

別添

医薬品臨床試験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
(一) 背景と目的.....	1
(二) 適用範囲.....	1
二、一般的考慮事項.....	1
三、臨床評価の主な内容.....	2
(一) 臨床ニーズ評価.....	2
(二) 先行研究データの評価.....	3
(三) 全体的な臨床開発計画の評価.....	3
(四) 臨床試験プロトコールの評価.....	4
1. 第I相臨床試験プロトコール.....	4
2. 第II/III相臨床試験プロトコール.....	9
(五) 臨床試験規範及び関連するリスク管理.....	17
(六) 臨床試験における予測できない重篤な副作用報告 (SUSAR) の評価.....	17
四、参考文献.....	19

## 一、概要

### (一) 背景と目的

医薬品の臨床研究開発は、医薬品革新における極めて重要な一環である。全体的な臨床開発計画及び臨床試験設計の科学性は、医薬品の有効性と安全性を包括的に評価する上で、極めて重要である。医薬品臨床開発の効率性及び臨床試験設計の科学性をさらに向上させるため、本ガイドラインは、医薬品臨床試験の申請プロセスにおける臨床評価に関する主要な技術的検討事項について、具体的な推奨事項を提示するものである。これらの推奨事項は、申請者、治験責任医師及び規制当局にとっての参考資料となることを意図している。

### (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に係る臨床試験申請の評価に適用される。

本ガイドラインを適用するにあたり、申請者は、医薬品臨床試験品質管理規範（GCP）、医薬品規制調和国際会議（ICH）が発行するガイドライン、ならびに国内外で公表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が推奨される。

本ガイドラインは、医薬品規制当局の現在の見解と認識を示すものであり、関連する要件は推奨的な技術的要件である。科学研究の進展に伴い、本ガイドラインの関連内容は継続的に改善・更新される。

## 二、一般的考慮事項

医薬品の臨床開発は、何よりもまず、当該疾患の病因及び病態生理学的特徴、ならびに治験薬の作用機序、薬力学特性、及び毒性プロファイルに基づいたものでなければならない。これらの要因を包括的に評価した上で、対象となる適応症を決定し、当該適

応症に関連するニーズに対して十分な配慮を払う必要がある。この基礎に立ち、かつ先行研究データを活用して、提案する適応症に特化した、合理的かつ適切な臨床試験計画及び臨床試験プロトコールを策定しなければならない。提出される臨床試験プロトコールにおける主要な構成要素の設計は、予備非臨床試験及び/又は臨床試験から得られたデータによって裏付けられたものでなければならない。さらに、治験薬の非臨床毒性、先行研究から得られた臨床安全性に関する入手可能なエビデンス（存在する場合）、及び同一の作用機序/治療標的を共有する薬剤（存在する場合）の既知の安全性プロファイルの評価に基づき、安全上のリスクを管理するための適切な措置を確立すべきである。

### 三、臨床評価の主な内容

臨床評価は、対象適応症の臨床ニーズと過去の研究エビデンスに基づき、全体的な臨床開発計画及び具体的な臨床試験プロトコールを主に評価するものである。現在のベネフィットとリスクを比較検討し、臨床試験の実施可能性を判断する。

#### （一）臨床ニーズ評価

臨床ニーズ評価は、対象適応症の特徴、臨床治療の現状とニーズ、治験薬の理論的な臨床的利点及び治験薬が解決を目指す臨床ニーズなど、治験薬の臨床治療ニーズに焦点を当てる。

対象適応症の特徴には、疫学的、病態生理学的、病因学的、臨床症状、疾患の進行と予後などの特徴、及び国・地域や民族による差異の報告の有無などが含まれる。

臨床治療の現状とニーズには、対象適応症に対する既存の治療法とその利点と欠点、世界的または地域的な標準治療計画の有無、地域間の臨床医療慣行の差異の有無、及び現在の臨床治療ニーズなどが含まれる。

