

新薬全球同步研发中基于多区域临床试验数据
进行获益-风险评估的指导原则（试行）

新薬の世界同時開発における国際共同治験データに基づ
くベネフィット-リスク評価のガイドライン（试行）

国家药品监督管理局药品审评中心

国家医薬品监督管理局医薬品審査評価センター

2026年2月

2026年2月

目録

目次

一、概述/概要	1
二、新药全球同步研发中的临床试验设计考虑/新薬の世界同時開発における臨床試験デザイン上の考慮事項	2
(一) 内在和外在因素/内因性・外因性要因	2
(二) 早期临床试验的考虑/早期臨床試験の考慮事項	3
(三) 合并策略/併合戦略	4
(四) 区域间样本量分配/各地域への症例数配分	5
(五) 区域间疗效一致性评价/地域間の治療効果の一貫性評価.....	6
三、基于新药全球同步研发临床试验数据进行获益-风险评估/新薬の世界同時開発に基づく臨床試験データによるベネフィット-リスク評価.....	6
(一) 内在和外在因素评估/内因性・外因性要因の評価.....	6
(二) 获益评估/ベネフィット評価	6
1. 整体疗效获益的评估/全体的な治療効果ベネフィットの評価.....	6
2. 区域间疗效一致性评价/地域間の治療効果の一貫性評価.....	7
3. 区域疗效的估计/地域毎の治療効果の推定.....	7
4. 需要特别关注的亚组分析/特に注意を要するサブグループ解析.....	7
(三) 风险评估和风险管理/リスク評価およびリスク管理.....	8
(四) 获益-风险评估及结论/ベネフィット-リスク評価および結論.....	9
1. 不确定性对获益-风险评估的影响/ベネフィット-リスク評価における不確実性の影響	9
2. 区域间发现获益/风险不一致后的结构化分析/地域間におけるベネフィット/リスクの不一致を踏まえた構造化分析	10
3. 获益-风险结论/ベネフィット-リスクの結論.....	11
四、监管考虑/規制上の考慮事項.....	11
五、参考文献/参考文献	12
附录：中英文对照表/付録：日本語と英語の対照表	13

新药全球同步研发中基于多区域临床试验数据进行获益-风险评估的指导原则（试行）

新薬の世界同時開発における国際共同治験データに基づくベネフィット-リスク評価のガイドライン（试行）

一、概述

一、概要

多区域临床试验（MRCT）指的是基于同一试验方案在多个区域同时开展，并通过统一方式实施的临床试验。这里的区域可能是指地理区域、国家或监管区域。一个有着科学合理的设计及良好实施的 MRCT 可以有效地提高试验质量并提升新药研发效率。

国際共同治験（MRCT）とは、同一のプロトコルに基づいて複数の地域で同時に実施され、統一された方法で実施される臨床試験を指す。ここでの「地域」とは、地理的地域、国、または規制区域を指す場合がある。科学的に合理的なデザインと優れた実施を持つ MRCT は、試験の質を向上させ、新薬の開発効率を高めることができる。

鉴于 MRCT 在新药全球同步研发中扮演的重要角色，ICH 发布了《多区域临床试验计划与设计的一般原则》（ICH E17），该指导原则为 MRCT 设计及实施提供了基本原则和建议，目前是中国审评机构评价 MRCT 所遵循的主要依据。中国审评机构鼓励申办者基于 ICH E17 指导原则开展 MRCT，加速全球新药在中国市场的同步研发进程，并促进全球新药在中国的同步申报、审评、上市。

MRCT が新薬の世界同時開発において重要な役割を果たしていることを鑑み、ICH は「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則」（ICH E17）を発表し、このガイドラインは MRCT のデザインと実施に関する基本的な原則と提案を提供するものであり、現在中国の審査機関が MRCT を評価する際の主要な基準となっている。中国の審査機関は、治験依頼者が ICH E17 ガイドラインに基づいて MRCT を実施することを奨励し、世界の新薬が中国市場で同時に開発されるプロセスを加速させ、世界の新薬が中国で同時に申請、審査、上市されることを促進する。

是否适合采用基于 MRCT 的全球同步研发策略，应结合可能的区域间差异及其对试验结果可能的影响，综合评估该策略的可行性。对于药物获益-风险的评价，应结合早期临床试验结果、确证性 MRCT 的整体结果以及区域间结果的一致性评价，采用结构化的分析以充分评估证据链的完整性。特别是当发现存在区域间结果的不一致时，科学全面的结构化分析显得尤为重要。

MRCT に基づく世界同時開発戦略が適しているかどうかは、地域間の差異とその試験結果への影響を考慮し、その戦略の実行可能性を総合的に評価する必要がある。医薬品のベネフィット-リスク評価については、早期臨床試験の結果、検証的 MRCT の全体結果、ならびに地域間結果の一貫性評価を組み合わせ、構造化された分析を用いて証拠の完全性を十分に評価する必要がある。特に地域間の結果に不一致が見られる場合、科学的かつ包括的な構造化分析が極めて重要である。

获益-风险评估是药物研发和监管决策的重要环节。全球同步研发的新药寻求在多个区域同步注册上市时，单个区域将基于全球结果和区域结果进行获益-风险评估。为了保证研发与审评基于相同的评价逻辑，有必要在 ICH E17 指导原则的基础上建立统一明确的新药全球同步研发中基于 MRCT 数据开展获益-风险评估的框架。

ベネフィット-リスク評価は、医薬品開発および規制決定の重要な段階である。世界同時開発の新薬が複数の地域で同時登録・上市を目指す場合、各地域は世界的な結果と地域結果に基づいてベネフィット-リスク評価を行う。開発と審査が同一の評価ロジックに基づいて行われることを保証するためには、ICH E17 ガイドラインに基づき、新薬の世界同時

