

薬物臨床試験中のプロトコール変更に関する技術ガイド  
ライン（試行）

2022年6月

## 目次

一、概要 .....	1
二、プロトコール変更の一般的な状況と評価ポイント .....	1
三、変更の分類 .....	3
四、安全性リスク評価 .....	6
五、倫理審査 .....	7
六、変更管理と資料要求 .....	7
七、コミュニケーション .....	8
八、変更ルート of 概略図 .....	9
九、参考文献 .....	10

## 一、概要

薬物臨床試験中のプロトコール変更とは、薬物臨床試験中に、各種の理由により、医薬品審査機関が承認し、たまたまはコミュニケーションによって承認された臨床試験プロトコールの内容を修正または改善することを指す。

試験依頼者は、臨床試験プロトコール変更の主體的責任を負い、臨床試験期間中のプロトコール変更の必要性と科学的合理性を全面的、深く評価し、プロトコール変更が被験者の安全に与える影響を評価すべきである。

試験依頼者に臨床試験中のプロトコール変更の安全性評価および関連業務をより良く実施するよう指導し、臨床試験リスクを管理し、被験者の安全を保護するために、本ガイドラインを制定する。

本ガイドラインは、承認審査に関する漢方薬、化学薬、生物製品（ワクチンを含む）に関する臨床試験プロトコールの変更に適用する。なお、臨床試験中の剤形、投与経路の変更、適応症の追加、他剤との併用の追加については、本ガイドラインの適用範囲外とする。上記の状況は、プロトコール変更管理の範囲には含まれず、関連する要求に従って新しい臨床試験申請を提出すべきである。

## 二、プロトコール変更の一般的な状況と評価ポイント

### （一）一般的な状況

薬物臨床試験中には、様々な理由により、臨床試験プロトコールの関連内容を変更しなければならない場合がある。主に以下のような点が含まれる。

1. 臨床試験中に、臨床または非臨床研究における新たな安全性データと情報などの薬物の新たな安全性問題または潜在的な安全性リスクが判明した場合には、臨床試験の安全性研究に関する内容を適時に修正または改善する必要がある場合。
2. 臨床試験中に、臨床試験の有効性研究に関する内容を修正または改善する必要がある場合。
3. 臨床試験中に、臨床試験の実施効率を向上するために、試験プロトコールの関連内容を修正する必要がある場合。
4. その他、連絡者、連絡先の変更など、一般的に、試験プロトコール設計に関与しない変更。

## (二) 評価ポイント

薬物臨床試験においても、プロトコール変更前に、プロトコール変更の必要性和科学的合理性を全面的かつ深く評価すべきである。非臨床安全性と有効性研究、薬学工程、品質基準、安定性研究など、および臨床試験の異なる段階と性質（例えば初回人体試験、探索性試験、検証的試験など）と合わせて、プロトコール変更後の臨床試験の全体設計、実施、期待される有効性結果、統計分析、リスク管理、ベネフィット・リスク分析などを再評価し、重大な影響を与える可能性があるかどうかを判断する。重要な評価ポイントは以下の通りである。

1. 臨床試験被験者の安全性リスク（ベネフィット・リスク分析を含む）。
2. 臨床試験科学性。
3. 臨床試験データ生成の信頼性。

### 三、変更の分類

プロトコール変更が被験者の安全性リスク、試験科学性およびデータ信頼性に及ぼす影響、特に被験者の安全リスクの増加、臨床試験科学性の低下、臨床試験データ信頼性の低下など起こりうる不利な影響に基づいて、臨床試験期間のプロトコール変更を実質的な変更と非実質的な変更に分けられる。