## (二) 先行研究データの評価

本項では、その後の評価の必要性に焦点を当て、予備研究から得られた安全性及び有効性に関する重要な情報を検討する。具体的には、以下の項目が含まれる。(1) 予備非臨床試験：治験薬の非臨床薬物動態 (PK)、薬力学 (PD)、及び毒性試験から得られた、臨床上的意思決定に影響を与える可能性のある重要な情報。(2) 予備臨床試験 (該当する場合)：治験薬の臨床PK、PD、PK/PD、有効性及び安全性に関する重要な知見。注意を要する重要な安全性上の問題点、及び欠落データに関連する安全性リスクを分析し、人種的感受性についても分析する。(3) 類似薬の臨床研究開発及び製造販売承認状況：同一の有効成分または同一の標的を有する類似薬の臨床研究開発及び製造販売承認状況、ならびに安全性及び有効性に関する重要な問題。

## (三) 全体的な臨床開発計画の評価

臨床試験の前及び実施期間中、治験参加者の安全性が評価における最優先事項となる。第二に、新薬開発計画全体の科学的妥当性と実現可能性、及び計画全体における臨床試験の役割を検討する必要がある。世界的に同時開発されている新薬については、開発計画全体に中国の治験参加者を含めるための戦略も検討すべきである。

評価レベルと内容は、新薬の新規性、開発段階、類似薬の存在、類似薬の安全性に関する理解度、潜在的な安全性リスクによって異なる。具体的な評価内容としては、(1) 研究開発計画全体が、新薬の対象集団における安全性と有効性の評価を中心としているか、(2) 研究開発計画が予備データによって裏付けられているか、(3) ヒトにおけるPK及びPD試験の計画が十分であるか、などが挙げられる。例えば、臨床薬理的試験は、予備非臨床試験及び臨床試験の結果に基づいて適切に設計されているか、

またその結果が後続の臨床試験の実施を裏付けるために利用できるか。関連データが治験薬の用量-曝露-反応関係を確認するために利用できるか。特別な集団（新生児、小児、高齢者、妊婦、腎機能障害または肝機能障害のある患者など）に対する安全性評価が考慮されているか。全体的な研究開発計画に疾患特性と治療ニーズに基づいた必要な薬物相互作用研究デザインが組み込まれているか。

#### （四）臨床試験プロトコールの評価

##### 1. 第I相臨床試験プロトコール

###### 1.1 治験参加者の選定

薬剤の毒性、作用機序の特性、倫理的要件などの要因に基づき、治験参加者選定の妥当性を評価する。安全上のリスクが管理可能であり、かつ倫理的要件が満たされている場合には、通常、ヒト初回投与（FIH）試験の対象として健常ボランティアが選定される。それ以外の場合（例：第I類向精神薬、麻薬、細胞毒性薬など）には、治験の対象となる患者集団を選定することを検討しなければならない。

###### 1.2 投与計画

薬力学、毒性学、薬物動態学、作用機序を含む非臨床試験の知見に基づき、臨床試験プロトコールに記載された初回投与量、用量漸増計画、最大耐用量及び投与期間、ならびに投与間隔が適切であり、かつ許容可能な安全域の範囲内にあるかを評価する。提案された投与計画を裏付ける上で、予備非臨床試験から得られたデータが十分であるかを評価する。欠落している非臨床データが安全性の解析に及ぼす潜在的な影響を検討する。各用量漸増の実施に先立ち十分な安全性情報（例：観察期間、臨床検査結果、臨

