

別添

医薬品製造販売承認申請の臨床評価に関する技術ガイドライン

国家医薬品監督管理局医薬品審査評価センター

2026年4月

目次

一、概要.....	1
二、適用範囲.....	1
三、申請に関する背景情報.....	2
(一) 申請情報.....	2
(二) 登録及び規制履歴に関する情報.....	3
四、臨床評価.....	4
(一) 倫理及び臨床試験規範.....	4
(二) 臨床試験データソース.....	6
(三) 他の分野における安全性及び有効性に関する重要な問題 (該当する場合).....	8
(四) 有効性評価.....	10
(五) 安全性評価.....	17
(六) 市販後経験 (該当する場合).....	43
(七) ベネフィット-リスク評価.....	44
(八) 添付文書の審査.....	46
五、全体評価.....	47
(一) 適応症及び既存治療法に関する概要.....	47
(二) 臨床試験に関する概要.....	48
(三) 主要な所見及び課題.....	48
(四) ベネフィット・リスク評価の要約.....	48
六、参考文献.....	48

一、概要

医薬品製造販売承認申請の臨床評価は、革新的医薬品のライフサイクル全体を通して行われるベネフィット-リスク評価の中核をなす要素である。本ガイドラインは、評価担当者が医薬品製造販売承認申請の臨床的有効性、安全性、及びベネフィット-リスクを科学的、標準化された効率的な方法で評価できるよう支援し、申請者が臨床評価における重要な考慮事項を理解できるよう支援し、申請者が科学的研究を行う際の指針となることを目的としている。これにより、臨床的に価値のある新薬の研究開発と製造販売承認を促進することを目指す。本ガイドラインは、様々な疾患領域における満たされていない臨床ニーズを探求する際に遵守すべき共通の原則を提供し、医薬品の製造販売承認前に実施しなければならない有効性と安全性の評価に関するエビデンスに基づいた論理的連鎖を構築し、各構造単位の詳細なデータ収集・分析及び関連情報の要件、ならびにそれらの間の関係を明確にするものである。

本ガイドラインは、医薬品監督管理部門の現時点における見解及び理解を示すものである。医学科学と臨床試験の進歩に伴い、本ガイドラインの関連内容は継続的に改善及び更新される。本ガイドラインで取り上げられていない事項については、規制当局に相談することができる。

二、適用範囲

本ガイドラインは、化学医薬品及び治療用生物学的製剤の製造販売承認申請に関する臨床専門家による評価、ならびに評価報告書の構成、内容、方法、基準に適用される。

本ガイドラインを適用する際には、医薬品臨床試験品質管理規範（Good Clinical Practice : GCP）、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for

Pharmaceuticals for Human Use : ICH) 及び国内で発行されているその他の関連ガイドラインも併せて参照すること。

三、申請に関する背景情報

(一) 申請情報

適応症及び対象集団の疫学的特徴について簡潔に記述すること。これには、発生率と疫学データ、対象集団の人口統計学的特徴（年齢分布、性別構成、民族・人種的背景など）、地理的特徴、疾患のリスク因子、及び死亡率などの重要情報を含めること。さらに、申請対象となる適応症に対する既存の治療法及び満たされていない臨床的ニーズについて簡潔に記述すること。中国国内で推奨されている現在の標準治療レジメンの概要を簡潔に示し、それらのレジメンと世界的な標準治療レジメンとの間に相違があるか否かを明記すること。

治験薬に関する基本情報について簡潔に記述すること。これには、一般名（化学名及び/又はINN）、販売名（または提案中の販売名）、医薬品分類（例：新規有効成分、新規含量/剤形、新規配合剤など）、薬理学的分類、医薬品の剤形と含量、ならびに投与経路と投与頻度を含めること。

同一の有効成分を含有する他の医薬品の製造販売承認状況及び使用実態について簡潔に記述すること。同一の有効成分を含有する他の医薬品がすでに国内で販売されている場合は、当該医薬品に関する製造販売承認情報（例：適応症、重要な安全性情報など）を提供すること。製造販売承認の対象となる医薬品が「新規有効成分（NME）」である場合は、当該医薬品が我が国において未だ市販されていない旨を明示すること。他国の規制当局における登録状況について簡潔に記述すること。当該新規有効成分がすでに他国で市販されている場合は、海外における市販情報（例：市販

時期、市販国、販売名、適応症、剤形、含量、用法・用量などを簡潔に記述すること。

他の関連医薬品（具体的には、申請対象医薬品と同一の薬理学的分類、代謝経路、または薬効群を共有する医薬品-現在販売されているか否かを問わない-）に関する重要な課題を取り上げ、それらの有効性及び安全性に関する特筆すべき事項について記述すること。

登録申請者及び登録代理人を記載すること。登録分類、追加申請事項（該当する場合）、受理日、審査開始日、及び実施された審査・承認手続き（突破的治療薬、優先審査・承認、条件付き承認、特別審査手続きなど）について説明する。

治験実施施設に対する実地調査が完了しているか否かを明記すること。

（二）登録及び規制履歴に関する情報

今回の新薬製造販売承認申請に関連する登録規制状況を簡潔にまとめること。これには、申請者と規制当局間の正式な連絡ややり取り、議事録、その他の関連文書を含めること。これらの出来事を時系列順に列挙し、臨床開発プロセスにおける関係者間のやり取りを明確に示すこと。これらの出来事には、少なくとも以下の項目を含めること。

1. 申請前準備：臨床試験デザイン、主要試験プロトコールの改訂、重要な課題、安全性及び/又は地域に関連する特定の試験。

2. 申請者との主要な協議/重要なマイルストーン会議（例：IND申請前の会議、第Ⅱ相臨床試験終了時の会議、新薬製造販売承認申請前会議など）。

3. 両当事者間で合意された重要な事項。

該当する場合は、その他の関連背景情報を簡潔に記述すること。これには、申請者が他国の規制当局と行った主要な協議/会議及びその議事録、他国（または複数の国）で承認された医薬品の添付文書に関する情報などが含まれる。

さらに、評価プロセスにおける補足資料及び会議での議論内容について簡潔に説明する。

四、臨床評価

（一）倫理及び臨床試験規範

評価者は、申請資料に含まれるすべての臨床試験の設計、実施及び報告が臨床研究の規範とガイドラインに従っていることを確認する必要がある。評価者は特に以下の3つの側面に重点を置く必要がある：申請資料の質と完全性、医薬品臨床試験品質管理規範の遵守状況、及びその他の関連する法律・規制の遵守状況。

1. 申請資料の質と完全性

評価者は、全体的な申請資料の質について、以下の点について意見を述べる必要がある。

1.1. 申請資料の構造の明確さと検索のしやすさ：構造が明確で合理的であり、容易に検索でき、評価者が効率的に評価できるか。

1.2. 申請資料の完全性：申請者に追加資料の提出を求める必要があるか（最終臨床研究報告書、データセットまたはデータファイル、及び補足分析などを含む）。

1.3. 欠落データ：申請資料に欠落している臨床試験データがあれば、簡潔に要約し、欠落データの価値と評価への影響を明確にする。

2. 臨床試験規範の遵守状況

臨床試験実施施設の査察報告書に基づき、臨床試験規範の遵守状況について簡単に説明する。これには、臨床試験に関与するすべての関係者が臨床試験規範を遵守しているか、倫理委員会の承認書、インフォームドコンセントフォーム、利益相反の回避、臨床試験プロトコール、研究施設に存在する具体的な問題点などが含まれる。

3. 臨床試験実施施設の査察で発見された問題点と評価

国家医薬品监督管理局査察センターが発行した臨床試験実施施設査察報告書の結論、及び評価者の注意を要する報告書で特定された問題点を簡潔に記述する。同時に、査察プロセス中に得られた有益な発見事項についても簡潔にまとめる。これには、有効性と安全性に関連するデータの完全性の問題、またはデータ完全性に影響を与える治験参加者の保護に関する問題、臨床試験監視に関連するデータの完全性に影響を与える問題が含まれる。

評価者は、査察中に提起された問題点が臨床的有効性及び安全性評価に関連するかどうかを評価し、有効性及び安全性評価結果への影響を評価し、治験薬の全体的なベネフィット-リスク評価に活用する必要がある。

提出されたデータの真正性は、通常、定期的な臨床試験実施施設の査察によって検証される。ただし、評価プロセス中に以下の状況が発見された場合は、原因究明査察が必要となることがある：評価プロセス中に臨床研究機関で発見された異常な安全性問題に起因する安全性に関する懸念。評価プロセス中に研究機関に関連する異常な有効性データに起因する有効性に関する懸念。プロトコール違反、臨床試験の中止、または安全性/有効性結果の審査中に、特定の研究機関で科学的不正行為が疑われる場合。

臨床試験実施施設の査察報告書に基づき、その他の関連法令（該当する場合）への遵守状況を説明する。

（二）臨床試験データソース

治験薬の製造販売承認申請を裏付けるために使用された臨床試験について簡潔に説明する。完了した第I相、第II相、第III相臨床試験の概要（試験数、目的、デザイン、サンプルサイズなど）を簡潔に示し、主要な裏付けとなるエビデンスチェーンを明確に提示する。他に関連するデータがあれば、簡潔に説明する。

