

# 革新的医薬品臨床試験 申請評価報告書

試験プロジェクト：\_\_\_\_\_

申請者：\_\_\_\_\_

試験実施機関（主導機関）\_\_\_\_\_

## (医薬品名) 革新的医薬品臨床試験申請評価報告書

本文書は、「革新的医薬品の臨床試験審査・承認の最適化に関する事項についての公告」に基づき、30日臨床試験審査・承認プロセスの対象となる革新的医薬品に適用される。本文書は、申請者による臨床試験申請の自己評価、臨床試験実施機関の主導機関における治験責任医師及び倫理委員会による臨床試験プロジェクトの評価・審査のために使用されるものである。申請者は本文書を保管し、後日確認できるようにする。

本文書の構成及び項目には、臨床試験で使用する医薬品の開発、研究、登録に関する情報、提案された臨床試験計画及びプロトコル、治験依頼者のファーマコビジランス体制、並びに臨床試験に関与する利害関係者による臨床試験を裏付ける研究の評価・審査が含まれる。具体的な品種や開発段階などの異なる状況に応じて、申請者は実際の状況に基づいて文書を作成できる。内容の詳細さは適切に調整可能であり、該当しない場合は合理的に省略し、その旨を明記することができる。

### 一、背景情報

**申請者：**登録申請者、製造業者、登録代理人（該当する場合）。

**適応症情報：**本申請の適応症はXXXである。

**用法・用量情報：**提案されている用法・用量はXXX/臨床試験に基づいて決定されている。

**治験薬情報：**医薬品名（中国語、英語、実験室コード）、剤型、規格。本品の作用ターゲット/メカニズムについて簡潔に記述する。処方の出典及び方解（中薬）、並びに市販されている中薬処方との比較。本品は国内外でX件の第I相臨床試験（該当する場合）、X件の第II相臨床試験（該当する場合）、X件の第III相臨床試験（該当する場合）又はヒト使用試験（該当する場合）が行われたことを説明し、どの分野で研究又は探索が行われたかを要約して記述する。本品の国内外での登録状況及び同一の有効成分を有する医薬品の国内外の販売状況（該当する場合）について簡潔に要約する。

## 二、全体的な臨床開発計画

提案されている適応症に関する全体的な臨床開発計画について簡潔に記述する。本品について、国内外で既に実施済み又は計画されている臨床試験を説明する。試験のフェーズ、目的、進捗状況、及び結果の簡単な説明を簡潔に記述する。表形式で提示しても構わない。

## 三、提出予定の臨床試験実施計画書

提出予定のX件の臨床試験実施計画書を列挙する。これには、X件の第I相（第II相、第III相）臨床試験実施計画書が含まれる。

提出予定の臨床試験実施計画書（計画書のタイトル、計画書番号、バージョン番号、日付、計画書の主要な内容を含む）について簡潔に記述する。

## 四、コミュニケーション状況

申請者が規制当局とコミュニケーションを実施したかどうか、これまでのコミュニケーション会議の番号（該当する場合）、規制当局から提供された書面によるフィードバック、又は開催された会議について簡潔に記述し、主なフィードバック、両者が達した重要な合意、及び未解決の問題点を列挙する。

## 五、臨床試験におけるファーマコビジランス

1、ファーマコビジランスシステムの概要：例えば、ファーマコビジランス活動の担当部門/関連部門、人員配置、ファーマコビジランスシステム、標準作業手順書（SOP）の目録、医薬品安全性委員会など。

2、ファーマコビジランスシステムの品質管理：ファーマコビジランスシステムの品質管理指標と、ファーマコビジランスシステムのモニタリング及び監査のプロセスに関する簡潔な説明。