開発における MRCT データに基づくベネフィット・リスク評価を実施するための統一かつ明確な枠組みを確立する必要がある。

本指导原则在药品审评中心发布的《新药获益-风险评估技术指导原则》，以及 ICH E17 指导原则的基础上，主要阐述在新药全球同步研发中基于 MRCT 数据进行上市申请时，对单区域进行获益-风险评估的一般要求，重点关注在获益-风险评估框架下对于全球同步研发临床试验数据的评估考虑。本指导原则主要适用于上市申请的获益-风险评估，也可供其他情况下的获益-风险评估参考。

このガイドラインは、医薬品審査センターが発表した「新薬のベネフィット-リスク評価に関する技術ガイドライン」、および ICH E17 ガイドラインに基づき、新薬の世界同時開発において MRCT データに基づく上市申請を行う際に、単一地域に対するベネフィット-リスク評価を実施するための一般的な要件を概説するものである。特に、ベネフィット-リスク評価の枠組みの中で、世界同時開発臨床試験データの評価に関する考慮事項に焦点を当てている。このガイドラインは主に上市申請におけるベネフィット-リスク評価に適用されるが、他の状況でのベネフィット-リスク評価にも参考になる。

二、新药全球同步研发中的临床试验设计考虑

二、新薬の世界同時開発における臨床試験デザイン上の考慮事項

为满足对全球和区域的评价需求，支持上市申请的获益-风险评估，应预先充分考虑有关区域间差异及其对有效性和安全性的潜在影响，并考虑必要的早期临床试验作为基础，在设计确证性 MRCT 时尽可能控制导致区域差异的潜在因素，如各区域采用统一的受试者选择标准、给药方案、对照、以及有效性和安全性终点等。同时，将区域间疗效一致性评价纳入设计考量。

グローバルおよび地域ごとの評価ニーズを満たし、上市申請のベネフィット-リスク評価を支援するためには、地域間の差異およびそれが有効性と安全性に与える潜在的な影響を十分に考慮する必要がある。また、必要に応じて、早期の臨床試験を基盤として、検証的 MRCT を設計する際には、地域差を引き起こす可能性のある要因を可能な限り制御すべきである。例えば、各地域で統一された被験者選択基準、投与レジメン、対照、ならびに有効性・安全性評価項目を採用することが挙げられる。同時に、地域間の治療効果の一貫性評価もデザイン上の考慮事項に組み込む必要がある。

（一）内在和外在因素

（一）内因性・外因性要因

MRCT 包括来自不同区域的受试者，因此除了临床试验的一般考量外，还需要重点考虑不同区域间可能影响处理效应的内在和外在因素是否存在差异，以及这些差异是否影响获益-风险评估。一般而言，MRCT 需考量的重要内在和外在外在因素包括病因和病理生理机制、药物体内过程（吸收、分布、代谢、排泄）、人口学和疾病特征、医疗实践、人文环境以及语言等（参见 ICH E5 指导原则）。对于不同疾病和药物，需要关注的因素可能不同。

MRCT は、異なる地域からの被験者を含むため、臨床試験の一般的な考慮事項に加えて、異なる地域間で治療効果に影響を与える可能性のある内因性・外因性要因の差異が存在するかどうか、またその差異がベネフィット-リスク評価に影響を与えるかどうかを重点的に考慮する必要がある。一般的に、MRCT で考慮すべき重要な内因性・外因性要因には、病因および病理生理学的メカニズム、薬物の体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）、人口統計学的特性および疾患特性、医療慣行、文化的環境、言語などが含まれる（ICH E5 ガイドライン参照）。異なる疾患および薬剤において、注目すべき要因は異なる可能性がある。

对内在和外在因素的考量应贯穿研发始终，并不断加深认知。在早期临床试验阶段通过药代动力学（PK）、药效学（PD）等试验考察这些因素的潜在影响，可为后续确证性 MRCT 奠定良好的基础。在确证性 MRCT 中应继续收集相关因素信息，以供后续评估其对处理效应的影响。

内因性・外因性要因に関する考慮は、開発の全過程を通じて行われ、認識が深まるべきである。早期の臨床試験段階で薬物動態 (PK)、薬力学 (PD) などの試験を通じてこれらの要因の潜在的な影響を調べることは、後続の検証的 MRCT の基礎を築くために重要である。検証的 MRCT においては、関連する要因の情報を引き続き収集し、後続の治療効果への影響を評価するために活用する。

对于确证性 MRCT，应在试验设计时充分论证区域间内在和外在因素的一致性。基于 E17 指导原则，当存在已知或潜在的差异，且可能对处理效应造成显著影响时，应在临床试验的设计和统计分析计划中予以考虑（如按亚组分层入组），并通过试验结果进行评估。

検証的 MRCT では、試験デザイン時に地域間の内因性・外因性要因の一貫性を十分に論証する必要がある。E17 ガイドラインに基づき、治療効果に重大な影響を与える可能性のある既知または潜在的な差異が存在する場合、臨床試験のデザインおよび統計解析計画においてそれらを考慮し（例：サブグループによる層別登録）、試験結果を通じて評価する必要がある。

（二）早期臨床試験の考慮

（二）早期臨床試験の考慮事項

早期臨床試験通常包括臨床薬理學研究和探索性臨床試驗等，是全球同步研發策略制訂中的重要組成部分。早期臨床試驗通過獲得藥物的耐受性、PK、PD、劑量-暴露-效應關係等數據，評估區域間可能影響處理效應的內在和外在外在因素差異，為確證性 MRCT 試驗的設計（包括人群、劑量、給藥方案、合併策略等）和開展，以及結果的一致性評價提供重要依據。評估內容包括但不限於：