臨床試験データソースには、評価及び分析に使用されるすべてのデータと参考文献が含まれる。これには、今回の新薬製造販売承認申請における臨床試験データ、申請者が行った他の類似薬（例えば、同一の標的及び作用機序を持つもの）に関する臨床試験、または本薬の他の適応症に関する臨床試験、第三者機関が実施した承認申請を目的としない臨床試験、中国以外の国で収集された市販後安全性データ（他国の市販後要件または市販後コミットメントに基づく臨床試験など）、文献報告、及び申請資料に含まれていないものの、評価に使用できるその他の内容が含まれる。

1. 臨床試験/研究概要表

申請資料に記載されているすべての臨床試験は、表形式で一覧表を作成し、説明する必要がある。表の形式は、研究の特性に応じて（該当する場合）、変更することができる。内容は、申請資料に記載されている各試験を明確に記述する必要があるが、以下の項目も必ず含める必要がある。

研究地域：国際多施設臨床試験または中国多施設臨床試験。臨床試験の種類：試験段階、忍容性及び安全性、薬物動態（PK）、薬力学（PD）、有効性、安全性など。臨床試験のデザイン：第I相単回投与及び複数回投与漸増試験、薬物動態（PK）または母

集団薬物動態（PPK）試験、用量-曝露-反応試験、ランダム化比較試験、盲検試験、陽性対照試験、プラセボ対照試験、単群試験など。参加施設数、登録被験者数、小児集団を対象とした治験または研究の場合、登録された小児参加者数を記載する必要がある。

2. 個々の臨床試験/研究の概要と考察

個々の治験または研究ごとに概要と考察が必要である。複数の治験が類似したデザインである場合は、それらをまとめて記載することができる。まず1つの治験の詳細な説明を行い、次に類似したデザインの治験間の違い（例：選択基準と除外基準、治療期間、サンプルサイズなど）を示すリストを記載する。

概要と考察には、通常、以下の項目を含める必要がある。

治験（または研究）のタイトル、プロトコールに明記されている、治験参加者のスクリーニングに使用された具体的な診断（診断キット及び検査を実施した検査機関の種類（地域検査機関または中央検査機関）を含む）。中央検査機関を使用する場合は、その情報（名称、住所など）を記載する必要がある。治験デザイン、治験薬の投与レジメン（投与量及び投与方法）。試験エンドポイント：主要エンドポイントと副次エンドポイントに焦点を当てる。選択基準と除外基準、治療期間、研究エンドポイント（主要エンドポイントと副次エンドポイント）の評価（解析）。サブグループ解析を実施した場合は、関連データを提供し、議論する必要がある。プロトコール設計上のバイアスとその試験結果及び結論への影響、治療中止の主な理由とその試験結果への影響、主要なプロトコール変更については、必要に応じて評価者がコメントを記載する必要がある。

この部分の内容は主に臨床試験設計に関する議論であり、「（四）有効性評価」または「（五）安全性評価」における情報

と相互に確認及び参考にできるべきで、データ評価、分析及び解釈の明確さ、簡潔さ、統一性・正確性を確保するため、データの重複使用を避けることに注意する必要がある。

(三) 他の分野における安全性及び有効性に関する重要な問題
(該当する場合)

薬学、薬理毒理学、臨床薬理学の評価に基づき、関連分野で特定された臨床安全性及び有効性評価に関する重要な問題を簡潔に要約し、考えられる解決策、またはこれらの問題が解決できない場合に講じるべき緊急措置を説明し、その核心的な内容について議論する。

1. 薬学的側面

薬学的評価を参考にし、臨床試験の結果解釈に重要な影響を与える可能性のある薬学的関連事項について簡潔に議論する。

2. 臨床微生物学

原材料及び製剤の微生物学的情報を提供する必要がある。

3. 非臨床薬理学及び毒理学

薬理学/毒理学評価で発見された、ヒトの安全性評価に影響を与える可能性のある重要な情報（発がん性、生殖毒性、QT 間隔への影響など）について簡潔に説明する。

4. 臨床薬理学

薬物作用機序の研究及び薬物臨床試験で発見された相互に証明可能なさまざまな結果に基づき、臨床薬理学について詳細に議論する必要がある。

すべての臨床試験で示された重要な臨床薬理学的発見と結論について概説する。薬物の臨床開発過程で評価された用量範囲及び

分析に使用された方法について簡潔かつ明確に説明する。概説には、健康及び/又は治験参加患者の PK、PD、PK/PD 関係の研究結果、ならびに内的及び外的要因が PK 及び PK/PD 関係に与える影響が含まれ、研究された集団での用量選択及び用量調整を支持するための情報、ならびに治験参加者の他の併存疾患の治療結果も含める。

作用機序：細胞レベル、受容体または膜レベル、標的臓器レベル、及び全身レベルを含め、ヒトで得られた薬剤の作用機序に関する情報を簡潔に要約する。特に注意を要する副作用の作用機序についても簡潔に説明する。

薬力学 (PD)：既知及び潜在的な安全性リスクに関連する PD エンドポイント (例：QT 間隔延長) 及び PK/PD 関係を重点的に評価する。PK などの関連する臨床データを統合して、特別な安全性問題について議論する。探索的臨床試験における様々な投与レジメンの主要な知見を評価し、検証的臨床試験における最適な投与レジメン設計の科学的根拠を説明する。

薬物動態 (PK)：臨床開発段階における全ての試験から得られた主要な PK データを要約し、PK パラメータに基づき、ヒトにおける薬物の曝露量 (最大濃度、最小濃度、曲線下面積)、半減期、用量比、吸収、分布、代謝、排泄などの薬物動態特性を包括的に記述する。年齢、性別、体重、人種、薬物相互作用、生理状態など (これに限定されない)、薬物の PK 特性に影響を与える内在的及び外在的要因を分析する。臨床試験における様々な段階及び集団からの PK データについて、薬物と集団の関係、薬物と疾患の関係、薬物間関係など、ヒトにおける有効性の変動性への潜在的な影響について簡潔に記述し、考察する。薬物曝露量と効果に関する PK 情報について簡潔に考察する。

（四）有効性評価

有効性評価は主に単一の適応症に基づいて行う。

有効性評価を行う際には以下の点に留意する必要がある：（1）この部分は複数の臨床試験の有効性データを統合した総合的な有効性結果を提示する必要がある。（2）申請者は、完全な有効性概要を提出する必要がある。評価者は、申請者の主張を単に繰り返すのではなく、試験結果と結論について詳細な評価を提供する必要がある。有効性を正確に評価する際には、統計的評価の意見が非常に価値がある。（3）高品質なデータを提供できない臨床試験（例えば、優越性、非劣性、または同等性を示すことを目的としない陽性対照試験）を含めるべきではない。ただし、その試験が申請者が有効性を証明するために使用した臨床試験である場合は除く。

1 適応症

申請された適応症について、明確かつ正確に説明する。今回の申請に複数の適応症が含まれる場合、各適応症を明確に述べ、それぞれの適応症の有効性データを別々に概説する必要がある。

2 有効性概要

すべての重要な臨床試験の有効性データをまとめる。概要には十分なデータが必要であり、また結論を理解しやすくするための核心的な論理構造が求められる。

有効性評価に関連する重要な臨床試験を簡潔に説明し、評価決定に最も影響を与える重要な情報（例：主要エンドポイントや重要な副次的エンドポイントなど）を優先的に紹介する。さらに、有効性臨床試験設計の重要な要素（エンドポイントの選定、対照群の選定、盲検化、臨床試験の実施、統計解析の妥当性など）を

簡単に説明する。現存のデータの限界を分析する（例：用量探索の十分性、試験対象集団及び試験期間の制限、欠損データの処理の科学的妥当性など）。また、治験薬が申請された適応症における治療の位置付けについて説明し、他の薬剤との比較に関する臨床試験情報（入手可能な場合）を含む。

申請者が提供した申請データを除き、評価者は決定に影響を与える可能性がある、申請者が提供しなかった関連データや情報が不十分な関連分野を特定するべきである。相反する結果データについてのトレードオフ分析を行い、肯定的な有効性所見の臨床的意義について議論する。

この部分では申請者が提示した探索的試験エンドポイントについては議論せず、関連内容は「その他の有効性に関する問題と分析」のセクションで取り上げることができる。

3 治療効果データ解析

3.1 方法

臨床治療効果の統合データ分析の方法論を説明する必要がある。研究デザイン及び/又は各研究方法論（例：ランダム化、プラセボ対照）の全体的な説明を提供する。研究デザインに関する関連問題を議論する。同時に、統計学的手法を簡単に説明する。

3.2 人口統計学

すべての重要な臨床試験における全体的な人口統計学的結果を要約し、議論する。要約表には、ベースラインの人口統計情報及び疾患特性、ならびに試験前の治療（特に治験前治療が行われていた場合は、使用された薬剤の投与量と投与頻度を明確に記載すること）などを含めるべきである。

3.3 治験参加者

治験参加者の参加状況と流れは、表またはフローチャートを用いて示すことができる。次の情報を含める必要がある：（1）必要に応じて、有効性と安全性に関する治験参加者集団を分けて示すことができる。（2）スクリーニング不合格者、（3）ランダム化、（4）実施された治療（実施中または完了）、（5）治療中止（理由別に分類）、（6）追跡不能（可能であれば理由別に分類）、（7）解析からの除外、（8）有効性解析。

通常解析と比較して、評価者は、除外された、または追跡不能となった治験参加者に焦点を当て、コメントを加える必要がある。追跡不能となった理由を分析し、治療群ごとの分布を分析し、治験参加者の追跡不能が最終的な治験結果に及ぼす潜在的な影響（治験参加者の脱落による分布の不均衡の有無など）について考察する必要がある。治験参加者のスクリーニング不合格について分析と考察を行い、除外基準の制約がある場合に全体的な結果に及ぼす潜在的な影響についても考察する必要がある。