## 六、研究開発期間におけるリスク管理計画

研究開発期間におけるリスク管理計画の概要又は主要な内容を提供する。

## 七、薬学評価

臨床試験申請段階では、試験参加者の安全を確保するために、臨床安全性に影響を与える要因に焦点を当て、完了した薬学研究が現行の規制要件

及び臨床試験実施要件に準拠しているかどうかを評価する。薬学専門は、主に以下の情報を提供し、対応する評価を実施する。

## **(一) 化学医薬品（該当する場合）**

### **1、一般情報**

化合物名、構造式、分子式、分子量、剤型、投与経路及び規格。

### **2、原薬**

製造にヒト/動物起源の原材料が使用される場合、安全性リスク評価を実施し、製造に使用される原材料に外因性因子が持ち込まれるリスクに注意を払う必要がある。

原薬の基本的な物理的及び化学的性質を記述する。

### **3、製剤**

製剤の処方組成について記述する。製剤製造にヒト/動物起源の原材料が使用される場合、安全性リスク評価を実施し、製造に使用される原材料に外因性因子が持ち込まれるリスクに注意を払う必要がある。

製剤中に潜在的な変異原性不純物が存在する場合は、関連するリスク評価を実施し、提案された管理戦略を提示する必要がある。

製剤の安定性情報について簡潔に記述する。初期段階で設定した貯蔵条件を明記すること。計画された臨床試験期間中、安定性データが製剤の要件への適合性を裏付けているかどうかを評価する。臨床上配合投与や特別な使用要件を伴う製剤については、関連する安定性情報を提供し、関連する結果が臨床試験における使用方法を支持するかどうかを評価する必要がある。

## **(二) 治療用生物由来製品（該当する場合）**

### **1、原材料の管理**

セルバンクの構築及び製造過程において、ヒト/動物起源の原材料が使用されているかどうかを明確にし、使用されている場合は、その具体的な状況（使用段階、使用量など）を明記し、安全性リスク評価を実施し、製造

に使用される原材料に外因性因子が持ち込まれるリスクがないことを保証すること。

セルバンクは包括的な検定を実施し、現行版の「中華人民共和国薬局方」又は関連する国際的に認められた技術ガイドラインに従って検定項目（試験方法を含む）及び結果がICH Q5A又は現行版の「中国薬局方」の要件に適合すること。

臨床試験用サンプルの未精製バルク（UPB）については、外来性因子の検定を行い、検定に合格すること。

細胞・遺伝子治療用製品については、製造に使用する原材料のグレードと供給源を精査し、医薬品グレード又は組換えグレードの原材料を優先して使用すること。原材料には、無菌性やエンドトキシンなどの品質管理措置が講じられているかどうかに注目すること。ヒト/動物起源の原材料については、製造工程とヒトでの使用実績に基づき、安全性評価と残留試験を実施すること。必要に応じて、ヒト及び動物のウイルスに対する包括的な試験を実施する必要がある。

## **2、製造工程**

リスク評価と製品特性の総合的な考慮に基づき、研究段階に適切なウイルス安全管理試験を関連ガイドラインに従って実施すること。

原液の臨床ロットと毒性試験ロットの製造工程の類似点と相違点を説明する。臨床ロットと毒性試験ロットについては、科学的及びリスク評価の原則に基づき、研究段階に適した比較試験を実施すること。臨床用サンプルの品質は、非臨床研究用サンプルの品質に劣ってはならない。

プロセスの堅牢性と製品の一貫性（該当する場合）に関する予備的な説明を提供する。

## **3、品質研究及び管理**

研究段階に適した薬学品質研究と管理の研究が完了したことを明確にすること。非臨床ロット及び臨床ロットに関して、科学的及びリスク評価に

に基づき、研究段階に適した比較試験が実施され、臨床用サンプルの品質が非臨床試験用サンプルの品質に劣ってはならないことを確保すること。

臨床試験開始前に、安全性関連試験項目の分析法の方法論的バリデーション試験を完了すること。

#### **4、安定性試験**

臨床試験の実施を支援するための安定性試験情報を簡潔に記述すること。臨床試験用サンプルの保管及び使用条件は、研究を通じて確認された条件の範囲内でなければならない。

#### **(三) 予防用生物由来製品（該当する場合）**

1、完了した薬学研究がワクチンの臨床試験用サンプルの安全性及び有効性を裏付けているかどうか。製品の全体的な研究開発戦略、プロセス設計、臨床試験実施計画書、及びリスク管理戦略と併せて、研究とデータが臨床試験を実施するための要件を満たし、臨床試験参加者の安全性を確保できるかどうかを評価する。