床所見など) が得られているか、及びデータ蓄積に関する計画が適切であるかについても検討する。

### 初回投与量

非臨床評価は、新薬のヒト初回投与試験において、安全かつ適切な初回投与量を選定するための指針となる情報を提供するものでなければならない。初回投与量の選定にあたっては、動物種間でのデータの外挿方法、及びヒトにおける反応を予測するために動物データがどのように活用されるかについて、特に慎重な検討を要する。一般的に、ヒトへの初回投与量は、最も感受性の高い動物種における無毒性量 (NOAEL) に対応するヒト換算用量 (HED) の10分の1から100分の1に相当する水準に設定される。特定の状況下においては、当該薬剤分類の固有の特性や、動物において観察された有害事象の性質に応じて、この初回投与量をより高く設定する場合もある。治療薬の特性に応じて、生物学的曝露レベルや推定最小薬理作用量 (MABEL) に基づく手法を用いて、初回投与量を導出することもある。

以下の状況においては、より低い初回投与量を用いることを検討すべきである。(1) 毒性用量-反応曲線が比較的急峻である場合、(2) 非臨床試験において重篤な毒性が示唆されている場合、(3) 観察された毒性のモニタリングが治験参加者において困難である場合、(4) 作用が不可逆的である場合、(5) 毒性を発現させるのに必要な用量または曝露レベルにおいて、種間差が著しい場合、(6) 治療薬が全く新規のものである場合、(7) 薬剤が免疫調節薬 (例: サイトカイン放出を刺激する薬剤) である場合、(8) 採用された動物モデルのヒト疾患に対する関連性が限定的である場合、(9) 新規の添加剤、アジュバント、または薬物送達システムが使用されている場合、(10) 当該薬剤のPK

及びPD特性に関する知見が限定的である場合、（11）当該薬剤の安全性に影響を及ぼす可能性のあるその他の状況である場合。

初期の第I相臨床試験における用量範囲を選定するに先立ち、関連するすべての非臨床データ及び外国でのヒトデータ（該当する場合）を考慮に入れる必要がある。

### 用量漸増、最大耐用量及び投与期間

治験参加者の安全性を確保するため、新薬を対象とするヒト初回投与試験は、通常、単回投与による用量漸増試験から開始される。当該薬剤のPK及び安全性プロファイルに関する予備的な知見が得られた後に初めて、複数回投与による試験（PK、忍容性及び安全性を検討する試験）を開始すべきである。

用量漸増のデザインにおいては、通常、直線的または対数的な増分が採用される。ただし、治験参加者の安全性が損なわれないことを条件として、疾患の特性や薬剤の作用機序に基づき、用量漸増のペースを調整することが可能である。治療域が狭い場合、動物モデルとの相関性が低い場合、あるいは特定の毒性に関する懸念がある場合においては、用量の増分幅を適切に縮小すべきである。

最大耐用量の決定は、より複雑なプロセスを要する。特定の最大耐用量があらかじめ設定されているシナリオにおいては、通常、動物データや当該薬剤の特性に基づき、その設定用量が、治験参加者にとって十分な忍容性を有しつつ、かつ所望される高い血漿中濃度及び治療効果を達成するのに十分な用量であると予測されている。しかしながら、この特定のデザインアプローチにも、一定の限界が存在する。より高用量での曝露に関する結果を得るため、また毒性が発現しつつも忍容性が維持される「最大耐用量」を特定するためには、治験デザインを慎重に構築する必要がある。治験期間を通じて、安全性データ（有害事象、臨床検査

値、心電図、QT/QTc間隔など)、PD、PK、免疫原性について適切なモニタリングが行われるよう確保することが不可欠であり、その際、モニタリングの範囲及びデータ収集のタイミングが合理的に設計されていることを確実にする必要がある。

非臨床試験の知見に基づき策定されたプロトコールにおいて、用量漸増に関する明確な原則、ならびに用量漸増の中止に関する具体的な基準が確立されているか否かを評価する必要がある。これにより、予期せぬ重篤な毒性の発現を未然に防止し、あるいは迅速かつ適切に対処することが可能となる。一般に、次のより高用量のコホートへの移行は、先行するより低用量のコホートにおける安全性のプロファイルが確立された後にのみ許可される。新規の作用機序を有する薬剤のヒト初回投与試験においては、リスク評価に基づき、当該薬剤に関連する安全性リスクに曝される被験者数を最小限に抑えるため、必要に応じて、各用量コホート内において症例ごとに試験を実施することが適切となり得る。