3.4 主要エンドポイント分析

申請された適応症の主要エンドポイントについて記述する。適応症を支持するデータと支持しないデータの分析と結果を詳細に検討する必要がある。以下の情報と評価を提供する必要がある。

（1）主要エンドポイントの設定の妥当性。これには、登録及び規制プロセスにおけるエンドポイントの設定と検証が含まれる。代替エンドポイントを使用する場合は、検証エビデンスのレベル（生物学的妥当性、疫学的整合性、ランダム化エビデンスなど）に応じて記述及び説明し、不確実性が結論に及ぼす影響を説明する必要がある。

（2）科学的合理的判断に基づく臨床的ベネフィットの解釈。

(3) 試験エンドポイントの限界。

(4) 試験エンドポイントの調整（修正）及び評価方法。データモニタリング委員会（DMC）が関与している場合は、DMCの活動内容と評価結果の説明。

(5) 対象疾患の有効性評価を裏付ける臨床試験デザインの説明。試験が十分に適切な対照群を持つ臨床試験であるかどうか、また、試験デザインがベネフィット評価を可能にするものであるかどうか。

(6) 十分に適切な対照群を持つ臨床試験について、評価者は以下の要素を考慮すべきである：①バイアス最小化（盲検化、ランダム化、エンドポイント決定委員会、事前決定された統計解析計画、エンドポイントの確認）、②対照群の選択及び様々な選択上の制約、特に過去の対照試験や非劣性試験。

(7) 治療効果に関する評価者による判断：①選択基準（疾患の重症度及び/又は病期など）及び除外基準が幅広い集団を代表しているか、②対照臨床試験の試験期間は十分であったか、③初期臨床試験段階（第Ⅰ相、第Ⅱ相）における用量探索は十分であり、重要な臨床試験における適切な用法・用量を推奨できるか、④有効性評価を裏付けるすべての臨床試験（第Ⅱ相、第Ⅲ相など）の詳細な説明。

(8) 統計評価及び有効性データ解析から得られた主要な知見を統合し、分析する。

3.5 副次的エンドポイント分析

副次的エンドポイントデータ及びそれが有効性評価に与える潜在的なサポート効果について説明する。評価者は以下の点について自身の意見を述べるべきである。

(1) 特に主要エンドポイントが試験目的を達成できなかった場合、副次的エンドポイント解析計画が事前に作成されていたか。

(2) 主要エンドポイントが統計的有意性を達成できなかった場合、副次的エンドポイントに関する判断及び/又は解析が必要であったか。

(3) 副次的エンドポイントが代替エンドポイントである場合、その代替エンドポイントの検証プロセスを簡潔に説明する。

(4) 必要に応じて、評価者は医学及び統計学的観点から分析方法の妥当性を考慮すべきである。

3.6 その他の試験エンドポイント分析

申請された適応症の有効性評価において、経験的または探索的な試験エンドポイントが臨床的に検証されていないため、申請資料の一部として使用することは推奨されない。ただし、特定の探索的試験エンドポイントは、後続の試験でさらなる検証が必要となる可能性がある。そのため、場合によっては、その試験結果を表形式で簡潔に提示し、データ表示の一貫性を確保する。

3.7 サブグループ解析

サブグループ集団の治療効果の比較が行われた場合、評価者は関連する結果を説明する必要がある。これには、以下の事項を含める必要がある。

(1) サブグループ解析が臨床試験プロトコール及び統計解析計画で事前に定義されていたかどうか。

(2) これらのサブグループに薬剤を投与する際の考慮事項。

(3) 本研究では、どのような主要な人口統計学的要因（例：年齢、人種、疾患の重症度、既往治療、感染症または他の薬剤に

よる治療、遺伝的差異、腎機能障害または肝機能障害など) が比較されたか。

(4) 主張されている有効性は、すべてのサブグループで一貫しているか。

(5) 多地域臨床試験において、地域間の差異が認められたか。

(6) 薬剤の薬理学的特性に関連するその他の特別な影響要因(例：サブグループ間で観察された薬剤の用量反応関係の違い)が存在するか。

統合データ及び個々のデータポイントが、サブグループ間で治療反応に差異があることを一貫して示唆する場合、これらの所見を詳細に分析し、考察する必要がある。

3.8 推奨用量に関する臨床情報の分析

推奨用量に関するすべてのデータ(単独の用量反応試験、臨床薬理試験、用量反応または用量濃度反応関係に関するコホート解析などを含むが、これらに限定されない。これらの関係は、異なる時点における血漿中濃度に対する臨床反応に関連し、用量選択のための重要な情報を提供する可能性がある)を分析し、推奨用量を評価する。以下の事項を記載すること。

(1) 推奨用量を裏付ける結果(用量反応臨床試験及び臨床薬理試験から得られた結果)

(2) 推奨開始用量及び最大用量、用量調整、及び調整方法

(3) 個別化投与の説明

(4) 用量反応または用量曝露反応に関するデータの統合分析

(5) 非線形薬物動態、遅発性効果、忍容性、及び酵素誘導によるバイアスの特定

(6) データの限界の特定（例：試験で固定用量デザインではなく用量漸増デザインが用いられた場合など）

臨床薬理学に関する議論を奨励し、関連する問題のより深い理解と適切な解釈を促進する。

3.9 治療効果の持続性及び/又は忍容性

特定の適切な疾患状態においては、治療効果の持続時間及び/又は忍容性に関するエビデンスを評価する必要がある。関連する判断項目には、作用発現までの時間、時間の経過に伴う有効性の変化（用量依存性の有無）、投与から作用発現までの時間が比較的安定しているか不規則であるか、治療に対する忍容性（例：有害事象や投与中止によって治療が影響を受けるか）、及び耐性の発現（時間の経過に伴う治療効果の喪失）が含まれるべきである。

評価概要には、長期有効性データ及び薬物曝露の用量/持続時間データを持つ試験参加者の人数を含めるべきである。また、異なる期間における有意な用量変化とその長期有効性との関係についても、概要に含める必要がある。

3.10 その他の有効性に関する問題と分析

臨床試験の有効性に影響を与えるあらゆる制限（例：試験デザインや試験実施上の問題、計画外のサブグループ解析、副次的エンドポイントの使用、ベースライン特性の不均衡、欠損データや脱落者の処理など）とその解決策を記載する必要がある。

適切な場合は、同一適応症に対する他の薬剤の有効性に関する比較情報を含めることができる。関連する比較の記述及び議論は、評価者の意見ではなく、データに基づくべきである。

(五) 安全性評価

安全性評価の最も重要な原則は、申請者が提供した安全性評価資料が十分であるかどうかを判断することである。この判断に基づいてのみ、報告された有害事象が、提案された適応症及びそれが対象とする広範な集団にとってどれほど重要であるか、また、効果的なリスク管理措置が確立されているか、そしてこれらの措置が適切であるかどうかを評価することができる。

安全性評価の前、評価中、及び評価完了時には、以下の事項を確実に実施するよう努める必要がある。(1) すべての安全性関連データが特定、収集、及び審査されていること(例：コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)の安全性に関するセクション、すべての安全性関連フォーム、リスト、症例報告書(CRF)、死亡サマリーリスト、重篤な有害事象(SAE)、有害事象(AE)による脱落及び治療中止、臨床薬理学の評価報告書、及び申請資料に含まれるその他の安全性関連情報)。(2) 明確かつ一貫性のある安全性関連の定義及び用語が使用されていること。(3) 事象報告コードの正確性と一貫性が確認されていること。

安全性評価においては、評価者は自身の分析結果と結論、及び申請者から提出された分析結果と結論を明確に区別する必要があることに留意すべきである。申請者から提供された様式や図表は使用できるが、評価者は自身の意見を明確に記述しなければならない。

1. 安全性概要

個々の臨床試験の安全性報告書、複数の臨床試験の総合解析結果、その他の関連安全性報告書など、安全性に関するすべてのデータを要約する必要がある。

以下の点について評価及び検討を行う必要がある。

(1) 薬剤曝露（曝露レベル、投与量、曝露期間、治験参加者数など）：患者集団全体の安全性を評価する。安全性データが入手可能なすべての臨床試験を列挙する。これらの試験から得られた安全性データを合理的にグループ化する。安全性評価を支援するために、非臨床薬理学/毒理学データの概要を述べる。

(2) 一般的な有害事象及び臨床検査データの変動を特定、分類、要約する。

(3) 試験で発生した重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象（特に治験薬に関連するもの）を要約し、特に長期投与が必要な薬剤の場合、発生頻度を時期別に要約する。

(4) 特定された安全性事象は、研究対象集団の人口統計学的特性またはその他の特性（例えば、対照試験における各人口統計学的グループにおける相対的薬剤曝露量と全体曝露量の差など）との関連性を示唆しているか。

(5) 申請中の医薬品以外に、前述の事象の発生を引き起こす可能性がある他の原因があるか。

(6) 薬剤関連事象を除外できるその他の理由はあるか。

(7) 薬剤の再投与による影響（該当する場合）。

重要な安全性の問題を表形式でまとめ、それについて詳細に議論することを検討する。これらの問題は、(1) 評価結果に影響を与える可能性があり、(2) リスク最小化措置が必要となる可能性があり、(3) 薬剤の添付文書に記載される可能性がある。

