン：傾向変動／循環変動／不規則変動
- イ 試験計画：時点固定型／反応固定型
- ウ 投薬時刻、薬物動態との関連性
- エ 繰り返し観察における観察・測定の時間的間隔
- オ その他（休日・祝祭日、学会、年中行事など）

(4) 定義の明確化、基準化

観察・測定項目の変動に対する段階付けや表現方法の基準を規定する。計測値をそのまま記録する場合には、有効数字を取り決めておく。

(5) 医療従事者用記録用紙

服薬状況、副作用、自他覚症状の調査に利用できるが、作成する場合には実施可能な内容にしておく。

(6) 手順のまとめ

観察・測定項目の重要度順、実施時期などを示した一覧表を作成しておく。臨床検査、理学検査については、必要な場合には、その操作手順、観察・測定方法などを別にまとめておく。

6. 評価方法及びその基準

個々の評価項目、それらの総合評価について評価時点、評価方法（用語、基準）を明記する。

(1) 個々の評価項目

観察・測定項目あるいは臨床検査・理学検査に基づいてさらに評価を行う場合には、各評価項目毎に評価基準を規定する。経時的な評価項目では、評価時点を明確にしておく。評価方法としては治験担当医師又は被験者が主観的に行う場合と、ある基準のもとに機械的に行う場合がある。また場合によっては、問題とする観察・測定項目あるいは臨床検査・理学検査において、症候・所見が少ない被験者の各評価項目ごとの扱いを事前に検討しておく必要がある。

(2) 総合評価

一般には複数項目を要約し、個々の被験者について次のような観点から総合評価を行う。

- ア 有効性：重症度の変化、被験者の苦痛の軽減度の経過などの全般的な改善度から判断
- イ 安全性：副作用、臨床検査の異常値又は異常変動及びその薬剤使用との関連性を考慮する（注17）
- ウ 有用性：有効性、安全性、QOLなどを考慮した治験担当医の判定

これらの評価を意味あるものとするために、評価の妥当性、再現性、一致性について統計的に検討を要する場合がある。試験目的によっては時系列的に観察した項目を分析・評価することもある（注13）。

(3) 判定委員会

判定委員会は次のような目的のために必要に応じて設けられる。

- ア 総合評価の基準の統一化、精度の向上
- イ 副作用など判定に特別な知識を必要とする場合
- ウ 判定基準が複雑で再チェックを必要とする場合
- エ 写真判定や記録用紙の解読など、一括して評価した方がよい場合（注7）
- オ 臨床試験の中止・続行の決定を必要とする場合

(4)不完全例の評価

不完全例はその発生時期と内容により分類されるが、各被験者ごとに内容を検討し、治験の目的によっては部分的にでも評価できるものは取り上げるようにする(注16)。

7. 中止基準

処置・観察を中止する場合の条件、中止後の処置、記録の作成、追跡調査に関する事項について規定する。

(1)中止の条件

治験担当医師の判断によって治験を完了せずに中止する場合、次の事項に整理し、有効性、安全性、有用性の評価に加えるべき被験者を見落とさないことが大切である。また、被験者来院せずの場合、その理由によって中止と扱う場合もある。予め治験実施計画書に記載出来る中止条件として、次の事項が考えられる。

ア 症状の悪化

イ 試験処置の有効性が認められない場合

ウ 重篤な副作用、臨床検査値異常変動

エ 合併症の増悪または偶発症の発生(不慮の事故を含む)

オ 処置方針の変更を必要とする場合

カ 上記以外の理由で試験計画の遵守が不可能になった場合

キ 試験開始早期に、対象外であることが判明した場合

また、上記以外に試験を完了できない場合として

ク 被験者又は家族による同意の撤回

ケ 担当医の異動により、正確な引き継ぎが行われず処置を中止した場合

コ その他医師の判断により中止が必要とされる場合

(2)記録の作成

途中で中止した対象の中止理由及び時期について記す。副作用や臨床検査値異常の発生による中止例では、中止後の追跡調査の内容及びその結果を記録として残すよう明記する。

8. データの質の管理 (注8)

治験の信頼性確保のためにデータの質の管理は重要である。治験の質の評価に関与するものとして欠測値、外れ値(outlier)、評価時期のずれ、服薬状況などがあげられる。これらのデータの入力に際しては、入力方法を具体的に規定しておくことが重要である。比較試験では無作為割付が正しく行なわれていることが前提である。また、評価項目間の整合性を確かめておく等の配慮が必要で、結果の再現性、信頼性を確保するよう努めなければならない。

9. 解析方法

臨床試験では不完全例が生じる可能性があり、常に完全なデータが得られるとは限らない。これらの不完全例はデータ解析に際して偏りの原因となるので予め発生を予想し、理由別の分類と解析に際しての取扱い方針を治験の目的に応じて規定しておく必要がある。

背景因子に関して処理群間の比較可能性を損うような不均衡が生じた場合の対応を事前に検討しておく(注20)。

薬効を検証するための主要な統計解析を、副次的な統計解析と区別して明記する。一般的には、有効性、安全性、有用性ごとに主要な統計解析を行う。主要な統計解析については、解析項目と共に、統計的仮説とそれを検証する適切な解析手法を予め選択し記載する。この際、有効率、安全率、有用率の算出に当たっては、その定義(分子・分母の内容)を明確にしておく。また部分集団について別途解析するのか、どの時期を問題とするのか、3処理群以上の場合にはどのような比較を重視するのかなどにも考慮しておくべきである。主要な統計解析として複数の統計的推論を行う場合には、有意水準、信頼係数に注意しなければならない(注9~14)。実対照薬との臨床的同等性を検証することを目的とする臨床試験の場合には、実対照薬と比べて、有効性などが臨床的に許容できる最大限の差(Δ)を越えては劣っていないことを証明するための解析方法を明記する(注22)。

(1)不完全例の取扱い

不完全例の取扱いにより試験結果に大きな偏りを生じたり、データの信憑性にまで影響を及ぼしたりすることが考えられる。したがって、予めこれらの発生を考慮し、理由別に分類区分するとともに、試験の性格、つまり、研究的か、実践的か、あるいは、探索的か、検証的か、に応じて、解析に際しての取扱い方針を明確にしておかねばならない(注15、16)。

(2)背景因子の扱い

記録すべき背景因子とは、臨床的に治療予後と関連することが知られており、その処置群間での不均衡が比較試験結果に影響する可能性のある要因である。薬効に関する統計解析を行う前に、記録された背景因子に関する処置群間での比較可能性を点検する必要がある、その手順を規定しておく。

背景因子の統計解析では、5%、1%の有意水準あるいは95%、99%の信頼係数といった基準による評価ではなく、背景因子不均衡が有効性、安全性、有用性評価にどの程度影響するかという観点から検討されることが重要である。多くの場合、有意確率が15%前後といった背景因子の不均衡についても注意深い検討が必要である。また、複数の種類の統計手法を用いて、異なる種類の不均衡を点検することも勧められる。

背景因子の不均衡が生じた場合の対応についても検討しておく必要がある。統計的な調整を実施する可能性がある場合には、その解析手法について検討しておく。

(3)解析項目

一般に、主要な統計解析の解析項目は有効性、安全性、有用性それぞれの総合評価である。場合によっては治験の目的にあった解析項目を観察・測定項目、臨床検査・理学検査および評価項目の中から予め選択することもできるが、これらの扱いについては十分な検討が必要である(注12)。

副次的な統計解析として、主たる解析項目以外の観察・測定項目、臨床検査・理学検査および評価項目についても十分な解析がなされるべきである。副次的な統計解析は、主要な統計解析の裏付けとなるとともに、治験薬に関する新しい臨床的仮説を提供する可能性がある。過不足のない副次的解析を計画し、治験実施計画書に記載するなど事前に検討しておくことが望ましい。

(4)有意水準・信頼係数

解析時の有意水準、信頼係数、及び両側か片側検定のどちらを用いるかを明記する。通常、5%、1%の有意水準及び95%、99%の信頼係数が用いられている。検定では有意であるか否かだけでなく、有意確率(p値)を記載しておくことよい。

(5)解析手法

解析手法は試験の仮説、計画および評価尺度等に対応して適切に選択されなければならない。例えば、順序分類データの2群比較において無定見に何通りもの検定を繰り返し適用すると第一種の過誤の確率が大幅に増大する(注11)。多群比較においては、群間の一様性検定よりも、目的に応じた多重比較の方が合理的である(注9)。用量群比較においては水準の順序を考慮した多重比較法、用量反応関係の解析方法も用いることができる。

(6)統計解析担当責任者

統計解析を担当した者の氏名、所属及び連絡先を明記する。

第3章. データのまとめ方

収集データは、解析に採用された被験者ばかりでなく、解析から除外された被験者も含めて整理する必要がある。

1. 個別被験者データのまとめ方

無作為化された被験者は、たとえ治験薬又は対照薬が投与された試験期間に入っていないなくても、データ表から除外してはならない。

試験への組入れ基準に合致せず、無作為化されなかった被験者はデータ表に入れる必要はない。すべてのデータを示すに当たって各被験者に識別番号を用いる。各被験者に関し以下の様なデータを示す必要がある。

- (1)人口統計的項目；年齢、性別、身長、体重等
- (2)重要な背景因子；重症度、検査値、合併症、前治療の効果等
- (3)治験薬の投与量と投与日数（投与量を効果などに応じて増減した場合は、各投与量と最終投与量及びそれらの投与日数）
- (4)治験の開始及び終了年月日
- (5)服薬状況
- (6)有効性、安全性、有用性に関する主な評価項目の値と評価時期
- (7)その被験者が有効性、安全性及び有用性評価に採用されているか否か
- (8)随伴症状（臨床検査の異常値又は異常変動を含む）
 - ア 症状の種類
 - イ 発症した時期
 - ウ 治験薬との関連性（例えば、明らかに関連あり、関連性が高い、関連性があり得る、又は無関係）
 - エ 重症度（例えば、重症、中等症、軽症）
 - オ 転帰：死亡、治験薬の投与中止、投与量の変更、そのまま継続投与など
 - カ 発症時の投与量
 - キ 特に処置中止を要するほど重篤な症状の場合、発症時までの総投与量
 - ク 一人の被験者に複数の重篤な副作用が発症した場合は、それらの副作用の種類と発症時期を示すために、その被験者の概要を別記する（第4章2. (5)参照）。

2. 問題症例、不完全例の取扱い

すべての問題症例、不完全例（不適格例、中止例、脱落例、追跡不能例など）について一覧表を作り、下記の(1)～(6)に関して記述する。

(1)問題の内容

(2)問題発生時期

(3)問題発生時の投与量

(4)問題発生時における併用薬

(5)問題発生理由

(6)不完全例の取扱い(注18、19)

3. 多施設共同試験

有効性、安全性、有用性に関するデータは、治験担当医師ごとに結果を把握できるようにまとめておく。特に多数の被験者を対象に治験を実施した治験担当医師については、有効性、安全性及び有用性の評価を治験担当医師ごとに別々に示す。

第4章. 解析方法と結果のまとめ方

解析結果には、処置群の比較可能性に関する考察、問題症例及び不完全例の取扱いを含めた統計解析法を記述する。多施設共同試験の場合には、評価の整合性に関する吟味についての記述を含める。

1. 処置群の比較可能性

(1)背景因子、解析採用例数、治験遵守例数などについて、処置群間の比較可能性を表、グラフその他適切な統計的方法を用いて示す。取り上げるべき背景因子は対象とした疾患の特性によって異なる。通常それらには、年齢、性別などの人口統計的項目と、罹病期間、疾患の重症度、ベースライン、治験前の治療などの項目が含まれる。

(2)ある背景因子が処置群間で異なった場合には、その事実がその後のデータ解析および結果の解釈におよぼす影響を記載する。重要な背景因子について統計上の調整を行うならば、それらの因子を選択した理由を説明する（注20）。

(3)既存対照を使う場合には、予め、その対照群をどの様にして選び、他にどのような対照群の候補について文献を調べたか、及びそれらの候補での結論が実際に用いられた対照群と比べて同様か否かを説明する。

2. 統計解析の記述

(1)主要な統計解析の結果

有効性、安全性及び有用性の解析結果を提出する場合には、以下の事項を示す。

ア. 解析項目

イ. 解析手法

ウ. 統計的仮説とその検定結果

エ. 主要な特性値（平均値、出現率など）の推定結果

特に、イ、ウ及びエについては統計用語により記述し、検出力、推定精度などの立場から考察する。

(2)副次的な統計解析の結果

検証的な統計解析結果を裏付ける副次的な統計解析結果を、過不足なく提示する。

さらに、探索的な統計解析により示唆された興味ある事実をまとめる。これらは、新たな治験により検証すべき臨床上の仮説となることもある。

(3)解析手順

ア. 計算経過

解析経過を迅速かつ容易に確認できるような要約資料を必要に応じ提示する。

イ. 検定

検定統計量の値、有意水準及び有意確率（ p 値）をまとめる。有意水準及び p 値は、片側又は両側のどちらであることを明記する（注21）。

ウ. 推定

点推定値、信頼区間及びその信頼係数をまとめる。

エ. 図表

解析結果の提示に当っては、適切な図又は表を用いてまとめるとわかりやすい。図表には必要に応じ標準偏差や標準誤差などを、そのいずれであるかを明示して記入する。

(4)臨床的同等性

プラセボ以外の対照薬(実対照薬)を用いた試験で、両薬剤で観察された類似性を根拠として治験薬の有効性、有用性が主張されることがある。この場合には、治験薬の有効性、有用性が対照薬と同等又はそれ以上であるという積極的な証拠が必要である（注22）。場合によっては、当該治験での実対照薬との比較の他に、過去の類似試験におけるその実対照薬の効果水準との一貫性についての記述、あるいは治験薬の有効性が同様の試験条件下でプラセボを用いた時に要求される最低限の有効性を上回っていると判断した根拠についての記述が必要である。

(5)副作用

各処置群における副作用について以下の諸事項を示す。

- ア 副作用の種類並びにそれぞれの副作用について、出現例数、評価対象例数及び出現率
- イ 処置群間の副作用発生率の統計解析による比較。必要に応じて、体重、年齢、性別、併用薬、治験薬の投与量、投与期間、臨床検査の異常値又は異常変動などの被験者特性との関連を見る。
- ウ 臨床検査の異常値又は異常変動についてもこれに準じる

3. 不完全例及び欠測データ

一般に、不完全例及び観測値の欠測は臨床試験における偏りの潜在的要因になる。不完全例及び欠測データの取り扱い方の試験結果に対する影響を考察する。通常、試験の目的に応じて、試験に組入れられたすべての被験者又は有効性に関するデータが調べられているすべての被験者を対象とした統計解析を加えておく。

4. 多施設共同試験

多施設共同試験の結果を一つにまとめるときは、その妥当性を示す。すなわち治験担当医師は異なっても結果には十分な一貫性があるかを記載する。評価の施設間変動が大きいとき、又は極端に異なる評価を行った治験担当医師があったときには、それらを明らかにする。

5. 中間解析結果

治験の進行途中で統計解析を行った場合にはその結果を提出して、それらが試験の進行及び最終的結論に及ぼした影響を記述する。計画書に記載されていないにもかかわらず、中間解析を行った場合には、その理由を説明する。

6. 治験の不完全終了

目的とした症例数と著しく食い違って試験を終了した場合には、その理由を明記し、結果に及ぼした影響について考察する。

7. 結果の要約

得られた統計解析結果を用いて、その臨床上の特性について要約する。

(注)

1. 推論の多重性

臨床試験からは薬剤の作用に関する多量のデータが生まれ、これに対して如何なる解析方法を用いるかには多くの選択の余地がある。現在のところ臨床試験から得られた多量のデータに対して多数の統計的推論が行われている。しかしながら、多数の統計的推論を行えば見かけ上有意な結果が現れる確率が高まり、第1種の過誤の確率が大きくなるという問題がある。この問題は臨床試験における多重性 (multiplicity) として議論されている。

現在わが国の比較試験で議論されている多重性に関連した主な問題には、以下のものがある。

a. 多群 (剤) 比較

3群 (剤) 以上の多群間の比較を、例えば、2群 (剤) ごとの対を作り比較する場合 (注9参照)。

b. 順序分類データの切直し

分割表を種々のところで区切って、繰り返し検定を行う場合 (注10参照)。

c. 多種検定

1組のデータに対して複数の異なる種類の検定を行う場合 (注11参照)。

d. 多項目比較

複数の観察・測定項目、臨床検査・理学検査、評価項目などのひとつひとつの項目ごとに比較を行う場合 (注12参照)。

e. 経時的比較

効果に経時的な相違があるか否かをみるために、各評価時期ごとに比較を行う場合 (注13参照)。

f. サブグループ解析

性、年齢、病型、重症度などの多数の層について比較を行う場合。
(注14参照)

g. 中間解析

試験の途中時点で何回かの解析を行う場合。

2. 被験者の適格性

被験者組入れの際には、適格性チェックシートを利用して、被験者が基準を満足しているかどうかを確認しておくに役立つ。

3. 合併症

肝・腎・心・肺疾患等の合併については、病名がつくか、治療が必要かなどが目安となるが、主要検査項目の値で規定することもできる。

4. 妊婦・授乳婦

妊婦、授乳婦に対する投与の是非は、生殖試験、胎児への移行、乳汁中への移行などに関する試験成績に基づいて判断するが、特定の薬剤では避妊について取り決める必要がある場合もある。

5. 被験者の協力

環境要因（地理的・社会的）及び被験者（あるいは保護者）の協力について記載することが必要な場合もある（長期追跡調査における遠方の被験者等、治験開始後に来院が難しくなる場合等）。

6. 層別無作為割付

予後への影響の大きいことが予測される因子については層別無作為割付を行うことによって層ごとのバランスをはかることができるが、過度の層別は推論効率の低下を招くので層別の必要性、合理性を明らかにしておく。多施設臨床試験においては施設を層別因子とし、施設ごとに置換ブロックを用意するのが一般的である。また、複数の重要な背景因子についてバランスをはかるために最小化法などが提案されているが、解析にあたっては特別な注意が必要である。

7. 委員会評価

委員会評価は全データを短期間に統一的に行うので、再現性、一致性の向上には役立つが、治験担当医師でなければわからない被験者個々の問題が無視されることがある。

8. データの質の管理

治験の質はデータの質によって左右される。治験が計画に沿って実施され、調査・観察・測定・評価が精確に行なわれ、正しく解析され、解釈されれば、妥当性・信頼性の高い結論が得られる。狭義のデータの質の管理とは、集積されたデータの誤りを発見して正すことであるが、いくつかの段階に分けて扱える。

治験の規模や期間にもよるが、症例記録、付随する資料などは特定の被験者についての治験が終了したならば速やかに回収することが原則で、場合によっては登録記録、診断検査記録、処置記録、追跡記録などに分割して回収することもある。これによってデータの質の管理は容易になる。

症例記録は多くの場合に、コード化され、コンピュータに入力され、編集されて、統計解析によって縮約される。まず、症例記録の段階で、データの欠損や調査・観察・測定・評価時期のズレをチェックし、これらには必要に応じて特定のコードを割り当てる。ついで入力したデータについて読み合せを行なう。独立に入力したデータの引き算が0になることをチェックすることもできるが、手書きの数字を同時に誤って入力することもありうるので症例記録あるいはコード化の段階でのクリーニングが重要になる。

入力したデータについては、データの性質に応じて慎重に吟味する必要がある。範囲チェックでは、例えば被験者の年齢が20歳以上、65歳未満であれば、これから外れた例を拾いだす。臨床検査値なども同様にチェックし、外れ値を拾いだす。論理チェックでは、例えば最大血圧-最小血圧が負になる例、副作用なしであるのに副作用のため中止となっている例などを拾いだす。いくつかの観察・測定項目を改善度に総括してある場合には、この概括評価の妥当性をチェックすることもある。グラフィカルな方法も編集チェックには役立ち、経時的なプロットの視察によって異常を発見できることも少なくない。

こうしたチェックで拾われたものが全て誤りであるとは限らず、多くの場合には症例記録に戻り、必要ならば治験担当医師まで戻って、正誤を調査することになるが、治験が終了して時間が経過するほど、この作業は困難になる。こうしたチェックで拾われなかったものが全て正しいという保証もないため、とくに中心的なデータについてはデータ採取の時期での注意が重要になる。

9. 多群比較

従来3群以上の臨床試験の解析では、2群ごとの対のすべての組合せを作り、各対ごとに2群の比較試験と同じ方法による比較を繰り返すことが多かった。この場合、統計的検定の有意水準は個々の対比較では α となっているが、複数の対比較からなる全体の有意水準は設定した α よりかなり大きな値となる。検証的データ解析で統計学的に例えば5%有意という保証を与えるためには、全体の有意水準が5%となるような正しい有意点を設定しなくてはならない。

この多群比較への対応として、F検定やKruskal-Wallis検定のような一様性検定の適用、あるいは多重比較法の適用などが考えられる。しかし、一様性検定は多群の効果がいずれも等しいか否かをみるための方法であって、臨床試験で関心のある特定の2群間の比較に注目しているわけではない。このために一様性検定によって「効果が等しい」という帰無仮説が否定されたとしても、多群間のどこに差があるかは直ちに明確にはならない。さらに問題なのは、特に注目したい2群間の差が、一様性検定で有意にならないばかりに見逃される可能性があることである。臨床試験の仮説構造に従って、適切な多重比較法を実施することが望ましい。

それら多重比較法としては、基準の群に対して他のすべての群を比較するのに適したDunnnett法、群の全ての対比較に興味のある場合に用いられるTukey法、より一般的なScheffé法などがある。また、正確な有意点が得られない場合には、Bonferroniの不等式を利用した保守的な近似法が利用できる。これらの手法は、計量値のみならず、カテゴリカルデータの場合にも用いることができる。なお、多重比較に対応した区間推定は同時推定と呼ばれる。

多群比較は、たとえ適切な多重比較法を用いたとしても、結果の解釈や検出力の低下など統計的に複雑な問題を引起す可能性がある。したがって、検証を目的とした第Ⅲ相臨床試験では、可能な限り実対照薬又はプラセボとの2群比較を行うことが望ましい。十分な理由から3群以上の比較を行う場合には、症例数設定の根拠と解析計画を治験実施計画書に記載する必要がある。

10. 順序分類データの切直し

例えば最終全般改善度について著明改善以上、改善以上、やや改善以上、悪化以下といった区切りによって多数の4分割表をつくり通常の χ^2 検定を繰り返すことがある。臨床的には各区分の比率についての情報は理解しやすい重要な情報であるが、このように検定を繰り返すことは第1種の過誤の確率を増大させる。このような場合には、例えば、最大 χ^2 法により正確に有意確率を計算することができる。

11. 多種検定

最終全般改善度や有用度の分割表に対してMann-Whitney U検定や χ^2 検定など複数の種類の検定方法を適用することがあるが、この場合にも当然、第1種の過誤の確率の増大が起こる。順序分類データに対しては2標本Wilcoxon検定(Mann-Whitney U検定)、累積 χ^2 法、最大 χ^2 法などの適用が提案され、それぞれの特徴が示されている。例えば、薬効差を検討する場合、U検定は平均的な薬効差に対する検出力が高い。最大 χ^2 法は、悪化あるいは著明改善といった临床上重要な尺度段階での薬効差に関心がある場合に適する方法である。累積 χ^2 法は平均的な薬効差の他に効果のばらつきの程度や分布の形の差にも適度な検出力をもっている。

比較臨床試験のデータにこれら異なる検定方法を用いた場合、統計的推論の結果が異なることが少なからずあることが知られている。

12. 多項目比較

複数の観察・測定項目、臨床検査・理学検査、評価項目などについて非常に多数の比較を行う場合、個々の検定での有意水準は保たれていても、全体としての第1種の過誤の確率は増大する。この増大の程度は比較する項目間の相関構造によって異なる。例えば、20項目について全く同等な2薬剤を比較しても、どの項目間にも相関が全くないときには、いずれかに有意差が現れるのは64%ほどであるのに対して、どの項目間の相関係数も0.8のときには22%程度となる。項目間の相関が非常に強い場合には第1種の過誤の増大は軽微であるが、相関の弱い多数の項目で薬効差を検証しようとする第1種の過誤の増大は重大な問題となる。

項目間の相関構造を事前に推定しがたいことが、多項目比較における第1種

の過誤の制御を困難なものにしている。

この問題に対する対応のひとつとして、個別の解析における検定の有意点ないし有意確率を修正して第1種の過誤を押さえようとする考え方がある。そのうちで無相関の状況を仮定したBonferroni流の修正は現実には過度に保守的な方法となる可能性がある。総合解析としては、事前に複数の測定をどのようにまとめて扱うかを決めておいて統計的調整の困難を回避しようという行き方もあるが、この場合にはまとめ方が医学的に妥当であるか否かの検討が重要である。また、複数の検定統計量の重み付き和により少数の統計量に縮約して検定する方法も提案されている。

治験薬の効果の検証を意図する第Ⅲ相臨床試験では、事前に医学的に重要な少数項目にしぼり、それを治験実施計画書に明記する必要がある。相関が高くないことが予想される複数の項目についての比較が必要とされる場合には、複数の結果をどのように扱うかを事前に決め、適切な統計的調整を図る必要がある。

一方、薬効差の検証ではなく、今後検証すべき効果の性質を絞るための比較試験の事後的な探索的データ解析では、有意差の出現した項目数や有意確率のレベルなどを考慮して妥当な仮説を作ることが重要である。

13. 経時的比較

比較試験では各被験者について経時的に種々の評価や測定がなされ、経時的な薬効差の検討が行われる。この際の検定に当っては、薬剤群ごとに処置開始時点とそれ以降の評価時点とに対応のある場合の検定を繰り返したり、各時点ごとに2群間での対応のない場合の検定を繰り返しがちであるが、それでは第1種の過誤の確率の増大する。このようなデータの場合には時点毎の比較ではなく、トレンドやプロフィールを比較するための特別な手法が必要である。

14. サブグループ解析

ある背景因子の特定の層（サブグループ）について、治験薬の効果を検証したい場合もある。しかし、サブグループごとに統計的推論を繰り返すことに伴う多重性の問題は、最も解決の困難なもののひとつである。複数の背景因子のそれぞれについてサブグループ解析を繰り返した場合には、多項目比較と同様に、背景因子間の相関構造の扱いに絡む未解決の問題があり、第1種の過誤の正確な制御が困難になる。複数の背景因子の組み合わせによるサブグループ解析では、各サブグループでの被験者数の減少に伴う検出力の低下という第2種の過誤の確率の増大も問題になる。検証的な目的でのサブグループ解析では、サブグループごとの十分な被験者数の確保を計画段階から図る必要がある。

性や年齢階層などのサブグループによって治験薬と対照薬の効果の様式が異なるという交互作用は、治験薬の効果を評価する上で極めて重要な情報である。しかし、治験薬と同一系統の作用機序をもつ実対照薬との比較試験においては、治験薬の非臨床試験やそれ以前の臨床試験の成績の十分な検討なくしては、交互作用の予測は困難なことが多い。検証的データ解析では、それ以前の治験薬の効果に関する情報を総合し、薬剤と背景因子間の交互作用に注目して、事前に層別する背景因子を絞り込むことが不可欠である。

15. 不完全例の分類

例えば、不完全例を試験開始前の問題にかかわる不適格と、試験開始後の試験処置にかかわる中止、脱落、逸脱（違反）に大別して整理する。

a. 不適格

被験者選択基準に合致しない被験者、除外基準に抵触する被験者は不適格とする。対象外の疾患、治験開始後に対象外であることが判明した場合、診断根拠のデータ不備など、対象疾患に関連したものと、年齢、病歴、合併症、観察・測定初期値など被験者の背景特性、重要な背景因子に関連したものがあ

b. 中止

治験担当医師の医学的判断によって、ある被験者の処置を意識的に打切る場合である。必ずしも計画違反とは限らず、完全な1例となる場合もある。実際には、副作用、悪化、治癒、偶発症による治療変更ないし終了、試験処置開始後の不適格の判明などの場合がある。用法・用量の変更、併用療法の実施などを経て中止に至る場合もある。副作用、治癒などの理由

で中止となった場合、これらは試験処置の重要な結末であるから、中止の時点で内容を正確に記録しておけば、重要な情報になる。

c. 脱落、追跡不能

被験者の転居、多忙、試験への非協力など試験処置と直接に関係のない理由により、観察・測定、検査の継続、評価の実施が不可能となりデータに打ち切りを生じる場合である。一方、処置と関係した理由、例えば副作用の懸念、対象とした疾患や症候の軽快などにより、服薬違反などを経たりして、結果的にデータの打ち切りを生じることもある。この場合、追跡調査によって被験者の判断が医学的に妥当であることが確認されたならば、中止、つまり試験処置の結末をみた扱いに変えてもよい場合がある。脱落と追跡不能とはほぼ同義に使われることもあるが、脱落のうち、追跡調査してもその後の情報が全く得られないものを追跡不能とするのが妥当と思われる。中止と脱落をあわせて、未完了例と呼ぶこともあり、データの打ち切りがあることが特徴である。

d. 処置違反

被験者が選択されると試験に組入れられ、比較試験の場合には割付に従った試験処置が開始される。その後、併用薬、併用療法などに関する治験実施計画との不一致や、観察・測定、検査、評価の方法や時期などに関する治験実施計画との不一致が生ずることがあるが、ここではこのような例を、処置違反とする。これらは治療側、治験担当医師側の意識的、無意識的な治験薬の用法・用量の変更、禁止されている併用療法の追加などによるほか、不十分な治験管理や休日、学会と診療予定日との重なりというようなことでも生じうる。

e. 処置不遵守

被験者が治験担当医師の指示通りに服薬しなかったり、試験参加を撤回した場合、処置不遵守となる。来院日のずれから、投薬が受けられず、服薬違反と観察・測定時期違反が同時に発生する場合が多い。

単純な服薬忘れ、被験者自身による副作用の懸念、無効の判断あるいは完治の判断などによって不遵守が発生するが、観察・測定期、試行期を設けて、予め非協力的な対象者を除外しておくことも考えられる。しかし、このような方法では計画において想定した被験者集団の内容が変わってしま

う可能性がある。

被験者自身による副作用の懸念の場合、追跡調査によって、被験者の単純な思いすごしであることもあるし、思いすごしではなくて臨床的にみても明らかな副作用であるということもある。

治験担当医師の処置違反と被験者側の処置不遵守は、打切りにつながるとは限らず、一部のデータが欠落又は不適切ということが多いが、ある時点から違反が続けば打切りと同義になる。

16. 不完全例の解析段階での取扱い

比較試験における不完全例にかかわる問題は、その発生の時点が試験の初期であるか後期であるか、理由に関しては処置に直結しているか否か、ないしは治験担当医師の理由によるのか被験者側の理由によるのか、内容的には全般的か部分的かなど様々な観点から検討される。また、被験者の取扱いも、試験の目的、期間、規模、二重盲検法であるか否かなどによって、変わる可能性がある。不完全例のデータの扱いにあたって、もっとも注意すべきことは、①試験結果に偏りが介入することである。偏りの程度によっては比較の公平性をねらった無作為割付の意味が壊滅的になる。ついで、②計画段階で想定した被験者集団の内容が変化してしまうことが問題になる。単に、不適格、中止、脱落などの例数を数え、それぞれの率を治験薬群と対照薬群とで比べるだけではなしに、より詳細なコメントを用意したり、個々の不完全例が解析でどのように取り扱われたかを詳細に説明する資料を用意する必要がある。

治験実施計画をどの程度厳格に規定するかは、当然その試験の目的、性格に依存しており、解析段階において不完全例のデータを採用するか否かの判断も、この点に密接に関連している。試験の目的ないし性格は、例えば、探索的、検証的と分類されたり、研究的と実践的などと対比されるが、それぞれの立場によってデータの妥当な取扱いは変わってくる。

本来、解析にあたっての方針は、試験が終了してから不完全例の様子をみて定めるといった事後的な性質のものではなくて、事前に定めておくべきものである。不完全例の多寡は、少なくとも定性的にはその試験の質的レベルを示唆する指標となり、多い場合には試験の信頼性が損なわれることになる。

a. 研究的試験と実践的試験：

研究的な試験の場合、臨床試験の場を単純に診療現場に求めるのではな

く、できるだけ純粋な等質性を土俵とすべきだとの認識のもとに、例えば改善率を考えるとときに、適格な被験者でしかも計画通りに試験処置を完了した被験者だけを厳密に選んで分子、分母とする取扱いが設定される(protocol-compatible)。

一方、実践的な試験の場合、診療現場への適用という観点から不完全例を単純に違反とせず、試験処置を開始した被験者は、処置の長短には無関係に解析対象とし、改善例としての分子になる可能性はなくても分母に加えるべきだという主張もある(intent-to-treat)。

この両極端の立場においては、想定している対象集団の定義、目的が明らかに異っている。研究的な試験では限定した条件での処置法の比較、薬理学的な特徴の検索、説明に力点があり、実践的な試験では比較にとりあげた試験処置のうち、現実の治療にどちらを選ぶかの決定に力点がある。通常の比較臨床試験はおそらくこれらの中間的な性格をもつものも多いであろう。つまり不完全となった時点、理由を吟味し、データの種類に応じて、例えば、有効性については不採用（または“不明”として採用）であるが、安全性、有用性については採用とするといった取扱いがより現実的であろう。しかし、例えば、副作用以外の理由で処置期間が不十分なために有効性が評価できない被験者について安全性のみを評価すると、実際よりも安全性がより高く評価される危険性があり適切ではない。

b. 不適格の内容：

不適格例を特定するに当たり、試験が二重盲検下に実施されているかどうかは大きな影響を与える。非盲検で例えば封筒法を利用した場合など、試験処置が指示通りに実施されないことがある。このような例は、定義上は処置違反ということになるが、事後的にその違反理由を知り、比較に当て偏りが生じないように扱うことは一般に困難である。勿論、年齢制限のわずかなずれと診断の誤りとを一律に取扱うことは不合理であろうが、たとえ診断の誤りによる不適格例であっても有効性、有用性については不採用であるが、安全性については採用できるという場合も少なくない。

腎や肝障害のある被験者には副作用の虞れがあり、あらかじめ除外規定に明記されているにもかかわらず、この種の被験者が試験に組込まれた場合には、実際の副作用の発現の有無とも関連して特別な扱いが必要になるろう。

c. 中止、脱落の理由：

副作用の発現、治癒など、中止にいたった理由が明瞭であれば、少なくとも一部のデータは解析に採用される。試験初期の副作用中止では、研究的試験の立場からは有効性評価は無理としても、安全性は勿論、有用性の評価も可能であろう。欧米では有用性の概念が希薄であるためか、実践的試験の立場から、副作用中止に無効の評価を与え、有効性の解析に採用すべきだとする意見もある。また、副作用を生じた罰の意味で、改善率の計算の分母に加えて率を落とすべきだとの意見もある。

処置期間を4週と定め、処置終了後1年の追跡といった場合に、副作用のため2週で中止の例では有効性の評価は確かに無理であろう。しかし、単純に不適格ないし不完全の扱いにすると、この種の例は表面に現れないことになるので、有用性の評価に加えるのが適切である。

被験者が試験処置中に転倒して骨折し、通院不能となり、脱落扱いとなった場合、使用薬剤が中枢抑制作用をもっている、あるいは骨代謝に影響をもっているなどの理由が考えられ、単純な脱落ではないと判断される場合がある。交通事故による打切りなどでも同様の考察が必要となる。

d. 逸脱ないし欠測

研究的試験では、一般に処置違反や服薬違反に関係したデータはできるだけ採用しないし、観察・測定、検査、評価の時点のずれも常識的な範囲を越えれば問題にする。これに対して実践的試験ではデータの採用範囲はかなり広がる。いずれの場合も、一定の取決めのもとにデータの採用、不採用を決めるのであるが、この際に試験結果に偏りが介入するおそれが常に存在すること、しかもこの偏りは単純に評価できないことに注意しなければならない。

一般的にいえば、不適格、処置違反、処置不遵守などの被験者を除くことで、試験結果のノイズが減少し、感度のよい試験が期待できるが、このことは例数の減少による逆方向の影響を生む場合もある。不採用例が多ければ、出発での無作為化の意義が失われるという強い議論もある。また、対象の均質化により、結論をあてはめるべき母集団の性格はより明確にされるが、一方、実践的にみれば適用範囲がせばめられることにもなる。