2、完了した薬学研究がワクチンに関するガイドラインの要件を満たしているかどうか。

3、ワクチン臨床試験で使用されるサンプルの品質と、国家検定機関が発行した既存の検査報告書が、臨床試験サンプルの品質が管理可能であり、非臨床試験ロットの品質と同等であることを裏付けているかどうか。

4、安定性試験データが臨床試験の投与方法及び臨床試験中の使用を裏付けているかどうか。

#### **(四) 中薬（該当する場合）**

##### **1、処方**

処方薬物（飲片、エキス剤など）の成分を明確にし、毒性のある薬味がないか、添加剤の投与量及び安全性（特に小児薬）に注目すること。ヒトの使用経験がある場合、その変化について比較説明すること。

## 2、プロセス

プロセスフローを簡潔に記述すること。ヒトの使用経験に基づく場合は、申請されたプロセスとの相違点又は類似点を説明すること。

## 3、品質研究及び管理

処方に使用されている薬材/飲片の基原、原材料が購入か自社製か、及び品質規格などについて簡潔に記述すること。

品質規格の主な内容を簡潔に記述し、安全性に影響を与える品質管理項目の研究状況に焦点を当てること。確立された品質規格が製剤の品質特性を反映しているかどうかを評価すること。

## 4.安定性試験

製剤の安定性情報、暫定的に提案された有効期間、及び保存条件について簡潔に記述すること。治験薬の安定性が、予定されている臨床試験期間中に裏付けられるかどうかを記述すること。

## 八、非臨床評価

### (一) 薬理試験及び毒性試験の概要

本章の内容は参考例に過ぎず、実際の作成時には医薬品の種類及び申請段階に応じて、ICH M3、S6及びS9などの関連ガイドラインを参照し、臨床試験申請をサポートするために完了した関連研究項目をまとめること。ワクチンの場合、「革新的ワクチンの臨床試験申請に関する申請資料要件（モジュール2-5）」に記載された非臨床試験プロジェクトを参考にして要約すること。

非臨床試験被験物質：被験物質の名称、ロット、調製方法など、臨床試験サンプルに対する薬理試験及び毒性試験における被験物質の代表性。

### 1、非臨床有効性試験

**In Vitro薬力学試験：**作用機序試験。XXXの分子レベル及び細胞レベルでの標的に対するアゴニスト/阻害活性（EC<sub>50</sub>、IC<sub>50</sub>データなど）。XXXの標的に対する選択性及び種特異性。In Vitro/Ex Vivo試験モデルにおいて、XXXの濃度/用量はXXX効果を示す。

**In Vivo薬力学試験：**使用したモデルと適応症との関連。XXXモデルにおいて、XXXの用量はXXX効果を示し、用量反応関係及び時間反応関係が認められ、有効性の発現はXXXである。前臨床動物モデルにおけるPK-PD関係の要約（該当する場合）。

**副次的薬理試験：**XXX。

## 2、非臨床薬物動態試験

**吸収：**XXXはXXXモデルにおいてXXXの透過性を示す。XXX（動物種）において、XXX（投与計画）に従った場合、バイオアベイラビリティはXXX、全身曝露量と投与量の直線関係はXXX、性差はXXX、 $T_{1/2}$ はXXX時間からXXX時間の間、XXX時間からXXX時間の間、 $T_{max}$ はXXX時間からXXX時間の間、XXX時間からXXX時間の間、連続投与後の曝露量の変化ははXXX（蓄積があるか減少があるかなど）、及び食物の影響に関する情報（該当する場合）を示す。必要に応じて、トキシコキネティクス情報を記述すること。

**分布：**マウス、ラット、ビーグル犬、カニクイザル、及びヒトにおけるXXXの血漿タンパク質結合はXXX、濃度依存性があるかどうかを示す。In Vivo試験（実施されている場合）では、XXX（投与計画）投与後のXXX（動物種）の分布特性（主な分布組織、ピーク到達時間、消失特性、組織曝露量と全身曝露量の比較、性差を含む）を示す。