早期臨床試験は通常、臨床薬理學研究や探索的臨床試験などを含み、世界同時開発戦略の策定において重要な要素となる。早期臨床試験は、薬剤の忍容性、PK、PD、用量-曝露-反応関係などのデータを得ることにより、地域間で治療効果に影響を与える可能性のある内因性・外因性要因の差異を評価し、検証的 MRCT 試験のデザイン（対象集団、投与量、投与レジメン、併合戦略など）や実施、結果の一貫性評価に重要な根拠を提供する。評価は以下の内容を含むが、これらに限定されない。

1. 中国人群的安全性风险是否可能高于其他区域人群，特别是对于在其他区域开展的临床试验中发现严重的安全问题，且对其机制没有清楚了解的药物，以及具有新活性成份且尚无相似产品的药物。
1. 中国人集団における安全性リスクが他の地域の集団に比べて高い可能性があるかどうか、特に他の地域で実施された臨床試験で重篤な安全性問題が発見され、その作用機序が明確に解明されていない薬剤、および類似製品が存在しない新規有効成分を含む薬剤の場合。
2. 中国人群相对其他区域人群体重可能存在差异，在中国人群中使用全球临床试验剂量时，暴露量可能不同，是否可能带来安全性和有效性差异。
2. 中国人集団の体重が他の地域の集団と異なる可能性があり、中国人集団で世界的な臨床試験の用量を使用する際、曝露量が異なる可能性があり、それが安全性および有効性に差異をもたらすかどうか。
3. 对于代谢途径涉及基因多态性代谢酶（如 CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 等）的药物，中国人群与其他区域人群间可能存在的代谢型差异是否可能使中国人群暴露量改变，从而导致安全性和有效性差异。
3. 代謝経路に遺伝子多型代謝酵素（CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 など）が関与する薬剤の場合、中国人集団と他の地域集団間で存在する可能性のある代謝型の差異が、中国人集団の曝露量を変化させ、安全性および有効性の差異を引き起こす可能性があるかどうか。

4. 对于 PD 效应可能存在人种差异（如 β 受体阻断作用、血管紧张素转换酶抑制作用等）的药物，中国人群与其他区域人群相比是否可能产生不同的 PD 效应，从而导致安全性和有效性差异。
4. PD 効果に人種差異が見られる薬剤（ β 受容体遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬など）の場合、中国人集団と他の地域の集団で異なる PD 効果が現れる可能性があり、それが安全性および有効性に差異をもたらすかどうか。

为进行上述评估，在全球同步研发中鼓励申办者尽早在中国开展早期临床试验，在参与确证性 MRCT 之前尽可能了解中国人群的 PK、安全性和有效性等必要信息。代谢酶多态性和基因谱的类型和发生率相似的人群（如东亚人群，以下简称相似人群），以及相同作用机制的其他药物的研究数据可能有助于支持上述评估。如果计划利用相似人群数据，需要注意其他因素（如当地临床实践和社会经济状况等）的差异可能会影响药物的有效性和安全性，因此应综合考虑相似人群数据对中国人群加入确证性 MRCT 的提示作用。

上記の評価を行うため、世界同時開発において治験依頼者は、中国で早期臨床試験を早期に実施し、検証的 MRCT に参加する前にできるだけ中国人集団の PK、安全性、有効性などの必要な情報を把握することを奨励する。代謝酵素多型および遺伝子プロファイルの種類と頻度が類似する集団（東アジア人集団など、以下「類似集団」と呼ぶ）や、同じ作用機序を持つ他の薬剤からの研究データは、上記の評価を裏付けるのに役立つ可能性がある。類似集団のデータを利用する場合、その他の要因（現地の臨床実践や社会経済状況など）の差異が薬剤の有効性や安全性に影響を与える可能性があることに留意することが重要である。したがって、検証的 MRCT に中国人集団を含めるための類似集団データの示唆的価値は、総合的に検討されるべきである。

若在开展确证性 MRCT 前，尚未获得中国人群数据，应充分考虑中国人群与其他区域人群可能因体重、基因多态性代谢酶和/或 PD 效应等差异所导致的暴露量和/或暴露-效应关系差异，并评估中国人群加入 MRCT 可能存在的有效性和安全性风险，谨慎考虑后续确证性 MRCT 策略和设计。

検証的 MRCT を実施する前に中国人集団のデータがまだ入手できない場合は、体重、遺伝子多型代謝酵素、および/または PD 効果の差異により、中国人集団と他地域集団との間で曝露量および/または曝露-反応関係に潜在的な差異が生じる可能性を十分に考慮する必要がある。MRCT に中国人集団を含めることによる潜在的な有効性および安全性リスクを評価し、その後の検証的 MRCT の戦略とデザインを慎重に検討する必要がある。

若早期临床试验结果显示中国人群的安全性有一定基础但仍存在潜在不确定因素，应考虑在确证性 MRCT 中针对中国人群采取必要的额外风险控制措施以保障中国人群的安全。

早期臨床試験の結果で中国人集団における一定の安全性が示されたものの、潜在的な不確実性が残る場合は、検証的 MRCT において中国人集団の安全性を確保するために必要な追加的なリスク管理措置を検討する必要がある。

（三）合并策略

（三）併合戦略

在 MRCT 中合理使用合并策略来预先设定合并区域和/或亚群，可为样本量分配提供更多的灵活性，并有助于评价各区域间处理效应的一致性，以支持监管决策。

MRCT において併合戦略を適切に活用し、併合対象地域および/またはサブグループを事前に定義することで、症例数配分の柔軟性が向上し、地域間の治療効果の一貫性を評価するのに役立つ、規制当局の意思決定を支援する。