(4) 市販後要件として、さらなる安全性データの収集を要求する。(5) 承認後の監視を要求する。

医薬品の安全性に関する全体的な結論には、以下の事項を含めるべきである。(1) 入手可能な安全性情報が、十分な総合評価

の要件を満たしているか。(2) 入手可能な情報の限界と、それが分析に及ぼす潜在的な影響。(3) 追加の安全性情報が必要か(例：追加分析、追加試験)。(4) 申請中の医薬品の安全性と、同一適応症の他の医薬品の安全性との比較。(5) 追加のリスク管理計画が必要か、及びその根拠。

2. 分析方法

2.1 安全性分析のためのデータソースの評価

安全性分析に使用されるデータソースの質と精度を評価する必要がある。データソース(例：一次安全性データソースと二次安全性データソース)を明確に定義し、それをレビュー及び評価することが推奨される。一次安全性データソースは、医薬品開発プロジェクト中に作成されたデータベースで構成される。これらのデータベースは、開発プロセス全体を通して高品質で厳密に監視・管理されるべきである。

二次データソースとは、一般的に以下の情報源からのデータを指す。本申請に含まれない臨床試験/研究から得られたデータ、他国で得られた市販後安全性データ、治験責任医師主導の臨床試験/研究から得られた安全性データ、及びその他の情報源から得られたデータ。二次安全性データソースには、臨床的に重要な安全性情報が含まれている可能性があるが、一次安全性データソースほど厳密に監視・管理されていない場合があり、医薬品申請時点でデータが完全ではない可能性もある。二次安全性データソースを使用する場合、そのデータソースの背景を述べ、評価に使用した理由、限界、及び潜在的な影響を説明する必要がある。

2.2 個別臨床試験/研究から得られた安全性データ

関連する安全性データの出所を述べ、これらのデータが臨床試験での類似した試験参加者から得られたのか、それとも異なる試

験参加者から得られたのかを分析し、これらの安全性データを合理的に評価する。

臨床試験または研究で多数の有害事象が発見された場合、有害事象の発生率及び/又は重篤度について説明し、さらに異なる状況（例：被験者の特性、投与量、有害事象（AE）の収集及び分析方法）におけるこれらの有害事象の原因を分析し、データ分析に基づいた評価意見を提供する。

2.3 集計された安全性データ

有害事象の発生率推定の精度を向上させ、発生率の差（特に発生頻度の低い事象）を感度よく識別するためには、安全性データを集計し、適切に評価する必要がある。集計データは、サブグループ間における薬剤と患者集団または薬剤と疾患との関連性の差異を把握または評価するための、より大規模なデータベースを提供する。一般的に、データを統合する際には、以下の点を考慮する必要がある。

(1) 類似のデザイン（例：類似の患者集団、類似の投与量または投与強度、特定の併用療法、薬剤曝露期間、類似の対照群の選択）を有する臨床試験/研究のデータを統合する。統合された試験/研究がデザインは類似しているものの、治療期間が異なる場合、薬剤曝露期間を評価し、時間依存性の事象を特定することが重要となる可能性がある。

(2) 異なる研究または異なる地域間での事象発生率の範囲を探索する。

(3) 異なる試験/研究間で発生率に差が認められる場合は、試験/研究内のサブグループから一貫した事象発生率を特定する必要がある。

(4) 統合された研究間で特定の有害事象の発生率に有意差がある場合、統合は意味が薄れ、評価に用いるべきではない。

(5) 被験者の臨床検査結果における極端な異常値（外れ値）は、特定の有害事象のリスクが高いサブグループを特定するのに役立つ可能性がある。

安全性データの要約に用いられた方法論の根拠について、評価者は統計的評価者と協議し、当該試験/研究に用いられた現在の要約方法が適切であるかどうかを判断する必要がある。

2.4 有害事象の分類

安全性データの適切なコーディングは、安全性解析及び評価の正確性と一貫性、そして今回申請された薬剤の安全性評価を行う上で極めて重要である。したがって、評価者は次の点を確認する必要がある。

(1) 各試験/研究において、一貫性のあるコーディング辞書（MedDRA など）とその同一バージョンが使用されていること。

(2) 治験責任医師または治験参加者によって報告された元の用語が、分類担当者によって設定された推奨用語にできる限り近いものであること。

(3) 治療変更（または用量調整）につながった事象、及び投与中止や脱落につながった事象に特に注意を払うこと。各試験の全体的な投与中止率は参考になるが、特定の有害事象による投与中止を明記することがより重要である。一般的なルールとして、有害事象を述べる際には推奨用語を使用し、発生頻度の高い順に報告すべきである。

3. 安全性評価の妥当性

評価者は、医薬品開発段階において、薬物曝露量及び安全性データが適切であるかどうかを判断する必要がある。さらに、以下の事項について検討し、概要をまとめる必要がある場合がある。

(1) 特定の非臨床研究で確認された潜在的な副作用（非臨床薬理学/毒理学参照データ）

(2) *in vitro* 及び *in vivo* における薬物代謝、クリアランス、及び相互作用を評価するための標準的な方法（臨床薬理学参照データ）評価者は、薬物クリアランスの主要経路、これらの経路を阻害した場合の影響（CYP450 酵素及び/又はトランスポーターに対する薬物の影響、薬物動態への影響、及び薬物相互作用から生じる主な潜在的な安全性上の問題点を含むが、これらに限定されない）を評価する必要がある場合がある。

3.1 薬物曝露の全体的なレベル

関連する ICH ガイドライン及び市販前リスク評価に関する国際的な規制当局と業界間の基本的な合意事項を参考にし、臨床試験における薬物曝露のレベルと期間の妥当性を評価する必要がある。

評価者は、特に以下の点に注意を払う必要がある。

(1) 薬物曝露を受けた治験参加者の数が十分であるか（異なる地域及び適切なリスク因子のサブグループを含む）

(2) 薬物の投与量及び曝露期間は、意図された薬物使用の安全性を評価するのに十分であるか

(3) 治験参加者を試験/研究から除外することが安全性評価に影響を与えるか（特に、当該薬物がより広範な集団で使用されることが想定される場合）

(4) 非臨床データによって示唆された安全性上の問題（例：QT 間隔延長または肝毒性）が適切に特定され、評価されているか

(5) 試験/研究のデザインが合理的であり、重要な安全性に関する疑問に適切に答えているか

医薬品開発における各臨床試験/研究の各段階における全体的な薬物曝露を評価するために、表形式でまとめて適切な記述を提供する必要がある。これには、各臨床試験/研究における異なる用量、投与経路、及び曝露期間に曝露された治験参加者数が含まれる。該当する場合、各治験参加者の薬物曝露レベルは、治験参加者から得られた最大投与量、最長曝露期間、及び/又は平均 1 日投与量である可能性がある。

さらに、曝露量と曝露時間との潜在的な関係（または用量反応関係）についても検討し、記述する必要がある。平均、中央値、最大、複合投与量、及び曝露期間を用いて、用量曝露評価を要約することができる。

治験薬、陽性対照薬、プラセボ（存在する場合）の最大投与量、推奨投与量、血中濃度（存在する場合）、異なるサブグループ（例：年齢、性別）及びヒトへの総曝露時間に関する情報を表形式でまとめ、その判断を提供することは有益である。

3.2 推奨投与量及び投与期間における対象集団の人口統計学的特性

疾患のサブグループ（例：疾患の重症度、腎機能障害または肝機能障害、併存疾患）、安全性に関する懸念のある併用療法を受けている治験参加者のサブグループ、及び地域差に注意を払う必要がある。評価者は、これらの特性の分布が各臨床試験/研究間で異なるかどうかを明記する必要がある。臨床試験/研究の各段

階における全体的な人口統計学的特性は、表にまとめることができる。

3.3 類似薬の潜在的な有害事象の評価

類似薬の潜在的な有害事象を評価し、申請者がこの情報を申請資料に含めているかどうかを確認する必要がある。以下に、評価者の参考のために、潜在的な有害事象、薬剤、及び治療カテゴリーをいくつか示す。自殺傾向（抗うつ薬、抗精神病薬）、肝毒性（非ステロイド性抗炎症薬、チアゾリジンジオン系 PPAR γ アゴニスト）、膵臓毒性、QT 間隔延長（あらゆる抗不整脈薬、抗精神病薬、抗ヒスタミン薬、フルオロキノロン）、低血圧（ α 遮断薬）や浮腫（ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネル遮断薬）などの血管拡張作用、離脱症状（ β 遮断薬、中枢性 α アゴニスト、麻酔薬）、起立性低血圧（あらゆる降圧薬、抗精神病薬）、高血圧（あらゆる交感神経刺激薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬）、頻脈、好中球減少症（3-クロロピリジンなどに関連する薬剤、プロカインアミド、クロザピン）、出血（凝固または血小板機能を阻害する薬剤、非ステロイド性抗炎症薬）、再生不良性貧血、凝固時間延長、筋障害（スタチン系薬剤またはその他の脂質低下薬）、眠気（向精神薬）、中枢神経刺激、抗コリン作用、アレルギー反応、性機能障害（抗うつ薬、睡眠薬）、眼圧上昇、白内障、網膜症、耐糖能障害/糖尿病悪化（利尿薬、非定型抗精神病薬）、心房性不整脈及び死亡率増加（ほとんどの非 β 遮断薬抗不整脈薬）、うっ血性心不全（CHF）及び死亡率増加（筋弛緩薬、カルシウムチャンネル遮断薬などの特定の陰性変力薬）、腎症（非ステロイド性抗炎症薬）。