**代謝：**In Vitro試験において、ラット及びイヌの肝ミクロソーム/肝細胞においてXXXの代謝レベルがXXX、マウス、カニクイザル、及びヒトの肝ミクロソーム/肝細胞において代謝レベルがXXXである。ヒト肝ミクロソーム/肝細胞中の代謝物を記述し、種特異的な代謝物の存在の有無を調べる。代謝酵素の表現型はXXXである。In Vivo試験（実施されている場合）では、XXX（投与計画）をXXX（動物種）に投与した後の血漿、尿、糞便中の主な代謝物はXXXであり、in vivoにおける主な推定代謝経路はXXXであることが示されている。さらに、代謝特性に性差があるかどうかを明確にすることが推奨される。

**排泄**（該当する場合）：XXX（動物種）にXXX（投与計画）を投与した後、投与後XXX時間以内の総回収量はXXXであり、尿、糞便、胆汁中への累積排泄量はそれぞれXXX、XXX、XXXであった。未変化体及び/又はその代謝物は主にXXXを介して排泄される。さらに、排泄経路及び排泄速度に性差があるかどうかを明確にすることが推奨される。

**薬物相互作用**：トランスポーター基質ポテンシャル、阻害試験結果、CYP酵素基質ポテンシャル、阻害・誘導試験結果など。トランスポーター及びCYP酵素を介した潜在的な臨床薬物相互作用リスクを明らかにする。

### 3、非臨床安全性試験

**動物種の選択基準**：詳細な説明

**GLP準拠**：非GLP試験に該当する試験について説明する。GLPに従うべきであるのに従わない場合は、その理由を述べ、データの信頼性及び申請事項に対する裏付けを説明すること。

**安全性薬理試験**：XXXはhERGカリウムチャネル電流を阻害するか（IC<sub>50</sub>はXXX）。XXX（投与計画）をXXX（動物種）に投与した後、XXX mg/kgの投与量が中枢神経系、呼吸器系、心血管系の機能に影響を及ぼすかどうか、影響の具体的な指標と時点、程度、可逆性、用量関連性。

**単回投与毒性試験**：XXX（投与計画）をXXX（動物種）に単回投与した後、毒性反応はXX、MTDはXXXであった。

**反復投与毒性試験**：XXX（動物種）におけるXXX（投与計画及び回復期間）投与後、毒性反応はXXX（程度、可逆性、用量（曝露量）反応関係など）、毒性標的臓器はXXXを含む、NOAEL/STD10/HNSTDはXXX、対応する血漿曝露量（AUC<sub>0-t</sub>）はXXXである。全身曝露量（AUC<sub>0-t</sub>/C<sub>max</sub>）の増加が用量比例性を有するか、性差はあるのか、反復投与後に蓄積性はあるのかといった、トキシコキネティクスに関する簡潔な記述も行う。ヒト曝露量が入手可能な場合は、NOAEL/STD10/HNSTD用量における定常状態での全身曝露量と、提案された臨床用量における曝露倍数（安全域）との関

係を明確にする必要がある。複数の試験の場合、動物種の分類に従って毒性特性をまとめることができる。

**遺伝毒性試験（該当する場合）**：XXXのAmes試験（XXX～XXX µg/プレート）結果。チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いたXXXの染色体異常試験（XXX～XXX µg/ml）結果。XXX（投与計画）後のXXX（動物種）におけるXXXのin vivo小核試験結果。

**がん原性試験又はがん原性評価**：（該当する場合）

**生殖発生毒性試験**：（該当する場合）

**幼若動物を用いた試験**：（該当する場合）

**局所刺激性/製剤安全性試験**：（該当する場合）

**光毒性評価**：（該当する場合）

**放射線安全性評価（放射性医薬品の場合）**：XXX

**その他の試験**：（該当する場合）

**（二）既存の非臨床試験資料が申請された臨床試験実施計画書を裏付けるかどうかの評価**

完了した非臨床試験が現行の規制要件を満たしているかどうか、完了した非臨床試験項目、動物種、投与周期、安全域などの情報が申請された臨床試験実施計画書（臨床試験開始用量を含む）を裏付けているかどうか、そして、非臨床試験で特定された被験物質に関連する安全性リスクに対して、臨床試験実施計画書において対応するリスク管理措置が確立されているかどうかを記述する。