如果计划使用合并策略，对合并策略进行论证应基于已知影响处理效应的内在和外在因素的分布、所研究疾病的分布和各区域上述因素的相似性，并在试验方案等文件中提前定义且进行清晰和详细的说明。

併合戦略を計画する場合、その正当性は、治療効果に影響を与える既知の内因性・外因性要因の分布、研究対象疾患の分布、およびこれらの要因の地域間における類似性に基いている必要がある。これは、治験実施計画書などの文書において、事前に明確かつ詳細に定義されなければならない。

在全球同步临床研发过程中，应尽早规划合并策略，持续收集和分析相关影响因素，并按照需要评估和调整合并策略。应尽可能从流行病学和早期临床试验中获取数据，如 PK 和 PD、基因数据、生物标志物等，确定真实的影响因素和合适的合并策略。

世界同時開発の臨床試験プロセスでは、併合戦略をできるだけ早期に計画し、関連する影響因子を継続的に収集・分析し、必要に応じて併合戦略を評価・調整するべきである。可能な限り、疫学データや早期臨床試験のデータ（PK、PD、遺伝子データ、バイオマーカーなど）を取得し、真の影響因子と適切な併合戦略を特定することが重要である。

（四）区域間样本量分配

（四）各地域への症例数配分

进行确证性 MRCT 设计时，除整体样本量必须符合统计学要求，还应考虑区域样本量分配可以为各区域结果的评价提供充足信息。区域样本量分配应该具有科学依据，以提供监管决策所需的信息并支持区域间疗效一致性评价。

検証的 MRCT のデザインを行う際、全体の症例数が統計的要件を満たすことに加え、各地域への症例数配分が各地域の結果評価に十分な情報を提供できるように考慮する必要がある。各地域への症例数配分は、規制当局の意思決定に必要な情報を提供し、地域間の治療効果の一貫性評価を支援するために、科学的根拠に基づいて行われるべきである。

在 MRCT 中，目前尚无公认的或最佳样本量分配方法。目前常见的样本量分配方法各自存在优点和局限性。基于 ICH E17 指导原则，一般建议在按比例分配（各区域根据区域规模和疾病患病率或发病率按比例分配受试者）和平均分配（各区域分配相同数量的受试者）间保持平衡，确保在实际操作中切实可行，同时为各区域的独立评价提供支持。

MRCT において、現在普遍的に受け入れられているまたは最適な症例数配分方法は存在しない。一般的に用いられている症例数配分方法には、それぞれ長所と短所がある。ICH E17 ガイドラインに基づくと、各地域での独立した評価を支援しつつ、実務上の実現可能性を確保するために、比例配分（地域規模と疾患の罹患率または発生率に比例して被験者を割り当てる方法）と均等配分（各地域に同数の被験者を割り当てる方法）のバランスを保つことが一般的に推奨されている。

在按比例分配和平均分配间保持平衡的基础上，样本量的分配通常还会把区域间疗效一致性评价纳入考量。无论采用哪种样本量分配策略，一般需要注意确保不存在单个或部分区域样本量占主导地位，从而主导试验结果的情况。

比例配分と均等配分のバランスを保ちつつ、症例数の配分は通常、地域間の治療効果の一貫性評価も考慮に入れる。どのような症例数配分戦略を採用するにせよ、一般的には、特定の地域または一部の地域への症例数が支配的になり、試験結果を左右するような事態を避ける必要がある。

应在确证性 MRCT 设计阶段考虑样本量分配方案，其中应包括试验计划包含的区域，以及各区域样本量分配计划。区域样本量分配应综合考虑各区域的情况包括但不限于疾病的患病或发病情况、各区域规模及预期入组率、已知（或假设）影响处理效应的内在和外在因素等。

検証的 MRCT の設計段階では、試験計画に含まれる地域と各地域への症例数配分計画を含め、症例数配分計画を検討すべきである。各地域への症例数配分は、各地域の状況を総合的に考慮する必要がある、その状況には疾患の罹患率または発生率、各地域の規模と予想される登録率、治療効果に影響を与える既知の（または仮定された）内因性・外因性要因などを含むが、これらに限定されない。

（五）区域间疗效一致性评价

（五）地域間の治療効果の一貫性評価

处理效应的一致性定义为不同区域间的处理效应无临床相关差异。应提前考虑评价区域间疗效一致性的方法，以及当发现区域间疗效可能不一致时的结构化的探索框架，以考察疗效在各区域间的一致性。

治療効果の一貫性とは、異なる地域間で治療効果に臨床的に意義のある差がないことを指す。地域間の治療効果の一貫性を評価するための方法、および地域間で治療効果の不一致が発見された場合の構造化された探索的枠組みを事前に考慮し、各地域間での治療効果の一貫性を検討する必要がある。

有多种评价区域间疗效一致性的分析方法，如描述性分析、协变量校正分析、区域与处理的交互作用检验等。不同的分析方法都有其优点和局限性，在分析计划过程中应慎重考虑采用合适的方法（可能联合使用）。

地域間の治療効果の一貫性を評価するための解析方法には、記述的解析、共変量調整解析、地域と治療の交互作用検定など、様々なものがある。異なる解析方法にはそれぞれ長所と短所がある。解析計画策定プロセスにおいて、適切な手法（場合によっては組み合わせ）を慎重に検討する必要がある。

三、基于新药全球同步研发临床试验数据进行获益-风险评估

三、新薬の世界同時開発に基づく臨床試験データによるベネフィット-リスク評価

（一）内在和外在因素评估

（一）内因性・外因性要因の評価

确证性 MRCT 通常会进一步获得 PK、PD 或剂量-暴露-效应关系数据。在完成确证性 MRCT 后，建议结合早期临床试验和确证性 MRCT 中获得的区域人群数据，进一步分析与其他区域人群间内在和外在因素差异，以及其对处理效应的影响，从而支持获益-风险评估。

