

「ICH E8 (R1)：臨床試験の一般指針（案）」に関する御意見の募集に対して寄せられたご意見等について

令和4年12月23日  
厚生労働省医薬・生活衛生局  
医薬品審査管理課

「ICH E8 (R1)：臨床試験の一般指針（案）」について、令和元年5月20日から令和元年9月16日まで厚生労働省の電子政府の総合窓口等においてご意見を募集致しました。

お寄せいただいたご意見等と、それらに対する当省の考え方について、別添のとおり取りまとめましたので、ご報告いたします。なお、いただいたご意見等のうち、同様の趣旨のご意見等は適宜集約し、パブリックコメントの対象となる事項についてのみの考え方を示しております。

今回、ご意見等をお寄せいただきました方々の御協力に厚く御礼申し上げます。

## 「ICH E8 (R1) : 臨床試験の一般指針 ガイドライン (案)」に関する御意見の概要と対応について

No.	御意見	回答案
1	<ul style="list-style-type: none"><li>・全体として主語、述語がはっきりせず、日本語が分かりにくい。一文が長いため、日本語を読み、該当箇所の英文を読み、そして再度日本語を読むとようやく理解できる。分かりやすい日本語とすべき。例えば、193行から196行、「臨床試験が、飛躍的に改善される」のか、「答えられる可能性は、飛躍的に改善されるのか」が、分からない。一般指針は、広く読まれると考える。分かりやすい日本語にしてもらいたい。</li><li>・英文では、clinical research と clinical study を分けて使っているようだが、日本語では、区別していないように受け取った。英文において、意図をもって clinical research と clinical study を区別しているのであれば、日本語でも区別する表現とすべき。</li></ul>	<p>ご意見ありがとうございました。</p> <p>Clinical research と clinical study の二つの語は、原文でも必ずしも明確な定義の下に使い分けられているものではなく、汎用性なども考慮の上で、文脈に応じて用いられているものです。邦訳においても、同様の対応としています。</p>

<p>数年前の ICH_E11 のパブコメに際し、インフォームド・コンセントの訳文について意見させて頂いた者です。「4. 4 実施可能性」の第2段落の第2文において、小児の同意の訳され方を確認したところ、不適切な訳文だと感じました（訳文 pdf560-566 行目）。以下のような[訳文]の方が原文に忠実で、なおかつ誤解を招きにくいように存じます。ご検討下さい。“（1）”から“（6）”は原文にないものですが、便宜的につけたしました。最終的に削除頂いても結構です。</p> <p>[訳文]</p> <p>実現可能性の考慮事項には、（1）臨床試験の実施経験のある適格性を有する試験責任者/現場要員の利用可能性、（2）臨床試験を成功裏に実施するために必要な機器および設備の利用可能性、（3）望ましい患者集団の確保可能性、（4）試験の検出力の解析に基づいて決定付けられる十分な数の参加者を登録する能力、（5）小児科研究に対してはインフォームド・コンセント、親権者/保護者の同意、および本人のアセントを含む倫理および法規制上の考慮事項、（6）地域ごとのケアの水準、が含まれるがこれだけに限定されるものではない。</p> <p>[comment]</p> <p>2</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・（5）は小児科研究に限定された説明ですので、caregiver は介護者ではなく保護者と訳されるべきです。また、（5）は、“mature minor”の場合にはインフォームド・コンセントを行い、“immature minor”では親権者/保護者からの同意を得ながらなおかつ子ども本人のアセントを得るという、小児領域の医療の基本ルールをきちんと理解しているのかどうかを検証することを求めている説明文です。日本では“mature minor”と“immature minor”の区別は曖昧にされていますので、正しく訳しても意味が伝わりにくい英文です。そのため、翻訳には細心の注意を払って頂きたいです。また、“regulatory”は“ethical”と並列で記載されているため、法規制と訳すことが望まれます（ICH_E11 もご参照下さい）。</li><li>・“qualified investigators/site personnel”の qualified investigators が「適格性を有する試験担当医師」と訳されていましたが、医師に置き換えることは適当でしょうか？日本語の医師は医師免許を有する人のことであり、製薬会社に雇用される investigator を意味する言葉ではありません。試験責任者もしくは研究者と訳すべきではないでしょうか？医師資格のある人が就任するものですが、正確に訳して頂きたいです。</li><li>・原文では（1）から（6）が並列関係で1つの文の中に組み込まれていますが、訳文では“勝手に”分の区切りが挿</li></ul>	<p>当該部分は、Step4 文書で全般的に改訂を行っています。ご意見ありがとうございます。</p>
---	--

入されています。これも原文の意味を損ねる行為です。(1) やマルで囲った数字などの記号を添えて、1つの文章の中に入れ込むことがより原文に忠実だと思われま

<p>1 本指針の目的</p> <p>医学的介入がある臨床試験は、試験に参加する被験者を保護しながら、最終的に患者に対して意義のある影響を持つ安全で有効な医薬品へのアクセスを向上させる情報を提供するために実施される。本文書は、規制やその他の健康政策における意思決定を支援するために用いられる臨床試験デザインおよびデータソースの多様性を考慮して、臨床試験におけるデザインの質に焦点を当てている。</p> <p>ICH 文書である「臨床試験の一般指針」は、以下を目的としている。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 規制当局によるデータと結果の受け入れを円滑に進める、臨床試験のデザインと実施に関する国際的に容認された原則と具体的なあり方を説明する</li> <li>2. 試験の計画段階での試験の質に関する重要な要因の同定と、試験実施中のそれら要因 に対するリスク管理を含む、製品のライフサイクルを通した臨床試験のデザインと実施に関する質の検討に関する指針を提供する</li> <li>3. 医薬品のライフサイクルを通して実施される臨床試験の様式の概要を提供し、それらの臨床試験について、試験での被験者の保護、データの完全性、結果の信頼性および目的を達成するための試験の能力を保証するため、質に関してどの要因が重要であるかの決定を支援するための側面を説明する</li> <li>4. 有効性に関する ICH ガイドラインへの利用者のアクセスを促進するため、手引きを 提供する（補遺 2 および補遺 3 参照）</li> </ol> <p>臨床試験デザインの一般的原則は本文書の 2 項で説明され、3 項の臨床試験におけるデザインの質に関する説明に続く。臨床開発プログラムの計画、開発プログラムの異なる時点で重要となる試験の種類と試験の目的、そして試験依頼者、試験担当医師、規制当局および患者の視点からの試験の実施可能性の問題の概要が、4 項で示される。5 項では、試験デザインを構成する要素が説明される。6 項では、試験の実施、被験者の安全性の確保および試験の報告について説明される。試験の質に関する重要な要因の特定に関する一般的な議論は 7 項で示される。</p> <p>本文書において、臨床試験は医薬品のライフサイクルのあらゆる時点で実施されるヒトでの試験を意味する。「Drug」という用語は、「medicinal products」と同義と考え、ワクチンや生物学的製剤を含む。「drug approval」という用語は、医薬品の販売承認を得ることを指す。</p> <p>2 一般的原則</p> <p>2.1 被験者の保護</p>	<p>邦訳の参考とさせて頂きました、ありがとうございました。</p>
--	------------------------------------