| 評価者    | 評価内容                                                                                                       | 評価の要点                                                                                                                                                     | 審査意見                                                                      | 備考 |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----|
| 治験責任医師 | 1、完了した非臨床試験が現行の規制要件を満たしているかどうか。<br>2、完了した非臨床試験項目、動物種、投与周期、安全域などの情報が申請された臨床試験実施計画書（臨床試験開始用量を含む）を裏付けているかどうか。 | 1.非臨床試験の被験物質は、臨床試験サンプルを代表しているか。<br>2.動物種の選択根拠は科学的であるか。<br>3.非臨床有効性試験の情報は、申請された適応症/効能・主治を裏付けているか。<br>4.非臨床薬物動態試験の情報は、申請された適応症、テーマ選定、及び臨床試験の段階を裏付けているか。     | 提案された医薬品臨床試験を支持するか否かを示す評価意見を明確に述べること。「いいえ」の場合、その理由、残存する問題点、及び推奨事項を説明すること。 |    |
| 倫理委員会  | 3、非臨床試験で特定された被験物質に関連する安全性リスクに対して、臨床試験実施計画書において対応するリスク管理措置が確立されているかどうか？                                     | 5.非臨床安全性試験はGLPに準拠しているか、試験項目、動物種、投与周期、安全域などの情報が申請された臨床試験実施計画書（臨床試験開始用量を含む）を裏付けているかどうか、非臨床試験で特定された被験物質に関連する安全性リスクに対して、臨床試験実施計画書において対応するリスク管理措置が確立されているかどうか。 | 提案された医薬品臨床試験を支持するか否かを示す評価意見を明確に述べること。「いいえ」の場合、その理由、残存する問題点、及び推奨事項を説明すること。 |    |

## 九、臨床評価

### （一）臨床ニーズの評価要点

#### 化学医薬品及び生物由来製品（該当する場合）：

対象適応症の特徴：対象適応症の疫学、病態生理、病因、臨床症状、疾患進行及び予後について簡潔に記述する。また、国/地域及び人種間で差異があるかどうかについても記述する。

臨床的治療及び/又は予防の状況とニーズ：対象適応症に対する既存の治療及び/又は予防の選択肢、それらの長所と短所、世界的又は地域的な標準的な治療及び/又は予防の選択肢の有無、並びに臨床医療の実践における地域差の有無について簡潔に記述する。現在の臨床的治療及び/又は公衆衛生ニーズ（例：疫学的状況及び疾病負荷）について記述する。

製品の理論上の潜在的な臨床的利点：製品の理論上の潜在的な臨床的利点と、製品が対処しようとする臨床ニーズについて簡潔に記述する。

## 中薬（該当する場合）

処方構成が中医薬理論に適合し、ヒトへの使用経験がある革新的な中薬については、対象適応症又は主治の証に対する提案処方が中医薬の理論に裏付けられているかどうか、中医の臨床実践に適合しているかどうかを評価することに重点を置く必要がある。さらに、当該疾患に対する既存の治療法と未充足の臨床ニーズを組み合わせ、解決すべき臨床課題を明確にし、潜在的な治療上の利点又は臨床的価値を評価する必要がある。

### （二）全体的な臨床開発計画の評価要点

#### 化学医薬品/生物由来製品（該当する場合）：

- 1、 全体的な研究開発計画は、対象適応症集団における製品の安全性と有効性の評価を中心に据えているか、その理由を説明する。
- 2、 研究開発計画は先行データによって裏付けられているか、その理由を説明する。
- 3、 ヒト薬物動態（PK）試験及び薬力学（PD）試験の計画が適切であるか（試験結果がその後の臨床試験を裏付けることができるか、関連データが製品の用量-曝露-反応関係を確認するために使用できるか、特別な集団における安全性評価が考慮されているか、必要な薬物相互作用試験デザインが実施されているかを含む）、その理由を説明する。

## 中薬（該当する場合）

処方構成が中医薬理論に適合し、ヒトへの使用経験がある革新的な中薬については、臨床試験実施計画書で提案された臨床的位置付け、適用対象集団、治療コース、投与量、有効性評価などの設計が中医薬理論と既存のヒトへの使用経験によって裏付けられるかどうかを評価する必要がある。必要な臨床試験は、「中薬登録管理専門規定」及び関連技術ガイドラインの関連要件に従って評価する必要がある。