17. 過度の薬理作用

例えば、降圧薬での低血圧など、治験薬の過度の薬理作用から予測される症候・所見が認められた場合の取扱いを決めておく。

18. フローチャート

フローチャートを使用して、試験の各段階の内容を示すことが望ましい。その際、各段階での不完全例の発生状況及び統計解析の対象とした症例数を記載する。

19. 計画違反例

計画の重要事項に違反した被験者又は治験担当医師があれば、そのどちらであってもその事例を記載する。そして可能な範囲でその違反の及ぼす影響も併記する。

20. 背景因子の偏りの調整

治療予後と強く関連する重要な背景因子（予後因子）の分布が処置群間で異なっている場合に、予後因子の影響を考慮せずに統計解析を進めると解析結果は歪んだものになる。臨床試験においては、既知及び未知の予後因子の分布が処置群間で均等になるように、無作為割付が可能な限り実施されている。無作為割付は処置群間の比較可能性を確保するための最良の手段であり、多くの場合、予後因子の影響を考慮せずに解析を行っても妥当な比較結果が得られる。しかし、特に症例数が少ない場合には、無作為割付を行ったとしても処置群間に予後因子の偏りが偶然に生じ、薬効差に関する単純な比較の妥当性が懸念される場合もある。予後との関連が強いことが明らかな予後因子の分布が処置群間で異なる場合には、やむを得ない時の手段として、適切な統計的調整を実施することも必要となる。

検証的な臨床試験で予後因子の偏りに関する統計的調整を行う場合、処置群間での主要な予後因子の偏りの点検は薬効差の解析に先立って実施する必要がある。この際、予後因子自体の検定は参考的なものであり、予後因子の偏りが薬効差の解析結果にどのように影響するかという観点から注意深く点検することが重要である。多くの場合、有意確率が15%前後といった背景因子の不均衡についても注意深い検討が必要である。薬効差の統計解析が一旦なされてか

ら、後知恵によって予後因子を選択して統計的調整を行った場合には、結果の公平性が保証できず、治験薬の薬効の検証とはならない。

解析段階での予後因子の偏りの統計的調整としては種々の方法があるが、層別化による方法が最も基本的な方法といえる。層別化による方法は、偏りのあった予後因子について層別集計し、各層に共通の薬効差があると仮定してこの共通薬効差に関する統計的推論を行うものである。各層に共通の薬効差が存在するという統計モデルの妥当性については各層別集計において確認することが可能であり、臨床医学的な理解も直接的に得られる。統計的調整の具体的方法としては、2値データについてはMantel-Haenszel法などがあり、3分類以上の順序分類データについては拡張Mantel法などが提案されている。共通薬効差という前提の点検（交互作用の点検）に、2値データについては、例えば、Breslow-Day検定などを用いることができる。計量データについても、種々の方法による統計的調整が可能であるが、交互作用の点検と共に、パラメトリックな手法を用いた場合にはその統計的方法の基礎にある諸仮定が満たされているかどうかの検討が必要である。

21. 検定結果の記載

例えば、2標本Wilcoxon検定（Mann-WhitneyのU検定）を用いた場合には、z値、p値及び各群の被験者数を記載する。2標本t検定を用いた場合には、t値、自由度、p値及び各群の被験者数、平均値、分散、合成分散の推定値を記載する。

22. 同等性の検証

薬効評価に当っては、プラセボよりも有意に優れており、市販の実対照薬と同等又はそれ以上であることが要求されている。ここで、“有意差のない”ことをもって直ちに“同等”であるとするのは明らかに間違いであり、有意差のないことは統計的に“同等”を保証するものではない。

臨床的同等性を立証するには、例えば、有効率の場合に次のような統計的方法が考えられる。ただし、以下の Δ は、治験薬と実対照薬の臨床的に許容できると考えられる有効率の差を予め設定しておいたものであり、疾患、薬効群により具体的な数値は異なるものの、例えば10%が一つの目安となる。

- a. 治験薬と実対照薬の有効率の差の信頼区間（90%信頼区間）が $-\Delta$ より小さい領域を含まない場合には、臨床的に同等と評価する。

b. 「治験薬の有効率が実対照薬の有効率に比して Δ 以上劣る」という帰無仮説に対する片側仮説検定(有意水準5%)を用い、これが棄却されたときに臨床的に同等と判断する。

これらはいずれも Δ 以上に劣ることはないことの証明をもって同等性を保証しようとするものである。

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**CHOICE OF CONTROL GROUP AND RELATED
ISSUES IN CLINICAL TRIALS**

Recommended for Adoption
at Step 4 of the ICH Process
on 20 July 2000
by the ICH Steering Committee

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

ICH E10

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 1 3 6 号
平成 1 3 年 2 月 2 7 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局審査管理課長

「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」について

今般、日米EU医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議における合意に基づき、臨床試験における対照群の選択に関する指針を、別添の通り、「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」として取りまとめたので、ご了知の上、貴管下関係者に対し周知徹底方ご配慮願いたい。

なお、本指針の理解を深めるために参考として添付した質疑応答集については、今後得られる知見に基づき、修正及び拡充する予定である。

(別添)

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

目次

1.0	はじめに	1
1.1	ガイドラインの構成の概略と目的	1
1.2	対照群の目的	2
1.2.1	ランダム化	3
1.2.2	盲検化	3
1.3	対照の種類	4
1.3.1	プラセボ同時対照	5
1.3.2	無治療同時対照	5
1.3.3	用量反応同時対照	6
1.3.4	実薬(陽性)同時対照	6
1.3.5	外部対照(既存対照を含む)	6
1.3.6	複数の対照群	7
1.4	臨床試験の目的とそれに関連する諸問題	7
1.4.1	有効性の証拠	7
1.4.2	相対的な有効性、安全性	8
1.4.3	比較の公平性	8
1.4.3.1	用量	8
1.4.3.2	患者集団	9
1.4.3.3	エンドポイントの選択と評価時期	9
1.5	分析感度	10
1.5.1	非劣性試験又は同等性試験における分析感度	10
1.5.1.1	「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」と非劣性の限界値の選択	12
1.5.1.2	試験の適切な実施	14
1.5.2	優越性の証明を目的とした試験における分析感度	16
2.0	各種の対照に対する詳細な検討	17

2.1	プラセボ対照	17
2.1.1	特徴	17
2.1.2	バイアスを最小にする力	17
2.1.3	倫理上の問題	18
2.1.4	特定の条件でのプラセボ対照試験の有用性及び推測の妥当性	19
2.1.5	倫理上、実施上又は推測上の問題を解決しうるデザイン上の修正及び他の対照との組み合わせ	19
2.1.5.1	対照群の追加	20
2.1.5.1.1	三群比較試験；プラセボと実対照薬	20
2.1.5.1.2	用量の追加	20
2.1.5.1.3	要因デザイン	20
2.1.5.2	その他の試験デザインの修正	20
2.1.5.2.1	プラセボ対照上乗せ試験；置換え試験	20
2.1.5.2.2	「早期離脱」；レスキュー治療	21
2.1.5.2.3	限定されたプラセボ期	22
2.1.5.2.4	ランダム化治療中止	22
2.1.5.2.5	その他のデザイン上の考慮事項	23
2.1.6	プラセボ対照試験の長所	24
2.1.6.1	有効性を示す力	24
2.1.6.2	「絶対的」な有効性、安全性を測りうること	24
2.1.6.3	効率	24
2.1.6.4	被験者と治験実施医師の期待による影響の最小化	24
2.1.7	プラセボ対照試験の短所	24
2.1.7.1	倫理上の懸念	24
2.1.7.2	患者と医師の治験実施上の懸念	25
2.1.7.3	一般化可能性	25
2.1.7.4	比較情報が得られないこと	25
2.2	無治療同時対照	26
2.3	用量反応同時対照	26
2.3.1	特徴	26
2.3.2	バイアスを最小にする力	27

2.3.3	倫理上の問題	27
2.3.4	特定の条件での用量反応試験の有用性及び推測の妥当性	27
2.3.5	倫理上、実施上又は推測上の問題を解決しうるデザイン上の修正及び他の対照との組み合わせ	28
2.3.6	用量反応試験の長所	28
2.3.6.1	効率	28
2.3.6.2	倫理上の長所がありうること	28
2.3.7	用量反応試験の短所	28
2.4	実薬対照	29
2.4.1	特徴	29
2.4.2	バイアスを最小にする力	29
2.4.3	倫理上の問題	30
2.4.4	特定の条件での実薬対照試験の有用性及び推測の妥当性	30
2.4.5	倫理上、実施上又は推測上の問題を解決しうるデザイン上の修正及び他の対照との組み合わせ	30
2.4.6	実薬対照試験の長所	31
2.4.6.1	倫理上及び実施上の長所	31
2.4.6.2	得られる情報の内容	31
2.4.7	実薬対照試験の短所	31
2.4.7.1	得られる情報の内容	31
2.4.7.2	被験者数が大きくなること	31
2.5	外部対照（既存対照を含む）	32
2.5.1	特徴	32
2.5.2	バイアスを最小にする力	33
2.5.3	倫理上の問題	34
2.5.4	特定の条件での外部対照試験の有用性及び推測の妥当性	35
2.5.5	倫理上、実施上又は推測上の問題を解決しうるデザイン上の修正及び他の対照との組み合わせ	35
2.5.6	外部対照試験の長所	35
2.5.7	外部対照試験の短所	36
3.0	同時対照群の選択	36
表 1	種々の状況における各同時対照の有用性	38

図 1	有効性を証明するための同時対照の選択	39
-----	--------------------------	----

1.0 はじめに

臨床試験のデザインに際して、どのような対照群を選択するかは、いかなる場合においてもきわめて重要である。対照群の選択は、試験から引き出しうる推測、試験が倫理的に受け入れられるかどうか、試験の実施及び解析におけるバイアス（偏り）を小さくできる程度、組入れうる被験者のタイプと組入れの速さ、検討可能なエンドポイントの種類、結果の社会的・科学的信頼性、結果が規制当局に受け入れられるかどうか、その他の多くの試験の特徴、試験実施のあり方及び解釈に影響を与える。

1.1 ガイドラインの構成の概略と目的

本ガイドラインの目的は、ある治療の有効性を証明することを目的とした臨床試験に関し、対照群の選択において考慮すべき一般的原則を記述すること、そして、関連する試験デザインや実施上の問題について議論することである。本ガイドラインは、各地域での規制上の要求事項に言及するものではなく、各デザインを用いた試験により何を示すことができるのかを述べるものである。本ガイドラインに記述された一般的原則は、どのような比較試験にも適用できるものであるが、特に、薬剤の開発段階で有効性を証明するために実施される臨床試験においては、対照群の選択は極めて重要である。対照群の選択においては、利用可能な標準治療、選択されたデザインの妥当性を支持する証拠の適切性、そして倫理上の配慮といった観点からの考慮が求められる。

本ガイドラインでは、まず、対照群の目的と、有効性の証明のために一般的に採用される対照群の種類を述べる。次に、対照群に対する非劣性あるいは同等性を示すことにより有効性を証明しようとする実薬対照試験の利用に関する重要なデザイン上・解釈上の問題について議論する（1.5節参照）。非劣性を見出したことが有効性の証拠とは解釈できない状況が存在する。つまり、非劣性を有効性の証明と解釈するためには、有効な治療と有効性がそれより低い治療又は無効な治療とを区別する力を実施された試験が有していたことが前提となる。

次いで本ガイドラインでは、各種の対照群を用いる試験をより詳細に説明し（2.0節 - 2.5.7節参照）、それぞれの対照群について次のような点を考察する。

- バイアスを最小にする力
- その対照群の使用に関連した倫理上及び実施上の問題
- 特定の状況における有用性と推測の質
- 倫理上、実施上又は推測上の問題を解決するための試験デザイン上の修正又は他の対照との組み合わせ
- 全般的な長所と短所

本ガイドラインは、次のICHガイドラインと特に関連が深い。

- 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
- E4：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
- E5：外国臨床データ受け入れにおける人種的要因
- E6：医薬品の臨床試験の実施の基準
- E8：臨床試験の一般指針
- E9：臨床試験のための統計的原則

本ガイドラインで記述、議論された対照群のいずれについても、それが採用されたときに当該試験が承認の根拠の一部として有用とされ、受け入れられる状況は確かにあるだろう。しかし、こうした試験が、あらゆる状況下で等しく適切、有用というわけではない。対照群の選択に関する一般的なアプローチの概略を、3.0節の図1及び表1に示す。

本ガイドラインは、治療の「有効性」の評価を目的とした試験に主たる焦点を当てているが、「安全性」に関する特定の仮説の評価や、二種類の治療の「安全性・有効性の相対比較」にも議論の多くは適用できる。

1.2 対照群の目的

対照群を置く大きな目的の一つは、被験治療により患者に起こった結果(outcomes。例えば、症状、徴候、その他の病態の変化)と、疾患の自然の進行、観察者・患者の期待、他の治療等の要因により引き起こされた結果との弁別を可能にすることである。対照群を用いることにより、被験治療が行われなかった場合に患者に起こったであろう結果、又は有効であることが知られている他の治療を受けた場合に起こったであろう結果を知ることができる。

もし、特定の患者集団における疾病の経過が一様であったり、特定の被験者(群)の結果が患者の特徴を用いて確実に予測可能だとすれば、治療を行った結果は、治療を行わなかった場合の既知の結果と単純に比較できるであろう。例えば「痛みは一定時間持続したであろう」、「血圧は変化しなかったであろう」、「うつ状態は一定の期間持続したであろう」、「腫瘍は進行したであろう」、「急性心筋梗塞後の死亡率は以前に観察された死亡率と同じであったらう」といったことを仮定することはできる。特殊な場合には、ある定義された患者集団における疾病の経過が実際に予測でき、過去に調べられた類似の患者群を「既存対照」として用いることが可能なこともある(1.3.5節

参照)。しかしながら、ほとんどの場合、十分な正確さ・確実さで結果を予測することは不可能であり、従って同時対照群が必要となる。

同時対照群は、被験群と同じ母集団から選ばれ、被験治療が検討されている同じ試験の一部として、あらかじめ定められた方法で、同じ時期に治療される群である。被験群及び対照群は、試験の検討対象となっている治療を除き、結果に影響を与えうる全てのベースライン変数及び治療変数（併用薬や観察等）について類似していなければならない。この類似性が実現できなかった場合、試験にバイアスが入りうる。ここでいうバイアスとは、ICH E9 ガイドラインにおいて用いられているとおり、ある治療の効果についての推定値と真の値の間に差を生じさせる、臨床試験のデザイン、実施、解析、結果の解釈におけるあらゆる観点からの系統的な傾向を意味する。バイアスの発生の可能性を最少限にし、被験群と対照群が試験の開始時点で類似し、また試験の経過の中でも同じように治療されていることを保証するために通常用いられる二種類の手法が、ランダム化と盲検化である（ICH E9ガイドライン参照）。試験デザインがこれらの特徴を備えているか否かで、その試験の質と説得力は大きく違ってくる。

1.2.1 ランダム化

被験群と対照群の被験者集団の類似性を保証する最良の方法は、単一標本集団を被験治療を受ける群と対照治療を受ける群にランダムに分けることである。結果に影響を与える可能性のある既知の、あるいは未知のベースライン変数についての系統的な群間差を、ランダム化により回避できる。治療群間の系統的な差を排除できないことがランダム化同時対照の存在しない試験の大きな問題である（1.3.5（外部対照）節参照）。また、ランダム化は統計的推論のための適切な基礎を与える。

1.2.2 盲検化

被験薬、対照薬のいずれが投与されるかという点を除き、各群は、ベースラインが類似しているだけでなく、試験中に実施される治療や観察においても類似していなければならない。臨床試験は、しばしば「二重盲検」（又は「二重マスク」）下で行われる。これは、各被験者に割り付けられた治療を、被験者及び治験実施医師だけでなく、治験依頼者、被験者の治療や臨床評価に関係する治験実施医師のスタッフも知らないことを意味する。盲検化は、被験者や治験実施医師が割り付けられた治療を知っていることにより生じうる被験者の管理、治療、評価の違いや結果の解釈の違いから生じる可能性のあるバイアスを最小にすることを意図したものである。例えば：

- 実薬群の被験者は、もし自分に実薬が投与されていると知った場合には、良い結

果を期待するために実際より良い結果を報告し、また、試験に留まろうとする可能性がある。

- 観察者は、無治療群での反応の確認や報告を怠り、実薬を投与されている患者で見られた好ましい結果や有害事象にはより敏感になる可能性がある。
- 割り付けられた治療を知っていることが、試験中・試験後の追跡データを得ようとする意欲に影響を与えうる。
- 割り付けられた治療を知っていることが、被験者を試験治療に留まらせるべきか否かや、併用薬又は他の補助的な治療を行うべきか否かについての決定に影響を与えうる。
- 割り付けられた治療を知っていることが、特定の被験者の成績を解析に含めるべきか否かの決定に影響を与えうる。
- 割り付けられた治療を知っていることが、統計解析法の選択に影響を与えうる。

盲検化の目的は、主観的な評価と決定が、割り付けられた治療を知っていることによる影響を受けないことを保証することである。

1.3 対照の種類

臨床試験における対照群は、二種類の重要な特性、すなわち、用いられる治療の種類及び誰が対照群に入るかを定める方法に基づいて分類することができる。対照治療の種類は次の四種類のいずれかになる。すなわち、(1) プラセボ、(2) 無治療、(3) 異なった用量又は用法の被験治療、(4) 被験治療とは異なる実薬による治療である。誰が対照群に入るかを決定する主な方法としては、ランダム化を用いるか、試験に参加して治療を受ける集団とは別の対照集団(外部対照又は既存対照)を選択するかのいずれかがある。本ガイドラインでは対照群を五種類に分類している。最初の四種類は、通常は治療へのランダム化による同時対照(対照群と被験群が同じ集団から選ばれ、同時に治療される)であり、それは先に挙げたどの種類の対照治療を受けるかによりさらに区別される。外部(既存)対照群を用いる試験では、対照治療の種類にかかわらず、そのような試験の被験群と対照群の比較可能性を保証する力と、影響の大きいバイアスを最小限にする力について大きな懸念が抱かれる。それゆえ、このデザインは例外的な状況下でしか使用できず、したがって、外部(既存)対照群を用いる試験はまとめて五番目の種類とみなす。

複数の異なる種類の対照群を含む試験を実施することが次第に一般的になりつつある。それぞれの対照が、ある条件のもとでは妥当であるにしても、いかなる条件でも利用可能で妥当であるというわけではない。五種類の対照は次のとおりである。

1.3.1 プラセボ同時対照

プラセボ対照試験では、被験者は被験治療か、それと外観が同じで被験治療（薬）を含まない治療かにランダムに割り付けられる。効果や忍容性に基つき用量が調節される場合もあれば、単一用量又は複数の固定用量が投与される場合もある。そういった試験は、ほとんど常に二重盲検試験である。プラセボ対照 (placebo control) という呼び方は、その目的が「プラセボ」効果（薬を使用していると考えることによって被験者に改善が見られること）をコントロールすることを示すが、そのことだけが唯一の利点、主たる利点ではない。むしろ、プラセボ対照試験の利点は、盲検化とランダム化を可能とし、また、不活性な治療を受ける群を試験に組み込むことにより、実際の、又は見かけの疾病の進行に対する被験薬の薬理作用以外の全ての潜在的な影響をコントロールする点にある。ここで考えられる影響としては、自然変動（疾病の自然経過、平均への回帰）、被験者・治験実施医師の期待、試験に参加していることによる効果、他の治療の使用、診断・評価の主観的要素等が挙げられる。プラセボ対照試験では、有効性を調べようとする場合には治療間の差を見出すことが目的となるが、安全性に関する測定値の評価では(一定の大きさの)差がないことを示そうとすることもあろう。その場合には、もし差が存在したのであれば、実施された試験がその存在する差を示し得たのか否かという問題がきわめて重要なものとなる（1.5節参照）。

プラセボ対照群を使用することは、対照群が治療されないことを意味するのではない。多くのプラセボ対照試験においては、一般的な標準治療に、新しい治療又はプラセボがそれぞれ上乘せされる（「上乘せ試験」と呼ばれる。2.1.5.2.1節参照）。

1.3.2 無治療同時対照

無治療対照試験では、被験者は被験治療群又は無治療（すなわち、被験治療、対照治療のいずれも行われぬ）群のどちらかにランダムに割り付けられる。このデザインがプラセボ対照試験と大きく異なるのは、被験者と治験実施医師が割付けられた治療を知っている点である。二重盲検デザインの長所を考えると、無治療対照試験が必要かつ適切なデザインといえるのは、二重盲検とすることが困難又は不可能であり（例えば、容易に識別しうる毒性を伴う治療の場合）、かつ試験のエンドポイントが客観的で、試験結果が1.2.2節に挙げられた要因の影響を受けないだろうとの合理的な自信が持てる場合に限られるだろう。たとえ試験全体が二重盲検化されていない場合でも、盲検化された評価者がエンドポイントの評価を行うことはしばしば可能であることに注意を要する。これは有用な手段であり、盲検化できない試験では常に採用を考慮しなければならないが、割り付けられた治療を知っていることに関連したその他の問題を解決できるわけで

はない(1.2.2節参照)。

1.3.3 用量反応同時対照

ランダム化された固定用量の用量反応試験では、被験者はいくつかの固定用量群の中の一つにランダムに割付けられる。最初から用量を固定する方法と、その用量に至るまで次第に漸増する方法があるが、目的とする比較は最終の用量間で行われる。用量反応試験は、通常、二重盲検下で実施される。用量反応試験はプラセボ(ゼロ用量)や実薬対照を含む場合もある。血中濃度対照試験においては、いくつかの固定された血中濃度範囲に入るよう治療群の用量が調節される。この種の試験は、概念的には固定用量の用量反応試験に類似したものである。用法対照試験においては、被験者は、試験薬の2つ以上の用法のいずれかにランダム化される(例えば、1日1回投与対2回投与、3日間投与対7日間投与)。

1.3.4 実薬(陽性)同時対照

実薬対照(陽性対照)試験では、被験者が、被験治療か実対照薬による治療かにランダムに割り付けられる。そのような試験は、通常、二重盲検試験として実施されるが、二重盲検化が常に可能とは限らない。例えば、多くの腫瘍領域の試験では、用法、投与経路も異なる上に(1.3.2節参照)、毒性も異なるために盲検化は困難、あるいは不可能と考えられる。実薬対照試験には、有効性を示すことに関し、二つの異なった目的がありうる。すなわち、既知の有効な治療と同程度に良いことを示すことにより被験治療の有効性を示すこと、及び、実対照薬による治療に対する被験治療の優越性を示すことにより被験治療の有効性を示すことである。実薬対照試験はまた、主目的が二治療間の有効性・安全性の比較である場合にも用いることができよう(1.4節参照)。試験の目的が、新しい治療の有効性の証明であれ、二つの治療の比較であれ、その試験が有効な治療と有効性の低い治療、無効な治療とを区別しえたのか否かがきわめて重要な問題である(1.5節参照)。

1.3.5 外部対照(既存対照を含む)

外部対照試験では、被験治療を受けた患者群と当該試験外の患者群が比較される。比較の対象は、同一集団の中で異なる治療に割り付けられた患者から構成される内部的な対照群ではない。外部対照には、その試験の実施前に治療された患者からなる群(既存対照)の場合と、同時期であるが他の条件で治療される群の場合がある。外部対照は、特定の患者群として明確に定義される場合もあれば、結果に関する一般的な医学的知識に基づいた比較対照群のように明確に定義されない場合もある。一般的印象というものはしばしば不正確であり、後者の比較対照群の使用は特に誤った結論を与え易い(その

ような試験には対照がないと普通は考える)。被験者の治療中の状態(例えば血圧や腫瘍のサイズ)が治療前の状態と比較されるいわゆるベースライン対照試験は、内部に対照群を持たず、それゆえ、無対照試験、あるいは外部対照試験である(2.5節参照)。

1.3.6 複数の対照群

後に説明するとおり(1.5.1節参照)、例えば実薬対照とプラセボ対照の同時使用など、一つの試験で二種類以上の対照を用いることが可能で、かつ利点がある場合が多い。同様に、被験薬と実薬対照の双方で複数の用量を試験に用いることもできる。この場合、さらにプラセボを入れる場合もあれば、入れない場合もある。このデザインは、二つの薬剤の相対効力が十分に確立されていない場合又は試験の目的が相対効力の確立にある場合の実薬同士の比較に有用であろう。

1.4 臨床試験の目的とそれに関連する諸問題

臨床試験の二つの目的、すなわち、(1)治療の有効性、安全性の評価と、(2)二つの治療の相対的な有効性、安全性、リスクベネフィットの関係、有用性の評価とは、区別する必要がある。

1.4.1 有効性の証拠

いずれの種類の対照を用いた試験でも、被験治療が対照(プラセボ、無治療、被験薬の低用量、実薬)に優ることを示すことにより、その有効性を示すことができよう。さらに、実薬対照試験では、新治療の効果が既知の有効な治療と同程度であることを示すことにより有効性を示すことができる場合もある。しかし、ある試験において両治療とも効果がない場合にもやはり同程度に見えることから、こういった類似性が試験治療の有効性の証明となるのは、実薬対照による治療が当該試験の条件下で有効であると仮定できる場合だけである(1.5節参照)。

効果が標準薬と同程度であることを示すことにより新薬の有効性を証明するようデザインされた臨床試験は、これまで「同等性」試験と呼ばれてきた。これらの試験のほとんどは、実際には、新薬が対照に対して一般にマージンと呼ばれる予め決められた大きさ以上劣ることはないことを証明しようとする非劣性試験にあたる。

1.4.2 相対的な有効性、安全性

試験の焦点が、被験薬自体の有効性そのものではなく、ある治療と他の治療の比較に向けられる場合もある。治療分野によっては、これらの試験は、相対的なリスクベネフィット評価のために重要な情報を生み出すものと考えられよう。その場合の実比較対照

薬は、データを提出する予定の地域において受け入れられるものでなければならない。必ずしも実比較対照薬に対する優越性の証明は必要ではなく、また状況によっては、非劣性を示す必要もない場合もあるかもしれない。例えば、有効性の劣る薬が安全面では利点があり、それゆえ有用であると考えられる場合である。

たとえ非劣性試験の主目的が有効性の証明ではなく治療間の比較にあるとしても、非劣性試験の実施と解釈に関する注意点について同様に考察する必要がある(1.5節参照)。つまり、実際には差がある二つの治療を弁別できない試験からは有用な比較情報が得られないのであり、治療間に差がある場合はその差を検出できる力が試験に備わっている必要がある。

1.4.3 比較の公平性

相対的な安全性・有効性に関する十分な情報を比較試験から得るためには、試験が「公平」である必要がある。すなわち、試験の条件が、他方の治療に比べ一方に不当に有利なものであってはならない。試験で用いられた対照がその通常の効果を発揮したかどうかに関して何らかの疑問があれば、その試験に分析感度(1.5節参照)があったことの保証を失いかねない。それゆえ、実際には、有効性の証拠として提出される実薬対照同等性あるいは非劣性試験では、ほとんどの場合、対照との公平な有効性の比較が行われる必要がある。一方の治療を不当に有利にしうる試験デザインの側面として、用量、患者集団の選択、エンドポイントの選択及びその評価時期が挙げられる。

1.4.3.1 用量

被験薬と実対照薬の比較において、対照薬と被験薬の適切な用法・用量を選ぶことは重要である。二つの治療の比較結果を検討する際には、見かけ上効果の劣っている治療についてはその用量が低すぎた可能性を、一方、見かけ上忍容性の劣っている治療についてはその用量が高すぎた可能性を検討することが重要である。有効性、安全性の優越性を説得力をもって示すために、対照治療の複数の用量、そしておそらくは被験治療も複数の用量を試験することが必要となる場合もある。

1.4.3.2 患者集団

実薬対照試験における被験者の選択は結果に影響を与えうるので、試験が示した結果を評価する際には、試験の対象となった集団を注意深く検討すべきである。例えば、試験に組み入れられた多くの被験者が、過去に対照治療に反応していなかった場合には、新治療に有利なバイアスが入りうる。そのような試験結果は、前治療を受けていない患者集団全体へ一般化することはできないだろう。しかし、そのような場合であっても、新治療の優越性が証明されたのであれば、試験の結果は、試験されている集団において

新治療が有効であることの証拠にはなるであろう。実際、（患者を危険な状態に置かない限りにおいて）ある治療への無反応者（nonresponder）を新治療か反応がなかった治療かにランダム化することにより、明らかな無反応者における新治療の効果を調べる試験は、そのような無反応者における新治療の価値を証明できるのであり、臨床的に価値ある観察といえる。

同様に、特定の薬により反応しやすい（反応しにくい）患者部分集団、あるいは、より副作用の出やすい（出にくい）患者部分集団を見出すことができる場合もある。例えば、一般に、黒人はベータ遮断薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬の血圧に対する作用に反応しにくいとされており、このような患者で新たな降圧薬とベータ遮断薬等の降圧薬とを比較すると新薬の優越性を示す方向に傾く可能性がある。このような比較で新薬が一般に優れていると結論することは不適切である。しかし、その限界と、正しく導きうる結論は何かを認識した上で、部分集団で計画された試験からは、やはり有用な情報を得ることができる。

1.4.3.3 エンドポイントの選択と評価時期

二種類の治療が同じ疾病・病態に用いられるとき、特に、両治療の治療クラスや治療様式が異なる場合には、これらの治療は、その疾患の検討対象である様々な結果に異なった影響を与えうる。それゆえ、これらの治療を臨床試験で比較する場合には、エンドポイントの選択と評価時期によって一方の治療が有利になる可能性がある。例えば、急性心筋梗塞の患者に対する抗血栓薬は、死亡を減らしうるが、出血性の脳卒中のリスクを増やす可能性がある。新規の、より活性の強い抗血栓薬が古い抗血栓薬と比べられるとき、もしエンドポイントを死亡にした場合には、活性の強い治療の方が優るが、死亡と障害を残すような脳卒中を合わせた複合エンドポイントを用いる場合には、活性の強い治療の方が劣るということもありうるのである。同様に、歯痛のコントロールに関して二種類の鎮痛薬を比較するとき、早期の時点での痛み特に評価の重きを置けば、より早く効果が発現する薬に有利になり、遅い時点により重きをおけば、効果のより持続する薬に有利になるだろう。

1.5 分析感度

「分析感度」（assay sensitivity）とは、有効な治療と有効性の低いあるいは無効な治療とを区別する力として定義される臨床試験の特性である。分析感度はいかなる試験においても重要であるが、その意味するところは、治療間の差を証明することを目的とした試験（優越性試験）と、非劣性を証明することを目的とした試験では異なる。もし、対照治療に対する試験治療の優越性を証明することにより有効性を証明しようとする試験が分析感度を欠くならば、試験治療が優れることを証明できず、したがって有

効であるとの結論を得られないことになる。一方、実薬対照に対する被験治療の非劣性を証明することにより有効性を証明しようとする試験に分析感度がない場合には、無効な治療が「劣っていない」と判断され、誤って有効であるとの結論に至ることがありうる。

ある試験において二つの治療が異なる有効性を示す（すなわち、一方の治療が優れている）場合、その結果自体が、当該試験が分析感度を有することの証しになる。一方、「成功」した非劣性試験（すなわち、非劣性を示した試験）、あるいは「成功」しなかった優越性試験からは、一般に、分析感度の直接的な証拠は得られない。

1.5.1 非劣性試験又は同等性試験における分析感度

非劣性試験又は同等性試験における分析感度の存在は、次の二つが満たされているかどうかから推測されることになる。

1) 「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」

すなわち、同様にデザインされた過去の試験では、ほぼ一貫して有効な治療と有効性の低いあるいは無効な治療とを区別できたこと。

2) 「試験の適切な実施」

すなわち、試験の実際に行われ方が、有効な治療と有効性の低いあるいは無効な治療を区別する力を低下させなかったこと。

「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」は、非劣性試験の開始前に評価可能であり、実際に評価されなければならない。具体的に言えば、試験を実施しようとしている特定の治療領域において、ある特定の実薬による治療あるいは同様の効果を持つ他の治療を用い、適切にデザインされ実施された試験が、信頼性をもって一定の効果を示したと判断されなければならない。これを最も適切に証明するのは、実薬対照として使おうと計画している実薬治療が、プラセボに対して確実に優越性を示していることである。その場合には、同様にデザインされた実薬対照の試験には、「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」があることになる（1.5.1.1節参照）。

「試験の適切な実施」は、実薬対照非劣性試験が終了した後にのみ十分に評価可能となる。非劣性試験のデザイン（例えば、組入れ基準、許容される併用療法）が、「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」があるとの判断に用いられた過去の試験と類似しているべきであるだけでなく、さらに、その試験が実際にどのように行われたかがこうした過去の試験と類似したものであったことを保証するため、実際に組み入れられた集団、

実際に用いられた併用療法等について評価が行われなければならない。さらに、試験の行われ方は質の高いものでなければならない（例えば、良好なコンプライアンス、追跡不能例がほとんどないこと等）。「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」とともに、「試験の適切な実施（1.5.1.2節参照）」が、新たに実施される実薬対照試験に分析感度の保証を与える。

以上を踏まえると、非劣性試験のデザイン及び実施は、次の重要な四段階を経ることになる。

1. 「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」が存在することを確認する。

この判断がなければ、非劣性を示すことにより有効性を証明することは不可能であり、そのような証明を試みるべきではない。

2. 試験をデザインする。

例えば試験対象集団、併用療法、エンドポイント、導入期間（run-in period）といった試験デザイン上の重要な点は、「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」が存在することの判断の根拠となった試験のデザインをできる限り踏襲しなければならない。

3. 非劣性の限界値を設定する。

既存のデータ、妥当な臨床的・統計学的考察に基づき、許容可能な非劣性の限界値を設定しなければならない。

4. 試験を実施する。

試験の行われ方は、過去の試験にできるだけ近いものでなければならず、また、質の高いものでなければならない。

1.5.1.1 「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」と非劣性の限界値の選択

既述のように、大部分の実薬対照同等性試験は、実際には新治療の有効性の確立を意図した非劣性試験である。非劣性試験の結果の解析についてはICH E9ガイドライン及びICH E3ガイドラインで議論されている。簡単に言うと、このような試験では被験治療と既知の有効な治療が比較される。その試験に先立ち、ときに「デルタ」と呼ばれる同等性又は非劣性の限界値（マージン）が選択される。この限界値が、その試験で統計的に否定しようとしている「対照治療に対して被験治療が劣っている程度」である。被験治療と対照治療との差の信頼区間が、被験治療の非劣性の限界値を含まない場合には、被験治療は対照治療に対して非劣性であると宣言できる。一方、限界値が信頼区間に含ま

れるならば、被験薬は非劣性であると宣言できない。

非劣性試験のために選ばれる限界値は、計画している試験の設定条件で、実対照薬とプラセボを比べた場合に、「確実に期待できる実対照薬の効果の大きさの最小値」より大きな値であってはならない。もし、実対照薬と新薬の差について、この限界値と同程度以上に対照の方が良いという結果が得られたのであれば、新薬には全く効果がない可能性もある。「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」がある場合にのみ、実対照薬に対して確実に期待できる効果の大きさの最小値を決定でき、実際、その証拠に基づいて限界値が決定される。一般に、限界値は、新しい試験で計画されている条件と類似の条件の下で適切にデザインされた過去のプラセボ対照試験の経験に基づいて決定されるが、用量反応試験あるいは実薬対照の優越性試験から決定することもできる。このような既存の試験でどのような種類の対照群が用いられていようと、限界値の決定の基礎となる値は、（既存の試験での）対照群に対する実対照薬の優越性の程度であり、ベースラインからの変化のような比較に基づかない測度ではない。ただし、本ガイドラインは厳密な限界値の計算法を説明するものではなく、計算の方法についてはあまり公表文献がないことには留意すべきである。

非劣性試験における限界値の決定は、統計的推論と臨床判断の双方に基づくものであり、その選択の基となった証拠の不確実性を反映するとともに、適度に保守的であるべきである。もしこの限界値の決定が適切に行われれば、新薬と実対照薬の差の信頼区間が適切に選ばれた限界値を含まないという結果から、その被験薬がゼロより大きな効果を持っているとの確証が得られる。実際には、臨床的に受け入れることのできるある一定の大きさの効果（又は対照薬の効果の何割か）が保持されていたことを保証することに関心があるために、選択される非劣性の限界値は、通常、実対照薬の最小の期待される効果の大きさから示唆される値よりも小さなものとなる。例えば、死亡率に関する非劣性試験においては、被験治療がゼロより大きい効果を有することを保証するだけでは、一般には十分なものとは考えられないであろう。その場合には、通常、対照薬の死亡率に対する効果の大きさの相当の割合が保持されていることが求められよう。これはまた、その主目的が被験薬と実薬対照との相対的な有効性を示すことにある試験についても言えるだろう（1.4.2節参照）。この場合は、単に新薬が何らかの効果を持っているということだけではなく、被験薬と対照薬がよく似ているということの保証が通常求められよう。

否定すべき限界値の選択が既存の証拠に基づくという事実から、非劣性試験には既存対照（外部対照）試験と共通の要素が存在することになる。非劣性試験のデザインが適

切で信頼できるものとなるのは、対照薬の効果の大きさに関する既存の推定値が、その薬剤に関する過去の試験の結果に照らして、十分に裏付けられる場合だけである。これらの過去の試験からは、新たに計画している試験と類似のデザインで適切な規模の試験を仮に行った場合には、その実対照薬とプラセボを一貫して区別しうるとの結論が得られなければならない。また、これらの過去の試験から、その対照が確実に示すと期待できる薬剤効果の最小値という意味での薬効の大きさが決められなければならない。もし現在計画している試験と同様のデザインのプラセボ対照試験において、予定している実対照薬とプラセボとの間の差が高い頻度で見出せず、このことを試験の特性により説明できなければ、被験薬の（実対照薬等に対する）優越性のみが解釈可能な結論となろう。