臨床試験の倫理的な実施と特殊集団を含む被験者の保護の重要な原則は、他の ICH ガイドライン（ICH E6「医薬品の臨床試験の実施の基準」、ICH E7「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」、ICH E11「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」および ICH E18「ゲノム試料の収集およびゲノムデータの取扱いに関するガイドライン」）に記載されている。

これらの原則はヘルシンキ宣言を起源としており、ヒトを対象とする全ての医薬品の臨床試験を実施において遵守されなければならない。試験責任医師と試験依頼者は、治験審査委員会／独立倫理委員会と共に被験者の保護に対する責任を負う。

被験者の特定が可能な情報の機密性は、適用される規制および法的要件に従って保護されなければならない。

臨床試験の開始前に、計画するヒトに対する試験でその医薬品が許容可能な程度に安全であることを保証するのに十分な情報が入手されているべきである。新たに入手される臨床および非臨床データは、それらが入手されるごとに、被験者の安全性への潜在的な影響を評価するため、資格を有する専門家により、検討され、評価されるべきである。新たに入手した知見を考慮し、試験の被験者を保護するため、実施中および将来の試験に必要な応じて適切に適用されるべきである。

## 2.2 臨床試験のデザイン、実施および解析への科学的な手法

臨床試験は、その目的を達成するために、科学的な原理に従ってデザインされ、実施され、解析され、適切に報告されるべきである。臨床研究の本質は、重要な問題を提起し、適切な試験によってそれに答えることである。いずれの試験においても主要な目的は明確にされ、明言されるべきである。

臨床試験における質を、本文書では目的への適合性と考える。臨床試験の目的は、被験者を保護しながら、重要な問題に答えるために信頼できる情報を生成し、意思決定を支援することである。したがって、生成される情報の質は適切な意思決定を支援するのに十分なものであるべきである。”

“臨床試験のデザイン毎の質は、試験の質を試験実施計画書およびプロセス中にデザインすることにより、試験の質の積極的な向上を確実にすることを目指すものである。これには、試験実施計画書とプロセスのデザインの質を向上するための前向きで学際的な手法の使用、およびこれがどのように達成されるかの明確なコミュニケーションが含まれる。医薬品のライフサイクルを通して、様々な種類の試験が異なる目的とデザインで実施される。試験の目的および全体の開発計画での試験の位置付けに応じて、データソースも異なるかもしれない。ガイドラインの目的で、開発計画は医薬

品のライフサイクル全体を網羅し、非臨床試験、臨床試験および承認後試験が含まれる（4 項）。補遺 1 は医薬品開発の様々な段階の目的別に、試験の種類を広範な分類を示している。

連続的に実施される試験の背景にある基本的な論理は、先行する試験の結果が後の試験の計画に情報を与えるべきであるということである。新たに入手したデータはしばしば開発戦略の修正を促すであろう。例えば、検証的試験の結果は、追加の臨床薬理試験の必要性を示唆する可能性がある。

### 2.3 患者からの情報の試験デザインへの反映

臨床試験のデザイン、計画および実施に際して患者および／または患者団体からの意見を求めることは、全ての視点をとらえることを確実にすることに役立つ。患者の意見は医薬品開発の全ての相で求められる。試験デザインの早期の段階に患者が関与することは、試験の信頼を高め、組み入れを容易にし、それらは試験の期間を通して継続すべきであるアドヒアランスを促進することを可能にし、また、患者は特殊な状況で生活しているという彼らの視点を提供し、それは患者にとって意義のあるエンドポイントの決定、適切な対象集団の選択、試験期間および適切な比較対照の選択に貢献する。これは最終的に、患者のニーズにより適合した医薬品の開発を支援する。

## 3 臨床試験におけるデザインの質

臨床試験に対するデザイン手法による質（3.1 項）は、被験者の保護と信頼性の高い意味のある結果を得ることを担保するための質に関する重要な要因と、それら要因に対するリスクの管理（3.2 項）に焦点を当てることを含む。この手法は、質に関する重要な要因の特定と評価のための適切な枠組みの確立により維持される（3.3 項）。

### 3.1 臨床試験のデザインによる質

臨床試験における質は、デザイン、計画、実施および解析で考慮すべき重要な事項であり、臨床開発プログラムに必要な要素である。臨床試験において、重大な誤りを防止しながら、信頼できる方法で、意思決定者や患者に意義のある問題に答える可能性は、試験実施計画書、実施手順および関連する実施計画の全ての構成要素のデザインへの前向きな注意により、飛躍的に改善される。

臨床試験における質は、遡及的な文書チェック、モニタリングおよび監査や査察に過度に依存するのではなく、適切なデザインとその遂行に依存すべきである。これらの活動は、質の保証のプロセスの重要な部分であるが、臨床試験における質の保証には十分ではない。