検証的 MRCT では、通常、PK、PD、または用量-曝露-反応関係のデータがさらに取得される。検証的 MRCT が完了した後、早期臨床試験および検証的 MRCT で得られた地域集団データを基に、他の地域集団との内因性・外因性要因の差異と、それらが治療効果に与える影響をさらに分析し、ベネフィット-リスク評価を支援することが推奨される。

（二）获益评估

（二）ベネフィット評価

申办者应全面分析所用终点指标与临床结局的相关性、不同区域在获益上的一致性、不同临床试验和不同终点指标结果的一致性、疗效外推的可能性、用药便捷性等，从多个维度使用充分可靠的证据分析新药的临床获益。

治験依頼者は、使用する評価項目と臨床アウトカムとの相関、異なる地域間でのベネフィットの一貫性、異なる臨床試験および異なる評価項目からの結果の一貫性、治療効果の外挿可能性、薬剤の使いやすさなど、複数の観点から信頼できる証拠を使用して新薬の臨床的ベネフィットを総合的に分析する必要がある。

在 MRCT 中，完整的疗效评价一般包括整体疗效获益的评估、区域间疗效一致性的评价、区域疗效的估计，以及其他需要关注的预设亚组分析四个方面。

MRCT における完全な治療効果評価は、一般的に、全体的な治療効果ベネフィットの評価、地域間の治療効果の一貫性評価、地域毎の治療効果の推定、および注意を要するその他の事前に規定されたサブグループ解析の 4 つの側面を含む。

1. 整体疗效获益的评估

1. 全体的な治療効果ベネフィットの評価

整体疗效获益的评估结果是 MRCT 的主要分析结果,应基于临床问题构建恰当的估计目标(参考 ICH E9 (R1) 指导原则)以精确描述处理效应。此外,应充分考虑相关内在和外在因素以及它们可能对估计目标定义、数据收集、统计分析以及整体疗效可解释性带来的影响。

全体的な治療効果ベネフィットの評価結果は、MRCT の主要な分析結果である。治療効果を正確に記述するためには、臨床上の疑問に基づき (ICH E9 (R1) ガイドライン参照)、適切な推定目標を設定する必要がある。さらに、関連する内因性・外因性要因、ならびにそれらが推定目標の設定、データ収集、統計解析、および全体的な治療効果の解釈可能性に及ぼす潜在的な影響を十分に考慮する必要がある。

2. 区域間疗效一致性评价

2. 地域間の治療効果の一貫性評価

MRCT 中对新药的获益评估应包括各区域处理效应一致性的评价。鼓励采用多种分析方法综合开展一致性评价,如果多种分析结果不一致,则需谨慎考虑区域间疗效一致性的结论。区域间疗效一致性评价应充分考虑内在和外在因素的区域分布不平衡问题,从而更客观地解释试验结果。

MRCT における新薬のベネフィット評価には、地域間における治療効果の一貫性の評価を含める必要がある。複数の解析方法を用いて一貫性評価を行うことが推奨され、異なる分析結果が一致しない場合は、地域間の治療効果の一貫性に関する結論を慎重に検討する必要がある。地域間の治療効果の一貫性評価では、内因性・外因性要因の地域分布の不均衡を十分に考慮し、試験結果をより客観的に解釈することが重要である。

3. 区域疗效的估计

3. 地域毎の治療効果の推定

区域疗效的估计可以为相应区域的监管决策提供支持。

地域毎の治療効果の推定は、該当地域における規制上の意思決定を支援することができる。

一般情况下,足够的区域样本量可以支持区域内处理效应的稳健估计。必要时,也可考虑采用其它适当的分析方法支持区域疗效估计的稳健性,方法的选择应反映对内在和外在因素如何影响区域估计值的理解。

一般的に、地域への症例数が十分であれば、その地域内における治療効果の頑健な推定をサポートすることができる。必要に応じて、地域における治療効果推定の頑健性を高めるために、他の適切な解析方法を検討することもできる。方法の選択は、内因性・外因性要因が地域推定値にどのように影響するかについての理解に基づいて行うべきである。

4. 需要特别关注的亚组分析

4. 特に注意を要するサブグループ解析

除了对区域间的疗效差异进行分析外,一些情况下还需考虑不同亚组的疗效差异以及不同亚组在各区域间的疗效一致性,特别是与内在和外在因素对应的亚组。相较于单区域临床试验,MRCT 中人群的预期变异更大,可能会为亚组的识别和定义带来新的挑战,例如在不同区域中对亚组的定义可能不同。应慎重对待亚组分析中发现的亚组差异,并仔细考察不同亚组在各区域的分布及其对区域间疗效一致性的影响。

地域間の治療効果の差異を分析することに加え、場合によっては、異なるサブグループ間の治療効果の差異、およびサブグループが各地域での治療効果の一貫性、特に内因性・外因性要因に対応するサブグループについて、治療効果の一貫性を検討する必要がある。単一の地域で行われる臨床試験と比較して、MRCT では対象集団のばらつきが大きいことが予想されるため、サブグループの特定と定義に新たな課題が生じる可能性がある。例えば、異なる地域でサブグループの定義が異なる場合がある。サブグループ解析で特定されたサ

サブグループ間の差異は慎重に扱う必要があり、地域間の異なるサブグループの分布と、それらが地域間の治療効果の一貫性に及ぼす影響を注意深く検討する必要がある。

区域或亚组结果的可信度应从生物学上的合理性、内部一致性和/或外部一致性、证据强度、临床相关性、以及统计学不确定性等方面进行考虑。

地域別またはサブグループ別の結果の信頼性は、生物学的妥当性、内部および/または外部の一貫性、エビデンスの強さ、臨床的関連性、および統計的不確実性の観点から検討されるべきである。