各用量コホートに登録される治験参加者数が適切であるか否か、また観察期間（具体的には、同一コホート内の被験者間で薬剤を投与する際の間隔、および低用量コホートの完了から次の高用量コホートへの移行までの間隔）が十分に確保・設計されているか否かを評価する必要がある。

### 1.3 登録または薬剤投与の中止基準

観察された毒性（予期されたものか否かにかかわらず）に基づき、治験期間中に実施される投与レジメンに対する事前の計画に基づく変更は、「安全性に基づく中止基準」と呼ばれる。

プロトコールには、以下の事項を明示的に定義する必要がある。(1) 許容される毒性のリスト（すなわち、特定のパラメータにおいて観察されるものの、治験参加者の登録や投与レジメンの変更を必要としない毒性）、(2) その他の毒性の発生時にお

ける管理手順（すなわち、許容される毒性のリストには記載されていない毒性）。大部分の手順は、以下のいずれかに該当する。

- ①毒性データがさらに検討される前に、当該治験参加者への薬剤投与を中止するか、あるいは治験への新規登録を一時停止する。
- ②有害事象を検出する上で治験の感度が十分に保たれていることを確認するため、特定の用量コホート、あるいはより高用量の投与をまだ受けていない各用量コホートの治験参加者に対して評価を実施する。
- ③連続するコホート間での用量漸増を、より緩やかなペースで進める。
- ④特定の有害事象を発現するリスクが高いと判断される治験参加者を治験から除外する。第I相試験における中止基準を設定しておくことが推奨される。

#### 1.4 安全性モニタリング

安全性モニタリング計画が十分に包括的であるか否かを評価すべきである。これには、有害事象、臨床検査（例：血球算定、血糖値、脂質、肝機能、腎機能、電解質）、心電図、胸部X線検査、QT/QTc間隔といった主要な安全性パラメータが網羅されているか、また、安全性に関する追跡評価のための適切なスケジュール及び手法が設定されているかを確認することが含まれる。プロトコールには、非臨床試験で確認された既知の薬剤毒性、薬理作用に関連するリスク、及びその他の潜在的なリスクに対処するための、対象を絞ったモニタリングパラメータ、モニタリング計画及び対応策が盛り込まれているか否かを評価すべきである。

多施設共同試験においては、治験責任医師と治験依頼者との間で安全性データを包括的に共有するための計画が、プロトコールに盛り込まれているか否かを評価すべきである。

#### 1.5 PK及びPDデータの収集

プロトコールについては、PK及び/又はPDデータの収集に関して提案されている設計が適切であるか否かを評価すべきである。

評価においては、当該薬剤のPK特性、及び血漿中薬物濃度と臨床効果との関係（例：PK/PD関係、母集団PK情報、ならびに今後のPK及びPD試験に関する計画など）を網羅すべきである。

親化合物及びその活性代謝物の双方におけるPK及びPD特性を理解することは、後続の臨床試験の設計や、用量及び投与間隔の選定にとって極めて重要である。さらに、この知見は、治験参加者のうち誰が薬物蓄積のリスクにさらされる可能性があるかを予測し、併用薬との間に生じうる薬物相互作用を特定するためにも不可欠である。したがって、開発の早期段階においてこうしたデータを取得することは、後続の臨床試験の設計に関する重要な意思決定を円滑化することにつながる。

## 1.6 免疫原性

生物学的製剤、及び特定の化学修飾薬剤（例：アンチセンスオリゴヌクレオチド、低分子干渉RNAなど）については、免疫原性データを収集するための計画が策定されているか。