「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」があるか否かは、ある程度まで判断の問題である。薬剤効果に対する感度は、既存のプラセボ対照試験の結果の一貫性から明らかであることもあれば、疾病を治療した場合と治療しなかった場合の結果が大きく異なることから明らかなることもある。例えば、多くの感染症において、短期間の試験中に、有効な治療における治癒率は、自然経過による治癒率をはるかに上回る。しかしながら、有効と考えられている薬剤が適切に計画・実施された対照試験で必ずしも毎回プラセボ対照に優ることを示すことができず、従って特定の試験条件でその薬剤が有するであろう最小の効果をも十分に信頼できるほどに確定できないような疾患は数多く存在する。そのような疾患の例としては、うつ病、不安神経症、痴呆、狭心症、症候性うっ血性心不全、季節性アレルギー、症候性逆流性食道疾患のように、プラセボ群で大きな改善や変動が認められたり、治療効果が小さかったり大きくばらつくようなものが挙げられる。

これら全ての場合において、標準治療が有効であることは疑いない。なぜなら、標準治療に用いられる各薬剤については、その効果を支持する数多くの適切に計画・実施された対照試験があるからである。しかし、これまでの経験から、その薬剤が少なくとも最小限の効果を確実に有し（すなわち「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」が存在し）、従って適切な限界値を決定するために使えるような試験条件を記述することは困難であろう。「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」がよりどころとしている経験の妥当性に疑問が持たれる場合もあろう。例えば、治療の標準や診断基準が時間とともに大きく変化した場合（例は2.1.7.1節参照）である。実薬対照あるいは非劣性試験デザインを計画する場合に、選択した非劣性の限界値を用いた計画中の試験の「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」を十分に裏付けることができないのであれば、そのような試験で仮に非劣性が証明されたとしても、有効性について十分な情報を提供するとは考え難い。

先に注意を喚起したように、「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」に関する判断は、

特定のデザインの試験に対してのみ適用できる。計画された非劣性試験が、薬剤効果に対して同様に感度を持つためには、その試験の重要なデザイン上の特徴が既存の試験の特徴と類似していることが、本質的に重要である。重要なデザイン上の特徴には、例えば、組入れ基準（疾病自体の重症度、合併症、診断方法）、対照薬の用法・用量、併用療法、観測されるエンドポイントと評価の時期、そして特定の患者を除外するためのウォッシュアウト期間の採用が含まれる。（例えば、技術や治療の進歩により）試験デザイン上の特徴に違いが生じることが避けられない場合やそのような違いが望まれる場合、「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」の存在についての判断や限界値の選択に関してその相違がどのような意味を持つかを慎重に考慮しなければならない。

1.5.1.2 試験の適切な実施

たとえ「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」があり、新しい試験のデザインが過去の試験と類似していたとしても、分析感度はその試験の実際に行われ方により損なわれることがある。ある試験の分析感度を保証するためには、その試験の実際に行われ方の質が高くなければならず、また、実際に組み入れられた患者、（試験治療以外の）実際に行われた治療、実際に行われた評価が、薬剤効果に対する感度の存在の根拠とした試験におけるそれらと類似していなければならない。

試験の実施上、有効な治療と、より効果の低いあるいは無効な治療との間に観察される差を小さくし、そのために試験の分析感度を低下させうる様々な要因がある。例としては次のようなものがある。

1. 服薬（治療）不遵守
2. 薬剤の作用に反応しにくい試験集団の組み入れ
3. 試験薬の作用を妨げたり、示しうる反応の大きさを小さくするような治験実施計画書外の併用薬又は他の治療の使用
4. 自然回復する傾向があり、薬剤によるそれ以上の改善の余地がない患者集団の組み入れ
5. 診断基準の不適切な適用（試験の対象となる疾患を持たない患者）
6. 全ての患者が活性を持つ可能性のある薬を投与されていることを知っていることにより生じる偏りのあるエンドポイントの評価。例えば、血圧に対する効果を正常化したものとして読む傾向により、被験薬と対照薬間の差が縮まる可能性がある。

臨床研究者や治験依頼者は質の高い試験を実施したいと考えており、GCP（ICH E6ガイドライン）の施行が今後も試験の質を高めていくであろう。試験の質を高めるこれら

の要因を考慮してもなお、治療間の差を見出すことを目的とした試験の場合には、良い試験デザインを用い、試験の誤りを出来るだけ少なくしようとする強い動機が生じることを認識すべきである。なぜなら、多くの場合、試験に不完全な点があれば、治療間に差が存在していてもその差の検出に失敗する可能性が増すためである。プラセボ対照試験の場合には、有効な治療とプラセボを区別することを保証するために、実施計画書の遵守状況を改善し、また、患者集団が薬剤効果に反応する可能性を高めるための多くの努力が払われる。しかし、多くの臨床環境において、試験の質の高さと分析感度を保証するための強い動機があり多くの努力がなされたにもかかわらず、臨床試験が有効な薬剤とプラセボを確実に区別できないことはしばしば起こる。

それに対し、二つの治療間に一定の大きさの差がないこと（非劣性）を示すことを目的とする試験では、差が検出されるであろうことの保証、すなわち分析感度の保証の助けとなるであろう試験の質を保証するために様々な努力をしようとする動機ははるかに弱いだろう。例えば、服薬不遵守、高いプラセボ反応率、ある種の併用療法、結果の誤分類等の、治療間で観察される差を小さくする種類の誤りは、分析感度を保つ上で特に重要な問題となる。しかし、新薬が対照薬に比べ実際に優れているとの確信がある場合には、非劣性の限界値だけの差があるという仮説を否定し易くする（非劣性を検証する）ために質の高い試験を実施しようとする強い動機が生じるかもしれない。ある種の試験の誤りはバラツキを増加させ、信頼区間を広くして、限界値を超える被験治療と対照治療との間の差を否定できなくするため、非劣性を示す可能性を下げることに注意すべきであり、それゆえ、バラツキをもたらす原因（例えば未熟な測定技術）を減らそうとする強い動機は、非劣性試験において働きうる。

既に述べたように、ある非劣性試験が適切に実施されたかどうかを判断するためには、その試験の実施に関して、治療間の差を曖昧にする可能性のある要因の存在、及び、非劣性の限界値の決定根拠を与えた試験と当該試験の間に違いを生じさせるような要因の存在についても検討しなければならない。特に、組み入れられた集団、併用療法の利用、治療のコンプライアンス、そして脱落の程度とその理由等において見られる（決定根拠を与えた試験との）何らかの違いによる影響で、分析感度が低下する可能性があるかどうかを判断すべきである。ある試験のデザイン及び実施のあり方が、非劣性の限界値の決定根拠を与えた試験と非常に類似しているように見える場合でも、実薬対照による治療の結果が明らかに通常のそれと異なれば（例えば、ある抗生物質の試験で異常に高い又は低い治癒率が見られた場合等）、それは重要な相違が存在したことを示す可能性もある。

1.5.2 優越性の証明を目的とした試験における分析感度

分析感度の問題は、特に非劣性試験において重要であるが、実際には、治療間の差を検出することに失敗した全ての試験において生じるものであり、そこにはプラセボ対照試験や用量反応試験も含まれる。例えば、ある治療のプラセボに対する優越性が証明されなかった場合に、証明されなかったという事実は、その治療が無効であったか、あるいは、そのようにデザインされ実施された試験が、有効な治療とプラセボを区別する力を持たなかったことを意味している。

実薬対照試験およびプラセボ対照試験の分析感度を評価する有用な方法の一つが、プラセボと既知の実薬の双方を含む「三群比較試験」である。この試験デザインにはいくつかの長所がある。三群比較試験では効果の大きさを測定することができ（被験薬対プラセボ）、さらに実薬対照とプラセボの比較によって分析感度が確立された条件下で、被験薬と実薬対照を比較することが可能となる（2.1.5.1.1節参照）。

2.0 各種の対照に対する詳細な検討

2.1 プラセボ対照

2.1.1 特徴（1.3.1参照）

プラセボ対照試験においては、被験者は、ほとんどの場合、ランダム化により被験治療又はプラセボに割り付けられる。プラセボは、色、重さ、味及び匂いといった物理的特性を可能な限り被験薬に似せた、試験薬を含まない「ダミー」の治療である。試験によっては、被験治療の複数用量を調べたり、実対照薬とプラセボの両方を含むこともある。このような場合、治験実施医師にとっては全ての治療の見かけを同じにしようとするよりも、複数のプラセボ（「ダブルダミー」）を用いる方が容易であろう。プラセボの使用により二重盲検（二重マスク）が容易となり、またほとんどの場合、プラセボを使用した試験は二重盲検下で行われる。実薬治療群とプラセボ群間の結果の差は、その試験条件の下での治療効果の測度となる。プラセボ対照試験と一般的に言っても、その中には、並行群間比較又はクロスオーバーデザイン（ICH E9 ガイドライン参照）、実薬群での固定単一用量又は用量調節、複数の固定用量等、効果的に利用可能な多くの種類のデザインが含まれる。ここでは、特に注意を払うべきいくつかのデザインについて説明する。なお、プラセボを含む試験が全てプラセボ対照試験というわけではないことに注意する。例えば、実薬対照試験では盲検性を容易にするために各薬剤に対応するプラセボを用いる場合があるが（ダブルダミー）、これは実薬対照試験であり、プラセボ対照試験ではない。プラセボ対照試験は、プラセボによる治療が被験薬による治療と比較される試験である。

すべてのプラセボが、まったく活性を持たないわけではないことにも注意しなければ

ならない。例えば、局所用皮膚製剤の試験で用いられるある種の基剤対照は患者にとって有益な作用を示すことがあるが、被験薬自体の効果測定するためのデザインの持つ力を損なうことはない。一方、選択された基剤対照が患者に悪影響をもたらす可能性がある場合には特別な問題が生じる。この場合には、「無治療」群を含めることで、被験薬にその基剤を加えた全体としての効果を測ることができる。

2.1.2 バイアスを最小にする力

プラセボ対照試験では、ランダム化と盲検化が用いられるため、被験者及び治験実施医師のバイアスは一般に最小となる。しかしそのような試験でも、一方の治療の薬理作用が識別されることにより盲検性が破れることまでは防げない。そのような場合には、結果の評価を盲検下で行うことでバイアスを小さくできる。盲検性が破れる懸念は、クロスオーバー試験の場合に特に問題となる。

2.1.3 倫理上の問題

有効な治療が知られていない病態に対して新治療が試験される場合には、通常、新治療とプラセボを比較する試験に倫理上の問題は生じない。しかしながら、計画している試験で調べようとしている病態に有効な薬があるときには、プラセボ対照を使用すると倫理上の問題、試験が受入れられるかどうかの問題、試験の実施可能性の問題が生じうる。研究対象母集団において死亡や回復不能の障害のような重要な障害を防ぐ治療が利用できることが知られている場合には、プラセボの使用は一般に不適當である。しかし、例えば標準治療が非常に強い毒性を示すために多くの患者がその治療を受けることを拒否する場合等、場合によっては例外もある。

それ以外の場合、すなわち重大な障害が生じない場合には、たとえ患者が結果として不快・不便 (discomfort) を経験する可能性があるとしても、プラセボ対照試験への参加を患者に依頼することは一般的に非倫理的ではないと考えられる。もちろんこれには、試験の実施状況が強制的、強圧的ではなく、全ての治療の選択肢と治療を遅らせることにより起こりうる結果が患者に十分に説明されているという前提が必要である。しかし、たとえ倫理的であっても、そのような試験では重大な実施上の問題が生じる可能性がある。例えば、痛みや他の症状の治療を遅らせることが患者や医師に受け入れられないかもしれない、その場合には彼らはそのようなことを求める試験への参加を望まない可能性がある。既知の有効な治療が知られている場合に、ある新薬のプラセボ対照試験が被験者及び治験実施医師に受け入れられるかどうかは、治験実施医師、患者及び治験審査委員会 (IRB) / 倫理委員会 (IEC) の判断の問題であり、また、受入れ可能性はICHの地域間で異なるかもしれない。以下で議論されるように (2.1.5節参照)、受入れ可能

性は試験ごとのデザイン、選択される患者母集団に依存する。

特定のプラセボ対照試験が倫理的か否かが、臨床的に証明されていると信じられている「事実」や試験の個別状況に依存することもある。例えば、末梢器官に合併症のない軽度の本態性高血圧症での新しい降圧薬の短期プラセボ対照試験は一般に受け入れられると考えられるが、一方、より長期の試験やより重症の患者を含む試験はおそらく受け入れられないであろう。

プラセボ又は無治療対照の使用が、患者が治療を全く受けないことを意味するわけではないことは強調されるべきである。例えば、承認された治療薬が存在しない腫瘍領域の試験では、プラセボ又は無治療群の患者も、被験薬群の患者も共に、必要な緩和療法（例：鎮痛薬）及び最良のサポータティブ・ケアを受けることになる。多くのプラセボ対照試験は「上乘せ試験」として実施される。この場合、全ての患者が、特定の標準治療又は治療に当たる医師・施設に任せられた治療を受けることになる(2.1.5.2.1節参照)。

2.1.4 特定の条件でのプラセボ対照試験の有用性及び推測の妥当性

プラセボ対照試験は、治療の有効性を示すために用いられる場合、仮定や外部（試験外）情報へ依存する度合いが最も少ない試験である。プラセボ対照試験での試験のデザイン上又は実施上の問題点のほとんどは、治療差を示せない（それゆえ有効性を示せない）可能性を高めるため、プラセボ対照試験では優れた試験を行おうとするインセンティブが自ずと働く。試験の主目的が二種類の実薬の比較又は用量反応の評価である場合でも、プラセボ群を設置することにより、他の比較から導きうる推測をより確かなものとする内的な基準が与えられる。

また、プラセボ対照試験は、薬剤によって生じる副作用と基礎疾患又は合併症から生じる症状を最もよく区別する。しかし、例えば、二つの治療の類似性を確かめる試験を行い、ある薬剤で治療した患者とプラセボで治療した患者の間での特定の副作用の発生率が同程度であることを示すことにより、その薬剤が副作用を有さないことを証明する場合には、プラセボ対照試験であっても、同等性又は非劣性試験と同様の分析感度の問題が生じることに注意しなければならない(1.5.1節参照)。すなわち、仮に被験薬が有害事象を引き起こしたとして、その試験でその有害事象が間違いなく検出できたはずであることがわかっている場合のみ、得られた結果を正しく解釈できる。通常そのような試験には、問題とする有害事象を確実に引き起こす実薬対照による治療を含んでいる必要がある。しかし、特定の試験デザインにおける「有害な薬剤の作用に対する既存の感度」を文献的に示すことにより、有害作用に対する分析感度を持つと結論できる場合

もあるだろう。

2.1.5 倫理上、実施上又は推測上の問題を解決しうるデザイン上の修正及び他の対照との組み合わせ

プラセボ対照試験の推測上の利点を保ちつつ、試験デザインに修正を加えることで、倫理上又は実施上の制約に対処できることが多い。加えて、被験薬や既知の実対照薬の用量を複数にすること等、追加治療群を試験に加えることにより、プラセボ対照試験をより情報に富んだものとすることができる。

2.1.5.1 対照群の追加

2.1.5.1.1 三群比較試験；プラセボと実薬対照

1.5.1節で述べたとおり、プラセボ対照に実薬対照を加えた三群比較試験では、被験治療とプラセボとの差を見出せなかった場合に、被験治療に効果がなかったのか、それとも単に試験に実薬を区別する力がなかった結果なのかの評価が容易である。そのような試験でのプラセボと標準薬との比較は分析感度の内的な証拠を与える。実薬同士の比較の精度を高めることが重要と考えられる場合には、実薬群の被験者数をプラセボ群より多くすることも可能である。これはまた、被験者がプラセボ群にランダム化される可能性を減らすので、患者及び治験実施医師にとって試験をより受け入れ易いものにする。

2.1.5.1.2 用量の追加

プラセボに加えて、被験薬のいくつかの固定用量にランダム化を行うと、用量反応の評価が可能となる。このようなランダム化は、治療間の公平な比較を保証するための比較試験で特に有用なものになる（ICH E4ガイドライン参照）。

2.1.5.1.3 要因デザイン

要因デザインは、被験薬の複数用量を単独治療、及びその被験薬との併用が予定されている他の薬の複数用量と組み合わせて調べるために用いられる。この種の試験は、一つの試験で広い用量範囲にわたる組み合わせの性質を明らかにできる。新規の降圧薬の評価ではそのような試験は普通に行われているが、さらに、複数の治療が同時に使われる様々な状況の下で採用を考慮することができよう。例えば、心臓発作後の死亡の予防においてアスピリンとストレプトキナーゼそれぞれの効果が相加的であることが、要因デザイン試験で示されている。

2.1.5.2 その他の試験デザイン上の修正

2.1.5.2.1 プラセボ対照上乗せ試験；置換え試験

上乗せ試験は、標準治療を既に受けている患者で実施される新薬のプラセボ対照試験である。利用可能な治療が死亡や回復不能の障害を減少させることが知られている場合、実薬対照として標準治療を用いた非劣性試験が実施できない場合、非劣性試験の結果の解釈が難しい場合（1.5節参照）に、上乗せ試験は特に重要である。抗腫瘍剤、抗てんかん薬、抗心不全薬の試験で、このような方法が採られることが多い。このデザインは標準治療が十分には有効でない場合にのみ有益であり（しかし、実際に、標準治療が十分有効でない場合は多い）、単なる非劣性ではなく臨床的な結果の改善の証拠を与えるという利点をもっている。もちろん、そのような試験で有効性が証明されるのは組合わせ治療についてのみであり、組合わせ治療で有効な用量は、単一治療での用量とは異なる可能性がある。一般に、この方法は、新治療と標準治療が異なった薬理的作用機序を持つ場合にのみ成功の可能性があると考えられるが、例外はある。例えば、AIDS患者に対する組合わせ治療は、耐性の発現を遅らせることによって、関連した薬理学的機序を有する薬剤の有益な効果を示すであろう。

このデザインの変形版であり、時に単独治療に関する情報を与えることができ、特に慢性疾患の場合に適用できるのが置換え試験（replacement study）である。この試験では、既存治療がその有効用量で用いられているところに、新薬又はプラセボをランダム化により上乗せし、次いで、通常は、既存治療の量を少しずつ減らしていく。そして、予め定めた判定基準に従って、被験者のベースラインの状態を維持できるかどうか被験群及びプラセボ群で観察される。この方法は、ステロイド依存の患者でステロイドを減量するための代替薬の試験において、試験の最初にステロイドを中止する必要がなく、ウォッシュアウト期に症状の再発を生じない方法として用いられてきた。また、この方法は抗てんかん薬の単独治療の試験にも用いられてきた。

2.1.5.2.2 「早期離脱」；レスキュー治療

無効な治療からの早期離脱（early escape）を計画に折り込んだ試験をデザインすることも可能である。早期離脱とは、臨床症状が悪化したり、決められたレベルまで改善しない被験者（例えば、血圧が事前に決めた時期までにコントロールできない、てんかん発作の頻度が定められた値を超えた、血圧があるレベルまで上昇した、狭心症の頻度が予め定めたレベルを超えた、肝炎患者の肝酵素値が決められた時点までに正常化していない等）、その治療で防ごうとした事象（例えば、不安定狭心症の再発、てんかん大発作、発作性上室性不整脈等）が試験中最初に一回生じた被験者、又は他のレスキュー治療が必要となった被験者を、早急に試験から離脱させることをいう。そのような場

合、治療を変更する必要が生じたことが試験のエンドポイントとなる。これらのエンドポイントが発生したことを決定する基準は適切に規定されていなければならない。また、エンドポイントの測定のタイミングは、疾患が十分にコントロールされていないのに患者が実薬を与えられぬまま放置されることがないように定められなければならない。この試験デザインの主な難点は、短期の有効性に関する情報しか得られない可能性があることである。しかし、ランダム化治療中止試験（2.1.5.2.4節参照）からは、早期離脱の特徴も有しながら、長期の有効性に関する情報も得ることができる。

2.1.5.2.3 限定されたプラセボ期

長期のプラセボ治療が受け入れられない状況では、実薬対照試験の開始時点において、短期間プラセボ群を用いることで、（少なくとも短期効果について）分析感度が確立されることもある。その後、試験は、プラセボ群なしで継続されることになる。

2.1.5.2.4 ランダム化治療中止

ランダム化治療中止（randomized withdrawal）試験においては、一定期間被験治療を受けた被験者が、被験治療の継続又はプラセボ（実薬治療の中止）のいずれかにランダムに割り付けられる。そのような試験の被験者は、先行して実施された非盲検の単一群試験、現に治療を受けている患者集団（しかし、通常は開始時の治療下でのベースラインを得るために治験実施計画書に定められた「ウォッシュイン」期を持つ）、対照試験の実薬群、実薬対照試験の一方の群もしくは両群から得られる。継続治療を受ける群とプラセボにランダム化された群の間に生じる如何なる群間の差も、実薬の効果を示すものとなる。ランダム化前の治療中の観察期間は、どのような長さでもよい。それゆえこの方法は、長期のプラセボ治療が受け入れられないような場合に、効果の長期の持続性を調べるために使用できる。中止後の観察期間については、固定期間とすることもあれば、早期離脱デザインの利用、又は事象発生時間（例えば、うつ病の再発等）の測定等の方法もありうる。早期離脱デザインと同様に、割り付けられた治療で効果が失われた患者が迅速に見出せるよう、患者の観察手順及び試験のエンドポイント評価手順に対して注意深い配慮が必要となる。

ランダム化治療中止アプローチは、例えば次のような状況下で有益である。第一に、再発性の疾患の症状を軽減する薬剤（例えば抗うつ薬）に適用できる場合がある。この場合、治療中止試験は事実上は再発予防試験となる。第二に、症候や徴候（慢性の痛み、高血圧、狭心症等）を抑えるような薬剤で長期のプラセボ対照試験が困難な場合に使える。この場合には長期の有効性を確立できる。第三に、このデザインは、ある治療をどの程度の期間続けるべきかの決定に特に有益である（例えば、心筋梗塞発作後の 遮断

薬による治療)。

ランダム化治療中止デザインの一般的な利点は、症状の再発等、早期離脱を可能とするエンドポイントと組み合わせて用いると、患者が不十分な反応のままにプラセボを投与されなければならない期間を短くできることである。

用量の問題はこの種のデザインで扱うことができる。全ての患者に初期用量として同一用量を投与した後、中止期において複数の異なる用量（又はプラセボ）をランダムに割り付ける。これは、薬力学的な理由や、未変化体や活性代謝物の半減期が長いために実薬の蓄積が生じるといった理由から、初期用量と維持用量が異なると考えられる場合に特に有用な方法である。ランダム化治療中止デザインは、最初にプラセボ対照の用量調節試験を行った後、用量反応を調べるために使えることにも注目すべきである(ICH E4 ガイドライン参照)。用量調節試験は有効性を証明するために効率的なデザインであるが、質の高い用量反応情報を与えない場合も多い。反応のあった被験者をいくつかの固定用量とプラセボにランダムに割り付けるランダム化治療中止試験は、試験の初期段階で用いられる用量調節試験の効率性を保ちつつ、さらに用量反応を厳密に調べることができる。

ランダム化治療中止デザインを用いる際には、離脱反応が起こる可能性を認識しておくことが重要である。場合によっては比較的ゆっくりと減量すべきとの結論が得られることもある。患者に耐性が生じ、薬剤が患者に利益を与えていないにもかかわらず、薬剤の中止が疾患の悪化を招き、それを薬剤の有効性が維持されていたことの根拠と誤解される場合もありうる。ランダム化治療中止試験は、反応者のみに「強化(enriched)」されており、また、耐薬性のない対象が除外されている。それゆえ、このような試験では、なんら選択されていない集団から得られる治療効果より大きな治療効果が見られる可能性があることを認識することも重要である。このような状況が生じるのは、過去に薬剤に反応したと思われる被験者だけを明示的に対象にしたり、試験の前相を完了した（このこと自体しばしば良好な反応の指標となり、また常に耐薬性の指標となる）人だけを対象にした場合である。ある治療をどのくらいの期間継続すべきかを決定するための試験の場合には、そのような組み入れ基準により試験集団が規定され、目的とする比較が行われる。

2.1.5.2.5 その他のデザイン上の考慮事項

いかなるプラセボ対照試験においても、非釣合型ランダム化（例えば、被験薬対プラセボを2:1に割り付ける）を行うことにより、安全性データベースが強化され、また試験が患者や治験実施医師にとってより好ましいものになることがある。

2.1.6 プラセボ対照試験の長所

2.1.6.1 有効性を示す力

他の優越性試験と同様に、プラセボ対照試験には分析感度の証拠が内在している。差が証明された場合、外的な証拠を参照することなく、解釈可能である。

2.1.6.2 「絶対的」な有効性、安全性を測りうること

プラセボ対照試験は、薬理作用に基づく治療の総効果を測る。それに対して、実薬対照試験あるいは用量比較試験は、他の治療に対する相対的な効果を測る。また、プラセボ対照試験は、薬剤による有害事象と基礎疾患又は「背景ノイズ」による有害事象とを区別することを可能とする。試験の主目的が被験薬と実薬との比較にあるとしても、三群比較試験（被験薬、プラセボ、実対照薬）における絶対的な効果の大きさに関する情報は貴重である。

2.1.6.3 効率

プラセボ対照試験は、他のどの種類の同時対照試験よりも少ない被験者数で治療効果を検出できる点で効率的である。

2.1.6.4 被験者と治験実施医師の期待による影響の最小化

盲検化されたプラセボ対照を使用する場合は、被験者と治験実施医師の双方が実薬を投与されていない被験者がいることを知っているために、両者の期待の結果として生じる改善の程度を減らさう。これにより、試験が真の薬剤効果を検出する力が増すことになるう。

2.1.7 プラセボ対照試験の短所

2.1.7.1 倫理上の懸念（2.1.3節及び2.1.4節参照）

特定の集団に対して死亡あるいは回復不能な障害を防ぐことが知られている有効な治療が存在する場合には、通常、その集団でプラセボ対照試験を倫理的に実施することはできない。ただし、これが具体的にどのような条件、どのような集団に当てはまるのかは議論の余地があるかもしれない。倫理上の懸念があることから、試験の対象をより軽症の患者としたり、長期の結果により関心があるにも関わらず短期のエンドポイントを検討することになる可能性がある。プラセボ対照試験が非倫理的であり、実薬対照試験が信頼できないとされる場合、新薬の試験を実施することは非常に困難なものになるう。

例えば、急性心筋梗塞の患者において血栓溶解剤のプラセボ対照試験を実施するのは倫理的であるとは考えにくい。しかし一方で、非劣性試験のために妥当な非劣性の限界値を過去のデータに基づいて決めることも、血栓溶解剤のもたらす利益の大きさを変えるかもしれない緊急血管再生術が出現したため、現状では容易ではない。このような場合には、2.1.5節の試験デザインが有用なことがある。

2.1.7.2 患者と医師の治験実施上の懸念

医師が治療を行わず、又は治療を遅らせても悪い結果に至らしめることはないことを一般的に合意している場合でさえも、医師と患者は、プラセボ治療に患者が割り付けられる可能性を受け入れることに躊躇するかもしれない。自分が改善していないと感じる被験者は、効果がないのはプラセボを投与されたからだと判断して治療から脱落するかもしれない。これは試験の解析を複雑にする。しかし、適切に注意を払うことにより、効果がないために起こる脱落をエンドポイントとして扱うことができる場合もある。被験者のこのような脱落は薬剤の効果に関する一定の情報を生むが、そのような情報は、割り付けられた治療を受けている被験者の臨床状態に関する直接的な情報ほど正確ではない。

2.1.7.3 一般化可能性

全ての対照試験について言えることだが、特にプラセボ対照試験は、「現実世界」の有効性と異なる結果を与える人工的な環境で実施されているということがときに論じられる。倫理上又は実施上の懸念のために、プラセボ対照試験の試験集団が目的集団を代表するものとなりえないのであれば、試験結果の一般化可能性の問題が起こりうる。例えば、より重症な患者は治験実施計画書、治験実施医師又は患者の選択によってプラセボ対照試験から除かれることもある。限られた数の患者や医療機関だけが試験に参加しようとする場合もある。これらの懸念が（理論的にではなく）実際に一般化可能性に制約を与えることになるかどうかに関しては結論は得られていない。

2.1.7.4 比較情報が得られないこと

実薬対照がないプラセボ対照試験からは、相対的な有効性に関する有用な情報はほとんど得られない。多くの状況下で、相対比較に関する情報への関心は高く、またかかる情報は重要なものである。試験条件が試験間で大きく異なっている可能性があるため、試験間の比較からは相対比較情報を十分に信頼できる形で得ることはできない。

2.2 無治療同時対照（1.3.2節参照）

ランダム化無治療対照試験の一般的特徴、長所及び短所は、プラセボ対照試験に類似している。しかしプラセボ対照試験と異なるのは、完全には盲検化できない点である。

この点は、被験者の保持（脱落させないこと）、患者の管理、観察に関する全ての側面を含め、試験のあらゆる側面に影響を与える（1.2.2節参照）。このデザインが適切なのは、プラセボを対照薬とすることは可能ではあるが、盲検化が不可能あるいは現実的ではないという状況においてである。このデザインを用いる場合には、被験者の適格性やエンドポイントの決定、プロトコル上の規定の変更等の重要な決定は、治療の割付けに関して盲検化された観察者によりなされることが望ましい。解析における患者の採否のようなデータ解析に関連した決定についても、治療の割付けにアクセスできない者が実施すべきである。これ以上の議論についてはICH E9ガイドラインを参照のこと。

2.3 用量反応同時対照（1.3.3節参照）

2.3.1 特徴

用量反応試験は、二つ以上の用量群に被験者がランダムに割り付けられる試験であり、プラセボ群を含む場合と含まない場合がある。用量反応試験は、用量と有効性、安全性（副作用等）との間の関係を明らかにしたり、有効性を証明するために実施される。前者のための利用はICH E4ガイドラインで検討されており、有効性の証明のための利用が本ガイドラインの主題である。有効性の根拠は、用量群間もしくは用量群とプラセボ群との対比較における有意な差、又はたとえ二群間に有意差がない場合でも用量の増加に伴う傾きが有意に正の値を示すという証拠によって得られる。しかしながら、後者の場合には、低用量の有効性を評価するために別の試験が必要となることもある。ICH E9ガイドラインで述べられているように、主たる有効性解析の方法は事前に明示しておく必要がある。

治療群間で「用法」が異なる試験においては、用量反応試験と同様に考慮すべき点が数多く生じる。有効性の確立のために用法対照試験を利用することは一般的ではないので、ここでの議論は用量反応試験に焦点を絞る。

用量反応試験にプラセボ（ゼロ用量）群を含めることにはいくつかの利点がある。第一に、全ての用量が同程度の効果を示し、従って全ての用量が等しく有効なのか又は等しく無効なのかを評価することができずに解釈不能になってしまう試験を避けることができる。第二に、プラセボ群が置かれていることにより、薬理作用に基づく治療の総効果を推定することができる。ただし、各用量群の被験者数が比較的小さい場合には推定値はそれほど正確ではないかもしれない。第三に、薬剤とプラセボの差は一般に用量間の差よりも大きいので、プラセボの使用により、より少ない被験者数で試験を実施することができる。各用量群の被験者数は同じである必要はない。例えば、低用量の効果に

関するより正確な情報を得るため、又は最適な用量と期待されている用量が明らかな効果を示すよう試験の検出力を増すため、これらの用量群で被験者数を多くすることができる。用量反応試験には実対照薬治療の一つ又は複数の用量を含めることができる。ランダム化治療中止デザイン（2.1.5.2.4節参照）によってもまた、被験者を複数の用量レベルに割り付けることができる。

2.3.2 バイアスを最小にする力

用量反応試験が盲検化されて実施される場合には、他のランダム化・盲検化試験デザインと同様、被験者と治験実施医師のバイアスを最小にすることができる。一部の患者や治験実施医師における盲検性を破るような薬理効果を薬剤が有する場合、プラセボ対照試験よりも用量反応試験の方が盲検性を維持することが容易であろう。治療をマスク化するために、多種類のダミーや外観が同じいくつかの異なった用量の製剤を用意すべき場合もある。

2.3.3 倫理上の問題

用量反応試験に関する倫理上及び治験実施上の懸念は、プラセボ対照試験の場合におけるそれと似ている。死亡や回復不能の障害を防ぐために有効であることが知られている治療がある場合に、効果の不十分な対照治療に意図的にランダム化することは、プラセボにランダム化することと同様に倫理的に受け入れ難い。治療がより軽度の病態に用いられる場合や治療の利益に鑑みてその毒性がかなり高い場合には、用量反応試験で、効果も毒性も低いと考えられる低用量又はプラセボを使用することが、患者や治験実施医師に受け入れられることもありうる。

2.3.4 特定の条件での用量反応試験の有用性及び推測の妥当性

プラセボ対照試験が有用な状況では、一般に盲検化された用量反応試験は効果と安全性を決定するのに有用であり、プラセボ対照試験と同様に信頼できる（2.1.4節参照）。

2.3.5 倫理上、実施上又は推測上の問題を解決しうるデザイン上の修正及び他の対照との組み合わせ

倫理上、治験実施上、推測上の問題を最小にするためにプラセボ対照試験に対してなされるデザインの修正は、一般に、用量反応試験にも適用できる（2.1.5節参照）。

2.3.6 用量反応試験の長所

2.3.6.1 効率

十分に有効な高用量とプラセボとの比較は有効性を証明するには最も効率が良いであろうが、このデザインは安全性に許容できないほどの問題を生じさせる場合があり、また用量反応情報を与えない。用量反応が単調であれば、用量反応試験は有効性の証明に関して十分に効率的であり、また用量反応情報を与える。もし最適な有効用量が知られていなければ、ある範囲の用量を検討する方が、最適用量ではない単一用量、又は許容できない有害作用のある単一の用量を選択するよりもより堅実な方法となろう。

2.3.6.2 倫理上の長所がありうること

特に、用量と関連した有効性や用量と関連した重要な毒性が予測されるような場合には、プラセボ対照試験が実施できないような場合でも、用量反応試験が倫理上又は実際上実施可能な差を示すための試験となりうる。なぜなら、患者や治験実施医師にとって安全性が高いことの代償として効果が低いことを受け入れることは十分ありうるからである。

2.3.7 用量反応試験の短所

対比較に有意な差が無くても、正の用量反応の傾向性（すなわち、用量と有効性に関する結果の間の有意な相関）により有効性の証明が可能であるが（2.3.1節参照）、（最大用量以外の）どの用量が実際に有効であるかが明らかにならない可能性があるという問題がありうることを認識すべきである。もちろん単一用量の試験でも、試験されている用量より下の用量に関しての情報は一切得られないので、同様な問題が起こる。

用量反応試験で用量間に差が示せないことは稀ではないことも認識しておくべきである。この場合、プラセボ群が含まれていなければ、通常、情報のない結果となる。

全く治療用量範囲の見当がつかない場合には、多くの患者が無効な用量、あるいは効果が強すぎる用量に割り付けられる可能性があり、そのデザインは効率の悪いものとなろう。

薬の有効性を示そうとする場合に、用量反応デザインはプラセボ対照の用量調節デザインよりも効率が悪い可能性がある。しかし、ほとんどの場合、用量反応デザインはより良好な用量反応情報を与えてくれる（ICH E4ガイドライン参照）。

2.4 実薬対照（1.3.4節参照）

2.4.1 特徴

実薬対照（陽性対照）試験は、被験薬を既知の実薬と比較する試験である。このような試験は、ランダム化が行われ、通常二重盲検下で行われる。デザイン上の最も重大な問題は、試験が二つの治療の間の差を示すことを目的としているのか、非劣性又は同等

性を示すことを目的としているのかである。標準薬に対する被験薬の非劣性を示す試験により有効性を主張しようとする治験依頼者は、1.5節で議論されているとおり、その試験の分析感度の問題を検討する必要がある。非劣性試験あるいは同等性試験においては、使用される用量及び実施しようとしている試験条件下で、実対照薬による治療の有効性が確かめられている必要がある（ICH E9ガイドライン参照）。一般にこのことは、その試験成績が提出されようとする地域で、実対照薬がその試験で用いられるのと同じの効能、同一の用量で受入れ可能でなければならないことを意味する。一方、被験薬の方が優れているという結果を示す優越性試験は、たとえ実対照薬の用量が低すぎるか又は実対照薬の利益が不確かな時でさえ、有効性の証拠として容易に解釈できる（しかし、実対照薬が有害でありうる時はそうではない）。しかし、そのような結果（対照薬に対する被験薬の優越性）は、実対照薬が適切な用法・用量で適切な患者に用いられる場合にのみ、被験治療の対照治療に対する真の優越性を示すものとして解釈できる（1.4.3節参照）。対照治療が適切に用いられていない試験では、その試験の分析感度が保証されないことから、被験薬の優越性が示されない場合には非劣性試験としても使用できないであろう（1.5.2節参照）。