臨床試験の適切な計画と実施は、以下のような被験者の権利、安全および福利と、科学的な基準を含む、臨床試験の確立された原則への留意から導き出される。

主要な科学的問題を扱うための、事前に明確に定義された試験の目的の必要性

対象疾患や健康状態または分子／遺伝的プロファイルを有する適切な被験者の選択

無作為化、盲検化またはマスキングおよび／または交絡の制御などの偏りを最小化する手法の使用

明確に定義された測定可能なエンドポイント、報告および測定バイアスが最小となるように行われる正確なそれらエンドポイントの評価方法

試験の実施可能性の明確な理解、適切な試験実施医療機関の選定、特殊な分析および試験施設と手順の質およびデータの完全性を保証するプロセスといった、運用基準もまた重要である。

### 3.2 質に関する重要な要因

試験の質の保証に関連する基本的な一連の要因は、試験ごとに特定されるべきである。試験の質にとって極めて重要な要因は強調されるべきである。これら質に関する重要な要因は、被験者の保護、試験結果の信頼性と説得性および試験結果に基づく意思決定の基本である試験の完全性に帰する。これらの質に関する要因は、その完全性が試験デザインまたは実施上の誤りにより損なわれた場合、意思決定の信頼性あるいは意思決定の倫理性もまた損なわれることから、重要と考えられる。”

“臨床試験のデザインは、治療、診断または予防されるべき病態、根底にある（病態および治療の両方に関する）生物学的機序ならびに医薬品の対象として意図されている集団について、治療される状況での医薬品の知識と経験の状態を反映するべきである。研究が進むにつれて、医薬品に関する知見の増加は安全性および有効性に関する不確実性を減少させる。

現状の知見は、臨床試験の承認、監視および実施に適用される規制上および倫理上の管理に明確な影響を及ぼす。したがって、臨床試験のデザインまたはその再検討を行う開発時点における医薬品の知見は、質に関する重要な要因を特定し、それらを管理するプロセスの情報を提供する。

臨床試験の質をデザインする試験依頼者および関係者は、質に関する重要な要因を特定すべきである。当該要因を特定したら、それらの完全性を脅かすリスク、リスクの可能性と影響を判断し、リスクが受け入れられるかまたは軽減されるべきかを決定することが重要である。リスクを軽減する必要があると判断された場合は、必要な管理のプロセスを整

備して伝達し、リスク軽減のために必要な行動をとるべきである。リスクという用語は、臨床試験のあらゆる要因に対する一般的なリスク管理の方法論を意図して使用されている。

質に関する重要な要因についての積極的なコミュニケーションとリスク軽減のための行動は、試験依頼者および試験実施医療機関にとっての優先度とリソースの配分への理解を助ける。積極的な支援（例えば、全ての関連する施設の職員への広範な訓練および試験実施計画書や症例報告書への記載）は、試験実施計画書、手順および関連する実施計画とプロセスデザインの正確な実施を強化する。

活動のあらゆる面を完璧にすることは、ほとんど達成できないかまたは得られる恩恵に見合わない資源を投入しなければ達成されない。質に関する要因は、試験をデザインする時点で、試験に重要なものの特定であり、優先されるべきであり、試験手順は試験に内在するリスクおよび入手する情報の重要性と釣り合いの取れたものにするべきである。質に関する重要な要因は、明確である必要があり、かつ些細な問題（例えば、広範な二次的目的、適切な被験者の保護および／または試験の主要な目的に関連しないプロセス／データ収集）に煩わされるべきではない。

### 3.3 質に関する重要な要因を特定する手法

試験デザインに関する質の高い手法において重要なことは、試験によって扱われている目的が明確にされているか、この試験が取り組むべきニーズを満たすようにデザインされているか、これらのニーズが患者にとって意義があるか、そして、試験の仮説が具体的かつタイムリーで科学的に妥当であるかを求めることである。この手法では、選択したデザインとデータソースが、これらの目的を十分かつ最も効率的に達成できるかを検討する必要がある。試験デザインは、実施が可能なものとすべきであり、必要のない複雑さや不要なデータの収集は避けるべきである。試験をデザインする早い段階において、患者の意見を聴取することは、これらの要因の特定に繋がり、試験実施計画書の修正を減らす可能性がある。試験実施計画書と症例報告書／データの収集方法は、試験がデザインどおりに実施されるようにすべきである。

以下の要素を含む手法により、試験の質に関する重要な要因の特定が向上する。

#### 3.3.1 開かれた対話を支える文化の形成

試験の質に関する批判的思考や率直な対話を尊重し、それに報いる文化を形成し、ツールやチェックリストに画一的に依存することのないようにする。

デザインへの積極的な手法に合致するような試験の質の測定と遂行に関する指標を選択する。例えば、最初に患者が登録されるまでの時間を最短にすることに重点を置き過ぎると、慎重なデザインを通して重要な誤りを識別し、防止するための時間を十分に確保できないことになる。

特定の試験あるいは開発プログラムの質に関する重要な要因、必要に応じて質を保証するための革新的な方法を開発することについて、積極的な対話を奨励する。

実施する試験において、質を効果的かつ効率的に支援することを目的とした特定の戦略および行動の創出を損なう、柔軟性を欠く、画一的手法の使用は勧めない。

透明性のある方法でエビデンスの収集と統合を行い、収集したデータと既知データとの間の違いや矛盾に注意を払い、そうした違いや矛盾が発生する可能性を予測する。

### 3.3.2 試験における重要な活動の焦点

患者にとって試験結果が信頼でき、意義があること、および被験者に対して安全で倫理的な試験を実施することのために重要な活動に焦点を当てる。試験の実施を単純化し、効率を改善し、重要な分野に集中するために、不要な活動を試験から排除できるかどうかを検討する。”

”計画された活動と収集されるデータの選択が不可欠であることを検証するために、試験デザインを厳密に評価する。重要な誤りの識別、防止または管理するためのリソースを配備する。

### 3.3.3 利害関係者の試験デザインへの関与

患者や治療に携わる医師を含む幅広い利害関係者からの情報提供は、臨床試験のデザインに最良の情報である。試験依頼者自身の組織のみならず、外部の専門家や利害関係者からの情報提供に対しても門戸を開くべきである。