さらに、評価者は陰性所見（または欠落した結果）についても考察する必要がある。

4. 主要な安全性結果

評価者は、以下の判断に影響を与える可能性のある重要な安全性結果を詳細に分析する必要がある。(1) 医薬品評価の結論に影響を与える可能性のあるもの、(2) 医薬品の添付文書への警告及び注意事項の追加、または添付文書の大幅な変更が必要となる可能性のあるもの。

ICH ガイドライン及びその他の関連する規制要求を参考にして、安全性結果の評価を行う必要がある。

死亡、重篤な有害事象、重要な有害事象、脱落及び/又は投与中止、ならびに申請に関連する主要な安全性問題を含む主要な安全性結果について、検討及び評価を行う必要がある。

有害事象と治験薬との因果関係を判断することは極めて重要である。単一の事象が医薬品と密接に関連しているかどうかを判断する際には、以下の点を考慮する必要がある。(1) 投薬開始と有害事象の発生との間に合理的な時間的關係があるかどうか。

(2) 当該事象が、細胞周期阻害剤(例：G1 期停止)によって誘発される二次性好中球減少症などの一般的な薬剤曝露に関連しているかどうか、また、好中球減少症の程度が投与量及び治療期間に関連しているかどうか。(3) 当該事象と薬剤曝露との相関関係を説明する説得力のある理由があるかどうか。例えば、①当該有害事象が治験薬の薬理作用機序と一致するかどうか、②投与量減量または投与中止後に有害事象が軽減または消失したかどうか、③当該有害事象が被験者の併存疾患、併用薬、またはその他の要因によって説明できるかどうか。(4) 当該薬剤が、当該有害事象との因果関係が知られている薬剤クラスに属するかどうか。

(5) 当該薬剤の投与再開時に有害事象が再発したかどうか。

さらに、評価者は、これらの有害事象がモニタリング可能また

は可逆的であるかどうかにも評価する必要がある。モニタリング可能な有害事象は、初期段階で発見・管理できるものである。可逆的な有害事象とは、医学的介入なしに回復するもの、及び適切な医学的介入によって許容範囲内の期間内に回復するものを指し、発見後速やかに投薬中止や介入を行うことができる。

死亡

評価者は、研究開発プロセス中に発生したすべての死亡について、検討、分析、及び議論を行う必要がある。以下の項目を評価する必要がある。

(1) 死亡時期：①早期死亡（初回投与後 30 日以内に発生した死亡）、②薬剤投与中止後に発生した死亡（特に治療の中断が治療毒性による場合）。

(2) 予測された死亡（例：試験エンドポイント、特に死亡、疾患進行、長期にわたる合併症）及び予測されなかった死亡（薬剤投与がない場合にまれに発生する死亡）。予測されなかった死亡については、評価者は各死亡関連事象を詳細に評価し、議論する必要がある。

(3) 申請資料に記載された死亡発生率と一般集団における発生頻度（すなわち、薬剤投与がない場合の一般集団データベースにおける予測死亡発生率）との関係。

(4) 対照群における死亡例との比較（死亡原因を問わず、該当する場合）、特に治験薬投与群における死亡率の増加の有無を評価する。

評価者は、死亡率解析前及び解析中に、以下の点を考慮する必要がある。

(1) データ解析（個々の臨床試験/研究またはコホートデータ）：可能であれば、関連データはコホート別に解析する必要がある。もちろん、データがコホート化できない場合は、評価者は個々のデータベースを解析し、個々の解析結果を統合して考察する必要がある。

(2) 評価の重要な点は、全体的な死亡率解析には、試験/研究のすべての段階及び治療群を含める必要があることである。特定の原因による死亡率については、薬剤曝露の程度を評価する必要がある。

(3) 申請者は、個人時間データ（該当する場合）を提供する必要がある。個人時間データを用いて死亡率を算出した際に薬剤曝露に差異が認められた場合は、適切な補正を行う必要がある。評価時点で薬剤曝露に関する個人時間データが入手できない場合は、評価者はその旨を評価時に明記しなければならない。

(4) 可能であれば、評価者は死亡率を類似の患者集団または類似の薬剤のデータベースと比較すべきである。

評価者は、申請者による死亡事象の判断について、独自の評価を示さなければならない。評価には、新薬製造販売承認申請における死亡事象の判定基準、分類方法、全死亡率及び特定原因死亡率の分析方法、ならびに申請資料における死亡の因果関係に関する評価者の判断を含めるべきである。

評価者は、死亡事象について、以下の事項を含め、独自の判断を示すべきである。（1）臨床試験/研究の各段階における全治療群の薬剤曝露による全死亡率の分析、（2）全治療群の特定原因死亡率の分析、（3）薬剤関連の死亡事象の可能性に関する考察、（4）用量反応、特定サブグループにおける死亡率、薬物相互作用など、その他の関連分析、（5）特に非対照臨床試験で死亡事

象が発生した場合、研究対象集団における最も信頼性が高く入手可能な死亡率推定値、(6) 死亡事象が比較的頻繁に発生したかどうか。

評価者は、死亡に関連する医学的事象の致死性について総合的な判断を下す必要がある。評価結果が申請者から提出された評価と異なる場合は、その相違の理由と根拠について説明する必要がある。

重篤な有害事象

評価者は、提出されたすべての SAE が ICH または NMPA の定義を満たしていることを確認する必要がある。評価中に 1 つ以上の SAE の解釈に相違が認められた場合（例えば、ある事象が上記の定義を満たさないものの、治験責任医師が重篤な事象と判断した場合）、評価者は、申請者がこれらの事象の分類基準を提示しているかどうかを確認し、この相違を本項に記録する必要がある。

以下の情報が評価されていることを確認する必要がある。

(1) データソース：SAE の要約表、リスト、個々の事象の説明、及び本申請に含まれるすべての臨床試験/研究の CRF 表（必要な場合）を含む。

(2) 申請者が分析した SAE の全体的な発生率。

(3) 特別な必要性に応じて、特定の SAE の発生率を分析する。これには、事前に定義されたサブグループ（例：人口統計学的特性、疾患の重症度、併用療法などによる分類）内の各治療群における発生率が含まれるが、これらに限定されない。

(4) 治療薬の異なる投与量レベルと薬剤曝露期間の中央値を分析する。

評価者は、以下の事項を特定し、検討する必要がある。

(1) 各群間で継続的な薬剤曝露に差があるかどうか、ある場合は、対応する発生率を算出する。

(2) SAE の原因となりうるその他の非薬理学的要因（例：現在の疾患や研究対象集団における一般的な疾患）を分析する。

(3) 当該薬剤に関連する個々の事象、ならびに死亡に関連するあらゆる反応を特定する。

(4) 当該薬剤との関連性が低いと考えられる SAE を特定する。これらの事象は、表形式または記述形式で提示することができる。

評価者は、評価プロセスが申請者からの影響を一切受けないよう、特に SAE の因果関係の判定に関して、その独立性が確実に保たれるようにしなければならない。評価者と申請者の見解が相違する場合には、評価者は独立した評価を実施し、意見の不一致が生じた点について説明を行わなければならない。

重要な有害事象

SAE の基準には該当しないものの、何らかの介入措置の実施を伴う重要な有害事象については、特定を行う必要がある。こうした有害事象には、著しい臨床検査値の異常、あるいは何らかの重要な介入を必要とする事象（例：治験薬の早期中止、用量減量、追加の併用療法実施など）が含まれる場合がある。当該事象の結果として治験薬の早期中止に至った場合には、「脱落及び/又は中止」の項において記述・検討を行うものとする。

脱落及び/又は中止

臨床試験における脱落及び中止の解析は、安全性評価の極めて重要な構成要素である。以下の点を評価することが極めて重要で

ある。(1) 「脱落」及び「中止」の定義、(2) これらの事象の解析に用いられた手法、(3) 申請者による十分な根拠の提示の有無、(4) 申請者による十分な追跡調査措置の実施の有無、(5) これらの事象に関する記述内容の質。記述内容の質が不十分である場合、評価者は、治験薬に関連すると判断される事象についてより詳細な理解を得るため、CRF 及び/又は補足資料の提出を求めることを検討すべきである。

臨床試験における脱落事象は、脱落の具体的な理由に基づいて分類することができる。評価者は、以下の点を慎重に検討すべきである。

(1) 異なる治療群間、あるいは特定のサブグループ（疾患特性や人口統計学的特性に基づいて選択される）間で、脱落率に差異があるか否か。

(2) 各臨床試験/研究において、各治療群ごとの累積脱落率を解析すること。特に、脱落の引き金となり得るリスク因子を評価する際には、累積脱落率の各カテゴリーを区別して解析を行うべきである。

(3) 申請者による脱落の分類（脱落理由に基づくもの）が、治験責任医師による分類と一致しているか否か。不一致が存在する場合（すなわち、脱落理由として帰属された原因が、治験責任医師による CRF への記載内容と異なる場合）、評価者は、当該再分類の根拠を記録し、その再分類の決定が妥当であるか否かについて意見を付すべきである。

(4) 脱落が有害事象によって引き起こされた場合、さらなる解析を行うため、関連する CRF を提出させるべきである。

(5) 脱落の件数及び分布を確認し、臨床試験の実施及び/又は解析に関連する潜在的な問題点（例：追跡不能による脱落が多発

している、あるいは特定の治験実施施設において脱落率が不均衡に高いなど)を特定すべきである。特に早期脱落については、有効性の解析に影響を及ぼす可能性があるため、細心の注意を払う必要がある。