2.4.2 バイアスを最小にする力

ランダム化と盲検化のなされた実薬対照試験は、一般に被験者と治験実施医師のバイアスを最小にするが、一つ注意すべき点がある。非劣性試験においては、治験実施医師と被験者はどちらの薬を使用しているかは分からないが、全ての被験者が実薬を使用していることは分かっている。このことにより、例えば抗うつ薬の試験のように部分的に主観的な評価が実施される場合には、ボーダーライン上の症例を成功側と分類するといった傾向が生じうる。そのようなバイアスは観測された治療間差を小さくする可能性があり、非劣性が示されたことが有効性の証拠とはならない可能性を高くする。

2.4.3 倫理上の問題

実薬対照試験は、全ての被験者が実薬を投与されるため、一般にプラセボ対照試験よりも倫理上及び実施上の問題は少ないと考えられている。しかし、新治療を受けている被験者は（ちょうどプラセボ群が標準治療を受けていないのと同様に）標準治療を受けおらず、無効又は有害な薬を投与されているかもしれないことを認識すべきである。実薬対照による治療が生存率を改善したり、回復不能な障害の発生を減少させることが知られている場合、すなわち、プラセボあるいは無治療対照が受け入れられない状況では、このことは重要である。従って、被験薬の使用については適切な根拠が必要である。新薬が少なくとも標準薬と同程度に良い結果を示すことを予想しうる強い証拠がない場合には、状況が許す限り、上乘せ試験デザイン（2.1.5.2.1節参照）がより適切である

う。

2.4.4 特定の条件での実薬対照試験の有用性及び推測の妥当性

新治療が実対照薬による治療に優るとき、実対照薬が実際に有害ではない（負の効果を示さない）という前提の下で、実薬対照試験は、その他の優越性試験と同じように、有効性を示していると直ちに解釈できる。実薬対照試験が、非劣性を示すことにより有効性を証明するために用いられる場合、1.5節で既に検討した分析感度への特別な配慮が必要となる。また、分析感度が確立されていれば、実薬対照試験を相対的な有効性の評価に用いることも可能である。

2.4.5 倫理上、実施上又は推測上の問題を解決しうるデザイン上の修正及び他の対照との組み合わせ

既に議論したように（2.1.5節参照）、実薬対照試験には、プラセボ群、被験薬の複数の用量群、実対照薬の他の用量群を含めても良い。被験薬と実対照薬双方の複数用量が用いられる用量反応試験は、鎮痛薬の試験では典型的なものである。実薬対照試験では、用量を固定することも調節することもでき、クロスオーバー・デザインと並行デザインのどちらも使える。試験の最後にランダム化されたプラセボ対照の中止期間を加えることによって（2.1.5.2.4節参照）、あるいは、試験の初期に短期のプラセボ比較期間を加えることにより（2.1.5.2.3節参照）、非劣性試験の分析感度を示せる場合がある。絞り込まれた集団（他の治療あるいは実薬対照への無反応者）での実薬対照優越性試験は、一般化できない可能性があるにせよ、非常に有用で、一般に解釈が容易である。

2.4.6 実薬対照試験の長所

2.4.6.1 倫理上及び実施上の長所

試験の目的が、非劣性（同等性）を示すことであっても、あるいは優越性を示すことであっても、実薬対照試験は、重要な健康上の利益が証明されている薬を使用しないことに伴う倫理上の懸念を軽減する。また同様に、有効性の証明された治療を使用しないことに関する患者と医師の心配を軽減する。患者の募集や治験審査委員会/倫理委員会の承認が促進される可能性があり、また、より多くの被験者での試験が可能になるだろう。効果がないことによる脱落が少なくなる可能性もある。

2.4.6.2 得られる情報の内容

実薬治療に対する優越性が示されれば、実薬対照試験は有効性の証拠として容易に解釈できる。実薬対照試験においては、被験者数を多くすることがときとして可能であり、

また、受け入れられ易い。その結果として、より多くの安全性情報を得ることも可能になる。デザインが適切であれば、実薬対照試験から相対的な有効性についての知見も得られる。

2.4.7 実薬対照試験の短所

2.4.7.1 得られる情報の内容

非劣性試験又は同等性試験における分析感度の問題及び有効性の結論を支持するための試験の力に関する議論については1.5節を参照のこと。たとえ分析感度が支持され、その試験が有効性を検出するのに適したものであっても、効果の大きさの直接的な評価は得られず、さらに、安全性に関する結果の定量的評価にはより一層の困難を伴う。

2.4.7.2 被験者数が多くなること

一般に、否定すべき非劣性の限界値は保守的に選ばれる。それは、限界値が、実薬対照が実際に持っていると期待される効果の大きさの最小値を超えないことに十分確実な保証を与えるためである。また、通常、ある合理的理由によって定められた対照薬の効果の大きさの一定の割合（1.5.1節参照）以上に劣っている場合を排除したいがため、さらに小さな限界値が選ばれることが多い。限界値はこのように保守的に選択されるため、被験者数は非常に多くなるだろう。2つの薬剤の差を示すための実薬対照優越性試験では、両薬間の差は薬とプラセボの間に期待される差よりも常に小さく、このことによっても被験者数が多くなる。

2.5 外部対照（既存対照も含む。1.3.5節参照）

2.5.1 特徴

外部対照試験は、被験薬を投与される群を含むランダム化比較試験には参加していない患者で対照群を構成する試験であり、同時にランダム化された対照群が存在しない試験である。それゆえ、対照群は、治療される集団と正確に同じ集団から得られるものではない。一般に、対照群は、以前に観察された患者のうち十分な資料のある集団である（既存対照）が、他の施設において同時期に観測された集団、あるいは同じ施設であってもその試験外で観察された集団である場合もある。外部対照試験は、優越性試験（例えば無治療群との比較）であることも、非劣性試験であることもありうる。時には、大規模な外部集団から治療群に類似するように患者特性に基づいて特定の患者を選んで対照群にすることがあり、さらに特定の対照群と治療群の患者をマッチ（対応）させようとする場合もある。

いわゆるベースライン対照試験では、経時的な患者の状態がベースラインの状態と比較される。このような試験は時折「自分を自分自身の対照として」用いていると考えられているが、実際には内的対照は存在しない。つまり、そのような試験では、ベースラインからの変化が、被験薬による治療が行われなかった場合にその患者群に生じたであろうと考えられる状態の推定値と比較される。ベースライン対照試験、及び「投薬 休薬 投薬（薬剤、プラセボ、薬剤）」のようにより複雑な連続デザインであっても、ランダム化した同時対照のない試験は、いずれも外部対照試験である。既に述べたように、これらの試験では、ベースラインからの変化や試験期間中の変化が、少なくとも暗黙のうちに、介入が行われなかった場合に起こったであろうと考えられる状態の推定値と常に比較される。このような推定値は、一般に、特定の対照集団を参照することなく、単に一般的な知識に基づいて得られる。例えば効果が劇的で治療後に迅速に起こり、また効果が自発的には起こりそうもない場合（例えば、全身麻酔、電氣的除細動、測定可能な程度の腫瘍縮小等）のように、このような方法が明らかに理にかなっている場合もあるが、多くの場合その妥当性はあまり明白とは言えず、個別の過去の経験を調べることを必要とする。外部対照試験のデザイン及び解析を担当する者は、この種の試験の限界を認識しておく必要があり、また、その使用を正当とする根拠を示すことができなければならない。

2.5.2 バイアスを最小にする力

バイアスを制御できないことが外部対照試験の主たる、そして良く知られた限界である。多くの場合にこのデザインが不適當とされるのは、この限界のためである。治療群と対照群の比較可能性を確保し、対照群を置く主たる目的を達成することが、外部対照試験では常に困難であり、多くの場合不可能である（1.2節参照）。試験治療の使用の有無以外に、人口統計学的特性、診断基準、病期又は疾病の重症度、併用治療及び観察の条件（結果の評価法、研究者の期待）等、試験結果に影響しうる様々な因子が群間で異なる可能性がある。群間のそのような相違には、重要だが認識されていない予後要因が、観測されることなく、含まれている可能性がある。外部対照が用いられている場合には、これらのバイアスを最小限にするための盲検化やランダム化を用いることはできない。おそらく選択バイアスの影響により、無治療既存対照群の結果は、ランダム化比較試験において選ばれる明らかに類似した対照群より悪い結果となりがちであることはよく知られている。ランダム化比較試験における対照群は、試験に入るためのある種の基準、すなわち、一般的に、外部対照群に典型的なものよりも厳しく、より軽症な患者集団を規定することとなる基準を満たさなければならない。外部対照群はしばしばレトロスペクティブに定義され、その結果として選択バイアスが生じる可能性がある。バイアスを

制御できない結果、外部対照試験の知見に説得力を持たせるためには、同時対照試験で必要とされるよりもはるかに厳しい統計学的有意性のレベル、そして非常に大きな治療間の差の推定値が求められることとなる。

バイアスを制御できないため、外部対照デザインの使用は、治療効果が劇的であり、疾患の通常の経過が十分に予測可能である場合に限定される。さらに、外部対照を採用するのは、エンドポイントが客観的であり、エンドポイントに対するベースラインや治療変数の影響の特徴が十分に分かっているような場合に限るべきである。

既に述べたように、ランダム化・盲検化されていないため、及びその結果として被験群と対照群との比較可能性が保証されないという問題のため、このデザインに固有かつ定量不能なかなりのバイアスが入る可能性がある。しかし、デザインと実施方法次第では、外部対照試験の説得力を高め、バイアスをより小さくできる可能性がある。対照群は、試験に関係する範囲において、例えば人口統計、ベースライン状態、併用治療及び試験の経過に関する個々の患者ごとの詳細なデータといった詳細な情報が得られている集団を選ぶべきである。対照群の患者は、試験で被験薬を投与される予定の患者集団とできる限り類似させるべきであり、試験治療の有無以外は類似の状況及び方法で治療されているべきである。試験における観察は、対照群で用いられたものと同様の時期と方法を採用すべきである。選択バイアスを減らすため、比較解析の実施前に対照群を選定すべきである。ただし、これらの対照群の結果が公表文献になっていることもあり、必ずしもこのような対応が可能なのではない。集団の差に対応するために行われる選択基準に関するマッチング又は調整は、すべて、対照の選択と試験の実施の前に決められていなければならない。明らかに最適な単一の外部対照が存在しない場合には、推測を行うにあたって複数の外部対照それぞれをいかに保守的に扱うか（例えば、有効性を結論するために試験群は対照群の中で最も優れた成績の対照よりも十分に優る必要がある等）について解析計画に記載することを条件に、複数の外部対照と比較することが薦められる。また、独立な評価者グループを設け、盲検下で共通の基準に従って、対照群及び被験群のエンドポイントを再評価させることが有用な場合もあろう。

2.5.3 倫理上の問題

十分な治療法がない重篤な疾患の治療を目的とする薬剤の場合、特に新薬が理論上、又は動物実験やそれ以前の臨床試験成績から有望であると思われる場合に、新薬を投与されない患者からなる同時対照群を設けた比較試験を行うことを躊躇するのは理解できることである。同時に、治療の効果を十分に示す可能性が現実的にはないような試験を実施することは無責任であり、倫理的でない。対照試験を行ってみたところ、有望と思

われた治療法が期待したほど劇的な改善を示さなかったり、又は全く効果がないことが明らかになった例が多いことは認識しておく必要がある。上述の状況では、治験実施医師はきわめて厳しい判断を迫られることになるだろう。例外的なケースかもしれないが、誰もが納得するほど劇的な効果を期待して外部対照試験を開始し、期待通りにならなかった場合は直ちにランダム化比較試験に切り替える方法を採用することもある。

むしろ一般的に好ましいのは、満足な治療法がない重篤な疾患であっても、疾患の経過が確実に予測できない場合には、開発初期の臨床試験においてもランダム化することである。この方法は、通常、その治療が有効との印象が根付く前に試験が行われるときに可能である。劇的な利益が早期に発見できるように、独立データモニタリング委員会が試験を監視することも可能である。同時対照試験では、大きな差を迅速に検出でき、さらに、外部対照試験で信頼に足る結果として証明されるほどに大きな差ではないが価値のある効果も検出できる。

2.5.4 特定の条件での外部対照試験の有用性及び推測の妥当性

外部対照試験を採用すべきか考慮するのは、一般に、被験治療が全ての既存の治療法より優れているとの事前の確信がきわめて強いため、他のデザインが受け入れ難いと考えられ、治療される疾患や症状の経過が文献上確立し十分予測できる場合のみとすべきである。その場合でも、外部対照試験の代わりにランダム化同時対照デザインを用いることが可能な場合も多い(2.1.5節参照)。

外部対照試験の説得力が最も高いと考えられる状況は、試験のエンドポイントが客観的で、治療群の結果が外部対照と著しく異なるため、治療と対照の比較で高度の統計的有意性が達成され、疾患の経過に影響を及ぼす変数の特徴が良く分かっており、ベースライン、(試験薬以外の)治療、及び観察変数といった既知の関連する要因が全て対照群と治療群で類似している場合である。しかしそのような場合でも、外部対照試験から導かれる結論が誤っている例が知られている。

外部対照を考慮する場合は、デザインと試験実施のあり方に適切な注意を払うことによってバイアスを減らせる場合がある(2.5.2節参照)。

2.5.5 倫理上、実施上又は推測上の問題を解決しうるデザイン上の修正及び他の対照との組み合わせ

既に説明したように、外部対照デザインには、早期離脱の形式をしばしば伴うランダム化プラセボ対照治療中止期を採用することにより、ランダム化と盲検化の要素を盛り

込むことができる（2.1.5.2.4節参照）。この方法を採用すると、一見反応していると思われる被験者が特定され、治療が継続される治療開始期（プラセボ対照治療中止期に入る前の時期）における結果は、厳格で、仮定とバイアスのきわめて入り難い（プラセボ対照治療中止期における）試験により「検証」されることになる。

2.5.6 外部対照試験の長所

外部対照試験の主な長所は、全ての患者が有望な薬剤の投与を受けられることである。この長所があるため、外部対照試験は患者及び医師の双方にとって魅力的なものとなる。

このデザインでは、全ての患者が被験薬を投与されるため、ある意味で効率的（2.1.6.3節、2.3.6.1等の考え方参照）と言える。このことは希少疾病において特に重要である。しかし、外部対照試験では治療群が一つで済むことは事実だが、一方で外部対照群における結果に関する推定値は常に保守的に設定しなければならないため、必要な被験者数はプラセボ対照試験に必要な数より多くなる可能性がある。さらに、治療群と対照群の間の違いの中には、特定されたもの、特定されていないものの両方があり、また、観測されていないものもあるが、これらが治療群に有利に働くことが多いので、慎重な注意（例えば、より厳しい有意水準を適用すること等）が必要となる。

2.5.7 外部対照試験の短所

外部対照試験は盲検化できないため、患者、観察者、解析者のバイアスの影響を受ける。これは重大な短所である。これらの問題はある程度まで減らすことはできるが、治療の割付けがランダム化されておらず、また、治療開始時の対照群と治療群の比較可能性及び試験中の治療の比較可能性は保証されず、十分評価されていないので、2.5.2節に示したステップを踏んでも、問題を完全に解決することはできない。外部対照試験では被験治療の有効性が過大評価される傾向があることもよく知られている。外部対照試験において実施された統計学的有意性検定は、ランダム化試験において実施されたものに比べ、信頼性が低いことを認識すべきである。

3.0 同時対照群の選択

表1は特定の種類の対照群の有用性を示し、図1は異なった種類の対照群を選択するためのディシジョンツリーを示す。この表と図は有効性を証明するための対照群の選択に焦点を絞っているが、被験薬と対照薬との比較に使えるデザインもある。対照の選択は、個別の地域における利用可能な治療と医療環境の影響を受けることがある。

表1には、主なタイプの対照（プラセボ、実薬、用量反応）の、特定の条件下での、

そして特定の目的に対する潜在的な有用性が示されている。この表の利用に際しては、各試験の潜在的な有用性を実現可能とする具体的な条件について詳細に記述した本文を併せ読むこと。表では、全ての場合において試験は適切にデザインされていると仮定している。なお、外部対照はかなり異質なので、表には含めていない。

ほとんどの場合、最も強い説得力で有効性の証拠を示せるのは、同時対照治療に対する優越性を示すことによってである。優越性試験が倫理上、もしくは実施上の理由から実施不可能、又は不適切であり、さらに、実対照薬の明確な治療効果が一貫して見られる場合（例えば、多くの状況下での抗生物質）には、非劣性又は同等性試験が利用でき、またそれは説得力を持つものになる。

表1．種々の状況における各同時対照の有用性

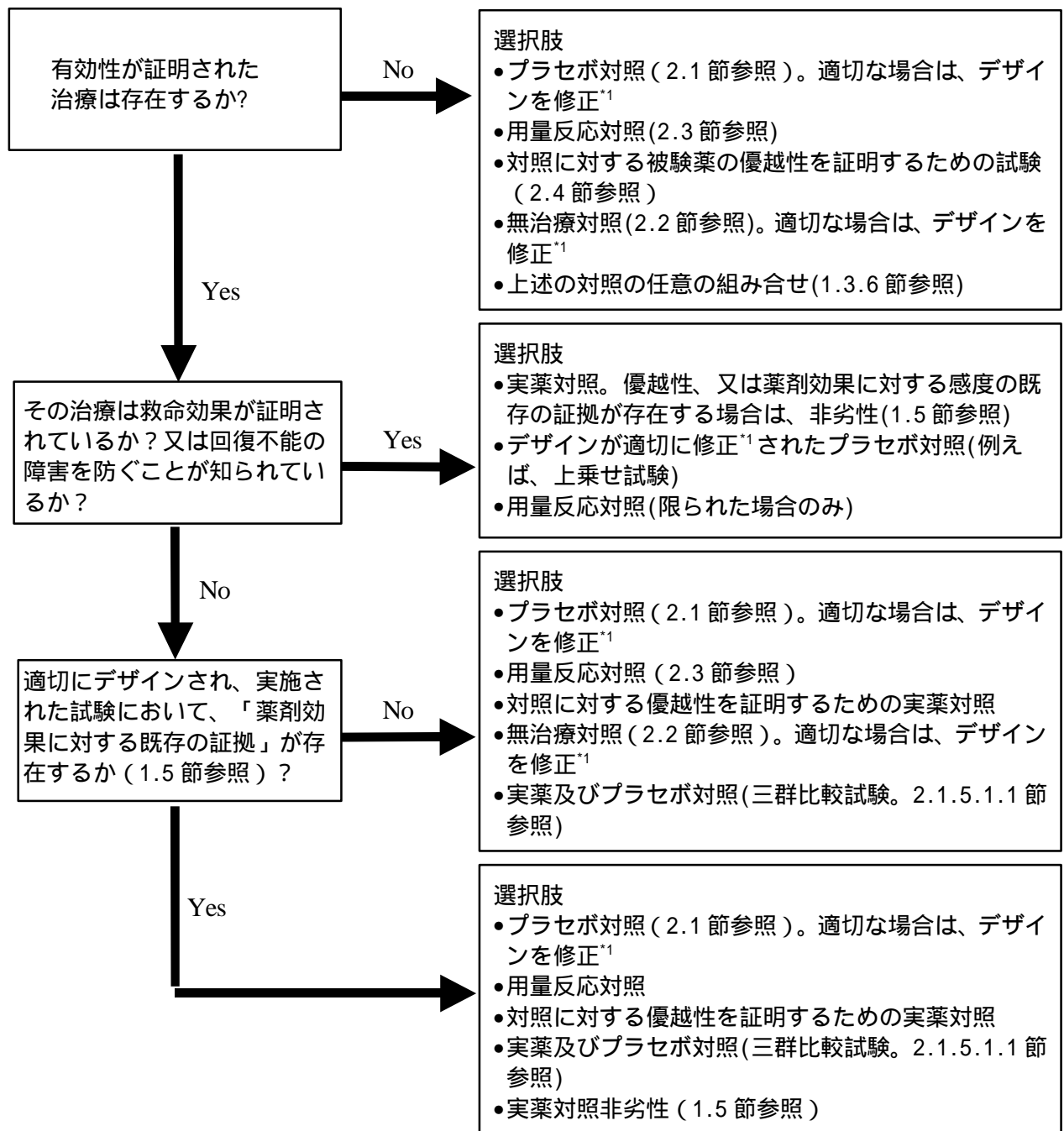
試験の目的	対照の種類							
	プラセボ	実薬 (非劣性)	実薬 (優越性)	用量反応	プラセボ +実薬	プラセボ +用量反 応	実薬+ 用量反応	プラセボ +実薬 +用量反応
「絶対」的な 効果の大き さの測定	Y	N	N	N	Y	Y	N	Y
効果の存在 の証明	Y	P	Y	Y	Y	Y	Y	Y
用量反応関 係の証明	N	N	N	Y	N	Y	Y	Y
治療間の比 較	N	P	Y	N	Y	N	P	Y

Y = Yes, N = No, P = 可能

(「薬剤効果に関する感度の既存の証拠」があるか否かによる)

図1 . 有効性を証明するための同時対照の選択

この図は対照群を選択する際の基本的な考え方を示すものである。実際の決定は個別の地域において利用可能な薬剤や医療に依存する。



*1. 上乘せ、置換え、早期離脱、短期のプラセボ期及びランダム化治療中止試験 (2.1.5.2 節参照)。

(参考)

「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」 に関する質疑応答集

Q1. 本ガイドラインの位置付けを明らかにして頂きたい。

A1.

本ガイドラインは、「1.1 ガイドラインの構成の概略と目的」に述べられているとおり、医薬品の承認審査資料を収集する目的で実施される臨床試験、特に有効性を証明するための試験において、適切な対照群を選択するための一般的な考え方を、科学的、倫理的及び試験の実務的な観点から示したものである。

本ガイドラインは、個々の臨床試験における対照群の選択に関するものであり、臨床データパッケージ全体の構成のあり方に関する指針を示すものではない点に注意が必要である。

本ガイドラインに示された考え方は、医薬品の有効性評価において従来からきわめて重要とされているものであり、どの時点で実施された試験についても適用可能である。

Q2. 本ガイドラインを実際の試験に適用する際に必要な対応等があれば挙げて頂きたい。

A2.

本ガイドラインは、対照群選択の「考え方」を示すものであり、試験実施の手続き等を具体的に定めることを目的とするものではない。しかし、承認審査の段階で、本ガイドラインに基づいた検討が試験のデザイン、実施、解析等の各段階で適切に行われたことを実際の記録等により確認できるような形で試験関連文書（総括報告書等）を作成することにご配慮頂きたい。

具体的には、例えば、「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（平成8年5月1日薬審第335号）」における「9 治験の計画」、「10 治験対象患者」、「11 有効性の評価」に、必要に応じて、本ガイドラインに係る記載を盛り込むべきである。また、今後、承認申請の際に提出されるコモンテクニカルドキュメントにおいても、本ガイドラインに対応する記載が求められている箇所があることにご注意頂きたい。

Q3. 「分析感度」についての平易な解説をお願いしたい。特に非劣性の証明により有効性を主張しようとする場合の分析感度を保証する方法を示して頂きたい。

A3.

本ガイドラインで「分析感度」は、「有効な治療と有効性の低い（あるいは無効な）治療とを区別する力として定義される臨床試験の特性（1.5節）」とされている。本ガイドラインでは、承認審査における有効性の証明の重要性及びそれに伴う困難さを念頭に置いた上で、適切な臨床試験のデザイン・実施のあり方が論じられており、「分析感度」はその意味合いにおける概念的な用語として使用されている。

「分析感度」は、様々な領域（例えば臨床検査法の評価等）において固有の意味で用いられてきた用語であるが、本ガイドラインにおける「分析感度」もまた、本ガイドライン領域に固有の意味で使用されていることにご注意頂きたい。

非劣性の証明により有効性を主張する際の分析感度を保証するためには、本ガイドライン 1.5.1 節に示された 4 段階のステップを踏まえることが重要である。

Q4. 「ある種の試験の誤り」が治療群間で観察される差を小さくする場合と、ばらつきを増加させて信頼区間を広くする場合のそれぞれの例示と解説を願いたい。

A4.

まず、「ある種の試験の誤り」が治療群間の差を小さくすることと、ばらつきを増加させて信頼区間を広くすることは排他的な概念ではないことに注意が必要である。治療群間の差を小さくする「試験の誤り」が同時に信頼区間を広くする要因であることもあり、全ての場合に非劣性検証を容易とする、あるいは逆に検証を困難にするとは限らない。臨床的に不適切な評価変数の採用、評価基準の不遵守、許容できる併用薬・併用治療からの逸脱、組み入れ基準違反等は状況によってその影響が変わりうる。

治療群間の差を小さくする「試験の誤り」の例としては、臨床的な差を捉えられない尺度による評価、不適切な評価時期等が挙げられる。このような問題がある場合には、両群間の差が小さくなることで、結果として本来は対照薬に劣っている薬剤が誤って対照薬に対し劣らないとの判断を下してしまう可能性が生じる。信頼区間を広くする「試験の誤り」の例としては、目標とした被験者数が集積できない場合はもちろんのこと、評価変数が計量値の場合に、施設間の差が十分検討されていない測定機器を用いること、測定精度が適切でないこと等が挙げられる。これらによって、予め想定していないばらつきが生じることにより、目的とした仮説を検証できない可能性が生じる。

いずれの場合であっても「ある種の試験の誤り」が試験結果に与える影響の大きさについて一般的な目安を設けることは不可能である。しかし、試験計画時には、既存の情報から各種の誤りが試験結果にどの程度の影響を生じさせるか十分検討することが重要である。

Q5. 本ガイドラインには「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」が保証されているとは言い難い領域が例示されているが(1.5.1.1節) これらの領域では、我が国においても優越性試験(特にプラセボ対照試験)でなければ有効性の検証試験とみなされないのか。

A5.

ガイドラインの当該箇所に併せて記載されているように、「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」の有無は、「ある程度までは判断の問題」である。1.5.1.1節に記されたのは、「プラセボ群で大きな改善や変動が認められたり、治療効果が小さかったり大きくばらつくような」疾患の例であって、かかる疾患領域において試験が実施された全ての薬剤について「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」が存在しえないという意味ではない。

また、医薬品の有効性に関する主張・判断が、単独の試験のみに基づき行われることは稀である。通常、そのような主張・判断は、複数の探索的・検証的試験からなる臨床データパッケージに基づいて行われており、また、行われるべきものである。

しかし、本ガイドラインにおいて繰り返し述べられているように、優越性試験を採用することにより、薬効評価における非劣性試験の短所を回避できるのは事実である。臨床データパッケージにいかなる試験を盛り込むかを慎重に検討した上で、可能な場合には、プラセボ対照試験を含む優越性試験を積極的に採用すべきである。

Q6. 各種対照における試験デザイン上の工夫として挙げられている例を説明して頂きたい。

A6.

本ガイドラインでは、臨床試験の倫理性、科学性、実施可能性等の観点から、試験の目的に応じてそれぞれの対照の長所が十分に活かされ、また短所がカバーされるよう、試験デザイン上の工夫がいくつかの具体例とともに説明されている。

例えば、プラセボ対照試験では、対照群の追加、標準治療への上乗せ、既存治療の置換え、無効な治療からの早期離脱、プラセボ期を限定すること、ランダム化治療中止等のデザイン上の修正、工夫が挙げられている(2.1.5節参照)。実薬対照試験では、複数の用量群の設置、試験の初期や最後に短期間のプラセボ対照期を設けること等の例が挙げられている(2.4.5参照)。

Q7. 「相対的な有効性、安全性(1.4.2節)」とはどういう意味か。特に承認取得という目的にどのように寄与すると考えられるのか。

A7.

本ガイドラインの1.4.2節は、試験の目的が、被験薬の有効性（安全性）の検証自体ではなく、被験薬とそれ以外の治療の有効性（安全性）の比較である場合を指している。比較には、全般改善度（有効率）といった総合的な評価項目が用いられることもあれば、直接に計測される数値化された指標が用いられることもあるであろう。なお、本節で説明されているのは薬剤（治療）間の相対比較であり、ある薬剤（治療）自身のリスクベネフィットの比較考量ではない点に注意が必要である。

「相対的な有効性、安全性」に関する試験の必要性・有用性は、各地域において承認申請の際に求められる臨床データパッケージの内容によって異なる。

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS
IN THE PEDIATRIC POPULATION**

Recommended for Adoption
at Step 4 of the ICH Process
on 20 July 2000
by the ICH Steering Committee

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

別添

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 第 1 3 3 4 号
平成 1 2 年 1 2 月 1 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

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について

今般、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）における合意に基づき、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に関する指針を別添のとおり「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」（以下「本ガイダンス」という。）として定めたので、下記事項を御了知の上、貴管下医薬品製造（輸入販売）業者に対する周知徹底方御配慮願いたい。

記

1. 背景

近年、優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるためICHが組織され、品質、安全性、有効性及び規制情報の4分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。今回の本ガイダンスの制定は、ICHにおける三極の合意に基づき行われるものである。

現在、医薬品の小児患者のために適切に評価され小児患者に対する適応を持つ医薬品は限られている。小児への使用が想定される医薬品については、小児集団における使用経験の情報の集積を図ることが急務であり、成人適応の開発と並行して小児適応の開発を行うことが重要である。また、成人適応の承認申請中又は既承認の品目について、引き続き小児の用量設定等のための適切な臨床試験（治験、市販後臨床試験）の実施が望まれる。

2. ガイダンスの要点

本ガイダンスは小児適応開発のための臨床試験の基本的考え方について述べたものである。小児用製剤の開発、小児用医薬品の臨床試験開始時期、小児の年

年齢区分、臨床試験にあたっての留意事項等について倫理面も含めて概説したものであり、小児臨床試験の実施にあたり適用されるものである。

3．ガイダンスの取扱い

本ガイダンスは小児適応開発のための臨床試験の基本的考え方を示したものであり、本ガイダンスを参照することにより小児用医薬品の臨床試験が適切に実施されることを意図したものである。医薬品の開発は薬物の特性や事前に得られた非臨床及び臨床試験結果によって異なるものであり、科学的かつ倫理的な説明が可能であれば、本ガイダンスと異なった方法等を用いることも可能である。

なお、新医薬品の開発を行う場合は、本ガイダンスを参考にして開発の初期段階から小児効能開発について検討することが望まれる。

4．ガイダンスの実施時期

平成13年4月1日以後に開始される小児臨床試験に本ガイダンスを適用する。なお、この通知の施行の日より本ガイダンスに基づいて小児臨床試験を実施することは差し支えない。

- 1 . 緒言
 - 1.1 ガイダンスの目的
 - 1.2 背景
 - 1.3 ガイダンスの適用範囲
 - 1.4 一般原則
- 2 . ガイダンス
 - 2.1 小児用医薬品の開発計画開始時の問題点
 - 2.2 小児用製剤
 - 2.3 臨床試験の開始時期
 - 2.3.1 主として小児患者又は小児患者のみを対象にする医薬品
 - 2.3.2 成人及び小児患者の重篤な又は生命を脅かす疾患の治療を目的とした医薬品（これまで治療法がないか、あっても選択肢が限られている場合）
 - 2.3.3 その他の疾患や病態の治療を目的とした医薬品
 - 2.4 試験の種類
 - 2.4.1 薬物動態
 - 2.4.2 有効性
 - 2.4.3 安全性
 - 2.4.4 市販後における情報
 - 2.5 小児患者の年齢区分
 - 2.5.1 早産児
 - 2.5.2 正期産新生児（0 から 27 日）
 - 2.5.3 乳幼児（28 日から 23 ヶ月）
 - 2.5.4 児童（2 歳から 11 歳）
 - 2.5.5 青少年（12 歳から 16 又は 18 歳）
 - 2.6 小児試験の倫理的問題
 - 2.6.1 治験審査委員会 / 独立倫理委員会(IRB/IEC)
 - 2.6.2 被験者の募集
 - 2.6.3 インフォームドコンセント及びインフォームドアセント
（両親 / 法的保護者及び小児被験者からの同意）
 - 2.6.4 危険の最少化
 - 2.6.5 苦痛の最少化

1. 緒言

1.1 ガイダンスの目的

現在、小児に対する適応をもつ医薬品の数は限られている。時期を得た小児用医薬品の開発を国際的に支援し、促進することが本ガイダンスの目標である。本ガイダンスは、小児用医薬品の開発における重要な事項及び小児集団に対し安全かつ有効で倫理的な臨床試験を行なう方法の概略を示すものである。

1.2 背景

小児臨床試験に影響を与える関連情報を有する他のICH文書は以下のとおりである。

- E 2 : 安全性情報の取扱い
- E 3 : 治験の総括報告書の構成と内容
- E 4 : 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
- E 5 : 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
- E 6 : G C P
- E 8 : 臨床試験の一般指針
- E 9 : 臨床試験のための統計的原則
- E 10 : 対照薬の選定
- M 3 : 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
- Q 1 : 安定性試験
- Q 2 : 分析法バリデーション
- Q 3 : 不純物試験

1.3 ガイダンスの適用範囲

小児の臨床試験で特に問題となる点は以下のとおりである。

- (1) 小児用医薬品の開発プログラムを開始する際に考慮すべき事項
- (2) 医薬品の開発過程で小児用医薬品開発を開始する時期
- (3) 試験の種類 (薬物動態、薬物動態 / 薬力学(PK/PD)、有効性、安全性)
- (4) 年齢区分
- (5) 小児臨床試験での倫理性

このガイダンスは、小児用医薬品開発のすべてを包括することを意図しているものではない。他のICHガイドライン及び各国の規制当局や小児関連学会からの文書により詳細情報が提供される。

1.4 一般原則

小児患者には、小児のために適切に評価された医薬品が用いられるべきである。小児患者における安全かつ有効な薬物療法には、各年齢層において医薬品を適正に使用するための時期を得た情報、またしばしば当該医薬品の小児用製剤の時期を得た開発が必要である。製剤学や小児試験デザインの研究の進歩は、小児用医薬品の開発を促進するのに役立つであろう。

成人の疾患や病態に対する医薬品の開発が行なわれている段階において、当該医薬品が小児集団で使用されると推定される場合には、通常、小児集団を医薬品の開発計画に組み入れるべきである。小児患者における医薬品の効果についての知見を得ることは、重要な目標となる。しかしながら臨床試験に参加する小児患者の全人性(well-being)を害することなく、この目標を達成すべきである。この責任は企業、規制当局、医療関係者及び社会全体が分かち合うものである。

2. ガイダンス

2.1 小児用医薬品の開発計画開始時の問題点

小児患者での使用が明らかに不適切である特定の医薬品の場合を除き、小児集団における医薬品の適正な使用に関するデータが集積されるべきである。成人において実施される臨床試験に関連した小児での臨床試験の開始時期については2.3で述べるが、これは各国の公衆衛生や医療上の必要性に左右されるであろう。小児での開発計画の時期と手法については、その正当性を開発過程における初期段階及びその後定期的に規制当局との間で明確にしておく必要がある。この小児用医薬品の開発計画により成人における臨床試験の完了や成人用医薬品の臨床使用が遅れることがあってはならない。

小児用医薬品の開発計画の実施の決定と計画内容については、以下のような多くの要因に対する考慮が必要となる。

- ・小児集団における治療対象となる病態の発生頻度
- ・治療対象となる病態の重篤度
- ・小児集団での症状に対する代替治療の利用可能性と適切性；
当該治療における有効性や(小児特有の安全性の問題を含む)有害事象の特徴を含む。
- ・当該医薬品が新規のものか、特性の知られている既存薬の類薬に入るものか
- ・当該医薬品の適応が小児に特有なものかどうか
- ・小児特有のエンドポイント設定の必要性
- ・当該医薬品が投与されるであろう患者の年齢層
- ・非臨床での安全性を含めた(発達に関連した)小児特有の安全上の懸念
- ・小児用製剤開発の潜在的必要性

これらの因子の中で最も重要なものは、医薬品の開発により治療上重要な進歩をもたらす可能性があるような重篤あるいは生命を脅かす疾患が存在する場合である。このような場合、小児の臨床試験は、比較的緊急を要するか早期の開始

が薦められる。

小児臨床試験計画を支持する非臨床安全性試験の情報については、ICH M3の11で述べられている。小児臨床試験における最も適切な安全性情報は、通常、成人での曝露（臨床試験）から得られることに注目すべきである。一般的には、反復投与毒性試験、生殖毒性試験及び遺伝毒性試験が有用であろう。幼若動物における安全性試験の必要性はその医薬品毎に考慮すべきであり、また発達毒性学上の懸念に基づき判断されるべきである。