試験担当医師、試験コーディネーターおよび他の現場スタッフならびに患者／患者団体等、試験の成功に直接関与する人々の参画は、試験の質を担保するプロセスに情報を与える。

試験担当医師および被験者候補の患者は、提案された適格基準を満たす被験者を登録できる可能性、試験の来院スケジュールや手順が過度な負担となり早期脱落に繋がるか、試験エンドポイントと試験の設定および対象となる患者集団における一般的な妥当性に関して価値ある識見を有する（4.4 項参照）。

彼らはまた、倫理的問題、文化、地域、人口統計および対象となる患者集団内の部分集団等の観点に関して、治療の有効性についての洞察も提供する可能性がある。

試験の質に関して重要と考えられる新規の要素（例えば、患者集団、手順またはエンドポイントの限定）を含む場合、規制当局の早期の関与も考慮すべきである。

#### 3.3.4 質に関する重要な要因のレビュー

試験開始後には新たなまたは予期せぬ問題が発生する可能性があるため、試験上のリスク管理の体制を調整する必要性について判断するために、蓄積された経験と知見に基づいて、質に関する重要な要因を定期的にレビューする。

試験中の試験計画の適応および／または暫定的な決定事項を含む試験デザインについては、特に注意を払う。質に関する重要な要因の前向きな計画、継続的なレビューおよび調整とリスク管理を必要とする。

#### 4 医薬品開発計画

この項では、医薬品開発プログラムを計画する際に考慮すべき一般的原則を説明する。効率的な医薬品開発は通常、早期から承認後の試験を含む後期までの計画に関し、開発全体を通じて規制当局との適切に計画された意思疎通を必要とする。これは、国際共同試験において、試験デザインが地域の規制要件と一致していることを確認するために特に重要である。

医薬品開発計画には、目標とする医薬品プロファイルの設定から承認後の活動を通じて、医薬品開発のあらゆる側面を記載する。計画は通常、予め作成され、開発が進み新しい情報が利用可能になるにつれて更新される。この計画には通常、製剤開発に関する規定、臨床試験に用いるための評価および医薬品の承認を得るために必要な非臨床試験、目的とする患者集団における有効性と安全性を示すための臨床試験、特別な集団（例えば、小児の集団）の試験、製品化のための地域別の考慮事項（例えば、医療技術評価）ならびに承認後の臨床試験等が含まれる。

ライフサイクル全体を通しての医薬品の開発と評価に関する利害関係者の経験、見解、ニーズ、優先順位を確実に把握し、開発プログラムに有意義に組み入れることが重要である。

医薬品開発プログラムの国際化が進むにつれて、試験が複数の地域で実施される場合に、試験実施計画書の質に影響を与える要因を考慮する必要がある（ICH-E17「国際共同治験の計画およびデザインに関する一般原則に関するガイドライン」参照）。地域の要件を理解するための規制当局に対する早期の関与が奨励され、それにより試験実施計画書の質をデザインする能力が促進される。臨床試験の結果はしばしば複数の地域において承認申請に用いられ、デザインについてはその試験が実施された地域以外の地域に対する試験結果の妥当性も考慮する必要がある。

臨床開発プログラムではまた、バリデートされたバイオマーカー、診断のための検査や医薬品の安全で効果的な使用を容易にする機器等を併せて開発することも要件となる場合がある。

開発プログラムに寄与する可能性がある試験の種類の概要については、補遺 1 の表に示している。

#### 4.1 非臨床試験

開発計画を作成する際には、その医薬品に必要な非臨床の情報に対応する必要がある。非臨床の情報には、毒性、発がん性、薬理学及び臨床試験の実施を支援する薬物動態学（例えば、ICH 安全性 (S) ガイドラインや M3「臨床試験のための非臨床試験の実施時期」）が含まれる。”

”必要な非臨床試験を決定するための重要な考慮事項および臨床試験の実施に関わるタイミングは、薬剤の生理学および毒性学的特性によって異なる。これらの特性には、薬剤の化学的または分子的特性（例えば、低分子、生物学的／細胞／遺伝子治療、複合薬、ワクチン）、主作用の薬理学的根拠（作用機序）、投与経路、吸収、分布、代謝および排泄（ADME）、体内器官への生理学的作用、用量／濃度－反応関係、半減期、作用持続時間および適応症が含まれる。特殊な集団（例えば、妊娠中または授乳中の女性、子供、高齢者）での医薬品の使用は、追加の毒物学的評価を必要とする場合がある。

ヒトでの試験の実施前には、ヒトでの初期用量と安全な曝露期間の設定のため、また医薬品の生理学および毒性学的作用の予備的評価の提供のために十分な情報が必要である。

#### 4.2 治験薬の品質と製剤

治験薬の品質は医薬品開発プログラムを計画する際の重要な考慮事項であり、ICH 品質ガイドラインで取り上げられている。非臨床試験から臨床試験に移行する際に特に重要なのは、臨床開発で用いる医薬品製剤の品質である。製剤は、バイオアベイラビリティに関する情報を含め、医薬品開発計画において十分に特徴付けされるべきである。製剤は、医薬品開発の段階で適切でなければならない。理想的には、製剤の供給は用量範囲の検討を行う一連の試験を可能にするのに十分でなければならない。医薬品開発中には、医薬品の様々な製剤をテストすることができる。生物学的同等性試験または他の手段によって確立された製剤間の関連は、開発プログラム全体にわたる臨床試験結果を解釈する上で重要である。