## 1.7 治験参加者に対するリスク管理措置

治験薬の非臨床毒性、及び同一の作用機序/治療標的を共有する薬剤（存在する場合）の既知の安全性に基づき、当該臨床試験におけるリスク管理計画の実現可能性を評価する。

## 2. 第II/III相臨床試験プロトコール

第III相臨床試験を開始するに先立ち、治験薬に関する既存のすべての臨床試験データ、及び今後実施予定の臨床試験プロトコールを評価し、治験参加者に対するリスクが管理可能な範囲に留まること、ならびに開発計画が関連する技術的審査要件及び審査問題に適切に対処していることを確認すべきである。

## 2.1 第III相臨床試験を裏付ける先行エビデンス

第III相臨床試験プロトコールの設計は、先行臨床試験データによって裏付けられている必要がある。特に、前期研究プロジェクト及びその結果が、提案された臨床試験をどの程度裏付けているか、またその裏付けにはどのような限界があるかに留意する必要がある。先行臨床試験において、臨床的忍容性、薬物動態及び/又は薬力学（標準的なPK試験、必要な母集団PK試験、及び必要な薬物相互作用試験を含む）、ならびに用量-反応関係に関する検討がなされているか。また、それらの試験は、規制基準に準拠し、かつ合理的に設計・実施されたものであったか。先行臨床試験においては、治験薬の安全性及び有効性が、十分に広範な用量範囲にわたって検討されている必要がある。

完了済みの非臨床試験及び先行臨床試験において、依然としてどのようなデータ上の欠落が残っているか。また、それらの欠落は、第III相臨床試験を実施する上での実現可能性に影響を及ぼすものか。

先行臨床試験において特定された安全性データ（一般安全性及び特定の患者サブグループ内での安全性）は、第III相臨床試験の対象として提案されている患者集団の安全性を裏付けるものとなっているか。

## 2.2 試験デザイン

ランダム化と盲検化は、試験バイアスを最小限に抑え、試験結果の信頼性を確保するための主要な2つの方法である。対照群を設けることで、治験薬の効果を、治験参加者の特性、疾患の自然経過、治験責任医師の期待といった他の要因の影響から区別することができる。したがって、第III相臨床試験においては、試験プロトコールにランダム化、盲検化、及び対照群（プラセボまたは実薬）を含むデザインが組み込まれているかどうかを評価する必

要がある。これらのデザインが実施されていない場合は、提案されたデザインが科学的に妥当であるかどうか、また、試験結果の解釈に及ぼす潜在的な影響を評価するための検討を行う必要がある。

プロトコールには、試験仮説と種類が明確に記載されているか。さらに、対照群の選択に基づき、優越性試験または非劣性試験のデザインが考慮されているか。非劣性試験の場合は、適切な非劣性マージンを設定する必要がある。プロトコールには、治験開始前に特定された主要な共変量（すなわち、リスクや予後を予測する変数）などの因子に基づき、治験参加者に対する必要な層別無作為化が組み込まれているか。

プロトコールで定められた試験期間が適切であるか、先行臨床試験から得られた安全性及び有効性データによって裏付けられているか。試験期間には、スクリーニング期間、治療期間、観察期間、中止期間（必要に応じて）が含まれているか。治験参加者の適格性を徹底的に評価するために、プロトコールにはスクリーニング期間が必要か。もし必要であれば、スクリーニング期間は適切に記述され、合理的に設計されているか。さらに、ベースラインの人口統計データ及びその他の重要なベースライン情報の収集方法は適切であるか。

### 2.3 治験対象集団

プロトコールにおいて、治験対象集団は明確に定義されているか。治験参加者の選択基準及び除外基準は、開発中の新薬の対象適応集団の特性を正確に反映しているか。対象適応集団と有効性及び安全性を評価する治験対象集団との間の差異（例：疾患の病期や重症度、リスク因子、人口統計学的特性など）を特定すべきである。さらに、これらの差異が、結果の一般化可能性、特定の