2.2 小児用製剤

小児に対して正確な投与を可能にし、コンプライアンスを高めるためには小児用製剤が必要である。経口投与では、各国において異なった種類の製剤、味や色が好まれるであろう。

様々な製剤、例えば液剤、懸濁剤やチュアブル錠が種々の年齢の小児患者に対し必要もしくは望まれる。これら種々の製剤において異なる薬物含有量が必要となることもある。代わり得るドラッグデリバリーシステムの開発も考慮すべきである。

注射用製剤では、投与量が正確かつ安全に投与されるような適切な濃度の製剤を開発すべきである。一回使用のバイアルとして供給される医薬品については、適切な一回投与の包装形態を考慮すべきである。

ある種の添加物によっては、その毒性は小児の年齢群間又は成人との間で異なることがある。例えばベンジルアルコールは早産児で毒性が発現する。医薬品の有効成分や添加物によっては、新生児に対する医薬品の適切な使用のために、新たな製剤や既存の製剤の希釈に関する適切な情報が必要となるであろう。製剤の添加物やバリデーション手順の受入れに関する国際的調和により、各国の小児集団に対しても適切な製剤が使用できるようになるであろう。

2.3 臨床試験の開始時期

臨床開発の過程における小児臨床試験の開始時期は、医薬品、対象疾患の種類、安全性に関する考慮、そして代替治療の有効性と安全性に基づくであろう。小児用製剤の開発は困難で時間を要することがあるので、医薬品開発の早期から小児用製剤の開発を考慮することが重要である。

2.3.1 主として小児患者又は小児患者のみを対象にする医薬品

この場合、すべての開発計画は、通常成人で得られる初期の安全性及び忍容性データを除いて、小児集団を対象に実施される。成人での試験で有益な情報がほとんど得られないか、成人に対して不適当なリスクを生ずるような医薬品については、初期段階から小児集団でのみ臨床試験がなされるのは適切であろう。例としては、早産児の呼吸窮迫症候群に対するサーファクタントや小児集

団に特有な代謝あるいは遺伝性疾患を対象とした治療が挙げられる。

2.3.2 成人及び小児患者の重篤な又は生命を脅かす疾患の治療を目的とした医薬品（これまで治療法がないか、あっても選択肢が限られている場合）

重篤な又は生命を脅かす疾患に対し、当該医薬品が治療上重要な進歩をもたらす可能性がある場合には、小児の臨床試験は、早期に開始することが望まれる。この場合、医薬品の開発は初期の安全性データと有益性の可能性を示す合理的な根拠を評価した後、小児集団における開発が早期に始められるべきである。小児臨床試験の成績は、承認申請資料の一部となるべきものである。これが可能でない場合、小児の成績が得られていないことの妥当性を詳細に示すべきである。

2.3.3 その他の疾患や病態の治療を目的とした医薬品

通常、小児患者に使用されるであろうが前項に比べ開発の緊急性が低い医薬品の場合、小児での臨床試験は開発のより後期に開始されるであろう。あるいは安全性上の懸念があるならば、成人において十分な市販後の経験を積んだ後に実施される。企業は小児臨床試験の明確な計画と開始時期の理由を持つべきである。小児集団におけるこれらの医薬品の臨床試験は通常、成人での第2、3相試験以降に開始されるであろう。ほとんどの場合、承認申請時は小児に関するデータは非常に限られたものであるが、市販後には、より多くのデータが期待される。多くの新規化合物では、成人での第 相や第 相の試験において有効性が示されなかったことや許容しがたい副作用を有するため、開発中止となる。それゆえにあまりに早期に臨床試験を開始することは、なんら有益のない化合物を小児患者に不必要に曝露させることになる。重篤でない疾患の場合であっても、当該医薬品が小児集団に対し多大な治療上の進歩を示すなら、臨床試験は開発段階の早期に始められるべきであり、申請時に小児の成績が提出されることが期待される。成績が得られていない場合は、その妥当性を詳細に示すべきである。このように臨床試験の開始時期を決定するにあたっては、注意深くベネフィット/リスクと治療の必要性を勘案することが重要である。

2.4 試験の種類

ICH E4、E5、E6及びE10に示されている原則は小児の試験についても適用される。小児に特有ないくつかの事項について注意を払うことは有益である。ある国で小児患者における試験が実施される場合、データが他国への外挿に影響を与える内因性（例：薬理遺伝学的）や外因性（例：食事）要因を考慮すべきである。

成人で試験され承認されたものと同じ適応症を対象とした医薬品が小児に使用される場合、疾患経過が成人と小児で類似しており、治療結果の比較が可能で

あると推定できるのであれば、成人における有効性データを外挿することが可能であろう。このような場合、成人と類似の血中濃度を示す小児用量を決定する情報を得るには、投与対象となる全年齢層の小児患者において安全性試験とともに、薬物動態試験の実施が適切であろう。こうした方法を取る場合、小児の試験計画を作成するために成人の薬物動態試験データが必要となる。

年長の小児患者で既に試験され承認されたものと同じ適応症を対象とした医薬品が、より年少の小児患者に使用される場合、疾患経過が類似しており、治療結果の比較が可能であると推定できるのであれば、年長から年少への有効性の外挿が可能であろう。このような場合、年少の小児での使用に関する情報としては、当該医薬品の投与を受ける可能性のある小児患者の各年齢群において安全性試験とともに薬物動態試験が適切であろう。

薬物血中濃度と有効性との関係が相関していない、もしくは期待できない場合、又は濃度 - 反応関係が成人と小児との間で異なっている懸念がある場合、薬物動態試験に基づく方法では不十分であろう。このような場合、通常、当該医薬品の臨床的あるいは薬理学的効果に関する試験が望まれるであろう。

小児患者における疾患経過や治療結果が成人と同様であると期待されるものの適切な血中濃度が明確でない場合、薬力学試験（PD試験）によって有効性を確認し、必要な用量と濃度を明らかにできる場合がある。このような試験は、小児患者に対し当該医薬品を一定量曝露することで、望ましい治療結果を得るという確信を高めてくれるであろう。このように、薬物動態 / 薬力学的アプローチを、安全性やその他の関連する試験とあわせて実施することにより、有効性に関する臨床試験の実施を回避することができるであろう。

その他、局所作用の薬剤のように薬物動態が利用できない状況において、ある患者集団から他の集団への外挿は、薬力学的エンドポイントや適切な代替評価を含む試験に基づき行なわれるであろう。局所忍容性試験が必要とされるかもしれない。安全性について評価するため、血中濃度や全身への効果を測定することは重要である。

小児患者における新規適応症を検討している場合、あるいは成人と小児患者で疾患経過と治療結果が異なる可能性のある場合、小児患者での有効性を証明する臨床試験が必要となるであろう。

2.4.1 薬物動態

一般に薬物動態試験は、製剤開発のため及び異なった年齢群において推奨用量を裏付けることを目的とした薬物動態パラメータを決めるために実施されなければならない。小児用製剤と成人用経口製剤の相対的バイオアベイラビリティの比較試験は、通常、成人で行なわれるべきである。当該医薬品が使用される小児患者の各年齢層への用量を設定するためには小児における詳細な薬物動態試験を実施すべきである。

小児集団における薬物動態試験は、一般にその疾患を有する患者で行われるべきである。このような場合、健常小児で行うよりも個体間変動が大きくなる可能性もあるが、集積されたデータは実際の臨床における使用状態をよく反映させることになるであろう。

成人において薬物動態が線形を示す医薬品では、小児集団における単回投与の薬物動態試験を行なうことで、用量設定のための十分な情報を得ることができるであろう。このことは反復投与試験において少数回のサンプリングを行うことによって確認できる。成人での薬物動態（吸収、分布、排泄）が非線形である場合や、成人における単回投与と反復投与の間で効果持続時間に差が見られる場合、小児患者での定常状態における試験の必要性が示唆されるであろう。これら方法の全ては、成人の薬物動態学的パラメータに関する情報を得ることで、より容易になる。医薬品のクリアランス経路（腎排泄及び代謝）に関する知識と、年齢に伴うこれらクリアランス経路の変化に対する理解は、小児試験計画の立案に際し有用であることが多い。

小児集団で使用されるほとんどの医薬品に対する推奨用量は、通常、最大成人用量を最高値とした mg / kg で表す体重換算に基づいている。一方 mg / m^2 で表す体表面積換算に基づく用量のほうが望ましい場合もあるが、身長もしくは体長の測定誤差（特に年少の小児及び幼児）と、体重と身長から求めた体表面積の計算誤差が頻繁に生じることが臨床経験から示されている。体表面積換算による用量が必要である医薬品（例えば、悪性腫瘍に使用される医薬品など治療域の狭いもの）に対しては、適切な用量換算を確実にするために特別な注意を払うべきである。

薬物動態試験を実施しやすくする上での実際的な考察

小児の臨床試験では、採血量を最小限にする必要がある。適切な採血量を治験実施計画書に規定すべきである。治験審査委員会（IRB）や独立倫理委員会（IEC）が試験目的で採取される血液の最大量（通常は mL / kg あるいは全身血液量のパーセンテージに基づく）を規定してもよい。採血量や穿刺回数を最少にするために幾つかの手法が利用できる。

- ・ 1 試料当りに要する血液量を少なくするために、未変化体や代謝物に対して感度の高い分析方法の利用
- ・ 薬物動態解析及び安全性試験のための臨床検査（血算、血液生化学）について、少量の血液の取扱いに慣れた臨床検査機関の利用
- ・ 薬物動態解析用サンプルの採血において、可能な限り通常の臨床検査用血液と同時に採取すること
- ・ 2.6.5 で述べるような苦痛を最小限にするための留置カテーテルの使用等
- ・ 各患者からのサンプリングを最少にするポピュレーションファーマコキネティクスや最適サンプリング理論（Optimal Sampling Theory）に基づいた

少数サンプリングの利用

これには次のような方法がある。

- ・母集団のAUCが求められるように予め設定された時刻でのサンプリングを各患者から2から4回実施する少数サンプリング法。
- ・成人データのモデル解析から最も有効なサンプリング時刻を設定して行うポピュレーションファーマコキネティクス解析

2.4.2 有効性

ICH E6、E9及びE10に詳述された試験デザイン、統計的原則及び対照薬の選定に関する原則が一般的には小児の有効性試験にも適用される。しかし、小児試験には特有の問題がある。成人の試験から小児患者へ、あるいは年長の小児患者から年少の小児患者への有効性の外挿可能性が2.4に記述されている。有効性に関する試験が必要な場合、特定の年齢及び発育段階のサブグループに対する異なるエンドポイントを明らかにし、その妥当性を検証し、採用することが必要なことがある。痛みのような自覚症状の測定では、異なる年齢の患者には異なる評価方法が必要である。慢性疾患を有する小児患者においては、罹病期間や長期効果だけでなく患者の発達段階に応じてにより、当該医薬品に対する反応が変化するであろう。早産児及び正期新生児で見られる多くの疾患は、これらの集団に特有であったり、あるいは特有な病態を示すため、年長の小児患者からの有効性の外挿は不可能であり、結果評価のための新しい方法が必要である。

2.4.3 安全性

有害事象報告について記述しているICH E2及びICH E6のICHガイドラインは小児試験にも適用される。有害事象の報告には、年齢に適した臨床検査の正常値及びバイタルサインの正常値を用いるべきである。医薬品による意図しない曝露（偶発的な摂取等）により、安全性及び薬物動態に関する情報や投与量に関連した副作用について十分な理解が得られることもある。

医薬品は、身体的・知的成長及び発達に影響を与える可能性があり、また有害事象の全体像も小児患者においては異なるであろう。発達中の身体は、成熟した成人の器官とは異なった反応を示す可能性があるため、小児患者で発生する有害事象や薬物相互作用の中には成人の試験では見られないものもある。さらに、成長と発達の活動的過程では有害事象がすぐには現れず、成長と成熟の後期に発現する可能性がある。骨格、行動、知能、性及び免疫の成熟と発達への影響についてその可能性を判定するには、患者が長期治療を受けている間、又は治療後の期間において長期試験や調査データが必要であろう。

2.4.4 市販後における情報

通常、承認時における小児のデータベースには限りがある。したがって、市販

後の調査が特に重要である。小児患者での成長や発達に対する当該医薬品による治療の影響を見るために長期追跡試験が重要な場合がある。市販後調査及び/又は長期追跡試験は、小児集団の中でのサブグループに対する安全性及び/又は有効性の情報、あるいは小児集団全体に対する追加情報をもたらすことがある。

2.5 小児患者の年齢区分

年齢区分による小児患者の分類は、ある程度任意に決められるが、例えば下記に示した分類は小児患者で試験デザインを考える上で1つの基準を示すことになる。どのような年齢層で試験及びデータを層別するかを決めるためには、発達生物学(developmental biology)及び発達薬理学(developmental pharmacology)を考慮する必要がある。それ故、小児薬理学の最新知識を臨床試験に反映させるためには柔軟なアプローチが求められる。どの年齢層が臨床試験に適しているかは医薬品の特性に基づき決められ、その妥当性が示されるべきである。

ある医薬品のクリアランス経路が十分に確認され、その経路の個体発生学(ontogeny)が理解されている場合には、薬物動態を評価するための年齢層は、クリアランスが大きく変化する分岐点となる年齢に基づき選択されるであろう。広い年齢層でのデータを収集し、年齢の影響を連続した共変量として解析する方がより適切なこともある。有効性に関しては異なった年齢の小児患者にはそれぞれ異なったエンドポイントが設定されるかもしれない。年齢層が以下に示す年齢区分と一致するとは限らない。小児集団を細かい年齢群に分割することは、臨床試験のために必要な患者数を増加させることになるであろう。長期試験では、小児患者はある年齢域から他の年齢域に移行することもあるので試験デザイン及び解析計画においては、与えられた年齢区分内の患者数の変動をあらかじめ考慮すべきである。

以下は、考えられる1つの分類である。しかしながら、発達(身体的、知的及び社会心理的)に関する問題がいくつかの年齢域に共通していないかを考慮に入れることも必要である。年齢は、「満」で日、月、年を示した。

- ・ 早産児
- ・ 正期産新生児(0から27日)
- ・ 乳幼児(28日から23ヶ月)
- ・ 児童(2歳から11歳)
- ・ 青少年(12歳から16又は18歳)

2.5.1 早産児

早産児を対象とした医薬品の臨床試験には、この集団の病態生理及び治療に対する特異な反応性のために生じる特殊な問題がある。早産児での臨床試験の持つ複雑さと倫理的配慮から、新生児科医と新生児薬理学者の専門的知識を取り入れた注意深い治験実施計画書の必要性が示唆される。成人はもちろん年長の小児患者を対象とした試験であっても、有効性を早産児へ外挿できることは、まずない

であろう。

早産児という年齢区分は、均質な患者群ではない。在胎期間 25 週の体重 500g の新生児と 30 週 1500g の新生児とでは大きな差がある。低出生体重児についても、それが未熟であるか発育遅延であるかにより患者群を区分しなければならない。これらの患者で考慮すべき重要事項は以下のとおりである。

- (1) 在胎期間、出生後年齢及び受胎後週齢
- (2) 腎及び肝クリアランス機構の未熟性
- (3) 蛋白結合と置換の問題（特にビリルビン）
- (4) 医薬品の中樞神経系(CNS)への移行
- (5) 早産児に特有な疾患（新生児の呼吸窮迫症候群、動脈管開存症、原発性肺高血圧症）
- (6) 早産児特有の罹病性（壊死性腸炎、脳室内出血、未熟児網膜症）
- (7) 生理学的、薬理的成熟過程が急速かつ多様であるため長期使用時には投与量を変更する必要があること
- (8) 医薬品及び他の化学物質の経皮吸収

試験デザインで考慮すべきことは以下のとおりである。

- (1) 体重と年齢（妊娠中、出生後）
- (2) 少ない血液量（500g の新生児の血液量は 40mL）
- (3) 1 つの施設における新生児数が限られていること及び各施設間のケアの違い
- (4) 結果の評価の困難性

2.5.2 正期産新生児（0 から 27 日）

正期産新生児は早産児より成熟度は高いが、早産児で述べた生理学的、薬理学的特性の多くが新生児にもあてはまる。水分量及び脂肪量の違い並びに体重に対する体表面積の比が大きいことにより、医薬品の分布容積はより年長の小児患者のそれとは異なっていることもある。血液脳関門は依然として未熟であり、医薬品及び内因性物質（例えばビリルビン）も中樞神経系に浸入し、その結果、毒性が現れることがある。医薬品の経口吸収は、より年長の小児患者に比べ予測が難しい。肝及び腎クリアランスの機序は未熟であり、かつ急速に変化する。出生後最初の一週間は投与量を調節する必要があるであろう。これらの新生児患者においては、低いクリアランスのため医薬品の毒性作用に対する感受性が増大することが多く知られている（例えばクロラムフェニコールによるグレイ症候群）。他方、正期産新生児はある種の有害事象に対しては年長の小児患者より感受性が低下することも知られている（例えばアミノグリコシドによる腎障害）。

2.5.3 乳幼児（28 日から 23 ヶ月）

中樞神経系の成熟、免疫系の発達及び身体の成長が急速な時期である。経口投

与での吸収がより安定するようになる。肝及び腎クリアランスが急速に成熟し続ける。1 から 2 歳までに mg / kg で示される多くの医薬品のクリアランスは成人値を上回る可能性がある。成熟への発達パターンにより特定のクリアランス経路は異なったものとなる。成熟度に関しては多くの場合かなりの個体差がある。

2.5.4 児童（2 歳から 11 歳）

薬物クリアランスのほとんどの経路（肝臓及び腎臓）は成熟しており、クリアランスはしばしば成人値を上回る。薬物クリアランスの変動は、個々の代謝経路の成熟度に依存している可能性がある。医薬品が成長及び発達に及ぼす全ての影響を明確にするための方策を治験実施計画書に明記すべきである。児童は精神運動発達上、重要な発達段階を幾つも経るが、中枢神経系に作用する医薬品により、このような段階が有害な影響を受ける可能性がある。入学並びに知能及び運動能力の向上などが、児童のある種の有効性に関する試験への参加能力に影響を及ぼすこともある。医薬品が児童に与える影響を測定するのに有用な因子として、骨の成長、体重の増加、学校の出席状況や成績が挙げられる。評価対象となる年齢区分のなかでも若年齢層の患者を確保することは重要である。この年齢区分を代表するような患者を募集すべきである。この年齢群の中で年齢による層別化は不要なことが多いが、薬物動態や有効性のエンドポイントに対する考察に基づき、患者を層別化することが適切な場合がある。

思春期の始まりにはかなり多様性があり、比較的女児のほうが早く、通常 9 歳あたりで始まることがある。思春期は薬物を代謝する酵素の見かけ上の活性に影響することがあり、 mg / kg で示される医薬品の中には必要量が大きく減少するものもある（例えばテオフィリン）。場合によっては、思春期前と思春期後の小児患者を対象に、思春期が医薬品に及ぼす影響を特別に評価するのが適切なこともある。思春期発達のタナーステージ(Tanner stages)を記録するか、あるいは思春期の生物学的マーカーを評価し、思春期によるあらゆる潜在的な影響についてデータを検討することが適切な場合もある。

2.5.5 青少年（12 歳から 16 又は 18 歳）

青年期は性的に成熟する期間である。医薬品が性ホルモンの作用を阻害したり、発育を妨げたりする可能性がある。ある種の臨床試験では、妊娠検査や性的活動及び避妊薬使用についての調査が適切であるかもしれない。

思春期は急速な成長を示し、また認知神経系(neurocognitive)が引き続き発達する期間でもある。思春期の開始を遅らせる又は早める医薬品及び疾患は、思春期での急激な成長に多大な影響を与えたり、場合によっては成長パターンを変化させることにより最終的な身長に影響を及ぼすこともある。理性及び感情の漸進的な変化が臨床試験の結果に影響を与える可能性がある。

多くの疾患も思春期のホルモンの変動により影響を受ける（例えば、糖尿病に

おけるインスリン抵抗性の亢進、初潮時のけいれん再発、片頭痛の発症や喘息の増悪時での頻度と重症度の変化)。ホルモンはこのように臨床試験の結果に影響を及ぼすかもしれない。

この年齢群において、青少年は自身の健康と薬物療法に責任を持つことができるようになる。特に医薬品(例えばステロイド)が外見に影響を与える場合には、ノンコンプライアンスは留意すべき問題である。臨床試験ではコンプライアンスの確認が重要である。非処方箋薬の娯楽的使用(recreational use)、酒、タバコについては特に考慮すべきである。

年齢範囲の上限は各国により異なる。コンプライアンスの問題はあるにせよ、成人対象の試験に比較的年齢が高い青少年を含むことは可能であろう。青少年特有の課題を考慮すれば(成人対象の実施計画書又は別の計画書のいずれに含まれるにしても)臨床試験は、こうした特別な集団の治療に関する知識と技術のある施設において実施するのが適切といえる。

2.6 小児試験の倫理的問題

小児集団は脆弱なサブグループである。したがって、小児被験者の権利を守り、過度の危険から保護する特別な配慮が必要である。この項の目的は、小児試験が倫理的に実施されるための枠組みを示すことである。

臨床試験に参加した小児のみならず、その他の小児集団にも有益であるために、臨床試験はその質や得られた結果の解釈が保証されるように適切に計画されなければならない。さらに臨床試験の参加者は、ICH E 6 (GCP4.8.14)で述べられている極めて特別な場合を除き、当該試験から便益が得られることが期待される。

2.6.1 治験審査委員会 / 独立倫理委員会(IRB/IEC)

ICH E 6で詳述されているIRB / IECの役割と責務は、被験者保護の立場から重要である。小児集団が参加する実施計画書が審議される際には、小児の倫理、臨床及び心理社会的な問題について精通しているIRB / IECメンバー又はIRB / IECから依頼された専門家が出席すべきである。

2.6.2 被験者の募集

被験者の募集は、(両)親、法的保護者あるいは被験者に不適切な報酬を与えない方法で行われるべきである。小児の臨床試験において、負担軽減費用が支払われることは認められるであろう。これらについては、いかなるものもIRB / IECにおいて審議されるべきである。

小児集団で試験が実施される場合、被験者が限定されることに対して妥当な理由がない限り、その国及び試験の対象疾患について人口統計学的に代表される構成員において試験がなされるべきである

2.6.3 インフォームドコンセント及びインフォームドアセント

(両親/法的保護者及び小児被験者からの同意)

原則として、小児の被験者から法的に定められた同意を得ることは出来ない。それゆえ被験者が、臨床試験に参加することに対して両親もしくは法的保護者が責任を負うことを前提にしている。十分なインフォームドコンセントは各国の法律や規則に従って法的な保護者から得られるべきである。全ての被験者は、彼らが理解できる言葉や用語で臨床試験について可能な限り十分な説明を受けるべきである。もし適切と考えられるのであれば、被験者から臨床試験に参加するための、アセント(法的規制を受けない小児被験者からの同意)を取得すべきである(年齢はIRB/IECや適合する国の法的要求により決定される)。治験への参加を理解できる知的レベルにある被験者は両親/法的保護者とは別に作成されたアセント文書あるいはコンセント文書に本人が署名、年月日を記入すべきである。

すべての場合において被験者本人は、試験の参加を拒否する又は試験からいつでも辞退できる権利について知らされるべきである。苦痛を明確な言葉で表現できない患者においては彼らが過度の苦痛を感じている様子がないか注意を払うべきである。臨床試験から離脱する本人の希望は尊重されなければならないが、重篤あるいは生命を脅かす疾患を対象とした治療目的の試験の中には、治験責任医師や(両)親、法的保護者の立場から考えて、試験に参加しないことが小児患者の福祉を危うくするような状況がありうる。このような場合、小児患者の臨床試験への参加に際しては、両親(法的保護者)から適切なインフォームドコンセントを継続的に取得すべきである。親権から開放された又は成熟した未成年からは自主的なインフォームドコンセントを得ることが可能であろう。

同意取得可能な集団で得られる情報をより脆弱な集団又は本人の同意が得られない集団から得るべきではない。障害者又は施設に入っている小児での臨床試験は、こうした集団に主として見られる特有の疾患や病態を対象とする場合、あるいはこれら小児患者の状態により医薬品の体内動態又は薬力学効果が変化することが予想される場合に限られるべきである。

2.6.4 危険の最少化

治療の価値を明確にする臨床試験がいかに重要で社会的には便益があるとしても、試験に参加した結果、被験者個人としては被害を被ることもありうる。既知の危険を未然に防止したり減らすため、あらゆる努力が払われるべきである。治験責任医師は、臨床試験開始の前に、当該医薬品に関連のあるすべての非臨床、臨床の毒性を十分に知っておくべきである。小児臨床試験での危険性を最少にするには、試験を実施する者は、小児で発現するかもしれない有害事象の評価とそれに対する措置を含めて小児集団での試験について適切に訓練され、経験を有するべきである。

臨床試験を計画する場合、質の高い試験計画であることを保ちながら被験者数を最少にし、試験方法を簡素化するためにあらゆる努力が払われるべきである。予期しない危険が認められた場合、臨床試験を直ちに終了できることを保証する手順を設けるべきである。

2.6.5 苦痛の最少化

侵襲的な方法の繰り返しは、小児患者に苦痛や恐怖心をもたらす可能性がある。小児患者の治療に経験のある治験責任医師によって臨床試験が計画され実施されるなら、苦痛を最小にすることができる。

治験実施計画書及び試験は、特に小児患者を対象にデザインされるべきであり（成人を対象とした治験実施計画書の単なる再利用ではなく）、2.6.1 に記述したとおりIRB/IECによって承認されるべきである。

臨床試験への参加経験により良い印象を与え、精神的肉体的苦痛を少なくする現実的な配慮として以下の事項が挙げられる。

- ・小児集団及び彼らの年齢に相応した要望の取り扱いに際し、小児診療手技を含んだ知識と技能を有する関係者
- ・年齢に適した家具の設置、遊び道具、運動及び食事
- ・被験者が通常治療を受けている診療所、病院のような安心できる環境での試験の実施
- ・以下のような処置に関する不快さを最少にする方法
 - ・静脈カテーテル留置施行部位での局所麻酔
 - ・採血に際し静脈穿刺を繰り返す代わりに留置カテーテル
 - ・通常の臨床検査の際に治験実施計画で規定した血液検体を採取すること

IRB/IECは実施計画書毎に血液検体の採取のために、穿刺が何回までなら許容可能か検討すべきであり、また留置カテーテルが長時間の使用により機能しなくなった場合の対応を明確にしておくべきである。患者が試験続行を拒否する権利は、2.6.3 に示した場合を除き、尊重されなければならない。

年齢区分、臨床試験にあたっての留意事項等について倫理面も含めて概説したものであり、小児臨床試験の実施にあたり適用されるものである。

3．ガイダンスの取扱い

本ガイダンスは小児適応開発のための臨床試験の基本的考え方を示したものであり、本ガイダンスを参照することにより小児用医薬品の臨床試験が適切に実施されることを意図したものである。医薬品の開発は薬物の特性や事前に得られた非臨床及び臨床試験結果によって異なるものであり、科学的かつ倫理的な説明が可能であれば、本ガイダンスと異なった方法等を用いることも可能である。

なお、新医薬品の開発を行う場合は、本ガイダンスを参考にして開発の初期段階から小児効能開発について検討することが望まれる。

4．ガイダンスの実施時期

平成13年4月1日以後に開始される小児臨床試験に本ガイダンスを適用する。なお、この通知の施行の日より本ガイダンスに基づいて小児臨床試験を実施することは差し支えない。

(別 添)

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に関する質疑応答集 (Q & A)

	質問	回答
1 1.4	「成人の疾患や病態に対する医薬品の開発が行われている段階において、当該医薬品が小児集団で使用されると推定される場合には、小児集団を医薬品の開発計画に組み入れるべきである」とは、小児で使用されると想定される医薬品にはすべて適応されるのか。	基本的には、小児で使用されると推定されるすべての医薬品について、開発計画の中に組み入れるべきである。ただし、疾患の重篤性や医薬品の有効性、安全性および医療現場での必要性を勘案し、医薬品開発全般のなかで総合的に判断することとしている。
2 2.1	「小児臨床試験の計画の時期と方法についての正当性は、初期段階及びその後定期的に規制当局との間で明らかにする必要がある」とあるが、規制当局との相談部門はどこか。 また 2.3.2 に該当する医薬品については「初期の安全性データと有益性の可能性を示す合理的な根拠を示した後、開発を早期に始める」とあるが、具体的な相談時期について示されたい。	規制当局との相談は、医薬品機構での治験相談を利用されたい。医薬品の特性により開発時期は異なるが、2.3.2 に該当する医薬品の場合、成人の安全性データが集積された後に小児治験が開始されるため、遅くとも成人での第 相試験終了時の治験相談が適切と考えられる。
3 2.3.2	「小児臨床試験の成績は、申請データベースの一部となるべきものである。これが可能でない場合、小児の成績が得られていないことの妥当性を詳細に示すべきである」とあるが、申請資料での記載場所と記載内容を示されたい。	記載場所については特に決められていない。 CTDでは、臨床概括や臨床概要(3.3.3 部分集団における結果の比較)に小児患者集団に関する記載項目が設定されている。
5 2.6.3	インフォームドアセントとは何か。	本ガイダンス及びGCPにあるとおり、小児が臨床試験に参加することの同意(インフォームドコンセント)は法的な保護者から得ることとなっている。しかしこの場合であっても小児の人権を尊重し、被験者の理解力に応じて説明を行なうことが必要であ

		<p>り、さらに適切と考えられる被験者からはアセント文書または同意文書への署名と日付の記入が望まれる。</p> <p>(参考)</p> <p>米國小児科学会によるインフォームドアセントの定義：研究対象者として参加する場合、未成年者が与える積極的な合意。但しコンセントとは同格のものではない。</p>
5 2.6.3	アセントを取得すべき「治験への参加を理解できる知的レベルにある被験者」の年齢を示されたい。	<p>個人の知的成熟度には個人差があり、年齢は特定できない。しかしながら一般的に中学入学以降であれば内容が理解できる年齢と考えられる。</p>
6 2.6.3	Q5に該当しない小児治験者に対する同意説明の考えを示されたい。	<p>「すべての被験者は、彼らが理解できる言葉や用語で臨床試験について可能な限り十分な説明を受ける必要がある」とガイダンス中にも記載されている。</p> <p>概ね7歳以上であれば、簡単な説明に対し理解可能と考えられる。しかしながらそれ以下の年齢であっても、臨床試験に関し被験者が理解できると思われる事項があれば説明すべきである。</p>
7 2.6.3	コンセントとアセントの関係はどのようになっているのか。 コンセント取得時であってもアセントが取得できなければ治験は実施できないのか。	<p>代諾者（保護者）からの同意（コンセント）とともに被験者本人からアセントも取得した上で治験を開始すべきである。法的規制を受けない小児被験者からの同意であるアセントを取得する年齢について、米國小児科学会を参考（注1）に、現時点での一応の目安を脚注（注2）に示した。</p>
8	本ガイダンスと市販直後の安全対策改善案や適応外使用に関する通知との関係を示されたい。	<p>小児での有効性、安全性が確立されていない医薬品については、当ガイダンスに基づいた臨床試験を実施し、用法・用量を設定すべきである。ただし既存薬であって適応外使用の通知（適応外使</p>

		<p>用に係る医療用医薬品の取扱いについて（平成11年2月1日付研第4号、医薬審第104号）に記載された条件に合致する場合は、臨床試験を実施せず信頼できる文献等を用いた申請も可能である。</p> <p>また小児での用法・用量を有する医薬品に対し、その承認時に追加情報が必要と判断された場合には、市販後臨床試験等を実施することとなる。</p>
--	--	--

注1) Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations.

Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. Pediatrics – 1995 Feb; 95(2): 286-94

注2) コンセントとアセントの関係

	対象	根拠
同意文書（コンセント）	代諾者（法的保護者）	GCP 省令 50 条
アセント文書	小児被験者（概ね中学生以上） ¹⁾	法的根拠なし（IRB・責任医師の判断）
アセント ²⁾	小児被験者（概ね7歳以上） ²⁾	法的根拠なし（IRB・責任医師の判断）

1) アセント文書あるいは同意文書に、同意の署名と年月日を小児被験者本人が記入すべきである。

2) 中学生未満の小児に対してもできる限り小児被験者本人が同意の署名と年月日をアセント文書に記入することが望ましい。

本人からの署名が得られない場合、あるいは文書を用いずに口頭でアセントが取られた場合は、代諾者に署名された同意文書に、本人からアセントが取られたことを記載するべきである。

薬食審査発1023第1号
平成21年10月23日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

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について

近年、優れた新医薬品の地球規模での研究開発の促進と、患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されています。このような要請に応えるため、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、品質、有効性及び安全性を含む各分野で、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われているところです。

今般、ICHの合意に基づき、新たに「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」（以下「本ガイドライン」という。）を別添のとおり決めましたので、下記事項を御了知の上、貴管内関係業者等に対し周知方御配慮願います。

記

1. 本ガイドラインの要点

本ガイドラインは、不整脈の発生し易さと関連した、薬物による心室の再分極遅延の可能性を評価するための臨床試験のデザイン、実施、解析、解釈に関するものである。心室の再分極遅延は、心電図におけるQT間隔の延長として計測されることから、評価においては、心血管系の有害事象とともにQT/QTc間隔に及ぼす作用を調査するべきである。

2. 本ガイドラインの取り扱い

本ガイドラインは、概ね全身に影響を及ぼす新医薬品に対して適用される。医薬品の開発は薬剤の特性や事前に得られた非臨床及び臨床試験結果によって異なるものであり、科学的に合理的な根拠があれば、本ガイドラインと異なった方法等を用いることも可能である。薬物による心室の再分極遅延の可能性を評価することを目的とした海外臨床試験データ等の利用可能性については、薬剤の特性により個別に判断されることから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）による治験相談において相談されたい。

3. 本ガイドラインの実施時期

平成 22 年 11 月 1 日以後に申請される医薬品に添付される資料は、本ガイドラインに基づいたものであること。平成 22 年 11 月 1 日以前に申請される医薬品について、心室の再分極遅延の可能性を評価するために必要なデータに関しては、機構による治験相談において個別に相談されたい。

以上

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
目次

1. 序文	1
1.1 背景.....	1
1.2 目的.....	1
1.3 適用範囲	2
2. 臨床試験.....	2
2.1 QT/QTc 間隔への薬剤の作用の評価方法の概要.....	2
2.1.1 被験者の登録.....	2
2.1.2 安全性モニタリング及び中止基準	3
2.2 QT/QTc 評価試験	3
2.2.1 QT/QTc 評価試験のデザイン	4
2.2.2 QT/QTc 評価試験における用量-効果と時間経過の関係.....	5
2.2.3 QT/QTc 評価試験における心電図検査の実施時期	5
2.2.4 QT/QTc 評価試験の解釈.....	5
2.2.5 QT/QTc 間隔に対する作用を評価するための代替方法.....	6
2.3 QT/QTc 評価試験後の臨床試験の評価.....	6
2.4 QT/QTc 評価試験が健康な志願者において実施不可能な場合の臨床開発.....	7
2.5 心電図データの収集、評価及び提出	7
2.5.1 標準 12 誘導心電図データの収集及び評価	7
2.5.2 ホルター心電図 (ambulatory ECG) モニタリング	8
2.5.3 間隔及び波形データの提出	8
3. 臨床試験における心電図データの解析	8
3.1 QT 間隔の補正式	9
3.1.1 集団データに基づく補正方法.....	9
3.1.2 同一被験者内データに基づく補正方法.....	9
3.2 QT/QTc 間隔データの解析	10
3.2.1 中心傾向 (central tendency) の解析	10
3.2.2 カテゴリカル解析 (categorical analysis)	10

3.2.3 薬剤曝露量と QT/QTc 間隔の変化との関係の解析	11
3.3 心電図波形の形態的解析.....	11
4. 有害事象.....	11
4.1 臨床試験における有害事象.....	11
4.2 早期中止または減量.....	12
4.3 薬理遺伝学的 (pharmacogenetic) 考察	13
4.4 市販後有害事象報告	13
5. 薬事規制への影響、添付文書の記載及びリスク管理法	13
5.1 QT/QTc 間隔延長作用と承認プロセスとの関連性.....	13
5.2 QT/QTc 間隔を延長する医薬品の添付文書の記載.....	14
5.3 QT/QTc 間隔を延長する医薬品における市販後のリスク管理.....	15

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

1. 序

1.1 背景

非抗不整脈薬の中には、心室再分極を遅延させるという好ましくない特性をもつものがあり、その作用は体表心電図（ECG）における QT 間隔の延長として計測される。QT 間隔とは、心室の脱分極からそれに続く再分極までの時間であり、QRS 波の始めから T 波の終わりまでの間隔として計測される。再分極が遅延すると、不整脈が発生し易い電気生理学的な環境が生じる。その最も顕著な例はトルサード・ド・ポワンツ（torsades de pointes, 以下 TdP）であるが、他の心室性頻脈性不整脈が発生する可能性もある。TdP は多形性の心室性頻脈性不整脈であり、心電図上には、等電位の基線を中心とした QRS 波を構成する心起電力ベクトルの連続的なねじれとして現れる。TdP の特徴の一つは、TdP に先行する上室性心拍における QT 間隔が明らかに延長することである。TdP は心室細動に移行し、突然死に至る可能性がある。

QT の延長度は、催不整脈リスクの不完全なバイオマーカーの一つと認識されているが、一般的に QT 延長と TdP のリスクとの間には、特に QT 間隔を相当に延長させる薬剤において、定性的な関連がある。QT 間隔は心拍数と負の相関があるため、通常、計測された QT 間隔は、様々な式によって QTc 間隔として知られているような心拍数の影響を抑えた値に補正される。しかし、不整脈の発生とより密接に関係するのが QT 間隔の絶対値の延長であるか、QTc の延長であるかは明らかではない。TdP を引き起こしたことがある薬剤のほとんどは、QT の絶対値及び QTc（以下、QT/QTc）のいずれをも明らかに延長させる。薬剤の使用に関連した TdP（致死性及び非致死性）の症例が報告された結果として、市場からの撤退、または二次選択薬への格下げが行われた薬剤もある。QT/QTc 間隔の延長はこれらの不整脈の発生し易さの増加と関連した心電図所見であり、承認前に行う適切な新薬の安全性に関する評価において、QT/QTc 間隔への効果についての性質を厳密に明らかにしておくべきである。

1.2 目的

本ガイドラインは、薬物による心室の再分極遅延の可能性を評価する臨床試験について、そのデザイン、実施、解析、解釈に関し治験依頼者に勧告するものである。その評価においては、心血管系の有害事象の収集とともに、新規薬物の QT/QTc 間隔に及ぼす作用を調査すべきである。個々の薬剤にかかる評価方法については、予定される臨床使用法と同様に、薬力学的、薬物動態学的、安全性上の特性に応じて個別に決定されるべきである。

薬剤の心室再分極に及ぼす影響の評価は、現在、活発に研究されているテーマである。今後、追加データ（臨床及び非臨床データ）が蓄積された場合、本ガイドラインは再評価され、改訂される可能性がある。

1.3 適用範囲

本ガイドラインの勧告は、概ね全身に影響を及ぼす新医薬品に対して適用されるが、体内分布が非常に限定的な医薬品、局所的に投与され、吸収されない医薬品には適用されない場合がある。抗不整脈薬はその臨床効果の作用機序の一部として QT/QTc 間隔を延長する場合があることから、本ガイドラインでは不整脈の治療以外の目的で開発される薬剤を中心に述べる。本ガイドラインは第一義的には新規薬物の開発に関するものであるが、曝露量（最高血中濃度（Cmax）あるいは血中濃度時間曲線下面積（AUC））が著しく高くなるような新用量、もしくは新投与経路を開発する場合にも適用されることがある。また効能を追加する場合や適用患者を追加する場合にも、心電図のデータを追加することは適切であろう。また、当該薬剤または当該薬剤の化学的、薬理学的分類上の類薬が、市販後調査において QT/QTc 延長、TdP あるいは心臓突然死に関連していたならば、その薬剤の QT 間隔への影響を評価することも重要と考えられる。

2. 臨床試験

2.1 QT/QTc 間隔への薬剤の作用の評価方法の概要

薬剤は、臨床開発の早期に心電図を用いた臨床評価を受けることが必要である。一般的にはその評価には、薬剤による心室の再分極への影響を評価することを目的とした単独の試験である「QT/QTc 評価試験（thorough QT/QTc study）」が含まれる。健康な志願者もしくは患者において試験が実施不可能である場合、薬剤の試験方法および使用方法（例えば、継続的なモニタリング下で投与する場合）、あるいは非臨床試験の成績などによっては、この種の試験を行う必要性は軽減される可能性がある。

2.1.1 被験者の登録

治験への被験者の登録は、心室の再分極に対する当該薬剤の作用に関して、既に得られている臨床的及び非臨床的情報に影響されるであろう。当該薬剤の QT/QTc 間隔への作用が特徴付けられるまでは次のような除外基準が提案される：

- 試験前に、QT/QTc 間隔の著明な延長がある者（例えば、QTc 間隔 > 450ms が繰り返し認められる者）
- TdP に対するその他の危険因子の既往歴がある者（例えば、心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）
- QT/QTc 間隔を延長する薬を併用している者

初期の臨床試験で得られた QT/QTc 間隔データにより支持された場合には、後期の臨床試験では被験者の選択基準を拡大し、承認後に当該薬剤が投与される可能性の高い広範な患者集団を含めることが可能となる。

2.1.2 安全性モニタリング及び中止基準

臨床試験の実施計画書には、TdP を示唆する有害事象が患者に発生した場合に従う手順を記述しておくべきである。

被験薬を用いた治療中に QT/QTc 間隔の著明な延長がみられ、特にそれが心電図上で 2 回以上認められた場合には、その被験者の臨床試験の中止を検討すべきである。QT/QTc 間隔の 500ms を超える延長もしくはベースラインからの 60ms を超える延長が、試験中止を検討するための一般的な基準として用いられるが、個別の試験における厳密な判断基準は、当該適応症及び当該患者群について適切と考えられるリスクと忍容性のレベルによって決まるであろう。

2.2 QT/QTc 評価試験

QT/QTc 評価試験の目的は、被験薬に心室再分極に対する一定の大きさ以上の薬理作用があるか否かを決定することであり、その値は QT/QTc 間隔の延長として検出される。規制当局が関心をもつ基準値レベルについては後述するが、QTc 間隔への作用の平均値としておよそ 5ms であり、95%信頼区間の上限を 10ms とするものである。この試験は通常、健康な志願者（不整脈の危険性が高い集団ではなく）を対象に実施され、医薬品開発の後期に、目標とする患者集団において当該薬剤の QT/QTc 延長作用を入念に調べる必要があるか否かを決定するために用いられる。この試験は、薬剤に催不整脈性があることを示すことを目的とはしていない。民族差についてのデータは限られているが、民族的要因は QT/QTc 評価試験の成績に影響することはないと考えられている。

QT/QTc 評価試験は後期の臨床試験における最大の指針となるため、正確な実施時期は、開発中の薬剤の特性により異なるものの、一般的に臨床開発の早期に実施される。この試験のデザイン及び実施には、忍容性及び薬物動態を含めた基礎的な臨床データが重要であるため、この試験は通常は最初の試験にはならないと考えられる。薬剤の中には、忍容性に関わる問題があり、健康な志願者における試験に適さないものがある（例えば、抗精神病薬、化学療法薬）。

QT/QTc 評価試験の結果により、開発の後期段階において収集されるべき情報量が異なる：

- QT/QTc 評価試験において陰性であった場合、通常その後の医薬品の開発段階において十分な評価を行うために、各診療分野の通常診療における心電図を収集することで容認される（第 2.3 節参照）。
- QT/QTc 評価試験において陽性であった場合、通常その後の医薬品の開発段階において、心電図を用いたより詳細な安全性評価が要求される（第 2.3 節参照）。

稀に、QT/QTc 評価試験が陰性であるにもかかわらず、非臨床データが強い陽性を示していることがある（例えば、低濃度の薬剤における hERG 試験の陽性成績、*in vivo* 動物試験における強い陽性の成績）。このような矛盾が他のデータによって説明できず、かつ当該薬剤が薬理的に懸念される分類に属する薬剤である場合には、その後の医薬品の段階において心電図を用いたより詳細な安全性評価を行うことが適切であろう（第 2.3 節参照）。

2.2.1 QT/QTc 評価試験のデザイン

QT/QTc 評価試験は、無作為化、適切な盲検化、プラセボ対照群の同時設定といった潜在的なバイアスに対処するための方策が取られ、適切かつよく管理された試験でなければならない。この試験は、その後の医薬品の開発段階におけるデータ収集の程度を決定する上で決定的な役割があるため、臨床的に意味のある差を検出し得る高い信頼性を有することが重要である。分析感度 (assay sensitivity) を確立するための陽性対照群 (薬理的、もしくは非薬理的) を同時に用いることにより、試験における QT/QTc 延長の検出能力の信頼性を大いに高めることができる。陽性対照は QT/QTc 間隔の平均値をおよそ 5ms 変化させる効果を示す必要がある (即ち、規制当局が関心をもつ基準値である QT/QTc 間隔を 5ms 程度変化させる作用に近い作用)。陽性対照の作用が検出できれば、被験薬についてもその試験で同様の作用を検出する能力が証明されることになる。陽性対照を用いない場合には、その妥当性を明らかにし、分析感度 (assay sensitivity) を確立する別の方法を示す必要がある。

被験薬が QT/QTc 延長を示している化学的もしくは薬理学的分類に属する場合には、QT/QTc 延長作用の大きさの比較を、できれば等力価の治療用量間で実施することを可能とするため、その分類に属する別の薬剤を陽性対照として選択することを検討すべきである。

QT/QTc 間隔延長を引き起こす薬剤の可能性を評価する試験には、クロスオーバー試験または並行群間比較試験のデザインが適しているであろう。クロスオーバー試験には、少なくとも二つの利点がある：

- クロスオーバー試験では被験者自らが対照ともなるため、個体間変動に関連する差のバラツキが少なく、一般的に並行群間比較試験より少人数の被験者で実施できる。
- クロスオーバー試験では、被験者ごとのデータに基づく心拍数での補正がし易い場合がある。

並行群間比較試験は、ある状況下では好ましい場合がある：

- 消失半減期が長く、定常状態あるいは完全な消失を達成するのに長い時間間隔が必要な薬物の場合
- 持ち越し効果が他の理由により顕著な場合、例えば非可逆的な受容体への結合、または活性代謝物の半減期が長いなどの理由による場合
- 複数用量群または多くの治療群を比較する場合

QT/QTc 間隔の測定における重要な問題点は、個体内変動である。この変動は、活動レベル、姿勢の変化、24 時間周期のパターン (circadian patterns)、食物摂取などの多くの要因に起因する。この個体内変動への対処は QT/QTc 評価試験を実施する上で不可欠である。その方法は幾つかあるが、観察期及び試験期間において多数回の心電図データを収集することはその一つである。

2.2.2 QT/QTc 評価試験における用量-効果と時間経過の関係

医薬品の適切な開発計画においては、予想臨床用量投与時の血中濃度より高い血中濃度についての調査も含め、QT/QTc 間隔延長に関する用量-反応及び一般的には薬物濃度-反応関係が明らかにされていることを確認する必要がある。この評価には心電図を評価した前後における血中薬物濃度データが役立つであろう。もし副作用に関しての安全性や忍容性を検討した上で不可能でなければ、治療において予想される最大曝露量の相当倍までを使用してその薬物を検査すべきである。別の方法として、もし代謝酵素（例えば、CYP3A4、CYP2D6）やトランスポーター（例えば、P 糖蛋白）が関与する薬物間相互作用又は薬物・食物間の相互作用により薬剤の血中濃度が上昇し得るならば、これらを最大限阻害した条件下での検討も可能であろう。この方法を用いるためには、親化合物及びヒトでの重要な代謝物について、薬物動態学的及び薬力学的な特性を理解している必要がある。一般的に、適切な濃度での薬物及びその活性代謝物の作用を特徴付けるためには、十分な投与期間や用法用量を用いるべきである。

2.2.3 QT/QTc 評価試験における心電図検査の時期

QT/QTc 評価試験における心電図検査の時期及び試験デザイン（例えば、単回投与、反復投与、投与期間）は、当該薬剤の薬物動態特性に関する利用可能な情報に基づいて決定されるべきである。半減期が短く活性代謝物のない薬物では、単回投与試験で十分である場合がある。試験では投与間隔の全体にわたって、薬物が QT/QTc 間隔に及ぼす作用を調べる必要がある。血中濃度が最高となる時に QT/QTc 間隔への作用が最大となるとは限らないが、最高血中濃度 (C_{max}) となる周辺の時点で心電図を記録するよう注意すべきである。陽性対照を置く目的の一つは分析感度 (assay sensitivity) を確立することであるので、新薬の反復投与試験では、陽性対照はその予想される効果が出現するまでの十分な期間使用されればよい。

2.2.4 QT/QTc 評価試験の解釈

薬剤の QT/QTc 間隔の平均値に対する作用がどの程度小さいと影響がないかを判断するのは困難である。しかし、QT/QTc 間隔の平均値を延長する作用が約 5ms またはそれ以下である薬剤は、TdP を引き起こしていないようである。そうした前提の上で、陽性対照（薬理学的、もしくは非薬理学的）には、その特徴が明らかにされており、規制当局が関心をもつ基準値（5ms、第 2.2 節参照）付近の QT/QTc 間隔の変化を常に示すものを使用すべきである。

同様の考え方に基づき、QT/QTc 評価試験が陰性とは、その薬剤の QTc 間隔への時間を一致させた平均効果の最大値に対する 95%片側信頼区間の上限が 10ms を下回る場合を指す。この定義は、被験薬の QT/QTc 間隔への作用の平均がおよそ 5ms を超えないことを合理的に保証するために選択されている。時間を一致させた差の最大値がこの基準値を超える場合、試験結果は陽性とされる。試験結果が陽性であれば、その後の医薬品の開発段階における評価方法には影響を与えるが、この試験結果はその薬剤が催不整脈性であることを意味するものではない。

他のデータと同様、外れ値 (outlier) の有無についても探索すべきである（第 3.2.2 節参照）。

2.2.5 QT/QTc 間隔に対する作用を評価するための代替方法

QT/QTc 評価試験の代替となる方法の研究は現在、活発に行われている。例えば、早期の臨床試験で収集されたデータに基づき、薬物濃度と QT/QTc 間隔への作用との関連を評価すること、あるいはより徹底的な心電図評価を行うことなどである。

2.3 QT/QTc 評価試験後の臨床試験の評価

QT/QTc 評価試験が陰性の場合（第 2.2 節参照）には、各治療分野の現行の臨床試験における検査基準に従い、観察期及び治療期に定期的な心電図検査を行えば、その後の医薬品の開発段階における評価として十分である場合がほとんどである。

QT/QTc 評価試験が陽性の場合には、その後の臨床試験において付加的な評価を実施すべきである。この評価の目的の一つは、治療対象となる患者群における薬剤の QT/QTc 間隔への作用を、用量、濃度との関係に特に注意して十分に明らかにすることである。考えられる最大用量まで曝露した患者、及び TdP の付加的な危険因子をもつ患者をこの評価に含めることは重要である。通常、分析の中心となるのは外れ値及び QT/QTc 間隔の平均値の変化である。QT/QTc 評価試験で認められた作用の大きさによっては、TdP についての付加的な危険因子をもつ患者に対し、より集中的なモニタリングが必要となることがある。

それらを達成する適切な心電図評価の方法は十分に確立されていないが、後期の臨床試験において追加的な心電図データを多数の患者から適切に収集することにより、必要な情報は得られるであろう。その場合、QT/QTc 評価試験及び対象患者集団の薬物動態学的情報に基づき、薬剤の作用が最大になると予測される時点で心電図データを収集することが重要であろう。

この評価におけるもう一つの目的は、QT/QTc 評価試験で陽性を示した薬剤について、その後の試験で発生する有害事象に関する情報を収集することである。それには、著しい QT/QTc 延長（例えば、>500ms）を示した患者、あるいは不整脈（例えば、TdP）を示唆する重篤な心血管系の有害事象を経験した患者についての情報などが含まれる。そのような患者については、その事象に関与した可能性のある危険因子について詳しく評価すべきである（例えば、QT 延長症候群の遺伝子解析など。第 4.3 節参照）。

QT/QTc 評価試験が陽性の場合には、次のような患者の部分集団から得られる心電図及び有害事象データの解析は特に重要である：

- 電解質異常の患者（例えば、低カリウム血症）
- うっ血性心不全の患者
- 薬物代謝能またはクリアランスに障害のある患者（例えば、腎臓または肝臓の障害、薬物相互作用が認められる場合）
- 女性の患者

- 年齢が 16 歳未満の患者及び 65 歳を超えた患者

たとえ QT/QTc 評価試験が陰性でも、その後の試験の患者集団において、何らかの作用（例えば、著しい QT/QTc 延長、TdP）を示す証拠がみられた場合は、追加の試験が必要となるであろう。

2.4 QT/QTc 評価試験 が健康な志願者において実施不可能な場合の臨床開発

薬剤の中には、安全性あるいは忍容性の懸念のため、健康な志願者において試験を実施できないものがある（例えば、細胞毒性を有する抗がん薬）。その場合、QT/QTc 評価試験を患者集団において行うことがしばしばあり得る。それが不可能な場合には、この安全性リスクの検出と軽減は重要な問題であるので、QT/QTc 間隔への作用を検出する他の方法を開発することが必要となる。その方法としては、開発の早期に広範囲の用量を用いて、厳密な管理下における心電図データを複数時点で収集することなどが考えられる。

2.5 心電図データの収集、評価及び提出

以下の勧告は、QT/QTc 評価試験を実施する場合、心室再分極への作用があることが判明している薬剤を調べる試験を実施する場合、及び QT/QTc 評価試験 が実施できない場合などに最も関連がある。

2.5.1 標準 12 誘導心電図データの収集及び評価

臨床における心電図のデータベースは、ホルター心電図法も将来用いられる可能性もあるが、典型的には 12 誘導の体表心電図検査から得られたデータを基にしている（第 2.5.2 節参照）。心電図データベースの質は、デジタル信号処理が可能な最新機器を使用するか否かに依存する。機器は検査前に点検され、調整されている必要がある。機器の調整記録及び性能データはファイルに保存されなければならない。多施設共同試験の場合、測定者の技術（例えば、皮膚の前処置、電極（リード）の配置、患者の体位）及び実際のデータ測定方法の一貫性を保つため、研修を実施することが望ましい。

臨床試験で用いられている心電図の間隔の測定方法は幾つかあるので、治験依頼者はその試験について、選択した方法での QT/QTc 間隔測定の正確性（accuracy）及び精度（precision）を記述すべきである。検査方法は、その試験で適切とされる精度のレベルに応じて決められる。例えば QT/QTc 評価試験 の場合には、間隔の測定に特に注意が払われたことを保証することが必要であろう。現在、その場合に通常行われるのは、（コンピュータによる補助の有無にかかわらず）少数の熟練した判読者による中央心電図検査室での測定であろう。もし完全自動化技術の使用を保証する十分に明らかなデータが入手可能になれば、心電図の間隔測定に関する本ガイドラインの勧告は修正される可能性がある。心電図の判読者は、記録時間、治療法（処置）及び被験者の識別情報について盲検下に置かれるべきであり、1 人の被験者の心電図データは 1 人の判読者がその全てを判読すべきである。同一の判読者内及び複数の判読者間におけるバラツキの程度は、評価者が盲検下でデータの一部（正常、異常の両方）を再度判読することで判断されるべきである。

初期の臨床試験で問題が認められない場合には、心電図の機械による判断が心電図に基づく迅速な安全性評価に役立つ。治験依頼者は、心電図診断及び有害事象の決定の基準を事前に定めておくべきである。

QT 間隔を測定するのに最も適当な誘導及び測定方法は確立されていないが、胸部誘導及び第Ⅱ誘導がしばしば用いられる。同一の試験では同一の測定法を用いるべきである。

T-U 波群では形態の変化が起こり得る。T 及び U 波の形態の変化に関しても情報を記載すべきである（第 3.3 節参照）。離れた U 波は、QT/QTc 間隔測定からは除外されるべきである。

● 2.5.2 ホルター心電図 (ambulatory ECG) モニタリング

ホルター心電図モニタリングは、QT/QTc 間隔の主要な評価方法としてこれまでに十分に検証されたとは考えられていないが、新しい方法によって体表心電図に近い多誘導のデータ記録が可能となれば、間隔データの収集に使用できる可能性がある。さらに、ホルター心電図モニターを用いることにより、一日のうちで稀に起こる QT/QTc 間隔の極端な変化、及び無症候性の不整脈の検出が可能となるであろう。また、ホルター心電図モニタリングから得られる QT/RR データが、個人別の QT 補正を計算する上で有用であることがある。しかし、ホルター心電図モニタリングにより測定された QT/QTc 間隔は、標準的な体表心電図のデータと定量的に対応しない場合があるため、この二つの方法から得られたデータを関連する同一の基準値を用いて、直接的に比較、集積、解釈することは適当ではないと思われる。

2.5.3 間隔及び波形データの提出

心電図上の間隔データ及び総合評価の提出に関する情報については、地域ごとに指導を求めらるべきである。

3. 臨床試験における心電図データの解析

薬物による心電図上の間隔及び波形への影響の評価は、全ての新医薬品申請において、安全性データベースを構成する基本的な要素と考えられる。

QT/QTc 評価試験の結果にかかわらず、全ての試験について、有害事象として記録された心電図の変化は解析のために集積すべきである。QT/QTc 評価試験から得た心電図の間隔のデータは、心電図のデータの収集と分析に関して同様の厳密さを有するその後の試験データに限り、併せて集積すべきであるが、厳密さに劣る心電図検査のデータとは併せて集積してはならない。一つの臨床試験計画内において類似した試験がある場合には、心電図データの収集法を標準化することにより、集積したデータの解析が容易になるであろう。

3.1 QT 間隔の補正式

QT 間隔は心拍数と負の相関を有するので、ベースラインと比較して延長したか否かを決定するため、測定された QT 間隔は一般的に心拍数で補正される。提案されている様々な補正式のうち、Bazett 法や Fridericia 法の補正式が最も広く用いられている。新薬の QT/QTc 間隔への作用を健康な志願者において評価する初期の試験で、比較的小さい作用（例えば、5ms）の検出を目的としている場合には、利用できる最も正確な補正法を使用することが重要である。

最適な補正法については意見が分かれているため、全ての申請において、QT 及び RR 間隔の未補正データ、心拍数のデータ並びに Bazett 補正法及び Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔データを提出するとともに、また他の式を用いて補正した QT 間隔データがあればそれも提出しなければならない。新しい補正法（例えば、被験者別の補正法）を用いる場合は、その補正式により QT/QTc 間隔に関連する作用を適切に検出することが可能であることを示すため、同時に陽性対照群を設けることが強く勧められる。

3.1.1 集団データに基づく補正方法

補正法の例を以下に示す：

- 1) Fridericia 補正法： $QTc = QT/RR^{0.33}$
- 2) Bazett 補正法： $QTc = QT/RR^{0.5}$

Bazett 補正法は、診療及び医学文献においてしばしば用いられる。しかし Bazett 補正法は一般に、増加した心拍数では過大な補正、毎分 60 拍を下回る心拍数では過小な補正となることから、理想的な方法ではない。Fridericia 補正法は、そのように心拍数が変化する被験者においては Bazett 補正法より正確である。

- 3) 線形回帰法に基づく補正

プラセボ群または観察期の試験集団の QT/RR データをプロットし、線形回帰法を適用することにより、傾斜 (slope) (b) が推定できる。この傾斜は、被験薬群と対照群双方のデータを毎分 60 拍という心拍数で正規化し、それに対する標準値を示すのに用いることができ、その際使われる方程式は $QT = a + b(1-RR)$ である。Framingham の補正法 [$QTc = QT + 0.154(1-RR)$] は、線形回帰により導かれる補正の一例である。

- 4) 大規模データベースから集積されたデータに基づく線形または非線形の回帰モデルを用いる補正

3.1.2 同一被験者内データに基づく補正方法

個別の被験者データを用いた心拍数補正法が開発されている。それらの方法では、治療前のある範囲の心拍数における被験者ごとの QT 及び RR 間隔のデータに対して回帰分析法を適用し、その上で治療時の QT 間隔の値に対してこの補正を適用する。QT/QTc 評価試験及び早期の臨床試験では、広範囲の心拍数についての QT 間隔測定値が被験者別に多く得られるため、この方法が最も適して

いると考えられる。心拍数が変化しても QT/QTc 間隔は瞬間的には対応しないという QT/RR ヒステリシス効果があるため、心拍数が急に変わる時点において収集された心電図記録は除外するよう注意すべきである。

3.2 QT/QTc 間隔データの解析

QT/QTc 間隔のベースラインに比しての延長は注意すべき徴候であるが、それらは平均値への回帰や極端な値を選択したためなど薬物療法に無関係な要因による変化である可能性があるため、QT/QTc 間隔のベースラインとの差の解釈は複雑である。平均値への回帰とは、高いベースライン値をもつ被験者では後の時点で値が低下する傾向がある一方、低いベースライン値をもつ被験者では値の増加する傾向があることを指す。回帰の方向は、試験開始時の選択基準によって異なる（例えば、QT/QTc 間隔のベースライン値が高い被験者が試験から除外されれば、試験期間中に記録される値はベースライン値に比し上昇する傾向があるであろう）。また多くの観測値のうち最大の値を選択すれば、どのベースライン値から見てもほとんど常に明白な変化を示すことになるであろう。この現象は、被験薬群及びプラセボ群の双方においてみられる。

QT/QTc 間隔データは、中心傾向（central tendency）の解析（例えば、平均値、中央値）及びカテゴリカル解析の両方の形で示すべきである。どちらの解析も、臨床上的リスクを評価する際の適切な情報となり得る。

3.2.1 中心傾向（central tendency）の解析

被験薬が QT/QTc 間隔へ与える作用の解析は、最も一般的には、時間を一致させた被験薬群とプラセボ群の平均値の差（ベースライン値による調整後）の、収集の全期間を通じた最大値を用いて行われる。また中心傾向の追加的な評価法として、各被験者の最高血中濃度（Cmax）付近で生じる変化を解析することも含まれる。被験薬の吸収率あるいは代謝率において被験者間での変動が大きい場合は、後者の解析方法は特に重要となろう。

3.2.2 カテゴリカル解析（categorical analysis）

QT/QTc 間隔データのカテゴリカル解析には、あらかじめ設定した何らかの上限值に一致するか、あるいはそれ以上を示した被験者の数及び百分率を用いる。臨床的に注目すべき QT/QTc 間隔の変化は、QT/QTc 間隔の絶対値、あるいはベースラインからの変化値として定義されるであろう。ベースラインにおいて QT/QTc 間隔が正常な被験者群と延長している被験者群は、分けて解析すべきである。他の QT/QTc 間隔の解析と同様に、基準を超えた所見の割合を被験薬群及び対照群で比較することが可能な場合には、カテゴリカル解析は非常に有益である。

QT/QTc 間隔の絶対値の上限值及びベースラインからの変化の上限值の選択に関しては、一致した見解はない。上限値を下げれば偽陽性率が高くなり、上限値を上げれば、懸念すべき徴候を検出できないリスクが増加する。臨床試験では、治療期間中の 500ms を超える QTc の延長は特に懸念すべ

き基準値とされている。この不確実性に対する一つの合理的な対処方法は、異なる上限値を用いて複数の解析を行うことであり、異なる上限値としては以下のものがある：

- QTc 間隔絶対値の延長：
 - QTc 間隔 > 450
 - QTc 間隔 > 480
 - QTc 間隔 > 500
- QTc 間隔のベースラインからの変化：
 - ベースラインからの QTc 間隔の増加 > 30
 - ベースラインからの QTc 間隔の増加 > 60

3.2.3 薬剤曝露量と QT/QTc 間隔の変化との関係の解析

薬剤濃度と QT/QTc 間隔の変化との関係が確立されれば、心室再分極を評価する試験の計画及び解釈に役立つ情報がさらに得られるであろう。この領域では、現在活発に研究が行われている。

3.3 心電図波形の形態的解析

U波の出現など心電図上にみられる波形の変化の予測的な価値は確立されていないが、波形の異常は記述されるべきであり、データの中に、ベースラインから変化が認められた、つまり波形異常の出現、または悪化を示した各被験薬群における被験者数及び百分率を示す必要がある。これらのデータは、通常 QT/QTc 評価試験の結果の一部として得られる。

4. 有害事象

心電図上の間隔変化のデータの他、有害事象のデータから催不整脈の可能性についての情報が得られることがあり、それには以下の情報が含まれる：

- 臨床試験中の早期中止例及び用量変更例
- 入手可能であれば、市販後の有害事象報告

4.1 臨床試験における有害事象

薬剤により誘発される QT/QTc 間隔延長は通常は無症候性であるが、被験薬を服用している被験者においてある種の有害事象の発生率が増加することは、潜在的な催不整脈作用を示唆している可能性がある。特に QT/QTc 間隔に作用する根拠がある場合には、被験薬群及び対照群の被験者における次のような臨床的事象の発生率を比較する必要がある：

- TdP
- 突然死
- 心室性頻脈
- 心室細動及び心室粗動
- 失神
- てんかん発作

TdP が臨床のデータベースにおいて捉えられるのは非常に稀であり、それは重大な催不整脈性の作用を有していることが知られている薬剤においても同様である。その事実からみると、心電図や他の臨床データから催不整脈リスクが疑われる薬物の場合には、申請データベースにおいて TdP の発症が観察されなかったことをもって、その潜在的なリスクを否定する十分な根拠とみなすことはできない。TdP 以外の上記の有害事象は、心室の再分極との因果関係は TdP ほど特異的ではないものの、臨床試験ではより一般的に認められるものであり、試験群間でそれらの発生頻度に差がある場合には、その被験薬の催不整脈作用の可能性を示すシグナルとなり得る。年齢、性別、既往の心疾患、電解質異常、併用薬という点について部分集団解析を実施すべきである。死亡率を死因別に比較することは困難であるが、総死亡のうち「突然死」とされる割合に差がある場合も、その差を潜在的な催不整脈作用を示す一つの指標とすることが提案されている。

重篤な心臓の有害事象全てについて、患者からの詳細な情報は報告されなければならないが、それはいかなる重篤な事象、または試験中止に至った事象の場合にも同様である。薬剤誘発性の QT/QTc 間隔延長とその事象との間で考え得る因果関係を評価する際には、時間的關係及びその事象の発生時点で記録された心電図所見に注意すべきである。QT/QTc 間隔は大幅に変動しやすいため、有害事象が起きる前やその付近で治療中に記録された心電図が正常であったからといって、その薬剤が QT/QTc 間隔延長に関与している可能性を否定すべきではない。適切な副作用報告以外にも、顕著な QT/QTc 延長を示した、または TdP を発症した患者からの情報はリスク管理のために有益であろう。そのため、そうした例において患者が特定される場合には、他の危険因子についても詳細に検査すべきである（例えば、遺伝的素因など。第 4.3 節参照）。適切なモニター下で被験薬を再投与する試験を行うことで、用量反応関係及び濃度反応関係に関する有益な情報が得られる可能性がある。

新薬剤の安全性データベースを評価するにあたり、試験対象患者の選択基準及び除外基準が、QT/QTc 間隔延長及び関連する有害事象のリスクに関し、試験集団にどの程度影響を与えたかを検討すべきである（例えば、心臓の合併症あるいは腎臓／肝臓障害をもった患者の除外、利尿剤の併用禁止）。理想的には、主要な臨床試験には、その薬剤の使用が予想される患者集団に典型的にみられる合併症を有する患者及び併用薬を使用している患者、さらには女性及び高齢の患者についても適切な例数を含めるべきである。

患者が臨床試験期間中に不整脈を示唆する症状、または心電図所見を示した場合には、その患者を治療し、その療法の継続／再開を検討するために、心臓の専門医による迅速な評価を行うことが勧められる。

4.2 早期の中止または用量の減量

QT/QTc 間隔延長のため臨床試験を中止した被験者に対しては、特別な注意を払う必要がある。早期に試験を中止した被験者については、その理由（例えば、試験の実施計画書で規定された上限を

超えた QT/QTc 間隔の値、不整脈の症状を伴う QT/QTc 間隔の延長の出現) の他、治療用量及び投与期間、可能であれば血中濃度、人口統計学的特性、不整脈リスク因子の有無について情報を提出すべきである。

また、QT/QTc 間隔延長により用量を減量した場合には、それも記録すべきである。

4.3 薬理遺伝学的 (pharmacogenetic) 考察

現在、QT 延長症候群の病型の多くが、心臓のイオンチャネルの蛋白質をコードする遺伝子の突然変異に関連していることが知られている。不完全浸透という現象のため、心電図スクリーニング検査を行っても、変異したイオンチャネル遺伝子の保持者全てが QT/QTc 間隔の延長を示すことはないのであろう。遺伝子多型はイオンチャネルに影響を与え、再分極に影響する薬剤への感受性を高める可能性がある。薬物療法中に、QT/QTc 間隔の顕著な延長、または TdP を示した被験者については、遺伝子型の特定を検討すべきである。

4.4 市販後有害事象報告

TdP の症例報告は、QT/QTc を延長する薬剤においても比較的稀であるため、市販後に多数の患者が投与を受けるようになるまで報告されないことがしばしばある。市販後の有害事象のデータで利用可能なものについては、QT/QTc 間隔の延長及び TdP の証拠を調べるとともに、心停止、心臓突然死、心室性不整脈 (例えば、心室性頻脈、心室細動) など QT/QTc 間隔延長との関連が考えられる有害事象も調査すべきである。TdP の特徴的な症例は薬物使用に関連している可能性が高いが、より普通に報告されるその他の事象についても、リスクの低い集団において発生したことが報告された場合には (例えば、若い男性における突然死)、特に注意すべきであろう。

5. 薬事規制への影響、添付文書の記載及びリスク管理法

5.1 QT/QTc 間隔延長作用と承認プロセスとの関連性

QT/QTc 間隔が著明な延長を示す場合には、不整脈が実際に記録されたか否かにかかわらず、薬剤の不承認、あるいは臨床開発の中止の根拠となり得る。特にその薬剤において、既に利用可能な治療を上回る明確な利点がなく、かつ既存の治療法がほとんどの患者の必要性を満たしている場合はそうである。薬剤の QT/QTc 間隔延長の可能性に関して適切な臨床評価を行っていない場合も同様に、製造販売承認が遅れたり、拒否されたりする正当な理由となり得る。非抗不整脈薬の場合、一般的にリスク-ベネフィット評価に影響する要素は、QT/QTc 間隔延長作用の大きさ、それがほとんどの患者で発生するのか、ある限定された例外的な患者にのみ発生するのかという点、その薬剤の総合的な有益性、リスク管理手段の利便性や実行可能性であろう。もし臨床の現場において勧告内容が実施される見込みがないと判断される場合には、注意事項を記載することは必ずしも適切なリスク管理の方策とは考えられないであろう。

当該の治療分野に属する他の医薬品にも QT/QTc 間隔延長という特徴がある場合には、それらを陽性対照群として用いて QT/QTc 間隔延長作用の大きさと発生率を比較することがその新薬の評価においては有益であろう。

QT/QTc 間隔の平均値への作用が小さい場合に、その影響が重要でないかどうかを判断するのは困難であるが、不整脈のリスクは QT/QTc 延長の程度とともに増大するようである。平均 QT/QTc 間隔の延長が 5ms 前後、あるいはそれ未満の薬剤は、TdP を引き起こさないようである。それは薬物のリスクが増大しないためなのか、あるいはリスクは増大するが非常に小さくて検出できないためなのかは不明である。QT/QTc 間隔の平均への延長作用が 5ms 程度から 20ms 未満までの薬剤については結論は出ていないが、中には催不整脈リスクとの関連を示しているものもある。QT/QTc 間隔の平均値への延長作用が 20ms を超える薬剤は、催不整脈リスクがある可能性が実質的に高く、医薬品開発期間中に不整脈の事象が臨床的に認められる可能性がある。

薬剤の開発や承認の決定は、QT/QTc 間隔延長作用の程度にかかわらず、その疾患や障害が治療されなかった場合の罹病率及び死亡率並びにその薬剤について実証された臨床上的有用性により判断されるものであり、特にそれらを他の使用可能な薬剤と比較した結果が問題とされるであろう。それ以外に臨床的に考慮すべき事項は、同じ疾患を対象とする既承認の薬剤に治療抵抗性を示す患者、あるいは忍容性のない患者、あるいは既承認の薬剤の添付文書に表示された禁忌をもつ患者においてその薬剤の有益性が実証された場合であり、このような患者への適応に限定される場合には、その薬剤の承認の正当な理由となり得る。

QT/QTc 間隔延長のリスクを修飾し得るいくつかの条件が提案されている。例えば、増量により QT/QTc 間隔を「プラトー」値まで延長させるが、それ以上には用量依存的な延長を示さない薬があることが示唆されている。ただしそれは、現在のところ適切に実証されているわけではない。また、催不整脈リスクが他の薬理学的作用（例えば、他のチャネルの作用）の影響を受けている可能性も示唆されている。いずれにしろ、リスク評価の中で QT/QTc への作用が示された薬剤については、「最悪条件下の設定」（すなわち、対象患者集団において、作用が最大の時点、かつ治療中に到達し得る最大血中濃度において測定された QT/QTc 間隔）を確認することは重要である。