#### (一) 実質的な変更

実質的な変更とは、臨床試験被験者の安全性、試験の科学性、試験データの信頼性に重大な影響を与える可能性のある変更を指す。

1. 検証的臨床試験について、特に注目し、集中的に評価する必要がある可能性のある実質的な変更例は、以下の通りである。

(1) 主要目的の変更。

(2) 主要評価項目または試験の安全性、科学性に重要な影響を与える副次的評価項目の変更。

(3) 主要評価項目、重要な副次的評価項目の測定方法または評価基準の変更。

(4) 試験の科学性、安全性に重大な影響を与える可能性のある選択基準または除外基準（例えば被験者の特徴または範囲を明らかに変更するなど）の変更。

(5) 投与量の変更。

(6) 投与時間、投与間隔、投与周期などの投与方法の変更。

- (7) 対照群/対照薬（プラセボを含む）の変更、追加または削除。
- (8) 試験の安全性、科学性に重要な影響を与える可能性のある診断、医療モニタリング方法またはプログラムの変更。
- (9) 試験の安全性、科学性に重要な影響を与える可能性のある基礎治療の変更。
- (10) 安全性指標、来院回数またはフォローアップ時間の短縮。
- (11) 試験終了の定義、一時停止試験基準、試験中止基準（被験者の個別試験中止と全臨床試験中止を含む）の変更。
- (12) 無作為化方法、ブラインド法の設定などのバイアス管理方法の変更。
- (13) 主要評価項目または重要な副次的評価項目の統計分析方法、分析計画の変更。
- (14) データ安全性モニタリング委員会/データモニタリング委員会/独立データモニタリング委員会の取消。
- (15) その他。

具体的な臨床試験プロトコールの変更において、試験依頼者は、具体的な試験プロトコール設計に基づいて、非臨床および薬学などの関連研究結果と組み合わせて、変更の具体的な項目、変更の程度と範囲について深く分析する必要がある。該当試験において、この変更が試験の安全性、科学性またはデータの信頼性に重大な悪影響を与えるかどうかを評価し、そうである場合、実質的な変更と判断すべきである。例えば：投与量を増加し、非臨床安全性研究および既存の臨床研究結果で示された安全域を超えていない場合、非実質的な変更とみなされ、非臨床安全性研および既存の臨床研究結果で示された安全域を超えた場合、実質的な変更とみなされる。

2. 臨床薬理学的研究および探索的臨床試験の場合、試験性質、目的、設計は、検証的試験と大きく異なり、用量、投与プロトコールなども探索的研究の段階にあるため、この段階の臨床試験では、実質的な変更の評価は、被験者の安全性リスクに大きく影響する変更は、とり焦点が当てられる。

## (二) 非実質的な変更

非実質的な変更とは、臨床試験被験者の安全性、試験の科学性、試験データの信頼性に重大な影響を与えない変更を指す。

特に注目し、集中的に評価する必要がある可能性のある実質的な変更の例では、具体的な臨床試験案に基づいて、総合的に評価した結果、当該変更が臨床試験の被験者の安全性、試験の科学性、試験データの信頼性に重大な影響を与えないと判断した場合、非実質的な変更とみなされる。

その他の一般的な非実質的な変更例は、次の通りである。

1. 文字印刷エラー。
2. プロトコールの不明確な表現を明確にするための軽微な文言の変更。
3. 試験データを記載するファイル形式または内容（非実質的な内容）の適切な調整。
4. 探索的評価項目またはその試験方法の変更。
5. 緊急リスク管理ではなく、予防目的に基づく安全性指標または来院回数増加（侵襲性検査を除く）。
6. 各関係者の連絡者、連絡先などの変更。
7. その他。

#### 四、安全性リスク評価

臨床試験プロトコールの変更実施前に、試験依頼者は、まず被験者の安全リスク、および試験プロトコール変更の科学性などに対して全面的かつ深い研究と評価を行い、科学的かつ合理的にプロトコール変更の性質を判断し、実質的な変更または非実質的な変更を区別すべきである。

実質的な変更については、臨床試験被験者の安全性リスクが著しく増加するかどうかをさらに明確にする必要がある。

変更後の被験者の安全性リスク評価については、被験者の特徴および範囲、臨床試験薬投与プロトコール、薬物曝露程度、安全用量範囲、および既知の臨床安全性研究結果が現在の安全性研究設計を裏付ける程度に焦点を当て深く分析し、プロトコール変更後、臨床試験被験者の安全リスクが著しく増加するか、または新たなリスクが発生するかどうかを評価する。これをもとに、さらに非臨床有効性研究および既知の臨床有効性研究結果を結合して、被験者に期待されるベネフィット・リスクを評価する。