小児の集団での臨床試験が予定される場合には、年齢に応じた製剤開発が検討事項となる（ICH E11 参照）。

#### 4.3 臨床試験

ヒトにおける医薬品の試験として定義される医薬品の臨床開発は、それまでに実施された試験から蓄積した知見に基づき、連続的に実施される。医薬品の臨床開発は四つの相（第1相－第4相）から成るといわれるが、開発相の概念は説明上のもので、一連の要件ではないことを理解するのは重要である。試験は、試験目的等の他のデザイン要素によってよりよく分類されるかも知れない（補遺1 および5項参照）。開発の相が試験の固定した順序を意味しないことを理解するのも重要である。医薬品開発は理想的には論理的で段階的な一連の過程であり、そこでは小規模な初期の試験からの情報が後のより大規模でより確度の高い情報をもたらす試験を支援し計画するために用いられる。新しい医薬品を効率的に開発するためには、開発の初期の段階で治験薬の特性を明らかにし、そのプロファイルに基づいて適切な開発を計画することが不可欠である。

初期の試験は短期間の安全性と忍容性に関する早い段階での評価を提供し、初期の探索的試験のための適切な用量範囲および投与スケジュールを選択するために必要な薬力学的および薬物動態学的情報を提供することができる。その後の検証的試験は一般に大規模かつ長期のもので、より多様な対象集団を含む。用量反応に関する情報は、早期の忍容性を確認する試験から短期間の薬力学的効果の試験、大規模な有効性試験まで、開発のあらゆる段階で得られる可能性がある（ICH E4「新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針」参照）。開発を通して、新たに収集されたデータは、追加試験の必要性を示唆することがある。

#### 4.3.1 臨床薬理（通常、第1相という）

臨床開発は、臨床薬理試験から始まり、これにはヒトへの治験薬の初回投与が含まれる。

この開発段階における試験は、薬剤の特性および開発プログラムの目的に応じて、健康なボランティアまたは症状/疾患を有する患者から選択された集団を対象に実施される。

試験では通常、以下の側面のひとつまたは組み合わせを扱う。

##### 4.3.1.1 初期試験における安全性と忍容性の推定

ヒトへの治験薬の初回およびその後の投与は通常、後の臨床試験で検討されると予想される用量範囲の忍容性を決定し、予期される副作用の特徴を判断することを目的としている。これらの試験は通常、単回投与および反復投与の両方を含む。”

##### ”4.3.1.2 薬物動態

医薬品の吸収、分布、代謝および排泄の特性の評価は開発計画を通して継続するが、予備的な特性の評価はしばしば第1相試験の目的である。薬物動態試験では、薬物のクリアランスを評価し、未変化体または代謝物の蓄積の可能性および薬物相互作用の可能性を予測することが特に重要である。より専門的な疑問に答えるために、一般的にいくつかの薬物動態試験が後期に行われる。経口投与される多くの医薬品、特に放出が制御された製剤は、バイオアベイラビリティに対する食事の影響に関する試験が重要である。薬物の排泄障害がある患者（腎障害または肝障害）、高齢者、小児および民族の部分集団などの亜集団における薬物動態学的な情報の入手を検討すべきである（ICH E5「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」、E7、E11参照）。

薬物間相互作用の可能性が代謝プロファイル、非臨床試験の結果または類似の医薬品に関する情報により、示唆される場合、臨床開発での薬物相互作用に関する試験が強く推奨され、特に同時投与されることが多い医薬品については、安全な使用および添付文書の情報の提供を要求されることがある。これは、他の医薬品の吸収や代謝を変えることが知られている医薬品、あるいは他の医薬品の作用によって代謝や排泄が変わることがある医薬品に特に当てはまる。薬物間相互作用試験は一般に開発の後期の段階で行われるが、代謝および潜在的な相互作用の動物試験並びに *in vitro* 試験は、初期段階での試験の必要性を示唆することがある。

#### 4.3.1.3 薬力学と早期の薬物活性の測定

医薬品および評価されたエンドポイントによって、薬力学試験および薬物の濃度と反応に関する試験（PK/PD試験）が、健康なボランティアまたは目的とする疾患を有する患者を対象として行われる。適切な指標がある場合、薬力学的データから効果および潜在的な有効性の早期の推測が可能であり、後の試験における用量・用法の指針となる。

効果または見込まれる治療上の有益性の予備的検討が、副次的評価項目として、第1相試験で行われることがある。このような試験は一般的により後期の相で行われるが、この早期段階で患者における短期間の医薬品の曝露で効果が容易に測定できる場合、適切でありえる。

#### 4.3.2 探索的および検証的試験（通常、第2相、第3相と称される）

探索的試験（第2相）は、その医薬品が意図する症状や疾患を有する患者の選択された集団におけるその医薬品についてのコンセプトの臨床的な実証を裏付ける。データが有望であるならば、開発早期の結果を確認するために更なる臨床評価が続く。これらの評価は、その後の試験の有効量と治療計画（併用薬を含む）を精緻なものとする、標的集団の定義を明確にすること、更なる試験のために薬剤に対するより強固な安全性プロファイルを提供することを目的と

し、更なる試験のためのエンドポイントの評価を含むであろう。初期の探索的試験は、並行対照、ベースライン状態との比較および適応用量の探索を含んだ様々な試験デザインが使用できる。他の試験は、その後のより大規模な検証的試験の臨床転帰を予測し、デザインに関する情報を与えるための早期あるいは中間での転帰データのモデル化が含まれる。

検証的試験（第 3 相）は、医薬品の意図する適応を有する患者集団での使用が安全で有効であることについて、初期の段階で蓄積された予備的な科学的根拠を検証するためにデザインされる。これらの試験は、承認のための適切な根拠を提供し、医薬品の使用のための適切な指示と公式な医薬品情報を裏付けることを目的とする。その目的は症状や疾患を有するまたはリスクを有する患者のより大きな集団で医薬品を評価することである。これらの被験者は、承認後に医薬品を投与される患者の集団をより正確に代表するものであり、該当する基礎疾患を有する患者での安全で有効な医薬品の使用を特徴付けるため、頻繁に発生または潜在的に関連する合併症（例えば、心血管疾患、糖尿病、肝障害および腎障害）を有する患者の部分集団を含む。

検証的試験は、用量反応関係の更なる探索、あるいは疾患の異なる段階での医薬品の使用またはひとつもしくは複数の医薬品と組み合わせた医薬品の使用での探索ができる。長期投与を意図した医薬品では、その医薬品への長期暴露を含む試験を実施するべきである（ICH E1「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間」参照）。投与期間とは関係なく、医薬品の効果の持続に関する情報は、通常、長期的効果を理解する上で必要であり、それゆえ試験における追跡期間の設定に役立つ。”