5.2 QT/QTc 間隔を延長する医薬品の添付文書の記載

添付文書への記載事項が地域により異なることは認められている。しかし、以下の事項に配慮することが望ましい：

- QT/QTc 間隔を延長するリスクに関する警告／注意事項
- QT/QTc 間隔への作用が示されなかった場合も含め、それを検討した試験のデザイン及び成績の記述
- 推奨用量
- 催不整脈リスクを増大させることが知られている病態のリスト（例えば、うっ血性心不全、QT 延長症候群、低カリウム血症）

- QT/QTc 間隔延長作用をもつ 2 つ以上の医薬品の併用及びリスクを増大させる他の相互作用に関する注意事項
- 患者モニタリング（心電図及び電解質）及び QT/QTc 間隔の延長がある患者、または不整脈の徴候を示す患者の管理に関する推奨事項

5.3 QT/QTc 間隔を延長する医薬品における市販後のリスク管理

抗不整脈薬の投与を受けている入院患者においては、治療開始後の用量調節により、TdP のリスクを実質的に軽減できるようであるが、他の治療分野に属する医薬品については、この点に関して利用可能なデータはない。QT/QTc 間隔を延長させる既承認薬について、その使用に伴う不整脈の発生を最小限とするための危険防止策は、医療従事者及び患者への教育が中心となる。

事 務 連 絡
平成 21 年 10 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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」に関するQ & Aについて

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につきましては、平成21年10月23日付け薬食審査発1023第1号医薬食品局審査課長通知「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について」により各都道府県衛生主管部（局）長あてに通知したところです。

あわせて、標記Q & Aにつきましても、日米EU医薬品規制調和国際会議において別添のとおり合意されましたので、ご了知の上、業務の参考として貴管内関係業者等に周知方よろしく御配慮願います。

なお、本事務連絡の写しを日本製薬団体連合会他関連団体あてに発出していることを申し添えます。

問 1

E14 ガイドラインは分析感度 (assay sensitivity) の重要性を強調し、陽性対照の使用を奨励している。「QT/QTc 評価試験 (thorough QT/QTc study)」が陰性であることを容認するためには、試験において QT 延長効果が知られている陽性対照を用いることにより分析感度が確立されていなければならない。QT/QTc 評価試験における陽性対照の適切性を評価する方法を説明して下さい。

回答 1

臨床試験において陽性対照は、関心を持たれている試験の最終目的、この場合には当該試験が 5ms 程度の QT 延長を検出する能力 (分析感度) があるか否かを確認するために用いられる。当該試験が陽性対照によるその程度の QT 延長を検出できるのであれば、被験薬によりこの程度の QT 延長がみられないことは、当該被験薬には規制当局が関心をもつ程度の QT 延長がないとする証拠となる。このような分析感度を保証するには二つの条件が必要である。

1. 陽性対照は有意な QTc 延長を示す必要がある。即ち片側 95%信頼区間の下限が 0ms を超える必要がある。このことは、当該試験が QTc の延長を検出できる能力があることを示し、被験薬についての陰性の成績が、被験薬により QTc 延長を示さないと判断するための必須条件である。
2. QT/QTc 評価試験は、5ms 程度の変化 (規制当局が関心を示す QTc の基準値) がある場合には、それを検出できる能力がなければならない。従って陽性対照の効果の大きさが特に問題となる。この目的のため、少なくとも以下の二つの方法が考えられる。
 - a. 効果が 5ms より大きい (即ち、片側 95%信頼区間の下限 > 5ms) 陽性対照を用いる方法。この方法は多くの審査事例において有用であることが証明されている。しかし陽性対照の効果が大き過ぎる場合には、当該試験が 5ms の QTc 延長を検出し得るかが疑問視されるであろう。このような場合には、陽性対照の効果を最大効果以外の時点において評価して、規制当局が関心を持つ基準値に近い効果を検出し得るか否かを判断することも可能である。
 - b. 効果が 5ms に近い (プラセボとの差の平均値の最大値の点推定値が 5ms に近く、片側 95%信頼区間の下限 > 0) 陽性対照を使用する方法。効果のより小さい陽性対照を用いる場合には、陽性対照の通常の効果適切な厳密性をもって推定出来ることが大変重要である。

どのような方法が用いられるとしても、陽性対照の効果 (最大効果の大きさと時間経過) が通常の効果と適度に類似していることが重要である。QTc の過小評価が示唆されるデータの場合には、試験法の分析感度が疑問視され、QT/QTc 評価試験の結果の受け入れが困難になる可能性がある。

問 2

心電図の判読者に関して、その要件、1 試験あたりの判読者数、判読者の訓練法、及び判読を盲検下で実施する必要性について説明して下さい。

回答 2

本ガイドラインは、心電図判読者が熟練者であるべきことを勧めているが、必要とされる特定の訓練法は定めていない。技術者が判読した後に循環器専門医が確認することはガイドラインの主旨に沿うものであろう。ガイドラインにおいて少数の判読者を推奨しているのは、一貫性の向上を意図したものである。ガイドラインは判読者内及び判読者間のバラツキの評価を要求しており、また判読者が多い場合には、バラツキが増す可能性があることから、QT/QTc 評価試験においては、「少数の熟練した判読者」（必ずしも単独の判読者である必要はない）が試験全体を評価することを推奨している。判読者の訓練も一貫性を向上させる一つの方法である。

QT/QTc 評価試験に関して、潜在的なバイアスを減少させるため中央心電図検査室では被験者と記録時間、治療法（処置）を盲検化することを推奨している。12 誘導全部を必要とする T 波の解析は、QT 解析の後で実施されても良く、観察期の心電図との比較が必要であるが、この場合にも治療法について盲検下の状態で行うことが可能である。

問 3

ベースラインの QTc には男女差があることが知られており、ガイドラインの初期の版にはその記載があった。しかしながら、E14 ガイドラインでは、性に関係なく、外れ値 (outlier) を、>450、>480、>500ms に分類することを勧めている。この勧告において性差がない理由を説明して下さい。

回答 3

450、480、500ms のカテゴリーは、E14 ガイドラインにおいて、治験依頼者が外れ値 (outlier) の特徴を示すのに適用することを想定して提案されている値である。初期の版で男性と女性について数値が明記されていたのは「正常」QTc 値についてであり、これは男性と女性では差がある。この部分は最終版には記載されていないが、より大きな QTc 間隔（例；480、500ms）の場合にはあまり関係ないであろう。QT/QTc 評価試験は被験薬の QTc 間隔の延長の傾向を検査する目的でデザインされているので、男性、又は女性の健康な志願者で実施することが適切である。

問 4A

E14 ガイドラインにおける、QT/QTc 評価試験や他の臨床試験に関する、以下の心電図解析法の役割について、説明して下さい。

- 完全用手計測法 (fully manual)
- 完全自動計測法 (fully automated)
- 半自動計測法 (manual adjudication) (コンピューターの補助下で、用手法にて再判読する半自動計測法)

回答 4A

心電図の間隔の計測法として現在用いられている方法は大きく三つに分類される；即ち完全用手計測法、完全自動計測法、半自動計測法である。これらの各分類においても、誘導法の選択、T波の終点の決定法やU波の選択、除外に関する基準について、多くの異なる方法が含まれている。

心電図の計測は以下の表示波形について実施されることがある。

- ・ 生波形 (raw waveform)；単一の誘導より記録された心電図波形
- ・ 代表的波形 (representative waveform) (中間心拍、標準サイクル)；単一の誘導の総ての主要な、正常伝導の生波形のデータを用いた、調整 (aligning)、統合 (combining) を含めた、コンピューターによる平均化プロセスによって構成された波形
- ・ 包括的波形 (global waveform)；同時に記録された、すべて、あるいは幾つかの誘導における代表的な波形を重ねることにより作成された、空間ベクトル的な心臓の電気的活動の合成波形で、これは、ノイズの少ない、かつ長時間同時記録された個々の代表的波形を加重平均するか、あるいは他の方法を用いて作成される。

完全用手計測法；完全用手計測法の技術を用いる場合には、コンピューターによる判読の補助を用いずに、ヒトの判読者が心電図波形を検査し、間隔の開始点と終点となる基準点を定める必要がある。基準点決定の完全用手計測法は生波形、代表的波形、包括的波形に用いられる。完全用手計測法を単一誘導の生心電図に用いる場合には、間隔の最終決定のためには、利用可能な3心拍、あるいはそれ以上の心拍の平均をとるべきである。この方法の利点は、判読者がコンピューターが予め定める基準点に影響されないことであるが、特に測定が長期間（例えば数ヶ月）にわたって行われた時に、判読者間、判読者内のバラツキが欠点となりえる。用手計測法を用いる検査室では、基準点の定め方について事前に定めた明確な基準に基づく作業手順に従う必要がある。この検査室の全ての判読者はこれらの基準を常に用いるよう訓練されなければならない。

完全自動計測法；完全自動計測法の場合には、基準点の決定と心電図上の間隔の計測はコンピューターのアルゴリズムに依存している。心電図上の間隔の自動計測は生波形、代表的波形、包括的波形において実施可能である。大部分のデジタル心電計には包括的波形について計測を実施するアルゴリズムが装備されている。完全自動計測法は一貫性があり、再現性があるという利点を有するが、ノイズがある場合、調律異常の心電図の場合、P波やT波が低電位の場合、及びU波が重なる場合などには誤った結果をもたらすことがある。代表的波形と包括的波形の作成法や計測法は、コンピューターのアルゴリズムや、個々の機器の製造会社のソフトウェアのバージョンにより、異なっている。その結果、機器あるいはアルゴリズムが一定でない場合には、アルゴリズム間、及び製造会社内でのバラツキが、連続的な比較に影響する可能性がある。

半自動計測法 (コンピューターの補助下で、用手法にて再判読する半自動化法)；半自動計測法とは、最初にコンピューターのアルゴリズムにより初期の心電図波形の基準点の設定を行う計測法を指している。ヒトの判読者は、その後基準点の設定についてのアルゴリズムによる基準点の

設定結果を検討し、コンピューターによる計測が不正確と思われる場合には補正を行う。この方法は完全な用手計測法に比し、一貫性と再現性の点で優れており、またアルゴリズムを用いた計測による誤りを訂正する機会が与えられる。半自動計測法を用いる検査室では、基準点を補正すべき場合には、予め定めておいた補正に関する基準に基づく標準作業手順に従い決定する必要がある。検査室の全判読者は、これらの基準の一貫した適用ができるように訓練される必要がある。半自動計測法は、通常間隔の決定に用いられるすべての波形について実施されるべきである。もし、参照領域を超えるか、あるいは下回る外れ値に限定して半自動計測法を用いる、というような異なった方法が用いられる場合には、その方法については問 4B に記載されているように妥当性を確認する必要がある。

現在 E14 ガイドラインでは、QT/QTc 評価試験のように心電図による安全性の評価が重要な目的である臨床試験においては、完全用手計測法か半自動計測法のいずれかを推奨している。QT/QTc 評価試験が陽性の場合には、後期の試験における、適切な数の患者を対象にした完全用手計測法、あるいは半自動計測法を推奨している (E14 ガイドライン 2.3 参照)。QT/QTc 評価試験が陰性の場合には、後期の臨床試験における、完全自動計測法を用いた通常的心電図による安全性評価が適切であろう。

問 4B

E14 ガイドラインには、次のような記載がある。「もし完全自動化技術の使用を保証する十分に明らかなデータが入手可能となれば、心電図の間隔測定に関する本ガイドラインの勧告は修正される可能性がある」。自動計測法の妥当性を確認して適用することを望む治験依頼者が、規制当局への提出のためにすべきことを説明して下さい。

回答 4B

QT 間隔と T 波の形態を評価するための、より洗練され信頼性の高い心電図自動計測法の開発の努力は奨励されている。現時点では患者における完全自動計測法の使用の妥当性を示した大規模試験はみられない。しかし健康な志願者において、自動計測法を用いて QT 間隔の測定を行い、用手法と比較して妥当性を確認した QT/QTc 評価試験の実例はある。

QT 間隔の測定

新しい半自動計測法、あるいは完全自動計測法の妥当性を確認するための、明確で広く認められている基準は、現在存在しない。しかし新しい方法について、規制当局が関心を持つ基準値に近い、被験薬の QT/QTc 延長効果を検出する能力があることが、個別に検証されることが期待されている。新しい方法の妥当性の根拠を示すデータは提出されるべきであり、また提出に当たって記述統計、一致性に関する Bland-Altman プロット、ならびにベースライン、及びプラセボを用いて調整した時間の関数としての QTc および RR の重ね合わせた図の成績も、これらの方法を用いた臨床試験のデータとともに含められるべきである。

T 波の形態の評価

形態的な異常の評価に関する、心電図自動計測法の適切性は、現在までに示されていない。もし治験依頼者が、視覚での評価なしに、形態の変化についての完全自動計測法を開発しようとする場合には、妥当性の確認のための試験では、自動計測法が、異常心電図の試験的なセット（例えば T 波の形態の異常例、U 波の重なる例）に関して、正しく計測し、解釈できることを示す必要がある。QT 間隔の決定法については、新規方法の妥当性を確認するための、明確で広く認められている基準は、現時点ではない。

形態の変化は間隔の測定に影響しうるので、薬剤投与により形態の変化がみられた場合には、完全用手計測法又は半自動計測法（4A に定義あり）を実施すべきである。一方形態の変化が認められない場合には、妥当性が確認されている自動計測法の使用を支持する理由となるであろう。

問 5

E14 ガイドラインでは、クロスオーバー試験の解析における評価項目として、被験薬群とプラセボ群の、時間を一致させた平均値の差（ベースライン値による調整後）の、全期間を通じた最大値を用いることを勧めている。プラセボ対照並行群間比較試験として試験を実施する場合、つまり同一被験者において対応するプラセボ投与時の測定値が存在しない場合における、薬剤の QT/QTc に対する効果を評価するための、最も適切な評価指標について説明して下さい。

回答 5

試験デザインに関わらず、「時間を一致させた被験薬群とプラセボ群の平均値の差（ベースライン値による調整後）の最大値」は以下のように定められる。被験薬群の QTc の平均値（対象集団における平均値）がプラセボ群の QTc の平均値（対象集団における平均値）と各測定時点において比較され、全ての時点における差のうち最大のものを「時間を一致させた被験薬群とプラセボ群の平均値の差の最大値」とする。

E14 ガイドラインにおける「ベースライン値による調整後」という用語は、統計解析においてベースラインデータが考慮されていることを意味する。

クロスオーバー試験と並行群間比較試験でのベースライン値の評価の違いについては、問 6 で議論する。

問 6

ベースライン値の必要性について説明して下さい。また、ベースライン値が必要な場合、QT/QTc 評価試験がクロスオーバー試験と並行群間比較試験のデザインで実施されるそれぞれの場合について、ベースライン値の測定方法を説明して下さい。

回答 6

ベースラインによる調整は、持ち越し効果 (carry-over effect) の検出、被験者間差の影響の低減、及び食事の影響などの日内変動の考慮といった、いくつかの目的において潜在的に有用である。ベースラインによる調整には唯一の最良の方法というものはないが、計画された全てのベースラインに関連する解析は、臨床試験の実施計画書において事前に定義されているべきである。二種類のベースラインが一般的に用いられている。被験薬の投与に先立ち、被験薬投与日と同じ時刻に測定される「時間を一致させた」ベースラインと、被験薬の投与直前に測定される「投薬前」ベースラインである。「投薬前」ベースラインは、被験者間の差の調整に用いられるが、日内変動の評価には用いられない。ベースラインの選択は、試験が並行群間比較試験かクロスオーバー試験かにより異なる。

並行群間比較試験では、時間を一致させたベースラインは、被験者間の日内変動パターンの差を検出するが、これを投薬前ベースラインにより検出することはできない。並行群間比較試験においては、時間を一致させたベースラインの測定日は、可能であれば試験開始より以前の日に設定されるのが理想的である。

一方、クロスオーバー試験では、時間を一致させたベースラインは通常必要とされない。試験デザインの性質により、被験者及び試験に固有の日内変動の調整は、QT/QTc 間隔の効果に関する、時間を一致させた被験薬群とプラセボ群の差の評価に含まれているからである。よって通常は、クロスオーバー試験において「投薬前」ベースラインを用いることは適切である。

ベースライン及びその後の時点において、数分間のうちに複数回の心電図検査の測定値（例えば、3 回程度の心電図検査におけるパラメータの平均）を得ることにより、QT/QTc 間隔の効果の変化の推定精度を高めることができるであろう。

問 7

QT/QTc 評価試験において陽性対照を盲検化する必要性について明確にしてください。

回答 7

質問 4A で述べたように心電図の判読が盲検下で実施され、規定された試験手順に一律に従って実施されることを保証するために注意深く試験が計画されている場合には、二重盲検化された陽性対照の使用は本質的には重要でない。これは、陽性対照の使用に際しても、被験薬やプラセボの投与、血液標本の採取、及び心電図データの収集に用いられるのと同様の実施計画書が用いられることを意味している。しかし、試験の他の側面、例えば陽性対照群と他の治療薬群の投与期間等が同一であるべきであるということの意味しているわけではない。陽性対照を盲検化する場合の一般的な方法としては、ダブルダミーの手法やカプセル封入法 (over-encapsulation) があげられる。

事 務 連 絡
平成24年7月3日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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」に関するQ&Aについて（その2）

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
関する臨床的評価については、平成21年10月23日付け薬食審査発1023第1号医
薬食品局審査管理課長通知「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について」（以下「課長通知」とい
う。）により通知したところです。

あわせて、課長通知に係るQ&Aを平成21年10月23日付け医薬食品局審査管
理課事務連絡「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」に関するQ&Aについて」により事務連絡し
たところですが、今般、日米EU医薬品規制調和国際会議において別添のとおり
新たなQ&Aが合意されましたので、御了知の上、業務の参考として貴管内
関係業者等に御周知いただくようお願いします。

(別添)

問 8

QT/QTc 評価試験には男性及び女性の両方を組み入れるべきか説明してください。この場合、QT/QTc 評価試験は性別ごとに評価可能な検出力が必要か説明してください。

回答 8

一般的に、思春期以降の男性は、思春期前の男性及び女性と比較して、心拍数で補正された QT 間隔が短い。また、女性は、男性と比較して一般的に体が小さく、男女に同じ用量が投与されたときの薬剤の曝露量は女性のほうが高くなることから、QT 延長作用を有する薬剤では、女性のほうが曝露量は高くなり、QT 間隔がより延長すると推測される。なお、QT 延長作用を有する薬剤において、反応の性差が曝露量のみでは説明できないものがあるのか否か、さらにどの程度あるのかについては不明である。

QT/QTc 評価試験は、健康な被験者において、薬剤による QT 間隔への影響を評価するという保守的な主要目的を持つ臨床薬理試験である。例えば年齢、合併症の有無、性別といった、何らかのベースラインの人口統計学的パラメータの違いが、それらの因子による部分集団における薬剤の QT に対する反応に、曝露量の差異では説明できない大きな相違を生じさせるとは考えにくい。

以上より、QT/QTc 評価試験には男性及び女性の両方を組み入れることが、必須ではないが望ましい。薬剤の反応性に性差があるという根拠又は理論的な背景がある場合には、性別ごとの血中濃度－反応関係 (concentration response relationship) の解析が、薬剤による QT/QTc 間隔への影響を検討する上で有用な場合がある。しかしながら、QT/QTc 評価試験の主要な解析は、全体集団で十分な検出力を持つように計画され、実施されるものである。主要な解析において陰性の結果が示され、かつ、他にも性差を示唆する根拠が示されていないければ、性別による部分集団解析を行う必要はない。

問 9

QT 間隔の測定や解析のための新しい技術について、治験依頼者がどのように利用又はその妥当性の確認をすればよいか説明してください。

回答 9

ICH で合意に至るまでの過程は、特定の領域における科学的な側面がある程度明らかになった段階で、規制上の方針を決定することに適している。一般的には、新しい技術の適格性の保証や妥当性の確認に適したものではない。

E14 ガイドラインの 2.5.1 及び 2.5.2 では、従来の 12 誘導心電計とヒトの判定に基づく測定以外の方法の利用について、どちらかというあまり推奨しないような記載がなされていた。E14 ガイドラインが発出されて以降、QT/QTc 評価試験においては、陽性対照の存在によりその性能を確認できることから、12 誘導連続記録装置が正式な妥当性の確認の過程を経ることなく、通常の 12 誘導心電計に代わり広く用いられてきた。他の革新的な技術の効果も、陽性対照の設定された試験において評価することが可能であろう。ある種の技術は、陽性対照が設定されていなくても、他の手法を用いることにより評価が可能かもしれないが、これはより複雑であり、本 Q&A の範囲を超える。

12 誘導連続記録装置及び他の新しい技術は、後期臨床試験において使用される。後期臨床試験において陽性対照が設定されていなくても、新たな技術の妥当性は他の試験（例えば QT/QTc 評価試験）において確認することが可能であろう。QT/QTc 評価試験が実施されていない場合には、治験依頼者は当該技術の妥当性の確認のために他の方法を示すことができる。

問 10

E14 ガイドラインの 2.3（QT/QTc 評価試験後の臨床試験の評価）には、「それら（モニタリング後期臨床試験における付加的な評価）を達成する適切な心電図評価の方法は十分に確立されてはいない」と記載されています。後期臨床試験の前に QT 延長所見が得られた薬剤での、後期の臨床開発における QTc 評価の適切な方法は、現在は確立されているのか説明してください。

回答 10

後期の臨床開発における QTc 評価方法の説明

QT/QTc 評価試験の目的は、薬剤の心室再分極（QT 間隔）に与える影響を評価することである。対象患者におけるトルサード・ド・ポワンツ（TdP）のリスクを評価することではなく、むしろリスクを評価するために更なるデータが必要か否かを決定することが、QT/QTc 評価試験の目的である。規制当局が関心をもつ基準値レベルを超える QT 延長（QT/QTc 評価試験が陽性）がみられる場合には、後期臨床試験において更なる心電図評価が必要となる可能性がある。更なる心電図評価の度合いは、後期臨床試験で用いられる用量や血中濃度において、想定される QT 延長の程度に影響される。臨床試験で想定される血中濃度で、臨床的に意味のある QT 延長が生じるのであれば、後期臨床試験に組み入れられる被験者の安全性の確保や著明な QT 延長を生じる頻度についての更なる情報を得ることが重要である。治療で到達する曝露量と、著明な心電図間隔の変化の生じる曝露量との間に、広い安全域があるような場合には、集中的な心電図評価に関する方策は必要でない場合も考えられる。

後期臨床試験で推奨されるモニタリングと評価の程度は、以下の要素に依存する：

- A. QT/QTc 評価試験や早期臨床試験でみられた QTc 延長の程度
- B. 臨床的に意味のある QT 延長の生じる状況（即ち、通常投与時なのか、あるいは薬物濃度が著明に上昇した時のみであるのか（例えば、肝、あるいは腎障害、併用薬等））
- C. 薬剤の薬物動態特性（例えば、血中濃度の個体間変動が大きい、代謝物等）
- D. 催不整脈リスクを高めるような、対象患者集団の特徴（例えば、器質的心疾患）
- E. 催不整脈リスクを高める可能性のある副作用の存在（例えば、低カリウム血症、徐脈、心ブロック）
- F. 薬剤の他の特徴（例えば、薬力学、安全性薬理、毒性、薬剤クラス、ヒステリシス）

次の例は、QT/QTc 評価試験や早期臨床試験の結果に基づいた、推奨される心電図評価の範囲を記述したものである。これらは上記 A から F のような他の要素により変更されうる。

後期臨床試験における心電図モニタリングの例

1. QT/QTc 評価試験の結果が、E14 ガイドラインの基準*に基づき、治療用量では陰性であるが、治療用量よりも高用量（第Ⅲ相試験の用量と比較して）で平均 QTc 間隔の延長作用が 10～20ms の間の場合：

もし QT/QTc 評価試験の高用量が、対象患者集団で生じることが想定されないような薬剤の曝露量に相当するという、理にかなった保証があるなら、後期臨床試験では、通常の心電図モニタリングのみを行うことが推奨される。患者で臨床的に明らかな QTc 延長が見られる可能性は低いので、この方法により安全性は再保証されると考えられる。

2. QT/QTc 評価試験の結果が、E14 ガイドラインの基準*に基づき、治療用量で陽性であり、平均 QTc 間隔の延長作用が 20ms 未満の場合：

QTc 間隔への影響がこの大きさの薬剤では、第Ⅲ相試験の患者での集中的なモニタリングが必要となる。

臨床試験における集中的な心電図モニタリングには、2 つの主な目的がある。ひとつ目の目的は、500ms を超える臨床的に懸念される著明な QT 延長が生じる可能性のある患者の保護を行うことである。2 つ目の目的は、著明な QT 延長（例えば、500ms を超える QT 延長、60ms を超える QTc 増加等）の頻度を同定することである。

後期臨床試験において心電図を収集することの限界を考慮すると、解析の焦点は外れ値 (outlier) であって、中心傾向 (central tendency) ではない。記述統計を除いて、詳細な統計解析は期待されていない。このモニタリングについては、中央検査室は関与せずに各施設で行われることを想定している。

心電図検査の時期は、それまでに明らかにされている薬剤の特性に基づいて規定されるべきである。全ての患者は、試験期間中には、ベースライン、定常状態及び定期的に

心電図検査がなされるべきである。さらに、患者の一部、あるいは特化した試験において、初回投与後の最高血中濃度到達時間 (Tmax) 付近、及び／又は定常状態付近でも心電図データを収集すべきである。ピークとトラフの血中濃度の間の変動の少ない薬剤では、最高血中濃度到達時間 (Tmax) 付近での心電図データの収集は重要ではない。もし薬剤が、遅発性の QT 延長作用を示すような場合には、心電図測定の時期はこの遅れを反映すべきである。

3. QT/QTc 評価試験の結果が、E14 ガイドラインの基準*に基づき、治療用量で陰性であるが、治療用量よりも高用量で平均 QTc 間隔の延長作用が 10~20ms の間の場合：

もし QT/QTc 評価試験の高用量の曝露状況が、よく特徴付けられた一部の患者のみにおいて、臨床用量で投与した時に生じることが想定されるのであれば、上述の例 2 に記載されたような集中的なモニタリングは、第Ⅲ相臨床試験のそのような患者のみで実施される場合も考えられる。このような場合には、高曝露量の状況が通常患者集団で生じるとは思われないう理にかなった保証があるべきである。逆に、一般的な患者集団に含まれる（あらかじめ簡単には同定できない）患者が、場合によってはこの高曝露量の状況に到達すると想定されるのであれば、第Ⅲ相臨床試験の患者集団全体において、上述の例 2 に記載されたような集中的な心電図モニタリングがなされることが必要である。

4. 治療用量で平均 QTc 間隔の延長作用が 20ms を超える場合：

大きな QTc 延長作用を有する薬剤では、第Ⅱ相、及び第Ⅲ相試験の全ての患者で、集中的な心電図モニタリングを行うことが適切と考えられる。TdP のリスクがあるため、後期臨床試験における心電図モニタリングの他の重要な用途は、あらゆるリスク軽減のための方策（例えば、電解質モニタリング、投与量の減量規定）を評価することである。この Q&A でこれまでに推奨されている内容に加えて、付加的な心電図評価（例えば、24 時間心電図記録、テレメトリー、定常状態の間を通じた多数回のトラフ時点での心電図）も必要となる可能性がある。

治験依頼者は、これらの方策について、第Ⅲ相試験の開始に先立って、関連する規制当局に相談することが勧められる。

*E14 ガイドラインの基準に基づいた、QT/QTc 評価試験の陰性とは、QTc 延長効果の 95% 片側信頼区間の上限が 10ms を下回る場合を指す。

問 11

E14 ガイドラインでは、全ての申請において Fridericia 補正法及び Bazett 補正法を用いて補正した QT 間隔データを提出しなければならないとされていますが、これは現時点でも

必要であるか説明してください。また、E14 ガイドラインで特定されている方法の他に、推奨される QT 間隔の補正方法があれば示してください。

回答 11

心拍数の変動は、薬剤の再分極（即ち、QT 間隔）への効果に多様な影響を与えることから、しばしば異なる特徴を持つ複数の補正方法が適用される。以下に示す基本的な考え方は、全ての臨床試験（QT/QTc 評価試験又はその他の試験）に適用することができる。

成人においては、Bazett 補正法は、個体間及び個体内の心拍数の変動を補正する方法として劣った方法であることが明らかに示されている。したがって、過去の Bazett 補正法により補正された QT 間隔データと比較するというやむを得ない理由がない限り、Bazett 補正法を用いて補正された QT 間隔データはもはや全ての申請において必要とされるわけではない。ほとんどの状況において、Fridericia 補正法によるデータの提示は適切であると考えられるが、他の方法がより適切な場合もあるであろう。推奨できる唯一の他の方法はないが（問 9（新しい技術の利用）参照）、留意すべき点を以下に示す。

1. 同じデータを、QT 間隔を補正するための異なるモデルを用いて解析した場合に、異なる結果が示される場合がある。したがって、バイアスを低減するために、一つあるいは複数の補正方法、補正方法を選択するための基準、補正方法の構成要素の根拠を、解析を実施する前に規定しておくことが重要である。モデル選択は客観的な基準に基づいて行われるべきであり、パラメータの推定値の不確実性を考慮するべきであろう。他の補正方法は、主要な方法があらかじめ定められた補正方法選択のための基準を満たさなかった場合にのみ用いられるべきである。
2. 被験者ごとの心拍数-QT 関係を用いた同一被験者内データに基づく補正方法は、データが密に得られていない場合や、補正において基準とされるベースラインデータが少なくとも被験薬投与時に観察される心拍数の範囲を網羅できていない場合には、うまく機能しないであろう。

薬食審査発0219第4号

平成22年2月19日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

「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」について

医薬品の製造販売承認申請に際して提出すべき資料の収集のために行われる非臨床安全性試験に関し、その実施時期等については、平成10年11月13日医薬審第1019号医薬安全局審査管理課長通知「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」（以下「本ガイドライン」という。）により取り扱っているところですが、今般、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）における合意に基づき、本ガイドラインを別添のとおり改正しましたので、下記事項を御了知の上、貴管内関係業者等に対し周知方御配慮願います。

なお、今般の改正に伴い、本ガイドラインの名称が「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」に改められましたことを申し添えます。

記

1. 背景

優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるためICHが組織され、その合意に基づき、本ガイドラインが改正された。

2. 改正の要点

動物実験の3R（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）の原則に従って、各非臨床試験に関する見直しを行うとともに、新たに、一般毒性試験のための高用量の選択、早期探索的臨床試験のための非臨床試験、免疫毒性、光安全性試験、薬物乱用に関する非臨床試験及び配合剤のための非臨床試験等の考え方についての指針を示した。

3. 本ガイドラインの実施時期

平成23年1月1日以降に申請される医薬品に添付される非臨床安全性試験に関する資料は、今回の改正をふまえたものであること。ただし、平成22年3月31日までに実施され、または開始されている試験については、当分の間、原則として本ガイドラインに基づいた試験に代えてよい。なお、適用期日以前にも今回の改正に基づいて実施された試験による資料を医薬品の製造販売承認申請に際し添付すべき非臨床試験に関する資料とすることは差し支えない。

以上

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

ICH Consensus Guideline

目次

1.	緒言	3
1.1	ガイダンスの目的	3
1.2	背景	3
1.3	ガイダンスの適用範囲	3
1.4	一般原則	4
1.5	一般毒性試験のための高用量選択	4
2.	薬理試験	7
3.	トキシコキネティクス及び薬物動態試験	7
4.	急性毒性試験	7
5.	反復投与毒性試験	8
5.1	臨床開発	8
5.2	製造販売承認	9
6.	ヒト初回臨床投与量の算出	10
7.	早期探索的臨床試験	10
7.1	マイクロドーズ臨床試験	11
7.2	準薬効用量又は推定薬効域での単回投与試験	11
7.3	反復投与臨床試験	12
8.	局所刺激性試験	19
9.	遺伝毒性試験	19
10.	がん原性試験	19
11.	生殖発生毒性試験	20
11.1	男性	20
11.2	妊娠の可能性のない女性	20
11.3	妊娠可能な女性	20
11.4	妊婦	21
12.	小児における臨床試験	22
13.	免疫毒性	23

14.	光安全性試験	23
15.	薬物乱用に関する非臨床試験	23
16.	その他の毒性試験	24
17.	配合剤のための非臨床試験	24
18.	ハーモナイゼーションの進展に向けて	26
19.	後注	26
20.	参考文献	27

略語一覧

AUC	Area Under the Curve 曲線下面積
Cmax	Maximum Plasma Concentration 最高血漿中濃度
EU	European Union 欧州連合
GLP	Good Laboratory Practices 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HCG	Human Chorionic Gonadotropin ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HIV	Human Immunodeficiency Virus ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日米EU医薬品規制調和国際会議
i.v.	Intravenous 静脈内
MFD	Maximum Feasible Dose 投与可能な最大用量
MTD	Maximum Tolerated Dose 最大耐量
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level 無毒性量
PET	Positron Emission Tomography ポジトロン断層撮影
PK	Pharmacokinetics 薬物動態
PD	Pharmacodynamics 薬力学
SAR	Structure-Activity Relationship 構造活性相関
siRNA	Small Interfering RNA 短（小分子）干渉RNA
WOCBP	Women of Childbearing Potential 妊娠可能な女性

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

1. 緒言

1.1 ガイダンスの目的

本文書の目的は、ヒト臨床試験の範囲と期間に応じて、また、製造販売承認を得るために推奨される医薬品の非臨床安全性試験についての国際的な基準を勧告し、そのハーモナイゼーションを促進することである。

各種非臨床安全性試験のガイダンスのハーモナイゼーションによって、現在の要求事項が明らかにされ、実質的な相違が各地域間に存在する可能性が減少すると期待される。

このガイダンスは、臨床試験の実施時期を適正化し、3R（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）の原則に従って動物の使用を抑え、医薬品開発のための資源の有効利用に資するであろう。本ガイダンスでは論じていないが、安全性評価のための新しいインビトロ代替法の利用について考慮すべきである。これらの代替法は、バリデーションが完了し、全てのICH規制当局によって認められれば、現在の標準試験法の代わりに利用可能である。

本ガイダンスによって、医薬品の安全で倫理にかなった開発が促進され、新医薬品を一層早く利用できるようになるであろう。

1.2 背景

この改訂ガイダンスにおける提言は、欧州連合（EU）、日本、そして米国において臨床開発の各段階を実施するのに必要な非臨床安全性試験の範囲をさらに調和させるものである。本ガイダンスは、臨床試験の実施及び製造販売承認を行うために必要な非臨床安全性試験の種類と期間、そして実施時期についての合意事項を示すものである。

1.3 ガイダンスの適用範囲

医薬品の製造販売承認のための非臨床安全性評価には、通常、薬理試験、一般毒性試験、トキシコキネティクス及び非臨床薬物動態試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験がある。懸念すべき特別な理由がある場合や長期間の使用を目的とした医薬品の場合には、がん原性の評価も含まれる。その他、光毒性試験、免疫毒性試験、幼若動物を用いる毒性試験、及び薬物乱用に関する非臨床試験は、個々の事例に応じて実施すべきである。本ガイダンスでは非臨床安全性試験の必要性や実施される臨床試験との関係が示されている。

本文書は、医薬品開発において通常起こり得る状況に適用されるものであり、医薬品開発のための一般的な指針としてみなされるべきである。非臨床安全性試験及び臨床試験の計画やデザインは、科学的かつ倫理的に適切なものでなくてはならない。

バイオテクノロジー応用医薬品のための、適切な非臨床安全性試験はICH S6 (1) に沿って決定されるべきである。バイオテクノロジー応用医薬品については、本ガイダンスは、臨床開発に関連する非臨床試験の実施時期に関してのみの指針となる。

開発中の医薬品が、現在治療法のない生命を脅かす疾病又は重篤な疾病（例えば末期がん、抵抗性HIV感染症及び先天的酵素欠損症）を適応とする場合、個々の事例に応じて毒性学的評価と臨床開発を進め、最適かつ迅速な医薬品開発が行われることが必要である。これらの事例や革新的な治療法（例えば、siRNA）では、ワクチンアジュバントと同様に、特定の試験の、簡略化、延期、省略、又は追加もあり得る。特定の医薬品領域のためのICHガイダンスがある場合には、それらを参考にすべきである。

1.4 一般原則

医薬品の開発プロセスは、動物及びヒトから得られた有効性及び安全性情報の評価を行いながら、段階的に進めるものである。非臨床安全性評価の主たる目的は、標的臓器、用量依存性、暴露との関係、及び適切な場合には回復性についての毒性の特徴を明らかにすることである。これらの情報は、初めてヒトを対象とした治験を行う際の安全な初回投与量と用量範囲を推定する上で、また臨床で有害作用をモニターするためのパラメータを明らかにするために用いられる。臨床開発の開始時までに行なわれる非臨床安全性試験は、通常限られたものであるが、臨床試験の条件下で現れる可能性のある有害作用を十分に明らかにするものでなくてはならない。