例は以下のとおりである。

除外基準から「肝、腎機能異常者」を削除したが、非臨床安全性研究結果は、本品に著しい肝毒性または腎毒性を有することを示唆し、総合評価により、プロトコール変更後の臨床試験安全リスクが有意に増加したと考えられる。

選択基準を改訂し、病状の程度を「重度」から「軽度」に変更したが、非臨床安全性研究結果および/または既知の臨床安全性研究結果は、本品に大きな毒性反応があることを示唆し、プロトコール変更後の被験者の予想されるリスクがベネフィットを上回る。

本ガイドラインでは、試験プロトコール変更における安全リスク評価のすべての状況を列挙することはできない。試験依頼者は、具体的な状況を組み合わせて、全面的かつ深く分析と研究を行い、臨床試験中のプロトコール変更が被験者の安全性リスクに与える影響を科学的かつ合理的に評価すべきである。

## 五、倫理審査

薬物臨床試験中のプロトコール変更は、試験依頼者がリスク評価を十分に行った上で、倫理審査の関連規定と要求を厳格に遵守し、必要に応じて医師マニュアル、同意説明文書などの関連文書を更新し、倫理委員会に報告して審査すべきである。

## 六、変更管理と資料要求

(一) 方案変更実施前に、倫理審査を提出するほか、試験依頼者は、変更の異なる質性および被験者の安全性リスクへの影響に基づいて、以下の要求に従って業務を展開すべきである。

1. 被験者の安全性リスクを著しく増加させる可能性のある実質的な変更については、「医薬品登録管理弁法」などの関連法規の要求に基づいて、補足申請を提出すべきである。
2. その他の実質的な変更（被験者の安全性リスクを著しく増加させないが、試験の科学性およびデータの信頼性に重大な影響を与える可能性がある）について、検証的臨床試験プロトコールの変更であれば、試験依頼者は薬審センターにコミュニケーション申請を提出すべきである。その他の段階での試験プロトコール変更であれば、試験依頼者は必要と判断した場合は、薬審センターにコミュニケーション申請を提出することができる。
3. 非実質的な変更は、倫理審査による承認または届出を経て実施することができる。