有害事象に関連した脱落の解析は、以下の理由により極めて重要である。

(1) それは、試験対象集団における、選択された薬剤用量の忍容性プロファイルを反映し得る有害事象の種類及び頻度を特定するのに役立つからである。特定の治療群において脱落率が相対的に高い場合、それは治験薬に起因する可能性が高い。したがって、評価にあたっては、個々の事象を単独で解析することに終始するのではなく、むしろそれらの事象全体としての頻度及び臨床的意義に重点を置くべきである。

(2) 有害事象に関連した脱落事象は、予期せぬ重要な有害事象に関する手がかりを提供し得る。こうした事象は、併存する他の病態に起因するものと誤って判断されがちである。通常、こうした事象の発生頻度は低い。当該事象が治験薬に起因すると判断されるか否かにかかわらず、臨床試験からの脱落(中止)につながった有害事象の解析は、全体的な評価を行う上で極めて重要である。

(3) 中止につながった比較的頻度の高い有害事象については、評価において以下の点を検討すべきである。①中止に関連した有害事象の発生率、②当該事象が薬剤に関連しているか否か(これを確認するには異なる治療群間での比較が必要となる場合があるが、当該事象全体の発生率もまた重要な意義を持つ)、及び③脱落に関して、用量反応関係や経時的なパターンを示す証拠があるか否か。

(4) 稀な有害事象については、それが薬剤に関連しているか否かを評価において判定すべきである。こうした事象については、別途、詳細な考察や解説を加えることが適切である場合がある。

評価に用いた情報は、表形式またはリスト形式で提示することができる。特定の事象については、記述形式による詳細な説明が必要となる場合がある。評価者は、当該事象が薬剤に関連しているか否かについて、自らの臨床的判断を示す必要がある。

申請中の医薬品に関連する主要な安全性問題

医薬品に関連する特定の安全性問題の中には、規制上の重篤な副作用の定義を満たさないものもある。しかし、これらの事象は評価の決定や医薬品の添付文書に影響を与える可能性があり、議論が必要となる。

一般的に、医薬品と比較的稀な重篤な有害事象との因果関係は、臨床試験データベースにおけるより一般的ではあるものの重篤度の低い有害事象によって確認できる。例えば、肝毒性の発生件数が少ない場合、肝酵素値の頻繁な上昇によってさらに裏付けられる。免疫原性や QT 間隔延長の問題は、生物製剤や特定の医薬品の長期使用に影響を与える可能性がある。これらの事象は、規制上の重篤な有害事象の定義を満たすほど重篤ではないかもしれないが、より広範な集団で使用される場合には依然として安全性上の懸念となる。

5. その他の安全性結果

一般的な有害事象、稀な有害事象、バイタルサインの異常、臨床検査値の異常、心電図 (ECG) の異常など、その他の安全性結果も、包括的な安全性評価において重要である。

5.1 一般的な有害事象

一般的な有害事象の判断及び評価には以下の点を考慮する必要がある。

(1) 一般的な有害事象の範囲を明確にすることは非常に重要である。なぜなら、特定された有害事象は薬剤の添付文書に記載されるからである。ベースライン検査では見られなかった事象、あるいは過去には存在していたものの、治療中にその重症度が変化した事象を特定する必要がある。これらの有害事象を一覧表にまとめる際には、妥当なカットオフ値（例：発現率 5%以上）を用いることができる。

(2) 単一の臨床試験においても、複数の臨床試験のコホート解析においても、有害事象の発生率を報告する方法を記述する必要がある。集団（コホートデータ）または単一の試験における薬剤関連事象の発現率の有意差については、議論する必要がある。

(3) 同時対照データが入手できない場合には、厳格なモニタリング下で実施された単群臨床試験から得られた全体的な発現率を、被験薬投与群における発現率の目安として用いることも可能である。

(4) 有害事象の発現率：①被験薬の投与を受けた個人または集団における事象の頻度は、対照群における頻度と比較検討すべきである。②データの統合を行う際は、同一の対照群を用い、かつ治療期間が類似している臨床試験を対象として実施すべきである。③異なる用量群間で有害事象の発現率を比較検討する際には、評価者は、統合データ（全用量群を包含するもの）と、個々の用量群ごとのデータとの双方について、それぞれ個別に解析を行うべきである。④有害事象は、データベース全体のごく一部のサブセットにおいてのみ発現する場合がある。したがって評価者は、

こうした小規模なサブセットから抽出された類似の事象について、それらをさらに細分化して解析するのではなく（細分化すると、当該事象の顕在的な影響が希薄化してしまう恐れがあるため）、まとめて統合的に解析するよう徹底すべきである。⑤集団全体のごく一部のサブグループにおいて、極めて高い頻度で有害事象が発現している場合、当該サブグループに関するデータの情報源について、その妥当性を検証すべきである。⑥異なる時点における事象発現率を特定する（たとえ異なる時点間での発生率が比較的安定していたとしても、各曝露期間中の発生率を特定する）。

(5) 因果関係の判断：①臨床試験において、治療群と対照群の間で複数の研究にわたって一貫した差が認められる場合、集団ベースの用量反応関係のエビデンスが存在する可能性が示唆される。このエビデンスの生成に関連する要因について、以下の観点からさらに分析を行う必要がある：投与量、投与方法、総投与量、治療期間、人口統計学的特性（年齢、性別、人種など）、併用薬、その他のベースライン情報（肝機能及び腎機能）、薬剤関連事象の発生時期など。②薬剤との関連性の可能性を評価する際は、因果関係に関する判断は、治療群と対照群における発現率の比較に基づいて行われるべきである。③薬剤治療の経過中に複数の重篤な有害事象が発生した場合、それらは薬剤に関連するものとみなされる可能性が高くなる。

5.2 比較的稀な有害事象

比較的稀ではあるが臨床的に重大な懸念を伴う有害事象を特定し評価するためには、臨床試験から得られた有害事象に関するデータベース全体を精査する必要がある。一般集団において本来的に稀な有害事象については、その解釈を容易にするため、発現率の高い順に分類して提示すべきである。安全性情報は、表形式またはリスト形式で提示することが推奨される。

5.3 臨床検査所見

評価者は、薬剤治療中に生じた臨床検査値の変化について検討し、考察を行うべきである。臨床試験中に認められた主要な臨床検査値の変化については、「著明な変化」、「中等度の変化」、または「著明な変化なし」といったカテゴリーに分類して要約すべきであり、その対象には血液学、生化学、尿検査、及びその他の臨床検査項目を含めるものとする。分析及び考察においては、特に以下の点に焦点を当てるべきである。(1) 計画された分析と実際に行われた分析との相違点、(2) 臨床検査値の異常を評価するために用いられた手法、(3) 予定外の追跡診察時に実施された臨床検査、ならびにその主要な分析結果。

分析の対象には、治験薬への曝露があり、かつベースライン時及び追跡診察時の双方の臨床検査データが入手可能な、すべての治験参加者を含めるものとする。臨床検査データの分析基準は、以下の3つのレベルを網羅するものとし、単に p 値のみに依拠するのではなく、臨床的に意義のある変化に主眼を置いて評価すべきである。

(1) 中心傾向：すべての治療群における、ベースラインからの平均値または中央値の変化を比較する。特定の臨床検査値の平均値の変化は、安全性シグナル（安全上の懸念を示唆する兆候）となり得る場合がある。こうした変化は、治験全体集団において認められる場合もあれば、治験内の異なる用量レベル間で認められる場合、あるいは臨床的に意義を持つ可能性のある特定の時点において認められる場合もある。分析には、当該臨床試験（特に第 II 相及び第 III 相試験）のデータベース全体から得られた、すべての臨床検査測定値を取り入れるものとする。分析結果は表形式で提示してもよいものとし、そうした変化すべてが持つ臨床的意義について考察を行うべきである。

(2) 正常値から異常値への変化の分析：分析及び考察においては、設定された基準範囲から著しく逸脱した臨床検査値に特化して焦点を当てるべきである。全治療群にわたり、異常値の範囲及び当該異常値を示した治験参加者の人数を検討すべきである。特に、治験薬投与期間中に、正常値から逸脱し、かつ臨床的に意義がある可能性が高いと判断される 1 つ以上の臨床検査値またはパラメータの異常が参加者に生じた場合には、入念な検討が必要となる。具体的には、以下の点を実施すべきである：①該当する場合、対照群との解析的な比較を行うこと。②解析に用いる正常値及び異常値の閾値を、事前に設定しておくこと。③異常値の特定方法に関しては、解析上のバイアスを回避するため、可能な限り、極端な外れ値や、サンプルサイズが小さいデータベースから導き出された閾値の使用を避けること。④群間比較を実施して各群間の差異を特定し、それにより、累積発現率や分布、正常範囲内での値の著しい変動、複数の異常値の出現、及び異常値の持続といった事象について解析を可能にすること。

(3) 治験薬投与中止に至った重要な異常値：治験薬投与の中断及び/又は治験からの中止の要因となったものを含め、臨床的に意義のある個々の異常値について解析を行うべきである。評価者は、臨床検査データの変化に統計学的に有意な差が認められるか否かを検討し、当該変化と治療との潜在的な関連性（例：用量との関連、薬物濃度との関連、治験薬投与の中止や再開との正の相関関係、併用療法に関連する要因など）を評価すべきである。

臨床検査値の異常に起因する治験薬投与の中止を評価する際、特に治療群間で比較を行う場合には、治療期間に加え、特定の臨床検査値の異常によって直接的に引き起こされた中止の発生率についても考慮することが有用である。評価者は、臨床検査データ