臨床試験を実施するのは、医薬品の有効性及び安全性を明らかにするためであり、最初は比較的低い全身暴露量で少数の被験者を対象として行われる。引き続き実施される臨床試験では、通常、投与期間が延長され、対象患者数も増加する。臨床試験の拡大は、先行する臨床試験で十分な安全性が実証されていることに加えて、臨床開発の進行と並行して実施される非臨床安全性試験からの追加情報に基づいて行われるべきである。

臨床又は非臨床試験でみられた重篤な有害所見は、臨床試験の継続に影響することがある。臨床的意義を包括的に捉えた上で、これらの有害所見を評価し、追加の非臨床試験ないし臨床試験の必要性やデザインを決定すべきである。

臨床試験が行われる各段階を表す用語は、各地域により異なっている。本文書で使用する用語は、主にICH E8で定義されている (2)。しかしながら、臨床試験の各段階を区別しない傾向が広がっていることから、本文書では、場合によっては、非臨床試験と関連付ける臨床試験を（訳注：臨床各相ではなく）臨床試験の期間、対象被験者の数、また、被験者の特性によっても区別している。

1.5 一般毒性試験のための高用量選択

一般的に、毒性試験においては、最大耐量（MTD）までの用量を用いることにより、臨床的に意味のある影響として、どのような作用が生ずる可能性があるかを十分に明らかにすることができる。全ての毒性試験でMTDを求める必要はない。また、MTDと同等に適切な限界量としては、十分に高倍数の全身暴露量が得られ

る用量、暴露の飽和が起こる用量、又は投与可能な最大用量（MFD）がある。これらの限界量（詳細は下記及び図1を参照）を設けることで、臨床での安全性予測に有用でない（高）用量を動物に投与することを避けることができる。生殖発生毒性試験やがん原性試験のデザインにおいては、すでに限界量や限界暴露量が推奨されており、この考えと一致するものである（3、4）。

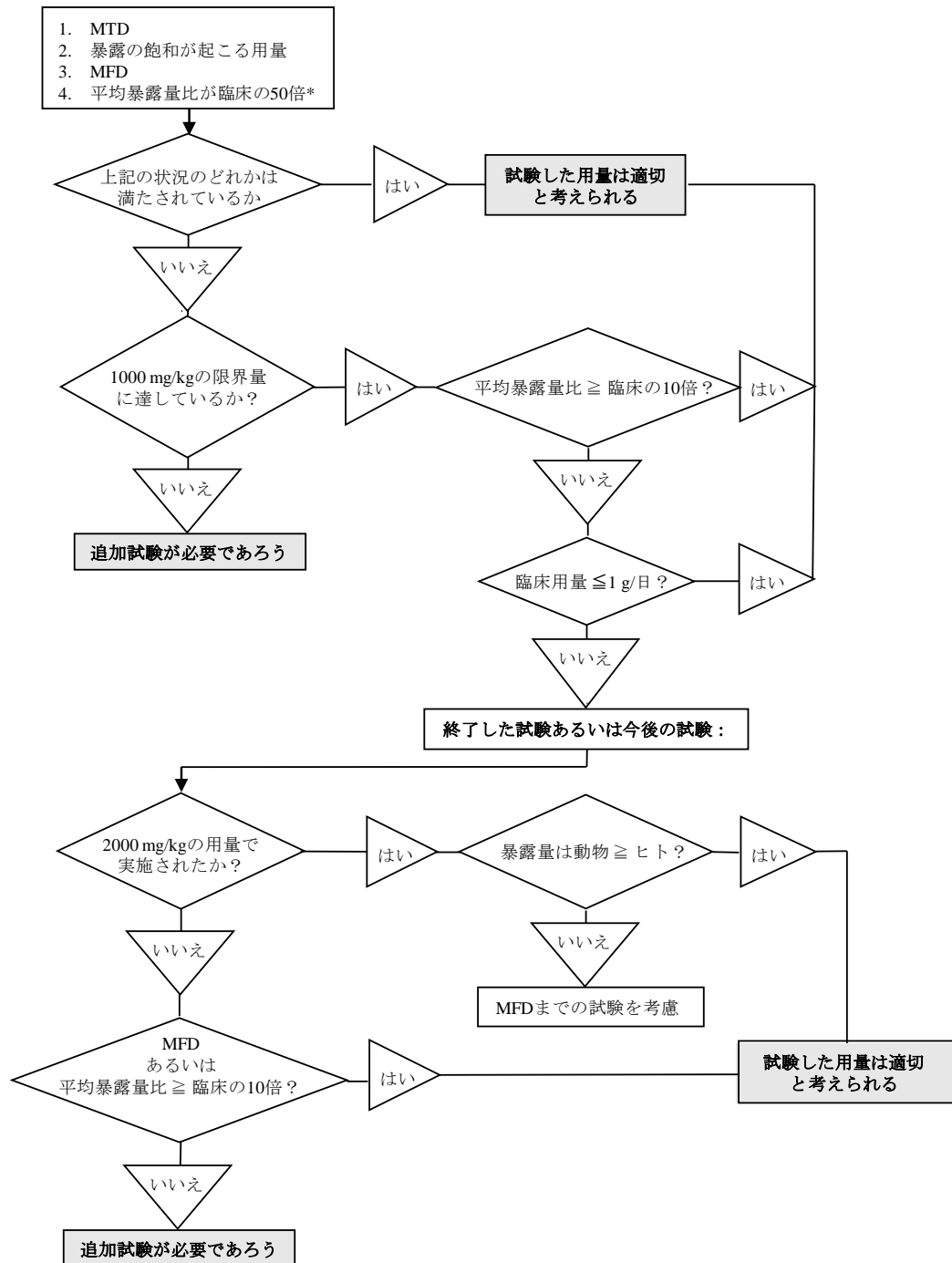
急性、亜急性及び慢性毒性試験での投与量の限界量は、以下で述べるものを除く全ての場合で、げっ歯類及び非げっ歯類ともに1000 mg/kg/日が適切であると考えられる。1000 mg/kg/日の投与量での平均暴露量が臨床における暴露量の10倍未満で、かつ、臨床用量が1 g/日を超えるような場合は、毒性試験の投与量は10倍の暴露量、2000 mg/kg/日あるいはMFDのうちより低い用量を限界量とすべきである。2000 mg/kg/日の投与量での暴露量が臨床における暴露量に達しないような稀な状況では、MFDまでのより高い用量を考慮すべきである。

一般的に、臨床における暴露量に対して50倍の暴露量（通常、母薬物の、あるいはプロドラッグでは薬理活性物質のAUCの群平均値（注1）に基づく）に達する投与量は、いかなる動物種を用いた急性及び反復投与毒性試験においても、最高用量として認められる。

限界量として50倍の暴露量を用いる場合、米国における第Ⅲ相試験を実施するためには、通常、少なくとも1種の動物種で用量制限毒性を明らかにする必要がある。そうでない場合には、1000 mg/kgの限界量、MFDあるいはMTDのうち最も低い投与量を用いる1種における1ヶ月以上の毒性試験が推奨される。しかしながら、このような試験は、より短期間投与の試験において50倍の暴露量に達する投与量よりも高い用量で用量制限毒性が示される場合には、個々の事例に応じて不要とされることもある。

遺伝毒性の指標が一般毒性試験に組み込まれる場合には、適切な最高用量はMFD、MTDあるいは1000 mg/kg/日の限界量に基づいて設定されるべきである。

図1 一般毒性試験で推奨される最高用量の選択



*米国の場合、1.5節の追加推奨を参考のこと

2. 薬理試験

安全性薬理試験及び薬力学的試験については、ICH S7A (5) で定義されている。

安全性薬理試験のコアバッテリーには、心血管系、中枢神経系、呼吸系に対する作用の評価が含まれており、ICH S7A及びS7B (5、6) に従って、これらの評価は一般的にヒトに投与する前に行われるべきである。また、正当な理由があれば、補足的安全性薬理試験及びフォローアップ安全性薬理試験を臨床開発後期に実施してもよい。使用動物を削減するため、インビボで評価する場合には、いずれも、可能な範囲内で、一般毒性試験に組み込んで実施することを考慮すべきである。

さらに、効力を裏づけるためのインビボ及び／又はインビトロにおける薬力学的試験は、目的とする治療標的に対する被験物質の作用機序や効果を調べることを意図している。このような試験は、通常、医薬品開発の探索段階で実施され、通常はGLPに従って行われず。これらの試験結果は、非臨床試験及び臨床試験の用量設定に役立てることができる。

3. トキシコキネティクス及び薬物動態試験

動物及びヒトの薬物代謝及び血漿タンパク結合データに関するインビトロ試験成績、並びに反復投与毒性試験で使用した動物種における全身暴露データ (ICH S3A : 7) の評価は、通常、臨床試験の前に行われるべきである。毒性試験で使用した動物種における薬物動態に関するさらなる情報 (例えば、吸収、分布、代謝及び排泄) や薬物相互作用の可能性に関するインビトロでの生化学的な情報は、多数の被験者あるいは長期間の投与を行う前 (通常、第Ⅲ相試験前) に入手しておくべきである。これらの情報は、ヒトと動物の代謝物の比較を行い、追加の非臨床試験の必要性について決定するために利用できる。

ヒトでみられた代謝物を非臨床試験で特徴づける必要があるのは、その代謝物の臨床での暴露量が、投与薬物に関連する総ての物質の暴露量の10%を超え、かつ、ヒトにおける暴露量が毒性試験での最大暴露量よりも明らかに高い場合のみである。このような非臨床試験は、第Ⅲ相試験の前に実施すべきである。1日の投与量が10 mg未満の薬物では、代謝物の非臨床試験を実施するための指標として、投与薬物に関連する総ての物質の暴露量に対する代謝物の割合を10%よりも高く設定することが適切であろう。ある種の代謝物 (例えば、多くのグルタチオン抱合体) には毒性学的な懸念がなく、試験を実施する必要はない。懸念すべき理由がある代謝物 (例えば、ヒト特異的な代謝物) については、個々の事例に応じて非臨床試験での評価を考慮すべきである。

4. 急性毒性試験

従来、急性毒性に関する情報は2種のほ乳類における臨床適用経路及び非経口的な投与経路の両方を用いた単回投与毒性試験から得られてきた。しかし、これらの情報は、一般毒性試験に用いられる動物種においてMTDを明らかとするために適切に実施された用量漸増試験もしくは短期間反復投与の用量設定試験からも得ることが可能である (8、9)。

いずれかの試験から急性毒性に関する情報が得られる場合には、別途に単回投与試験を実施することは推奨されない。急性毒性を評価する試験は臨床適用経路に限ることができ、臨床投与をGLPで実施された適切な反復投与毒性試験によって担保する場合には、非GLP試験から得られたデータでよい。また、急性毒性を評価する上で、致死性を評価指標とするべきではない。

ある特定の状況（例えば、マイクロドーズ試験、第7節）では、急性毒性又は単回投与毒性試験がヒトにおける臨床試験の実施を担保するための主たる毒性試験となることがある。これらの非臨床試験においては、毒性試験の高用量の選択は第1.5節とは異なることがあるが、予定されている臨床用量と投与経路を保証するために適切なものでなければならない。このような試験はGLPを遵守して実施されるべきである。

医薬品の急性毒性に関する情報は、ヒトでの過量投与時の影響を予測するために有用であり、第Ⅲ相試験の開始前までに入手すべきである。特に過量投与の危険性が高い患者集団（例えば、うつ病、疼痛、認知症）における外来での臨床試験を行う場合には、より早期に急性毒性の評価を行うことは重要である。

5. 反復投与毒性試験

通常、反復投与毒性試験について推奨される投与期間は、計画されている臨床試験の期間、治療上の適応及びその範囲に関連している。原則として、2種のは乳動物（1種は非げっ歯類）で実施される毒性試験の期間は、臨床試験の期間と同じか、あるいはそれを超えているべきであり、反復投与毒性試験で推奨される最長投与期間を上限とする（表1）。反復投与毒性試験の実施にあたって適切と考えられる限界量及び暴露については、第1.5節を参照のこと。

治療上の利益が明らかに示されている状況下では、個々の事例に応じて、臨床試験を反復投与毒性試験の期間を超えて延長することができる。

5.1 臨床開発

通常、2種の動物（1種は非げっ歯類）における最短2週間の反復投与毒性試験（表1）によって、投与期間が2週間までの臨床試験の実施が支持される。2週間よりも長期間の臨床試験は、少なくとも同じ期間の反復投与毒性試験によって、その実施が支持される。げっ歯類での6ヶ月の反復投与毒性試験及び非げっ歯類での9ヶ月の反復投与毒性試験によって、通常、6ヶ月以上の期間の臨床試験が支持される。例外については、表1の脚注を参照のこと。

表1 臨床試験の実施に推奨される反復投与毒性試験の期間

臨床試験の最長期間	臨床試験を実施するのに推奨される反復投与毒性試験の最短期間	
	げっ歯類	非げっ歯類
2週間まで	2週間 ^a	2週間 ^a
2週間を超えて6ヶ月まで	臨床試験期間と同じ ^b	臨床試験期間と同じ ^b
6ヶ月を超える	6ヶ月 ^{b,c}	9ヶ月 ^{b,c,d}

- a. 米国では、2週間の毒性試験の代わりに拡張型単回投与毒性試験（表3の脚注c）でも単回投与の臨床試験が支持される。14日未満の臨床試験は臨床試験と同じ期間の毒性試験により支持される。
- b. げっ歯類の3ヶ月投与試験及び非げっ歯類の3ヶ月投与試験成績が得られており、臨床投与期間が3ヶ月を超える前にげっ歯類及び非げっ歯類の慢性毒性試験の全てのデータが得られる場合には、各極の臨床試験実施手順に矛盾しない限りにおいて、3ヶ月を超える臨床試験を開始することができる。
- c. 主たる対象患者が小児であり、すでに実施した動物試験（毒性学あるいは薬理学）において標的器官の発達に対する懸念が示される場合がある。そのような場合、状況によっては、幼若動物を用いた長期間の毒性試験が慢性毒性試験として適切なことがある（第12節）。
- d. EUにおいては、6ヶ月間の非げっ歯類の毒性試験によって6ヶ月を超える臨床試験を実施できるとされている。ただし、6ヶ月よりも長期間の毒性試験がすでに実施されている場合には、別途に6ヶ月の試験を実施することは適切ではない。

下記の例では、日本及び米国においても、6ヶ月間までの非げっ歯類の毒性試験が適切であると考えられる。

免疫原性あるいは不耐性の問題から、長期間の毒性試験が困難な場合

例えば、片頭痛、勃起不全あるいは単純ヘルペスの治療のように、臨床試験の期間としては6ヶ月を超えるが、短期間の薬物暴露を繰り返す場合

がん再発のリスクを低減するために長期間投与される薬の場合

平均余命が短いと考えられる適用疾患に対する薬の場合

5.2 製造販売承認

製造販売承認後は、臨床試験中と比べて、リスクに曝される対象患者の数が多くなること、及び臨床現場での管理が相対的に不十分であることから、製造販売承認にはより長期の非臨床試験を実施することが重要となる。臨床使用期間が異なる医薬品について、製造販売承認に必要な反復投与毒性試験の期間を表2に示した。なお、使用期間が2週間から3ヶ月以内のものであっても、これまでの多くの経験から、推奨される適用を超えて、幅広くあるいは長期間使用されることが想定される場合（例えば、不安症、季節性アレルギー性鼻炎、疼痛）には、非臨

床試験の期間は、3ヶ月を超える医薬品に推奨される期間と同等とすることが、適切であろう。

表2 製造販売承認申請に推奨される反復投与毒性試験の期間

臨床適用における使用期間	げっ歯類	非げっ歯類
2週間まで	1ヶ月	1ヶ月
2週間を超えて1ヶ月まで	3ヶ月	3ヶ月
1ヶ月を超えて3ヶ月まで	6ヶ月	6ヶ月
3ヶ月を超える	6ヶ月 ^c	9ヶ月 ^{c,d}

表1の脚注c及びdを参照。

6. ヒト初回臨床投与量の算出

ヒトへの初回投与量の算出は、初めてヒトに投与する臨床試験に参加する被験者の安全を確保するための重要な要件である。推奨されるヒト初回投与量の決定にあたっては、薬理学的な用量反応性や、薬理学的／毒性学的プロファイル及び薬物動態を含む、関連する全ての非臨床試験データを考慮すべきである。

一般的に、最適な動物種で実施された非臨床安全性試験で求められた無毒性量が、最も重要な情報となる。また、臨床試験の開始用量は、薬力学、分子としての特性、及び臨床試験のデザインといったさまざまな要因を考慮して設定される。利用可能なアプローチの各々については、各極のガイダンスが参考となる。

ヒトにおける早期探索的臨床試験（第7節）は、臨床開発（第5.1節）で通常求められるものよりも少ない、もしくは異なる種類の非臨床データに基づいて開始できるため、臨床試験の開始用量（及び最高用量）の算出方法も異なる。表3に、種々の早期探索的臨床試験のデザインに推奨される開始用量の基準を示す。

7. 早期探索的臨床試験

ヒトに薬物を投与したときのデータをより早く入手することにより、ヒトにおける生理学／薬理学に関するより深い理解や、候補薬物の特性及び疾病に対する適切な治療標的についての知見が得られる場合がある。合理的な早期の探索的アプローチにより、この目的は達成できる。このガイダンスが目的とする早期探索的臨床試験は、第I相試験の初期に実施されることを意図しており、限定的なヒトへの暴露で、治療を目的とせず、かつヒトにおける忍容性を求めるものではない。早期探索的臨床試験は、例えば、薬物動態や薬力学に関する様々なパラメータを調べるために、また、PETリガンドの受容体への結合や置換、その他の診断的手法などのバイオマーカーなどを調べるために利用できる。これらの試験は、選ばれた集団からの患者、もしくは健常人を被験者として組み入れて実施される。

このような場合に臨床試験実施のために必要とされる非臨床試験のデータの量及び種類は、最高臨床用量や投与期間の観点からみた、ヒトで計画されている暴露の程度によって異なる。5つの異なる探索的臨床試験の例を以下にまとめ、それぞれのアプローチで推奨される非臨床試験プログラムを含めて表3に詳細を示した。一方、バイオテクノロジー応用医薬品の早期探索的臨床試験の戦略を含め、本ガ

イダンスに記載されていない他のアプローチもまた利用可能である。これら別のアプローチは、しかるべき規制当局と討議、同意されるべきである。これらアプローチを用いることにより、全体として新薬開発における動物の使用を削減できる。

5つのアプローチにおいて推奨される初回投与量及び最高用量を表3に示す。いずれの場合においても、表3及び第2節に書かれているようなインビボないしインビトロモデルを利用した薬力学及び薬理学的特性の解析が重要であり、ヒトにおける用量設定のために利用されるべきである。

7.1 マイクロドーズ臨床試験

マイクロドーズ試験として、2つの異なったアプローチが以下に記載されている。表3に詳細を示す。

第1のアプローチは、総投与量を $100\mu\text{g}$ 以下とし、いずれの被験者にも単回投与あるいは分割して投与するものである。これは、PET試験において、標的受容体への結合や組織分布を検討することに役立つ。もう一つの利用法として、同位体標識薬物を使用した、あるいはこれを使用しない薬物動態の評価に用いることがある。

第2のアプローチは、1回あたりの最高用量が $100\mu\text{g}$ で投与回数が5回以下（被験者あたりの総投与量は $500\mu\text{g}$ 以下）の試験である。このアプローチでは、前述した第1のマイクロドーズ試験と同様な目的に利用できるが、比較的活性の低いPETリガンドを用いる場合に有用である。

臨床適用経路が経口投与で、既に経口投与による非臨床毒性試験成績が得られている薬物について、静脈内投与でマイクロドーズ試験を実施する状況があり得る。この場合、表1あるいは表3のアプローチ3に記載されている既に実施済みの経口投与毒性試験において暴露レベルで適切な安全域が確認されていれば、静脈内投与によるマイクロドーズ試験の実施は、実施済みの経口投与毒性試験によって認められる。被験薬物の局所刺激性の検討は、投与量が微量（最高用量 $100\mu\text{g}$ ）であることから、推奨されない。新規の静脈内投与用の媒体が使用される場合は、その媒体の局所刺激性を評価すべきである。

7.2 準薬効用量又は推定薬効域での単回投与試験

第3のアプローチは、典型的には、臨床開始用量として薬効用量以下から始めて、薬理作用発現域あるいは推定薬効域までの増量が可能な単回投与臨床試験である（表3参照）。容認され得る最高用量は、非臨床試験の結果から算出されなければならないが、臨床試験中に得られた新たな臨床情報に基づき制限される場合がある。このアプローチでは、例えば、薬力学的に活性を示すとされる用量又はその付近の用量において、薬物動態指標の評価を非標識化合物を用いて行うことが可能となる。他の例としては、単回投与後における標的分子への結合あるいは薬理作用の評価がある。このアプローチは、臨床最大耐量の検討を意図するものではない（例外は表1脚注aを参照）。

7.3 反復投与臨床試験

反復投与の臨床試験を支持する2つの異なる非臨床試験アプローチ（アプローチ4及び5）を表3に示す。これらのアプローチは、薬効用量域におけるヒトでの薬物動態及び薬力学の測定のために、最長14日間までの投与を支持できるが、臨床最大耐量の検討を意図するものではない。

アプローチ4には、最高臨床用量での推定AUCの数倍の暴露が得られるように用量を設定した、げっ歯類及び非げっ歯類による2週間反復投与毒性試験が必要である。

アプローチ5には、げっ歯類における2週間反復投与毒性試験と、げっ歯類での無毒性量が非げっ歯類においても毒性発現用量でないことを検討するための、非げっ歯類を用いた確認試験が必要である。げっ歯類の無毒性量での暴露量において、非げっ歯類で毒性所見が観察された場合、非げっ歯類での追加の非臨床試験（通常、標準的な毒性試験（第5節参照））が実施されるまでヒトへの投与は延期すべきである。

「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)

目次

1. 毒性試験のための限界量	2
2. 代謝物	7
3. 毒性の回復性	12
4. 配合剤のための毒性試験	15
5. 安全性薬理	21
6. 早期探索的臨床試験	22
7. 生殖毒性	30
8. 幼若動物試験	31

6. 早期探索的臨床試験

	質問	回答
1	早期探索的臨床試験を片性で実施する場合に、必要となる拡張型単回投与毒性試験を両性で実施する必要があるか。	早期探索的臨床試験は本格的な開発を前提として実施するものでない。したがって、片性のみで探索的臨床試験を実施しようとする場合、単回投与毒性試験はその性に限ることができる。しかし、性に特異的でない毒性の同定やその特徴を明らかにする際に、通常は、両性でみられた影響を合わせて評価することから、質問のようなケースでは、投与翌日の検査に供する群あたりの動物数を増やすべきである。片性を用いた拡張型単回投与毒性試験における動物数は、投与翌日の検査では15匹/群(げっ歯類)又は5匹/群(非げっ歯類)、14日目の検査では7匹/群(げっ歯類)又は3匹/群(非げっ歯類)とすべきである。
2a	アプローチ3、4及び5の違いを明確にしていきたい。	アプローチ3は、単回投与臨床試験であり、MTD、MFD又は限界量までの用量を用いたげっ歯類及び非げっ歯類の拡張型単回投与毒性試験の実施が必要となる。 アプローチ4は、反復投与臨床試験(14日まで)であり、早期探索的臨床試験においてヒトで予測される暴露の数倍を基に用量が設定された14日間毒性試験(げっ歯類及び非げっ歯類)の実施が必要となる。両動物種で毒性がみられない場合、最高臨床用量は、動物試験での最高用量における両種のうちいずれか低い方の暴露の1/10を超えない用量が推奨

		<p>される。毒性が認められた場合には、後述の 2b の回答を参照のこと。</p> <p>アプローチ 5 は、反復投与臨床試験（14 日まで）であり、MTD、MFD 又は限界量までの用量を用いたげっ歯類の 14 日間毒性試験、及び非げっ歯類がげっ歯類よりも感受性が高くないことを示すための非げっ歯類のいわゆる確認試験（少なくとも、早期探索的臨床試験と同等の期間）の実施が必要となる。この場合、早期探索的臨床試験における適切な最大暴露は、毒性試験での所見によって決定されるべきである。</p> <p>このように、アプローチ 4 と 5 は、その実施のために必要となる非臨床毒性試験が標準的な試験法からどのように改変されているか、また、どのように臨床暴露の上限が設定されているかについて違いがある。アプローチ 5 では、おそらく、アプローチ 4 よりも使用される薬物量が少ないが、安全性リスクの同定において、げっ歯類に負うところが大きい。アプローチ 4 は、げっ歯類と非げっ歯類の重みづけが等しいが、いずれの動物種においても標的臓器毒性を同定できないことがあろう。この場合には、適切な安全域が存在するという知見があれば、臨床試験を実施できる。</p> <p>一連の例示は、早期探索的臨床試験のアプローチが柔軟性に富んでいることを示しており、試験実施者はその目的にかなう最適な試験を実施できる。ここに示したアプローチは、あくまでも一例であって、試験実施者は代替法を提案することもでき、必ずしもそれが提示されたアプロー</p>
--	--	---

		<p>チのうちの一つに合致する必要はない。</p> <p>2b アプローチ 4 では、アプローチ 3 や 5 よりも最高臨床用量の設定がより厳しくなっているが、その理由について説明していただきたい。</p> <p>アプローチ 4 は、いずれの動物種においても、第 1.5 節で述べられている標準的な高用量の設定基準（MTD、MFD、50 倍の暴露比又は限界量）に依らない唯一のアプローチである。</p> <p>アプローチ 4 では、げっ歯類及び非げっ歯類の試験での高用量が、ヒトで予測される暴露量の数倍を目安に設定されている。したがって、いずれの動物種においても第 1.5 節で推奨されている高用量は適用されない。これはアプローチ 3 や 5 と対照的であり、アプローチ 3 では両動物種で、また、アプローチ 5 ではげっ歯類において、標準的な高用量の設定基準が適用される。この標準的な高用量の設定基準を適用することによって、アプローチ 3 及び 5 では、ヒトで発現するかもしれない毒性を見落とす可能性は少なくなろう。</p> <p>アプローチ 4 では、いずれの動物種においても暴露の数倍を目安に高用量が設定されていることから、ヒトで生じる可能性のある毒性を同定できないこともあろう。この場合には、臨床でのモニタリングを行う上で懸念すべき用量制限毒性が明らかとなっていないことから、臨床暴露量の上限をより慎重に設定すべきであろう（例えば、いずれかの種での低い方の暴露の 1/10）。1 種において毒性が同定された場合には、臨床暴露量の上限は、毒性を示した動物種から得られた NOAEL での暴露量、又は、毒性を示さなかった動物種における NOAEL（訳注：ここでは最高用量と</p>
--	--	---

		同義)の暴露量の1/2のいずれか低いほうに基づいて設定される。この場合、アプローチ4での臨床暴露量の上限は、両動物種で毒性が認められなかったケースよりも高く設定することができる。アプローチ4における臨床暴露量の上限は、それが毒性に基づく場合には、アプローチ5での臨床暴露量の上限と同様である。アプローチ4において、両動物種で用量制限毒性が示された場合には、第1.5節で推奨されている毒性試験の最高用量の要件を両動物種ともに満たしており、最高臨床用量は、第I相試験のために用いられる標準的なリスクアセスメントに基づいて、臨床でのMTDを検討することができる。
2c	毒性がみられた場合に(例えば、アプローチ3及び5)、臨床での最大許容用量(NOEL又はNOELの1/2の暴露)の設定が通常とは異なる理由を説明していただきたい。なお、通常では、(1)毒性が重篤でなく、又は、モニターできる場合に、NOELの暴露量を超えて臨床用量を設定することは認められており、(2)毒性が重篤で、かつ、モニターできない場合には、一般に、NOELの1/10の暴露量が最高臨床用量の上限とされている。	ICH M3(R2) 第1.5節や第5節で示されている標準的な毒性試験に比べて、非臨床試験についての要件が限定されることから、早期探索的臨床試験における最大暴露量は、標準的な第I相試験と比較して、より厳しく制限されている。例えば、アプローチ3においては、標準的な最短2週間の試験ではなく、拡張型単回投与毒性試験が推奨されており、非げっ歯類の試験は、実際には確認試験としての位置づけであって、NOELを決定するための動物数を用量あたり3匹までとすることができる(表1及びアプローチ5を参照)。NOELの根拠となる毒性が重篤でなくモニターできるのであれば、最大臨床暴露量は、NOELでの暴露量の1/2までが許容され、一方、そうでない場合には、用量制限毒性の特徴に基づいて、適切な暴露比を設定することが必要であろう。

3	早期探索的臨床試験での最大臨床暴露量を検討する際に、アプローチ3及び5において、MFDをMTDと同様に扱う理由を説明していただきたい。いずれの動物種でもMFDで毒性が観察されない場合には、アプローチ4の両動物種で毒性がみられない場合と同様(すなわち、臨床暴露量の上限を最高用量での暴露の1/2ではなく1/10)に扱うべきではないか。	毒性試験の最高用量としてMFDが用いられた場合には、より高い用量や暴露について検討することができない。最高用量としてMFDを用いて毒性がみられないのであれば、限界量で毒性が同定されない場合(すなわち、限界量がNOEL)と同様であり、最大臨床暴露量をNOEL(訳注:ここではMFD)でのAUCの1/2までとすることができる(第1.5節及び本Q&A「1. 毒性試験のための限界量」の回答9を参照)。早期探索的臨床試験のコンセプトの下で十分な臨床試験を遂行するためにも、最高用量がMFDであっても臨床暴露量の上限を最高用量での暴露の1/10とする必要はない。一方、アプローチ4において毒性が同定されない場合には、より高い用量で動物試験を実施し、薬物の毒性プロファイルを明らかにすることが可能と考えられることから、より厳しい安全限界の設定が推奨される。
4	ICH M3(R2)では早期探索的臨床試験で容認される最高用量(最大暴露量)の設定について助言しているが、標準的な第I相試験や臨床開発試験での最高用量の設定にはほとんど言及していない。標準的な第I相試験での最高用量についても、早期探索的臨床試験(ICH M3(R2)表3)で示されている原則に基づいて設定することは可能か。	非臨床試験のパッケージがICH M3(R2)第5.1節で示されている一般的な推奨要件を満たしているのであれば、標準的なリスクアセスメント(例えば、所見の回復性の有無やモニターの可否、適応疾患の重篤性、臨床試験での有害作用など。ICH M3(R2)第6節及び各極のガイダンスを参照)に基づいて、臨床開発の第I相試験における最高臨床用量を設定することができる。この方法によれば、通常は、早期探索的臨床試験で推奨されるものよりも高い臨床用量が可能となるであろう。しかしながら、第I相試験の最高臨床用量をより低く設定してもよい(例えば、早期探

		索的アプローチで示された原則に基づいて)。
5	バイオテクノロジー応用医薬品について、早期探索的臨床試験を行う場合の適切な開発戦略について説明していただきたい。	<p>早期探索的臨床試験のアプローチは、バイオテクノロジー応用医薬品についても適用することができる。バイオテクノロジー応用医薬品は多様な分子構造や標的（例えば、ペプチド、ポリペプチド、治療タンパクやモノクローナル抗体）を有している。バイオテクノロジー応用医薬品の早期探索的臨床試験のデザインやその実施のために必要な毒性試験については、ICH S6(R1) で示されているその特殊性を考慮すべきである。これには、暴露期間、動物やヒトでの免疫原性の可能性、標的に対する薬力学的機序によって用量制限毒性が発現する可能性などがある。ICH S6(R1) では、早期探索的臨床試験アプローチについて、適切な規制当局と議論することを推奨している。</p> <p>例えば、モノクローナル抗体のようなバイオテクノロジー応用医薬品は、げっ歯類において活性を示さないことがあり、このような場合には、唯一の適切な動物種として非ヒト霊長類を毒性試験に用いることから、げっ歯類での毒性試験と非げっ歯類での確認試験によって実施が認められるアプローチ5のような方法を適用することはできないであろう。また、バイオテクノロジー応用医薬品の標準的な毒性試験において、通常、高用量は、MTD や MFD（これらがより低くないのであれば）又は限界量ではなく、数倍（すなわち、最大臨床暴露量の10倍）の暴露に基づいて設定されている。したがって、アプローチ4で推奨されている高用量は、バイオテクノロジー応用医薬品で標準的に推奨されるものと実質的な相</p>

27

		違はない。
6	100 µg以下の用量を用いる早期探索的臨床試験のアプローチの1及び2において、経口投与では動物種間の暴露量の換算を体表面積 (mg/m ²) で行うのに対して、静脈内投与では体重 (mg/kg) に基づく理由を説明していただきたい。	投与される薬物が微量であることを考慮すると、静脈内投与において、体重換算 (mg/kg) に基づいて設定されるNOAELの1/100の用量は、リスク軽減の面からも、十分に慎重なアプローチとなっている。経口投与においては、静脈内投与と比べて、より慎重なスケールアップファクターを用いることが適切と考えられ、マイクロドーズ試験での用量比の決定には、静脈内投与では体重換算 (mg/kg)、経口投与では体表面積換算 (mg/m ²) が用いられる。経口投与では、動物種間で吸収が異なる可能性が高く、したがって、静脈内投与で用いられる体重換算 (mg/kg) ではなく、より慎重な体表面積換算 (mg/m ²) が用いられる。
7	<p>ガイダンスではアプローチ1について以下のように述べられている。</p> <p>a) 「総投与量は100 µg以下（投与間隔の制限なし）かつ、総投与量は無毒性量の1/100以下及び薬効量の1/100以下（静脈内投与では体重換算、経口投与では体表面積換算）」</p> <p>また、一方では、以下のようにも述べられている。</p> <p>b) 「1種（通常、げっ歯類）における拡張型単回投与毒性試験（脚注c及びdを参照）。投与経路は、トキシコキネティクス付きで予定臨床経路とするか、あるいは静脈内投与。最高用量は臨床投与量の1000倍（静脈内投与では体重換算、経口投与では体表面積換算）とすることができる」</p>	動物におけるNOAELの1/100は臨床用量を制限する基準の一つである。記述b)については、用量に基づいた臨床との暴露比ではなく、マイクロドーズアプローチのための動物試験での限界量について言及したものである。

28

	暴露比を NOAEL の 100 倍、又は 1000 倍のいずれとすべきか明らかにされたい。	
8	ポジトロン断層撮影 (PET) トレーサーについて、アプローチ 1 及び 2 では経口又は静脈内投与での TK は必要ないことを確認されたい。	臨床でのマイクロドーズ試験を実施するのに必要な非臨床毒性試験は、その試験が静脈内投与で実施されないのであれば、全身暴露が生じていることを示すために、TK の評価を行うべきである。しかし、PET トレーサーによっては、臨床での用量は極めて微量であり、このような場合には十分な TK プロファイルを得ることは可能ではないであろう。
9	早期探索的臨床試験において、必要となる原薬・製剤、製造工程及び品質の管理 (CMC : Chemistry, Manufacturing and Control) について説明していただきたい。	ICH M3(R2) では、早期探索的臨床試験で必要となる CMC について言及していない。規制当局からの助言や各極のガイダンスを参考されたい。
10	変異原性を示す可能性のある不純物の評価 (例えば、構造活性相関 (SAR : Structure-Activity Relationship) あるいは試験の実施) は早期探索的臨床試験を実施するために必要か。	被験物質は CMC の観点から適切なものとすべきである。アプローチ 1 及び 2 (マイクロドーズ試験) では、親化合物や不純物の SAR や遺伝毒性試験は推奨されていない。より高い用量で長期投与される他の早期探索的臨床試験のアプローチについては、利用可能な変異原性不純物に関するガイダンスに従うべきである。

臨床試験の企画・立案のための関連ガイドライン集 目次

ヘルシンキ宣言

1964年6月 第18回 WMA 総会（ヘルシンキ，フィンランド）	1
1975年10月 第29回 WMA 総会（東京，日本）	5
1996年10月 第48回 WMA（サマーセットウエスト，南アフリカ共和国）	9
2004年10月 WMA（東京，日本）	15
2008年10月 WMA（ソウル，韓国）	23
2013年10月 MWA（フォルタレザ，ブラジル）	29

ICH ガイドライン

E1 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	37
E2A 治験中に得られる安全性情報の取り扱い	45
E2E 医薬品安全性監視の計画	61
E2F 開発時定期的安全性最新報告 DSUR	79
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	121
Q&A	165
E4 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 -	173
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	197
Q&A, Q&A 2	217
E6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）のガイドライン，step 4	237
E7 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	295
Q&A	307
E8 臨床試験の一般指針	313
旧 臨床試験の一般指針	339
E9 臨床試験のための統計的原則	369
E9(R1) Choosing Appropriate Estimands and Defining Sensitivity Analyses in Clinical Trials	419
旧 臨床試験の統計解析に関するガイドライン	425
E10 臨床試験における対照群選定のガイドライン	461
E11 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン	511
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 Q&A	533
Q&A 2	559
M3 医薬品の臨床試験実施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（R2）抜粋	565
Q&A 早期臨床試験関連 抜粋	578