サブ集団への知見の適用可能性、及び製品の添付文書の内容に及ぼす影響について、徹底的な評価を実施すべきである。

計画されている臨床試験（進行中の試験と完了した試験を合わせたもの）は、広範な集団（関心のあるサブグループを含む）における当該薬剤に関する十分なデータを提供しているか。具体的には、性別、人種、年齢、体重/体表面積、代謝における遺伝的差異、危険因子、疾患の重症度、患者が単一疾患または複数の併存疾患を有するか、免疫不全（該当する場合）、妊娠（妊娠中の使用を目的とする場合）、併用薬、腎機能障害/肝機能障害/排泄器官障害などによって定義されるサブグループを含める必要がある。

除外する必要がある人口統計学的要因（例：75歳以上）や併存疾患を持つ集団が除外されたことで、治験対象集団の範囲が縮小されたのか。

申請者は予備的な小児試験計画（PSP）を提出しているか。適応症の患者集団の特性に基づいて必要な小児試験計画が検討されているか。特別な場合、免除または延長の申請があるか。

## 2.4 対照群の選択

プロトコールには対照群が設定されているか。対照群の選択は適切であるか。

対照群は並行対照群であってもよいし、外部対照群（既存対照を含む）であってもよい。並行対照群では、通常は無作為化によって、対象集団を2つ以上のグループに分ける。並行対照群の治療タイプは、主にプラセボ、無治療、異なる用量または投与レジメンの治験薬、及び有効薬（実薬）の4つのカテゴリーに分類される。既存対照では、治験薬を投与された治療群と、別の時期に別の治療を受けた参加者のグループを比較する。

一般的に、第Ⅲ相臨床試験では、プラセボ対照群及び/又は実薬対照群が推奨される。先行臨床試験のデータに基づいて、異なる用量レベルでの有効性と安全性を確認するために、治験薬の異なる用量での対照群を同時に設定することもある。ベースライン時の疾患評価、重症度、人口統計学的特性、試験前及び試験中の治療/補助療法、治療反応の評価、プラセボ効果の違い、重要な共変量の欠如、臨床試験における転帰データ収集方法及びタイミングの違いなど、様々な要因の影響を受けるため、一般的には既存対照は推奨されない。このような対照群は限られた状況でのみ実施可能であるが、一般的には以下の条件を満たす必要がある。すなわち、疾患の自然経過が十分に確立され、予測可能性が高いこと、そして治療効果が十分に有意であり、他の要因によって生じるバイアスが誤った判断を引き起こすほど大きくないことである。このような状況では、慎重な評価が必要である。

プラセボ対照試験が既に実施されている場合は、試験の感度を評価するための実薬対照が必要かどうかを検討する必要がある。

## 2.5 投与計画

投与計画の設計は適切であるか。投与量、投与間隔、投与サイクルは、先行臨床試験データによって裏付けられているか。投与計画には詳細な投与指示が記載されているか。併用療法（背景治療及び標準治療を含む）について十分に説明されているか。効果が低い場合に疾患の悪化につながる可能性がある場合、必要な救済治療計画は策定されているか、など。

## 2.6 有効性エンドポイント

プロトコールは、主要有効性エンドポイント及び副次的有効性エンドポイントを含むすべての有効性エンドポイントを事前に規定しているか。提案されている試験エンドポイントは明確に定義されているか。定義には、エンドポイントの内容と評価基準、評

価時点、及び具体的な評価方法が明記されているか。エンドポイントの定義が適切かつ許容できるものであるか、また、エンドポイントを評価するために使用された方法が十分に検証されているかを評価する必要がある。主要エンドポイントに代替エンドポイントを選択した場合は、その代替エンドポイントが十分に検証されているかを評価する必要がある。