(三) 风险评估和风险管理

(三) リスク評価およびリスク管理

在临床试验过程中，对风险的识别和管理是至关重要的环节。在常规安全性评估中，需特别关注安全问题的严重程度、发生频率、与药物的剂量或暴露的相关性、是否可逆以及耐受性等因素。同时，全球同步研发带来了更为复杂的风险结构，需要通过综合和系统的方法进行管理，在整体和相关区域人群中有效识别、评估和管理各种风险，以保障患者安全、确保数据质量并遵守相关法规要求。

リスクの特定と管理は、臨床試験において極めて重要な側面である。通常的安全性評価では、安全性の問題の重大性、発生頻度、薬剤の投与量や曝露量との相関性、可逆性、および忍容性といった要因に特に注意を払う必要がある。同時に、世界同時開発はより複雑なリスク構造をもたらし、これを管理するためには包括的かつ体系的なアプローチが必要である。全体および関連する地域集団において、リスクを効果的に特定、評価、管理し、患者の安全を確保し、データの質を保証し、関連する規制要件を遵守することが求められる。

基于全球同步研发中 MRCT 数据进行的风险评估和疗效评估具有相同的逻辑框架。首先对整体证据进行综合风险评估并得出整体人群的风险结论。随后，评价区域间人群在暴露和安全性风险方面的一致性。评估应涵盖受特定区域影响显著的不良反应、药物间相互作用产生的风险、与现行疗法相比的独特风险，通过精确地识别特定区域可能存在的独特差异，如遗传差异、疾病谱的区域特性、药物可及性、医疗实践的差异及药物使用习惯等产生的潜在风险，分析这些风险对受试者安全的潜在影响，包括风险的严重性和发生概率。安全性风险的一致性评价需要考虑统计学的不确定性和是否存在有临床意义的差异。

世界同時開発における MRCT データに基づくリスク評価と治療効果評価は、同一の論理的枠組みを共有している。まず、全体集団のリスクに関する結論を導き出すために、全体的なエビデンスに対する包括的なリスク評価を実施する。次に、地域間集団における曝露および安全性リスクの一貫性を評価する。評価は、特定の地域によって大きく影響を受ける副作用、薬物相互作用に起因するリスク、および既存の治療法と比較した特有のリスクを網羅する必要がある。遺伝的変異、疾患スペクトルの地域特性、薬剤へのアクセス、医療慣行の違い、薬剤使用習慣など、地域特有の差異から生じる潜在的なリスクを正確に特定することによって、これらのリスクが被験者の安全性に及ぼす潜在的な影響を、その重症度と発生確率を含めて分析する。安全性リスクの一貫性評価においては、統計的不確実性と臨床的に重要な差異の有無を考慮する必要がある。

基于评估结果，制定相应的风险管理措施，如调整剂量、修改用药指南或实施监测计划，以及执行受试者教育，旨在减轻或避免这些风险。在设计全球风险管理计划时，尤其需要关注区域间风险管理方法内容的一致性，以及全球风险管理方法在不同区域的适用性。

評価結果に基づき、投与量の調整、服薬ガイドラインの改訂、モニタリング計画の実施、被験者教育の実施など、適切なリスク管理措置を策定し、これらのリスクを軽減または回避することを目指す。世界的なリスク管理計画のデザインにおいては、地域間のリスク管理手法の一貫性と、世界的なリスク管理手法の地域ごとの適用可能性に特に注目する必要がある。

（四）获益-风险评估及结论

（四）ベネフィット-リスク評価および結論

臨床試験的获益-风险评估通常需要考虑不确定性的影响，这些不确定性往往来自于一些试验设计阶段未知的影响因素，或者试验执行中的不可控原因。对于 MRCT，带来试验结果不确定性的因素更加复杂，例如：1）不同区域受试者的疾病特征以及内外因素的分布存在未知的不同；2）由于区域间试验执行不一致导致的区域人群代表性不足、治疗暴露或者随访时间不同、结局事件不足、数据变异度高、缺失或偏倚等。

臨床試験のベネフィット-リスク評価は、通常、不確実性の影響を考慮する必要がある。これらの不確実性は、試験設計段階で未知の影響要因や試験実施中の制御不可能な要因から生じることが多い。MRCT においては、試験結果の不確実性に寄与する要因はより複雑であり、具体的には、1) 異なる地域における被験者間の疾患特性および内外要因の分布の未知の差異、2) 地域間での試験実施の不一致による地域集団の代表性の不足、治療曝露または追跡期間の差異、アウトカムイベントの不足、データのばらつきの大さき、欠損データ、またはバイアスなどが挙げられる。

在一个 MRCT 中，对不确定性的分析和讨论应该在获益-风险评估的框架下围绕影响有效性和安全性结果一致性的因素而开展，探讨潜在影响的范围和程度，并在最终结果分析时进行描述。

MRCT においては、不確実性の分析と考察は、有効性と安全性のアウトカムの一貫性に影響を与える要因に焦点を当て、ベネフィット-リスク評価の枠組みの中で実施されるべきである。潜在的な影響の範囲と程度を探り、最終結果分析においてそれらを記述する。

1. 不确定性对获益-风险评估的影响

1. ベネフィット-リスク評価における不確実性の影響

对于获益一致性的评估，受试者人群特征不确定性的影响应该在试验设计和统计分析计划中充分预判并尽量规避。对于试验执行中的非预期因素（如试验开展过程中局部突发事件对受试者入组、试验结局收集等方面的影响），有可能会产生区域数据产生偏倚，或者因样本量及随访时间不足而使得一致性评价结论的稳健性降低。对于此类因素应及时且充分记录，并在试验统计分析阶段合理讨论相应的影响。必要情况下，需要通过科学合理的方式调整试验实施或解决分析时间点以降低潜在不确定性。