”検証的試験は、しばしば無作為化並行群間比較デザインを用いる。試験中のデータ蓄積に伴い、効率性あるいは試験仮説の実現のために、複雑な適応性または革新性のデザインを用いることがある。

#### 4.3.3 市販後臨床試験（通常、第 4 相と称される）

市販後臨床試験は、医薬品の承認後に実施される試験である。それらは、医薬品の有効性、安全性および使用に関する追加情報を提供する等、様々な理由で実施される可能性がある。例えば、特定の状況では、臨床転帰を予測する可能性が高い代替エンドポイントに基づいて医薬品が承認される場合がある。そのような承認後に、臨床評価項目への影響を実証するために試験が行われることがある。小児および高齢者集団等の特殊集団における試験は、これらの集団における医薬品の影響を理解するために実施される。潜在的なリスクの理解を深めるために、承認後に安全性の試験を実施す

ることがある。長期の追跡調査または承認された医薬品間の比較試験は、安全性および有効性に関する重要な情報を医学界に提供するかもしれない。市販後臨床試験には、様々なデザインとデータソースが含まれる（5項参照）。

#### 4.3.4 追加の開発

最初の承認後、新規効能または効能の変更、新規の投与方法、新投与経路または追加の患者集団の試験により、医薬品の開発が続けられる。新規の用量、新規の剤形、新規の配合を試験する際、追加の非臨床および／または臨床薬理試験が必要になる。これまでの試験や既承認薬による臨床経験からのデータは、それらの計画に情報を提供する。

#### 4.3.5 特殊集団における検討

一般集団の一部のグループでは、医薬品開発中に考慮すべき特有のリスク／ベネフィットに対応するため、医薬品の投与量とスケジュールの変更が必要になると予想され、特別な試験が必要となる場合がある。ICH E5 は、民族的要因が医薬品の効果に与える影響を評価するためのフレームワークを提供している。特殊集団における臨床試験を支援するため、非臨床の安全性試験が必要となることがある（例えば、ICH S5 生殖発生毒性試験、S11 小児用医薬品開発の非臨床試験およびM3 参照）。以下に、開発計画中に考慮されるべき特殊集団の例を示す。

##### 妊婦における調査

妊婦が臨床試験に参加している場合または臨床試験に参加している間に女性が妊娠した場合、妊娠、胎児および子供の評価ならびに全ての結果の総括報告書への記載がしばしば必要となる。同様のことは、妊娠中の使用を意図する医薬品における、妊婦を含む臨床試験においても当てはまる。

##### 授乳婦における調査

医薬品またはその代謝物の乳汁への排泄は、該当する場合および実施可能な場合に検討すべきである。授乳婦が臨床試験に参加している場合、通常、乳児に対する薬の影響についても監視する。

##### 小児における調査

ICH E11 は、小児用医薬品の開発における重大な課題の概要と、小児集団における医薬品の安全で効率的かつ倫理的な試験への手法を提供している。

##### 高齢者における調査

ICH E7 は、高齢者用医薬品の開発における重大な課題の概要と、高齢者集団における医薬品の安全で効率的かつ倫理的な試験への手法を提供している。

## 腎および肝機能障害集団における調査

腎および肝機能障害を有する患者における薬物動態学的試験は、潜在的に変化した薬物代謝または排泄の影響を評価するために重要である。

脆弱な集団におけるインフォームド・コンセントに関連する倫理的考慮事項に特に注意を払うべきである（ICH E6 および E11）。

### 4.4 実施可能性

医薬品開発中に、個々の試験の実施可能性を評価する必要がある。試験が成功する根幹は、科学的に正当で、かつ運用上実施可能な試験実施計画書である。詳細な実施可能性の評価には、臨床開発プログラムまたは特定の地理的区域における運用上の観点から試験を成功裏の完了に影響を及ぼす試験デザインおよび実施上の要因の検討が含まれる。

試験の実施可能性に関連する、質に関する重要な要因を考慮することは、試験デザインに情報を与え、試験実施の質を高める。実施可能性の考慮事項には、臨床試験の実施経験のある適格性を有する試験担当医師／現場要員の確保状況が含まれるが、それに限定されるものではない。臨床試験を成功裡に実施するために必要な機器および設備の可用性、望ましい患者集団の可用性、試験の検出力の解析に基づき決定された十分な数の参加者を登録できる能力、インフォームド・コンセント、保護者／介護者の同意および小児試験での患者の同意を含む、倫理的および規制上の考慮すべき事項、および地域の標準医療が含まれる。”

”試験の実施可能性の重要な側面は、試験への登録または参加継続の意思に影響を与える可能性のある試験実施計画書の要素に関する潜在的な被験者の見解を理解することである（例えば、試験手順の影響、試験目的／結果の意義）。試験継続の被験者および治療を中止した被験者の追跡調査は、質に関する重要な要因として極めて重要である。試験の実施可能性および試験実施計画書への遵守、より本質的には、試験から蓄積された知見と経験に基づいた医薬品承認における患者の妥当性（または適合性）に関して、患者との適切かつ早期の相談の価値を過小評価しないことが重要である。

### 5 臨床試験デザインの構成要素

試験の目的は試験デザインとデータソースの選択に影響を及ぼし、規制上の意思決定と実際の診療を支援する試験の頑健性に影響を与える。本項では、臨床試験のデザインを定義する重要な要素を説明する。それはまた、試験の目的と被験者保護を達成するのに必要な質に関する重要な要因の同定を支援することを意図しながら、試験デザインの柔軟性と

試験実施の効率性を促す。本文書は、医薬品のライフサイクルに含まれる全ての種類の試験についての説明はしない。ここで概説する要素は、現在、臨床試験で使用されている試験の種類とデータソースに関連することが期待され、将来的に開発される可能性がある。