エンドポイントが臨床検査指標を用いる場合、プロトコールには分析の種類とサンプル量を詳細に記載する必要がある。エンドポイントが臨床エンドポイントを用いる場合、その評価は資格と訓練を受けた担当者のみが行う必要がある。エンドポイントの評価を申請者の外部評価委員会が行う場合、プロトコールには、治験責任医師が収集する必要のあるデータと評価基準を明記する必要がある。

## 2.7 安全性評価

プロトコールで計画された総曝露量（治験参加者のサンプルサイズ、関連用量レベルでの曝露量、投与期間など）は、安全性を適切に評価しているか。臨床観察期間は、定義された目的及び試験エンドポイント、薬剤に対する期待される反応、及び対象適応症の特性に基づいて十分か。長期投与される薬剤については、ICH E1Aガイドラインに概説されているように、データベースの拡張の必要性を考慮する必要がある。

治験参加者における薬剤有害事象（AE）及び臨床検査に関する安全性モニタリング措置は適切か。評価ツール（例：CRF）、評価頻度、追跡調査時点、及び追跡調査実施計画などの設計は妥当か。特定の潜在的な安全性問題（例：QT延長、肝毒性、腎毒性、免疫原性など）は、得られた非臨床研究データ及び臨床試験データの示唆または一般的な要件に従って適切に評価されているか。

有害事象を経験した治験参加者について、事象の発生、進行、管理及び転帰を十分に把握するために、必要な追跡頻度と追跡期間の増加が検討されているか。臨床検査データには、関連するすべての臓器系のルーチン評価が含まれているか。薬剤によって悪影響を受ける可能性のある、または悪影響を受けることが知られている臓器系、及び特別な注意を必要とする有害事象/反応については、より詳細な評価計画が策定されているか。

プロトコールには、治験中の安全性評価に関する計画と方法が含まれているか。

## 2.8 中止基準

プロトコールには、前期研究で特定された安全性リスク、及び治験中に発生する可能性のある予期せぬ重篤な有害事象/臨床検査値異常に対する中止基準が含まれているか。これらの基準は合理的かつ実行可能であるか。

## 2.9 薬物相互作用

治験デザインは、重要な薬物相互作用を適切に評価しているか。

## 2.10 統計的考察

臨床試験プロトコールで要求されるサンプルサイズは、主要有効性エンドポイントについて信頼できる結果を保証するために十分な統計的検出力を持つ必要があり、同時に、薬剤の安全性を評価するために十分な薬剤曝露量と曝露期間を確保する必要がある。

治験対象集団は、異質性を低減するためのエンリッチメント（例：疾患や症状が自然に寛解する可能性のある患者を除外する）、予後エンリッチメント（例：臨床エンドポイントを達成する可能性が高い患者を選択する）、及び予測エンリッチメント

（例：薬剤の作用機序に関連する疾患特性に基づいて治療に反応する可能性が高い患者を選択する）など、エンリッチメント特性を備えている必要がある。

申請者は、対象集団について過去の治療に関する評価を行い、患者スクリーニング、ランダム化、またはその他の目的で使用する予定があるか。治験参加者はランダムに割り付けられているか。治験の盲検化計画は適切であるか。

主要エンドポイントの解析方法は明確に定義され、妥当であるか。主要評価項目/重要な副次評価項目における中間事象の処理戦略は妥当であるか。プロトコールには、中間解析及びその他の多重解析の計画と根拠、ならびにタイプ1エラー率を制御する方法が説明されているか。欠損データはどのように処理されるか。共分散分析を実施する場合、具体的な解析方法が記載されているか。治験途中で脱落した治験参加者の対応計画は明確に定義されているか。疾患転帰解析における人口統計学的情報及びベースライン情報の適用は事前に定義されているか。