### **(三) 臨床試験実施計画書及び関連文書の評価要点**

#### **1、第I相臨床試験実施計画書の評価（該当する場合）**

実施計画書の名称（実施計画書番号、バージョン番号、日付）

実施計画書の評価における要点は以下のとおりである。各項目について実現可能性を評価し、その理由を説明する。

(1) ランダム化、盲検化デザイン。(2) 対照群の選択。(3) 試験参加者の選択。(4) 投与計画の設定（開始用量、用量漸増計画、最大耐量、投与間隔、最大投与期間などの選択を含む）。予防用生物由来製品の場合は、免疫手順及び投与量の設定を指す。(5) 各投与群の試験参加者数。(6) 用量漸増の原則、用量漸増中止基準、及び用量漸増耐容性観察期間の設定。(7) 試験の中断/終了基準。(8) 安全性モニタリング計画。(9) PK、PD指標及び収集時点の設定（該当する場合）。(10) 免疫原性指標及び収集時点の設定（該当する場合）。

#### **2、第II相又は第III相臨床試験実施計画書の評価（該当する場合）**

実施計画書の名称（実施計画書番号、バージョン番号、日付）

まず、第II相又は第III相臨床試験への進行を裏付ける早期臨床研究データが存在するかどうかを総合的に評価し、その理由を説明する。実施計画書の評価における要点は以下のとおりである。各項目について実現可能性を評価し、その理由を説明する。

(1) 試験の全体的なデザイン（ランダム化、盲検化、試験期間、人口統計学的ベースライン情報、重要なベースライン情報収集などを含む）。

(2) 対照群の選択。(3) 統計的仮説（同等性、優越性又は非劣性デザイン）、境界設定。(4) 試験参加者の選択及び包含基準・除外基準のデザイン。(5) 投与計画の設定（投与量、投与間隔、投与周期のデザインが過去の臨床試験データによって裏付けられているか、詳細な投与指示が提供されているか、提案されている併用療法が十分に説明されているか、有効性が低いことが疾患転帰不良につながる可能性のある状況に備えて必要な改善治療計画が策定されているかなどを含む）。予防用生物由来製品に

については、免疫手順と投与量が必要である。(6) サンプルサイズの設定。(7) 有効性エンドポイントの設定。(8) 安全性モニタリング計画。(9) 試験の中断/終了基準。(10) 統計解析方法。(11) PK、PD指標及び収集時点の設定(該当する場合)。(12) 免疫原性指標及び収集時点の設定(該当する場合)。

### 3、その他の関連文書の評価：

開発リスク管理計画、インフォームド・コンセント文書、治験薬概要書を含む。関連文書には、医薬品の既知及び潜在的なリスクが記載されているか。対応するリスク管理措置は明確に定義されているか。また、試験参加者の安全と権利・利益は保証されているか。

関連文書には、医薬品の既知及び潜在的なリスクが記載されているか。対応するリスク管理措置は明確に定義されているか。また、試験参加者の安全と権利・利益は保証されているか。

### (四) 評価意見

臨床ニーズと過去の研究エビデンスに基づき、臨床試験実施計画書の科学的妥当性、完全性、リスク管理可能性、及び実現可能性を評価する。

| 評価者    | 評価意見                                                                                                                                          | 備考 |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 治験責任医師 | <p>既存データは、臨床試験の全体的な開発計画及び実施計画書の設計を裏付けているか。</p> <p>「裏付けていない」場合は、その理由、残存する問題点、及び推奨される調整事項を説明すること。</p> <p>申請者が対処すべき問題点（もしあれば）を簡潔に要約すること。</p>     |    |
| 倫理委員会  | <p>臨床試験実施計画書が実行可能であるかどうか、試験参加者の安全と権利・利益を保障できるかどうか。</p> <p>「いいえ」の場合、その理由、残存する問題点、及び推奨される調整事項を説明すること。</p> <p>申請者が対処すべき問題点（もしあれば）を簡潔に要約すること。</p> |    |