ベネフィットの一貫性を評価するためには、被験者集団特性の不確実性の影響を、試験デザインおよび統計解析計画において十分に予測し、できるだけ避けるべきである。試験実施中に予期せぬ要因（例えば、地域特有の予期せぬ事象が被験者登録やアウトカム収集に及ぼす影響など）が生じると、地域データのバイアスが生じたり、症例数や追跡期間が不十分なために一貫性評価の結論の頑健性が低下したりする可能性がある。このような要因については、適時かつ十分に記録し、試験統計解析段階でその影響を適切に検討する必要がある。必要に応じて、潜在的な不確実性を低減するために、科学的に妥当な方法を用いて試験実施の調整や解析スケジュールの見直しを行うべきである。

在风险评估和管理中，这些不确定性因素对最终药物风险评估的影响需特别注意。例如，较小的区域样本量或较短的观察期可能不足以全面观察区域人群的安全性问题，特别是对该人群特有的安全性问题。对于已知安全性问题的风险管理计划，这些不确定性可能导致难以充分评估该计划在区域人群中的安全性和实施难度。因此，可能有必要增加基于其他相关信息源对潜在风险的合理评估和管理。

リスク評価および管理においては、これらの不確実性が最終的な薬剤リスク評価に及ぼす影響に特に注意を払う必要がある。例えば、地域への症例数が小さい場合や観察期間が短い場合、地域集団における安全性の問題、特にその集団特有の安全性の問題を包括的に観察するには不十分となる可能性がある。既知の安全性問題に関するリスク管理計画において、これらの不確実性によって、地域集団における計画の安全性および実施上の課題を十

分に評価することが困難になる場合がある。したがって、他の関連情報源に基づいて、潜在的なリスクの適切な評価と管理を強化する必要があるかもしれない。

2. 区域間发现获益/风险不一致后的结构化分析

2. 地域間におけるベネフィット/リスクの不一致を踏まえた構造化分析

MRCT の前提假设和科学基础是不同区域人群之间影响药物获益-风险特征的关键因素，尤其是已知和未知的内在和外在因素的整体分布相似。因此，基于全球数据的结论应作为不同区域人群获益-风险评估的主要依据，同时参考区域间数据的比较，以支持区域人群评价的结论。

MRCT の根底にある前提と科学的根拠は、特に既知および未知の内因性・外因性要因の分布が全体的に類似していることを考慮すると、異なる地域集団における薬剤のベネフィット-リスクプロファイルに影響を与える重要な要素である。したがって、グローバルデータに基づく結論は、異なる地域集団におけるベネフィット-リスク評価の主要な根拠となるべきであり、同時に、地域集団評価の結論を裏付けるために、地域間データの比較も参照する必要がある。

同时，由于目标人群可能存在潜在异质性特征，或者在试验执行中的一些不可控因素导致了影响药物获益-风险特征的关键因素的不均衡分布，亦或因为数据本身的随机性特征，都可能使得区域数据表现得和全球数据不同。此时，不应该单纯依据区域的结果数值来进行简单的判断，而应该对整体及区域数据进行结构化的分析，得到稳健的区域结论。

一方、対象集団の潜在的な異質性、試験実施中の制御不能な要因による薬剤のベネフィット-リスク特性に影響を与える主要要因の不均一な分布、あるいはデータ自体の固有のランダム性などにより、地域データはグローバルデータと異なる場合がある。このような場合、地域結果のみに基づいて単純な判断を下すべきではない。むしろ、確固たる地域的結論を導き出すためには、全体データと地域データの両方を構造的に分析する必要がある。

建议按照以下步骤进行 MRCT 结构化的分析：首先分析区域间结果不一致的程度以及出现不一致的临床终点在药物获益-风险特征评价中的重要性；若基于整体信息的分析，区域数据的确展现出与全球数据不可忽视的差异，随后应围绕若干关键因素开展分析。

MRCT の構造化分析は、以下の手順に従って実施することが推奨される。まず、地域間の結果の不一致の程度と、不一致が現れた臨床評価項目が薬剤のベネフィット-リスク特性の評価における重要性を分析する。総合的な情報分析に基づき、地域データがグローバルデータと有意な差を示す場合、分析は以下のいくつかの重要な要素に焦点を当てるべきである。

1) 結果的不一致性是否受统计分析方法的影响。此时，应特别关注现有方法所需假设以及对于已知内在和外在因素的协变量调整是否充分；

1) 結果の不一致は統計解析手法によって影響を受けているか。この場合、既存の手法に必要な前提条件、および既知の内因性・外因性要因に対する共変量調整が十分であるかどうか特に注意を払う必要がある。

2) 临床试验执行中是否存在可能影响试验结果一致性的因素。例如，受试者随访时间的一致性、药物暴露时间的一致性、伴发事件特征的一致性；

2) 臨床試験の実施中に、試験結果の一貫性に影響を与える可能性のある要因はあるか。例えば、被験者の追跡期間の一貫性、薬剤曝露期間の一貫性、中間事象特性の一貫性など。

3) 对于已知的影响药物获益-风险特征的内在和外在因素（如试验药物暴露量、背景用药、年龄、基线疾病严重程度等），是否存在区域与全球数据的分布不一致；

3) 薬剤のベネフィット-リスク特性に影響を与える既知の内因性・外因性要因（例：治療薬への曝露、併用薬、年齢、ベースライン時の疾患重症度など）について、地域データとグローバルデータの分布に不一致は見られるか。