データ管理計画及び統計解析計画は適切であるか。

## 2.11 治験参加者に対するリスク管理措置

治験デザインの特性及び治験参加者の安全性に関する考慮事項に基づき、必要な独立データモニタリング委員会の設置など、必要なリスク管理計画及び戦略が策定されているか。

治験薬の非臨床毒性、前期臨床安全性エビデンス、及び同一の作用機序/治療標的を共有する薬剤（存在する場合）の既知の安全性に基づき、当該臨床試験におけるリスク管理計画の実現可能性を評価する。

## (五) 臨床試験規範及び関連するリスク管理

インフォームド・コンセントフォームには必要な要素がすべて含まれているか。内容は正確で、誤解を招くような情報はないか。治験参加者の保護に関して、さらに検討が必要な特別な規定はあるか。

治験薬概要書の内容が完全で十分であるか。誤解を招くような記述はないか。最新版であり、継続的に更新される前期研究データに基づいて改訂されているか。

プロトコールにはデータ品質管理方法が記載されているか。これらの方法は適切であるか（例：治験責任医師の資格、研修、モニタリング、監査など）。

利益相反の回避に関する説明が提供されているか。治験責任医師が治験の成否に特別な利害関係を有する場合、第三者の参加、モニタリング、評価はどのように手配されるか。

臨床試験は、「医薬品臨床試験品質管理規範技術ガイドライン」に従って設計及び実施されるべきである。

## (六) 臨床試験における予測できない重篤な副作用報告 (SUSAR) の評価

臨床試験中、申請者は要求通りに予測できない重篤な副作用報告 (SUSAR) を提出しなければならない。評価者はこれらの報告の情報に基づき、リスク管理を強化するためにプロトコール、インフォームド・コンセントフォーム、治験薬概要書、その他の措置を調整するか、または臨床試験の中止もしくは終了を要請するかを決定する。

評価者は以下の事項を評価する。

(1) SUSAR報告に記載されている安全性情報が十分であるか否か。

(2) 報告において、治験参加者が使用した治験薬が明記されているか否か（必要に応じて盲検解除する場合がある）。治験参加者が予期せぬ重篤な有害事象に関連する併用療法または疾患を有していたか否か。有害事象発生時に講じられた緊急処置。有害事象の性質、重症度及び持続期間（該当する場合、投与中止反応及び再投与反応を含む）。投与に関連した有害事象の発生時期。有害事象の転帰。

(3) 有害事象の性質が、重篤または予期せぬ有害事象の定義に該当するか。

(4) 治験参加者において、同じまたは関連する治療法に対する同様の反応が報告されているか。これには、他国での治験からの安全性情報、新薬の他の適応症を調査する市販後調査または治験、治験薬の他の製剤、他の投与システム、または他の投与経路による治験、関連薬または代謝物、非臨床試験の結果が含まれる。

(5) 有害事象と治験薬との間に因果関係が存在するかどうかを判断するための評価が実施された。この評価は、治験責任医師または申請者のいずれかによって実施された。評価者は、報告書に記載された関連情報に基づいて、因果関係の評価の妥当性を判断する必要がある。

(6) プロトコール、インフォームド・コンセントフォーム、治験薬概要書の改訂といった措置は必要であるか。例えば、リスクの高い治験参加者は選択基準から除外されていたか。投与量または投与レジメンは調整されたか。併用薬で除外すべきものはあるか。新たな毒性はモニタリングされているか。新たな投与中止規定はあるか。治験の中止または終了を要請する。

(7) 治験責任医師には通知済みであるか。

#### 四、参考文献

- [1] FDA. Good Review Practice: Clinical Review of Investigational New Drug Applications. Dec 2013.
- [2] FDA. Investigational New Drug Applications Prepared and Submitted by Sponsor-Investigators Guidance for Industry. May 2015.
- [3] ICH. E8(R1): General Considerations for Clinical Trials. October 2021.
- [4] ICH. E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. July 2000.
- [5] 国家医薬品監督管理局. 「健康成人ボランティアを対象とする初回臨床試験における薬剤の最大推奨開始用量を推定するためのガイドライン」.2012年5月.