の著しい異常を理由に治験薬投与を中止したすべての参加者について、個別に評価を行うべきである。

5.4 バイタルサイン及び心電図（ECG）の異常

バイタルサイン及び心電図（ECG）における異常の検討、解析、及び考察の手法は、臨床検査結果の解析に用いられる手法と同様である。中心傾向、外れ値の解析、及び治験薬投与中止に至った重要な異常値の評価を含め、標準的な解析を実施すべきである。

心電図異常の解析及び考察については、評価者は ICH 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」を参照すること。QT 間隔への影響を評価するために特化してデザインされた臨床試験の結果については、要約して記載すること。

5.5 薬剤性肝障害

薬剤性肝障害（DILI）は、今日に至るまで、医薬品の市場撤退の最も一般的な原因であり続けている。DILI は様々な作用機序によって引き起こされる可能性があり、主にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のレベル上昇として現れる。しかしながら、肝酵素レベルの上昇のみをもって、薬剤性肝障害の決定的な指標とすることは不十分である。したがって、評価者が DILI の発生を疑う場合には、以下の要因について解析を行う必要がある。

(1) 肝障害に関連する可能性のある情報。これには、少なくとも以下の事項を含めること：関連するすべての臨床検査結果、及びベースライン情報（関連する肝疾患の既往歴 [具体的には、ウイルス性肝炎、自己免疫性肝疾患、アルコール性肝疾患などの肝異常や障害] や、肝毒性との関連が知られている併用薬などを含むが、これらに限定されない）。

(2) Hy の法則の基準。以下の要件を満たす必要がある：①ベースライン及び/又は対照群と比較して、ALT 又は AST のレベルが正常上限値 (ULN) の 3 倍以上であること。②ベースラインにおいて胆汁うっ滞の証拠がなく (血清アルカリホスファターゼ [ALP] レベルの上昇により評価)、かつ総ビリルビンレベルが ULN の 2 倍以上に上昇していること。③ALT/AST 及び総ビリルビンレベルの同時上昇について、他に妥当な説明が存在しないこと。

(3) 考慮すべきその他の潜在的要因：①プロトロンビン時間 (PT) の延長または国際標準比 (INR) の上昇 (重篤な肝障害の可能性を示唆し得る)、②ALP レベルの上昇を特徴とする肝胆道系疾患の既往歴、③肝機能に影響を及ぼし得る心血管系疾患の既往歴 (例：虚血性肝障害)。

DILI の発生の有無を判定するために安全性情報を解析する際、評価者は、薬物代謝、及び臨床試験全体を通じて認められた肝臓関連のあらゆる有害事象 (Hy の法則を満たす症例を含む) を評価する必要がある。

6. その他の安全性に関する事項

6.1 免疫原性

医薬品開発プログラムの過程で得られた、免疫原性の影響に関するデータ (安全性、有効性、及び臨床薬理 [PK/PD] に関するデータを含む) について論じる必要がある。治療用タンパク質 (例：抗体) を含有する医薬品については、特に注意を払う必要がある。治療用タンパク質を含有する医薬品は、免疫応答を誘発する可能性があることが知られており、こうした応答は、薬効の減弱など、潜在的に重大な結果をもたらす恐れがある。

評価者は、免疫応答が生じる可能性を高める要因として、以下の点を評価すべきである。(1) 抗原の性質が、ヒトのタンパク質と比較して高度に保存されているか否か、(2) 投与経路、(3) 薬剤の使用期間(例：長期使用)。

6.2 用量依存性

固定用量または固定用量範囲の投与を受けた治験参加者から得られた臨床試験データを解析し、潜在的な用量依存性有害事象の根拠を特定すべきである。用量依存性の解析は、異なる用量群間、あるいは体重/体表面積で用量補正を行った群間における発現率を比較検討することによって実施できる。データが、異なる用量レベルを検討したプラセボ対照試験に由来するものである場合、解析は各用量群間の比較に焦点を絞るのみで十分である。用量依存性有害事象を解析し、推奨事項を策定するにあたり、評価者は以下の点について考慮すべきである。

(1) 時間依存的な用量効果：多くの有害事象は、特定の用量において、あるいは複数の用量にわたり、時間依存的な特性を示す(例：早期発現型と晚期発現型)。したがって、用量と事象との関係は、特に時間の経過とともに用量が増加していくような状況においては、使用期間という要因によって交絡されることが多い。ある医薬品(またはいくつかの医薬品)が遅発性の治療効果を示す場合、有害事象の解析においては、特定の用量、あるいは累積用量(具体的には、事象の発現直前に投与されていた用量)に焦点を当てるべきである。そうすることで、用量に関連した毒性の根底にある性質について、知見が得られる可能性があるためである。

(2) 累積用量依存性：この概念は、長期使用を目的とした医薬品において、特に有用である可能性がある。評価者は、累積用

量と有害事象の発生との間に、何らかの関係性を確立できる可能性がある。

6.3 時間依存性

1 つまたは複数の有害事象が、薬剤曝露期間に対して有意な依存性を示す場合、評価者は、これら時間依存的な有害事象の「発現時期」及び「持続期間」について検討すべきである。

(1) 発現時期：治療の初期段階で事象が発生する場合、粗発生率（事象数/曝露被験者数）を用いて解析を行うことができる。治療の後期段階で事象が発生する場合、以下の時間依存性事象解析が実施されることがある。①曝露期間の関数としてのリスクの記述（生命表を用いた累積発生率）、②時間経過に伴うリスクの変動（全観察期間にわたる各時間間隔でのリスク曲線）、③事象の「個人・時間あたりの発生率」で調整した薬剤曝露期間（当該薬剤の投与を受けた全治験参加者の薬剤曝露期間を合算したものに相当）。

(2) 事象の持続期間：この種の解析は、事象の発生頻度が時間経過とともに減少するような事象、特に長期使用を目的とした薬剤の検討において、とりわけ有用である。したがって、評価者は、事象発生頻度の減少をもたらす根本的な要因を特定すべきである。例えば、発生率の低下が副作用に起因する治療中止によるものなのか、あるいは単に治験参加者の薬剤に対する生理学的適応や、時間経過に伴う耐性の獲得を反映したものに過ぎないのか、といった点である。評価者は、有害事象の持続期間に加え、当該事象の重症度についても評価すべきである。この点は、細胞障害性薬剤（例：特定の化学療法薬）において、特に重要である。

6.4 薬物相互作用

薬物相互作用の解析には様々なアプローチが存在するが、以下の点に特に留意することが推奨される。

(1) 薬剤と人口統計学との関係（または内的要因）：薬剤開発の過程において、年齢、性別、人種、体重といった様々な人口統計学的サブグループに関連する安全性上の要因が、頻繁に認められる。これらの要因は安全性評価結果の解釈に影響を及ぼすため、関連する薬物動態データやその他の適切な情報と併せて、整理・要約すべきである。解析及び考察を行うにあたっては、以下の点に留意すべきである。①頻度の高い事象について、あるいは十分に大きなサンプルサイズから得られた臨床試験データを用いる場合、異なるサブグループ間（例：性別と人種、性別と体重別など）において、正式な統計解析を実施すべきである。その際、明確な定義（例：「頻度の高い事象」を発生率 5%以上のものと定義するなど）を提示する必要がある。②頻度の低い事象について、あるいは小さなサンプルサイズから得られた臨床試験データを用いる場合、グループ間の差異が見過ごされることを防ぐ観点から、プールデータを用いた解析の方が有用である可能性がある。大半の事例において、採用される解析手法は通常、記述的な性質のものである。有害事象の発生率においてグループ間の差異が認められる場合、評価者は以下の点を検討することがある。すなわち、薬効の差異を定量的に推定するために相対リスク（治療薬の累積リスク/対照薬またはプラセボの累積リスク）を解析すること、及び当該サブグループ内におけるリスクの重要性をより適切に評価するために寄与リスク（治療薬の累積リスク/対照薬またはプラセボの累積リスク）を解析すること。

(2) 薬物・疾患相互作用：評価者は、併存疾患が薬物副作用の発生に影響を及ぼす可能性（すなわち、薬物・疾患相互作用）

について理解しておく必要がある。このような相互作用は、排泄機能や代謝機能の異常（例：腎疾患や肝疾患）に起因して生じることがある。多くの場合、こうした反応が生じる可能性を判定するため、肝機能障害または腎機能障害を有する被験者を対象とした薬物動態学的臨床試験を実施すべきである。さらに、薬力学的な差異は、有害事象に対する感受性の差異を示唆する可能性がある。

(3) 薬物相互作用：薬物・疾患相互作用と同様に、潜在的な薬物相互作用もまた、当該薬物の安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性がある。その現れ方としては、PK の差異（薬物の ADME 特性への影響）として生じる場合と、PD の差異として生じる場合とがある。いずれのシナリオにおいても、併用薬を投与されているサブグループと、投与されていないサブグループとの間で、有害事象の発生率に差異が生じる可能性が高い。特定の薬物相互作用について特に関心が持たれる場合には、申請者は、PK 試験から得られたシトクロム P450 (CYP450) 酵素に関する情報を提供することができる。

7. その他の安全性に関する懸念事項

薬物の安全性に関する懸念事項として、ヒトにおける発がん性、生殖及び妊娠への影響、過量投与、薬物乱用の可能性、離脱及びリバウンド現象、ならびに小児の成長への影響について要約すべきである。特に、これらの領域に関連する具体的な安全性データが申請資料に含まれている場合には、その要約が求められる。