明確な目的は試験デザインの決定を助け、そして逆に、デザインを特定するプロセスは目的をさらに明確にするのを助けるかもしれない。実際的な考慮事項と限界が明らかになった場合、目的を変更する必要があるかもしれない。

#### 5.1 試験デザイン

臨床試験の基本的なデザイン要素には、母集団、介入、対照群、反応変数、偏りを低減するまたは評価する方法および統計的解析が含まれる。試験実施計画書は、これらの要素を試験の目的、試験の種類およびデータソースと共に含むものであり（5.2 項参照）、試験の開始前に確定されるべきである（ICH E6 参照）。

##### 5.1.1 試験対象集団

試験の対象集団は、試験目的を裏付けるように選択されるべきであり、試験の選択および除外基準により選定される。実際には、試験対象集団は、参加可能で、かつ同意が得られる対象者に限定される（ICH E6 参照）。試験の被験者が、計画された対象集団を反映するように、募集の努力は確実になされるべきである。目的に特定の部分集団に関する情報を入手することが含まれる場合、それらの部分集団の適切な説明を保証するための努力がなされるべきである。試験対象集団は、不均一性を減らし、特定の効果を検出するための試験の感度を最大にするため、厳格に規定しなければならない。逆に、医薬品が使用される集団をより厳密に代表するため、広範に規定されることもある。一般に、開発プログラムの初期段階で実施する試験では、医薬品の安全性についてほとんど知られていない場合、試験対象集団の規定においてより均一である傾向があり、医薬品開発の後期または承認後の試験ではより不均一である傾向がある。個別化医療の試験における被験者募集は、例えば、排他的またはエンリッチメント試験デザインを通して、特定の表現型または遺伝子型を有する疾患患者の部分集団を対象とする。試験対象集団の選択は試験目的に依存し、試験が意図する集団の募集そして登録に成功する程度は、目的を達成するための試験の能力に影響する。

例えば、臨床診療を代表する試験集団は、既存の医療システム内で実施されるプラグマチックトライアルの対象となることがある。そのような試験では、被験者募集の手順は他の試験とは異なり、選択および除外基準は既存の診療記録に基づいて評価される。

試験の目的または実施可能性もしくは効率性のため、集団の単位が個人ではなく、被験者の集団（クラスターとして知られる）である状況があり得る。例えば、いくつかのワクチンの試験は、地域におけるそれらの予防効果を測定するためにクラスター無作為化を利用している。クラスター集団の使用は、複数のデザイン要素および質の要因（例えば、介入、解析、同意）に影響を与える。

試験は、一定の精度の獲得または誤った結論を下す可能性の制御により、得られた調査結果に基づいて統計学的結論を下すのに十分な数の被験者を含むように計画すべきである（ICH E9「臨床試験のための統計的原則」参照）。医薬品の安全性を確立するには、より大きなデータベースが必要になることがある（ICH E1 参照）。”

#### ”5.1.2 介入

試験の重要な区分は、治験薬の選択と被験者の健康管理が（被験者の保護と規制要件を適切に考慮して）試験で管理されているか、試験での単なる観察かである。前者は介入試験と呼ばれ、後者は観察研究と呼ばれる。

介入試験はしばしば観察研究よりも偏りを制御できる可能性がある（5.1.5 項参照）。試験の目的、実施可能性、データソース、予測される偏り、不確実性等の要因が、介入試験と観察研究との選択において重要な役割を果たす。観察研究は、通常、承認後に行われる。

介入試験と観察研究の間にはさまざまな重複がある。例えば、プラグマチックトライアルは、介入は試験で管理されているが、健康管理は他の試験タイプより低い程度で管理され、ふたつのタイプが混在している。

#### 5.1.3 対照群

目的となる医薬品の効果は、医薬品の投与を受けていないことに比較した効果または他の治療を受けていることに比較した効果である。例えば、プラセボ、無治療、実薬対照または探索中の医薬品の異なる用量に対して比較される。これらの比較を導き出すために、医薬品の投与を受けていないまたは他の治療を受けている群の被験者に関する情報が、通常、必要となる。この群は、対照群として知られている（ICH E10 参照）。対照群の選択は、試験目的、倫理的考慮および試験の実施可能性によって影響を受ける。

対照群のデータソースは、試験内または試験外にある。試験内で対照群を設定する場合、試験における全ての被験者は同じプロセスによって選択され、被験者間での唯一の違いは受けられる治療によるという意図で、試験データは同時に同じ方法で入手する。試験外の対照群の使用では、被験者は外部ソースから選択され、実施中の試験の被験者より早い時期（ヒストリカル対照群）または同時ではあるが、異なる状況で治療を受ける。

試験外の対照被験者は、追跡調査、試験の結果および他のデータ要素の測定に関して、試験に参加している被験者とは異なる。さらに、これらの試験外の対照被験者は、人口統計学および患者背景の特性（例えば、病歴、合併症等）に関して、試験の被験者と異なることから、異なる患者集団を反映する可能性があり、試験のデザインと解析において考慮されるべきである。

単一の臨床試験で、試験内の対照被験者と試験外の対照被験者の両方を使用することは可能である。例えば、試験の実施は、試験内の対照群に試験外の対照群に関する追加のデータを補完することにより、容易になる。

ある状況では、別の対照被験者を用いるのではなく、被験者、自らを対照として、異なる時点で被験薬および対照薬の投与を受ける。介入試験と非介入試験の両方で、そのような手法を利用する可能性がある。この手法の例には、介入試験のためのクロスオーバーデザインおよび非介入試験のためのケースクロスオーバーデザインが含まれる。

対照群の選択および使用に関連した質に関する重要な要因が存在し、これには試験目的、対照データの入手可能性および質、試験の実施可能性、倫理的考慮、治療群と対照群の比較可能性および結果確認の比較可能性が含まれる。

被験者レベルのデータが利用できない場合があるが、外部ソースから要約情報が入手できれば、それらを用いて治療効果の推定および仮説検定を行うための、治療を受けた被験者との比較における基準が作れる。しかしながら、この場合、治療群間の比較可能性に関する質の要因に極めて重要なことは、被験者レベルの共変量の調整で対処することができない。