- a. 如果存在不一致，能否参考在全球样本中与区域内在和外在因素分布相似的其他区域，并且探讨相应的一致性情况；
- a. 不一致が見られる場合、グローバル症例において地域内の内因性・外因性要因の分布が類似している他の地域を参照し、対応する一貫性を検討することは可能か。
- b. 如果没有证据显示已知内在和外在因素分布不同，则通过数据分析和挖掘探索未知的、可被生物学或药理学理论解释的内在和外在因素，并探讨其在区域和全球相应的分布情况。
- b. 既知の内因性・外因性要因の分布に差異があるというエビデンスがない場合、データ分析および生物学的または薬理学的理論によって説明できる未知の内因性・外因性要因の探求・調査を通じて、それらの地域およびグローバル分布を検討すべきである。

如果通过充分的结构化探索，依然没有发现充分的理由来解释不同区域结果所表现出的不一致性，此时也应探讨数据本身随机特征对于一致性结果的影响。例如，在一致性假设下得到所观察到的不一致结果的概率。此时建议与审评机构进行沟通并达成一致意见，再依据整体证据进行获益-风险评估。如需要，可以考虑通过上市后研究继续收集证据，对区域人群的获益-风险特征做出更加稳健的评价。

徹底的な構造的探索を行った結果、異なる地域における結果の不一致を説明する十分な理由が見つからない場合、データのランダム性が結果の一貫性に与える影響についても検討すべきである。例えば、一貫性の仮定の下で観察された不一致結果の確率などが挙げられる。この場合、審査機関と協議し、合意を得た後、総合的なエビデンスに基づくベネフィット-リスク評価を行うべきである。必要に応じて、市販後調査を実施してエビデンスをさらに収集し、地域集団に対するベネフィット-リスクプロファイルをより確固たるものに評価することも検討できる。

3. 获益-风险结论

3. ベネフィット-リスクの結論

获益-风险评估的目标是得出评估结论，重点是对以上数据进行解读，并考虑不确定性因素对证据和结论的影响。在此基础上得到最终结论。

ベネフィット-リスク評価の目的は、上記のデータを解釈し、エビデンスと結論に対する不確実性の影響を考慮しながら、結論を導き出すことである。これに基づき、最終的な結論が導き出される。

四、监管考虑

四、規制上の考慮事項

基于 MRCT 的同步研发应具备充分的科学基础和实施条件。申办者应按照 ICH E17 指导原则的思路考虑、设计和实施 MRCT。为满足不同监管机构的技术要求，临床试验的设计可能需考虑不同区域的实际情况和要求。基于 MRCT 全球结果，申办者应对试验相关数据进行充分的分析和探索，从而做出合理的获益-风险评估。

MRCT に基づく同時開発は、十分な科学的根拠と実施条件を備えている必要がある。治験依頼者は、ICH E17 ガイドラインの考え方に従い、MRCT のデザインおよび実施を行うべきである。各国の規制当局の技術要件を満たすため、臨床試験のデザインにおいては、各地域の実際の状況と要件を考慮する必要がある場合がある。治験依頼者は、MRCT の世界的な結果に基づき、関連する試験データを徹底的に分析・検討し、合理的なベネフィット-リスク評価を行うべきである。

若申办者计划基于新药全球同步研发中 MRCT 数据在中国申报上市，在制定方案的过程中，鼓励申办者就整体研究策略和试验设计的关键问题与审评机构提前沟通。相应临床试验所回答的科学问题以及所产生数据的充分性（如试验终点、疗效一致性评价分析方法、区域样本量等）需要与审评机构达成一致。

治験依頼者が、新薬の世界同時開発における MRCT データに基づいて中国での上市承認申請を計画している場合、計画段階において、研究戦略全体および試験デザインの重要な事項について、事前に審査機関と協議することが推奨される。該当する臨床試験によって回答される科学的疑問、および生成されたデータの妥当性（試験評価項目、治療効果の一貫性評価解析方法、各地域への症例数など）については、審査機関と合意する必要がある。

五、参考文献

五、参考文献

- [1] ICH E5(R1): Ethnic Factors In The Acceptability Of Foreign Clinical Data. 1998.
- [2] ICH E17: General Principles For Planning And Design Of Multi-Regional Clinical Trials. 2017.
- [3] ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials. 1998.
- [4] ICH E9(R1): Addendum On Estimands And Sensitivity Analysis In Clinical Trials To The Guideline On Statistical Principles For Clinical Trials. 2019.
- [5] [国家药品监督管理局. 药物临床试验的生物统计学指导原则. 2016.](#)
国家医薬品監督管理局. 医薬品臨床試験における生物統計に関するガイドライン. 2016.
- [6] [国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验亚组分析指导原则\(试行\). 2020.](#)
国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 医薬品臨床試験におけるサブグループ解析に関するガイドライン（試行）. 2020.
- [7] [国家药品监督管理局药品审评中心. 新药获益-风险评估技术指导原则. 2023.](#)
国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 新薬のベネフィット-リスク評価に関する技術ガイドライン. 2023
- [8] PMDA: Basic principles for conducting phase 1 studies in Japanese prior to initiating multi-regional clinical trials including Japan for drugs in which early clinical development is preceding outside Japan. 2023.

附录：中英文对照表

付録：日本語と英語の対照表

中文 日本語	英文 英語
新药同步研发 同時新薬開発	Simultaneous New Drug Development
处理效应 治療効果	Treatment Effect
多区域临床试验 国際共同治験	Multi-regional Clinical Trials, MRCT
内在和外在因素 内因性・外因性要因	Intrinsic and Extrinsic Factors
药代动力学 薬物動態	Pharmacokinetics, PK
药效学 薬力学	Pharmacodynamics, PD