(二) プロトコール変更後、試験依頼者は、関連要求に従って薬物臨床試験登録と情報開示プラットフォームで情報を更新すべきである。

(三) プロトコール変更後、試験依頼者は、関連要求に従って「開発時定期的安全性最新報告」(DSUR)に報告書を集約するものとする。

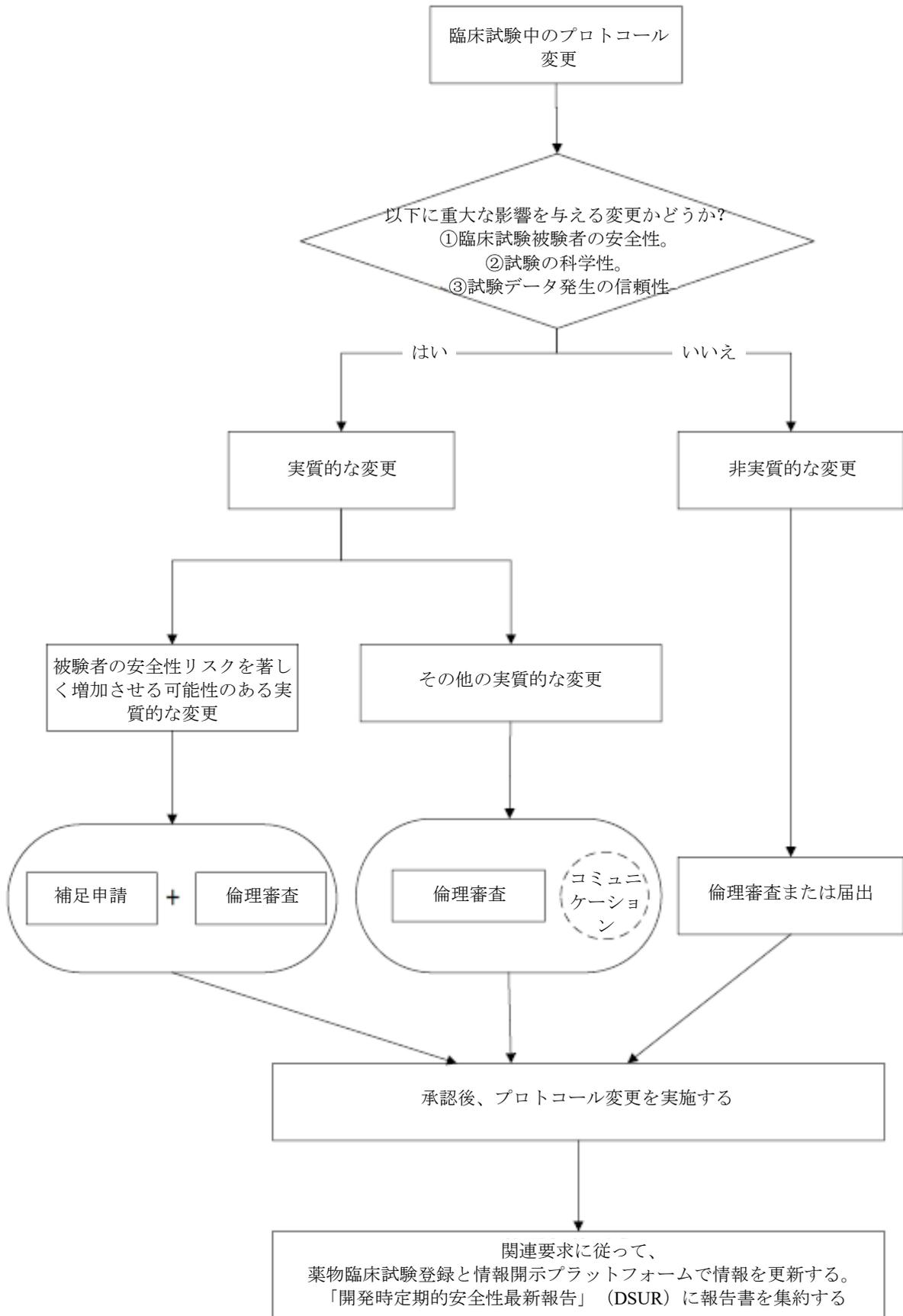
(四) 試験依頼者は、医薬品審査機関に補足申請またはコミュニケーション申請を提出する場合、少なくとも以下の技術資料を提供すべきである。

1. 変更の具体的な内容を詳細に説明する。変更前後の臨床試験プロトコールおよび変更事項リストの比較を提供する。
2. 変更の必要性、科学的合理性および被験者の安全性リスク管理などに関する根拠を詳細に説明し、関連研究資料を提供する。
3. 必要に応じて、非臨床、薬学などの関連研究資料を提供すべきである。
4. 必要に応じて/改訂がある場合、同意説明文書、医師マニュアルを提供する。
5. 必要に応じて/改訂がある場合、臨床試験要約資料、薬理毒性学要約資料、薬学要約資料を提供する。

## 七、コミュニケーション

本ガイドラインに該当しない複雑または難解なプロトコール変更状況について、試験依頼者は、リスク評価に基づき、「薬物研究開発と技術審査コミュニケーション管理方法」の関連規定に従って、薬品審査センターに該当する種類のコミュニケーション申請を提出することができる。

## 八、変更ルートのご概略図



## 九、参考文献

1. 国家市場監督管理総局.医薬品登録管理弁法（国家市場監督管理総局令第27号）.（2020-3-30）
2. CDE.「薬物臨床試験中の安全性情報評価と管理規範（試行）」の公布に関する通知（2020年第5号）.（2020-7-1）
3. CDE.「薬物臨床試験登録と情報開示管理規範（試行）」の公布に関する通知（2020年第9号）.（2020-7-1）
4. CDE.「開発時定期的安全性最新報告管理規範（試行）」の公布に関する通知（2020年第7号）.（2020-7-1）
5. 国家医薬品監督管理局.薬物研究開発と技術審査に関するコミュニケーション管理方法.（2020-12-10）
6. EMA. Detailed guidance for the request for authorization of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial.(2010)
7. EMA. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use. (2014)
8. FDA.21CFR Part 312 Investigational new drug application. (2017)