過量投与：本剤の過量投与に関連するすべての情報（バイタルサイン、徴候・症状、臨床検査所見〔抗体価を含む〕、及び実施された治療的介入や処置など）について評価し、考察を行う必要がある。

薬物乱用の可能性：動物及びヒトにおける薬物依存の可能性に関するあらゆる情報を要約し、その要約を関連する非臨床試験の所見と統合して提示しなければならない。リスクが高いと疑われる特定の集団については、明確に特定すべきである。

離脱及びリバウンド現象：入手可能なあらゆる安全性情報、特にリバウンド現象を適切に特徴づけるデータについて要約すべきである。薬物療法の中止や臨床試験からの離脱後に発生した事象、あるいは事象の重症度の悪化については、薬物の離脱との関連性について評価を行う必要がある。

小児の成長への影響：薬物が小児の成長に及ぼす影響は、長期にわたる過程を経て現れるものであることが、現在では認識されている。臨床試験中に収集された情報（例：身長や体重のデータ）のみでは、将来的な転帰を完全に反映しているとは言えない。それにもかかわらず、身長、体重、特定の臨床検査データの中心傾向や異常な変動といった特定のパラメータを解析することは、全体的な安全性評価の一要素として有用である。ただし、これらの解析から得られた結果は、薬物が成長に及ぼす影響に関する決定的な証拠を提供するものではないことを強調しておく必要がある。むしろ、これらの解析はリスクの高い小児集団を特定する助けとなり、ひいては薬物の小児の成長への影響を特異的に調査する、将来のプロスペクティブな臨床試験の実施を促進する役割を果たすものである。

（六）市販後経験（該当する場合）

当該医薬品がすでに他国において製造販売承認を受けている場合は、それらの国々から入手可能なすべての関連する市販後データを要約する必要がある。

当該医薬品が中国以外の国々において製造販売承認を受けている場合は、評価者は、それらの国々から得られたすべての市販後データを評価する必要がある。当該医薬品への曝露が推定される治験参加者数に関する具体的な情報を提供し、適応症、用量、投与経路、治療期間、及び地域別に合理的に分類して記載する必要がある。評価者は、当該医薬品に曝露された治験参加者数を推定するために用いられた手法について考察する必要がある。

当該医薬品がすでに中国国内で承認されている場合であっても、今回の申請に含まれる適応症が新規の適応症である場合は、上述と同様の情報について要約及び評価を行う必要がある。市販後に得られた新たな知見については、すべて分析し、記載する必要がある。

(七) ベネフィット-リスク評価

ベネフィット-リスク評価は、新薬製造販売承認申請において極めて重要であり、医薬品の臨床開発、製造販売承認申請、及び市販後の規制上の意思決定における主要な検討事項となる。評価者は、評価に関する推奨事項を策定するに先立ち、提出された申請資料に示された有効性及び安全性の結果について、厳密な評価と慎重な検討を行わなければならない。ベネフィット-リスク評価は極めて複雑なプロセスであり、臨床試験から得られた十分なデータに加え、すべての関連ステークホルダー（申請者、治験責任医師、評価者、治験参加者を含む）間でのオープンな意思疎通と対話が不可欠となる。評価の相対的な信頼性と一貫性を確保するため、ベネフィット-リスク評価の枠組みを活用することが推奨される。比較的構造化された定性的手法であるこのベネフィット-リスク評価の枠組みには、ベネフィット-リスク評価プロセスに関連する主要な検討事項、裏付けとなる根拠、及び不確実性が包含されている。

申請者は、堅固なリスク管理計画（通常は、新薬製造販売承認申請前の協議において規制当局との間で既に合意に至っている計画）を提出する必要がある。この計画には、特定されたリスクまたは潜在的なリスク、ならびにそれらのリスクを管理するために確立されたプロセスを明確に記載しなければならない。この計画は、主に以下の構成要素から成る（ただし、本評価の文脈において既に具体的に検討された臨床試験については、本計画の対象外とする）。

(1) 未検討集団：臨床開発プログラムにおける副作用の検出に内在する限界、臨床試験計画において適用された除外基準の影響、及び臨床試験計画におけるサンプルサイズ（症例数）が不十分であった集団に起因する限界に焦点を当てる必要がある。

(2) 承認後の使用：これには、臨床試験中に検討対象とならなかった集団における当該医薬品の使用、ならびに承認後の適応外使用が含まれる。

(3) リスク管理計画においては、リスクを効果的に最小化するために、医薬品安全性監視の範囲内で追加的な措置が必要であるか否かについて検討・記載する必要がある。包括的な医薬品安全性監視計画の詳細な記述及び要約を提出しなければならない。

(4) 有効性：このセクションでは、医薬品の有効性を評価するために設計された承認後の試験について扱う。これらの試験については、表形式で記載することも可能である。

(5) リスク最小化措置のモニタリング：これには、安全上の懸念事項を追跡・監視するために設計された、定常的なモニタリング指標及び補完的なモニタリング指標の双方が含まれる。リスク管理措置の成功を判定するために用いられる指標及び基準の妥当性、モニタリング計画のスケジュール、モニタリング活動の有

効性に関する結果、ならびにリスク低減に対するこれら措置の寄与について論じる必要がある。

場合によっては、評価プロセスにおいて、申請者に対し市販後調査の実施が求められることがある。こうした要件については、簡潔に記述すべきである。これには、「市販後要件」（規制当局により義務付けられるもの）と「市販後コミットメント」（申請者により自主的に実施されるもの）の双方が含まれる。

（八）添付文書の審査

医薬品の添付文書は、新規に市販される医薬品に関する体系的な研究データから導き出された安全性及び有効性の情報、ならびに当該医薬品の使用に関連するリスク管理措置を集約した、専門的な文書である。規制の観点から見れば、添付文書は法的拘束力を有する文書としての役割を果たす。科学的な観点から見れば、新規に市販される医薬品の添付文書は、完了した臨床研究プロセスの総括であると同時に、市販後に広範な患者集団に対して当該医薬品が使用されることで開始される、新たな探索的プロセスの出発点としての役割も担っている。評価者は、添付文書内の各項目の内容、目的、及び機能について、また、既存の根拠に基づくデータの妥当性及び限界について、さらには関連するデータの連関や評価上の見解について、明確かつ正確に理解し、把握していなければならない。こうした文脈において、評価者は以下の事項に特に留意し、論じる必要がある。

（1）当該医薬品の治療効果に関連して添付文書に記載されている、当該治療領域において新たに生じつつある概念や手法。

（2）当該医薬品の使用に伴うリスクについて、使用者に効果的に注意喚起し、かつリスクを管理するために添付文書に記載さ

れている情報や内容。特に、処方医や使用者に見落とされやすい詳細事項については、重点的に検討すること。

(3) 人種的要因や臨床診療慣行の違いに起因して生じる、現在の添付文書と、当該医薬品が販売されている他国・他地域で承認された添付文書との間における、主要な記載内容の相違点。

(4) 当該医薬品に固有の情報や内容。

(5) 市販後リスク管理計画と密接に関連する内容。

(6) その他、評価者が特に強調すべき、あるいは論じる必要があると判断した内容。

五、全体評価

全体評価に関する包括的な概説を提示しなければならない。この概説は、簡潔かつ要領を得た要約として機能するものでなければならない。評価者は、登録申請に関連する重要な情報を明確に記述するとともに、評価上の結論及び推奨される対応策について簡潔に概説しなければならない。必要に応じて、表、図、画像などの記述補助資料を活用してもよい。概説には、以下の項目を含めるべきである。

(一) 適応症及び既存治療法に関する概要

本項では、基本的な情報に加え、承認申請の対象となる適応症の特性把握に重点を置くこと。具体的には、当該適応症に関連して地域差や人種差が報告されているか否か、また、確立された世界的または地域的な標準治療法が既に存在するか否か（特に重要な要素となり得る）といった点について記述すること。

(二) 臨床試験に関する概要

当該医薬品の製造販売承認申請を裏付ける主要な臨床試験データの要約を提示すること。この概要は、明確かつ焦点を絞り、簡潔な記述とすることで、臨床試験に関する必須情報（試験相、対象集団、主要エンドポイントなど）を迅速に把握できるよう配慮すること。

(三) 主要な所見及び課題

本項では、有効性及び安全性に関する主要な課題を提示・考察するとともに、それらの課題に対処するための推奨事項を提示すること。さらに、提出資料中に示された薬理学的所見、及びその根底にある作用機序の可能性についても、適切に説明を加えること。評価者は、後続の各セクションにおいて詳細かつ関連性の高い情報を参照できるよう、相互参照（クロスリファレンス）を明記すること。また、未解決の課題が存在する場合には、その内容及び解決のために必要な措置についても論じること。

(四) ベネフィット・リスク評価の要約

提出資料中に示されたデータに基づき、特に申請された適応症及び対象集団という文脈において、ベネフィットとリスクを比較検討し、評価上の結論を導き出すこと。

六、参考文献

- [1] FDA. Good Review Practice: Clinical Review Template. 2012.
- [2] ICH. 「M4E(R2)：ヒト用医薬品の登録のためのコモン・テクニカル・ドキュメント：有効性」.2016.
- [3] 国家医薬品監督管理局. 「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年6月.

- [4] 国家医薬品監督管理局.「新薬の臨床安全性評価に関する技術ガイドライン」2023年12月.
- [5] 国家医薬品監督管理局.「薬物の曝露-反応関係研究に関する技術ガイドライン」.2025年7月.