比較の実施に十分であると考えられる対照データが利用できない場合、試験で観察された治療に対する反応は、妥当で正当化した対照反応率の目標値と比較することができる（例えば、腫瘍学における腫瘍縮小率；抗菌薬の治癒率）。比較可能な対照データが利用可能である場合でも、外部の目標値は試験で観察された奏効率を評価するのに有用である。

#### 5.1.4 反応変数

反応変数は、医薬品により影響を受ける被験者段階の興味ある属性である。反応変数は、薬物動態学、薬力学、有効性、安全性またはリスク最小化策の遵守を含む承認後の医薬品の使用に関連する。試験のエンドポイントは、医薬品の効果を評価するために選ばれる反応変数である。”

”主要評価項目の選択は、試験の質にとって重要である。主要評価項目は、実施可能性も考慮して、臨床的に最も関連性があり説得力のある、試験の主要目的に直接関連するエビデンスを提供できる変数であるべきである（ICH E9）。二

次変数は、主要な目的に関連する補助的な測定または二次的な目的に関連する効果の測定のいずれかである。エンドポイントの選択は、意図される集団にとって意義があり、患者の視点も考慮すべきである。

各試験のエンドポイントの定義は具体的であるべきである。エンドポイントが被験者の医薬品の治療コースおよび追跡期間のどの時点でどのように確認されるかを特定すべきである。エンドポイントの確認のために使用される方法は、十分な正確性、精度、応答性（変化に対する感度）、再現性、信頼性および妥当性を有するべきである。

プラグマチックトライアルでは、上記（5.1.1 項参照）のようにヘルスケアデータを使用して試験対象集団を選択する方法と同様に、試験特有のデータ収集ではなく、ヘルスケアシステムからの既存のデータを使用して反応変数を取得できる。

医薬品に関する知見、臨床的背景および特定の試験の目的は、どのような反応変数を収集するかに影響する。例えば、コンセプト実証試験では、客観的な臨床転帰ではなく短期間での代替エンドポイントを採用することがある。その後、臨床転帰は大規模な検証的試験で臨床的に意義のある効果により確認する。他の事例、例えば、医薬品の安全性プロフィールが十分に特徴付けられている承認後の試験では、安全性データ収集の範囲は試験の目的に合わせて調整できる。

#### 5.1.5 偏りを低減または評価する手法

試験デザインは、結果の信頼性を損なう可能性がある偏りの原因に対処する必要がある。様々な種類の試験が様々な偏りの原因に曝されているが、この項ではより一般的な原因について説明する。ICH E9 では、主に介入試験において、偏りを管理および低減するための原則について説明している。

比較試験を実施する際には、試験群の比較可能性を保証し、それによって治療の割付における偏りの可能性を最小限に抑えるための無作為割付が好ましい手段である。

無作為化は、無作為化時での群間の違いに対処できるが、無作為化後に生じる違いを防ぐことはできない。無作為化後の事象（併発事象）も群間の比較可能性に影響を与える可能性がある。例えば、有害事象または有効性の欠如のためにひとつの群の被験者が試験から脱落するなど、群間で追跡パターンに違いが生じる。併発事象の潜在的な影響を慎重に検討することは、脱落の防止、脱落例に関するデータの埋め合わせ、脱落がある場合の治療効果の定義といった重要な質に関する要因の特定に役立つ。

治療の割付を知られないようにすること（盲検化またはマスキング）は、治療の過程、モニタリング、エンドポイントの確認および被験者の反応に影響を及ぼす可能性がある臨床試験の実施および解釈における意識的または無意識的な偏

りの発生を抑える。治療の割付が被験者に知られていない試験は、単盲検試験と呼ばれる。被験者の治療または臨床評価に関与している試験担当医師および試験依頼者側のスタッフも治療の割付を知らない場合、試験は二重盲検となる。暫定的な試験結果の機密性を維持することもまた、偏りを減らすのに役立つ。

非盲検試験（単群比較または非盲検比較）では、治療の割付、被験者の管理、安全性報告および反応変数の確認などの試験実施の側面において、事前に定めた決定ルールを用いることによって、盲検化の欠如により生じる影響を減らすことができる。

観察研究は偏りの制御に特有の課題を持つ。これらの課題に取り組むために、関連する偏りに対処する方法を含む多様な以下のデザイン要素がしばしば必要となる。（1）対象の選択、（2）治療の選択に関連した予後因子の違い（交絡）、および（3）反応変数および他の重要な試験の変数の確認。”

#### ”5.1.6 統計解析

試験の統計解析は、試験目的を達成するために必要で重要な要素を網羅している。試験実施計画書には、目的と試験デザインに適した統計的方法の項を含めるべきである（ICH E6、E9）。実施に必要な詳細を示すために、別個の統計解析計画書を使用することができる。試験実施計画書は試験実施前に確定し、統計解析計画書は試験データの盲検化を解除する前または非盲検試験の場合には試験実施前に確定しなければならない。これらの手順は、解析計画の重要な側面が、試験における蓄積したデータまたは外部データの不適切な使用に基づいていないという信頼性を高めることに繋がり、その両方が、試験結果の信頼性に悪影響を及ぼす可能性がある。例えば、無作為化臨床試験における解析方法の選択は、盲検されていない試験データを検討した後に変更すべきではなく、外部対照被験者は治療を受けた被験者の比較解析に使用される結果に基づいて選択されるべきではない。

有効性と安全性の両方に関して、研究の目的を達成するための主要および副次評価項目の統計解析ならびに中間解析および／または計画されたデザインの適合について記述されるべきである（E9）。解析計画には、医薬品の効果に関する仮説の推定と検定のための解析方法、治療の割付方法、反応変数の測定方法、解析対象集団および試験デザインに対して適切に計画された解析計画に関連する質に関する重要な要因を記載すべきである。この計画は、治療の中止、救済治療の使用、受診忘れ、その他の試験実施計画書からの逸脱などの併発事象の取扱いに対応する必要がある。

統計解析計画書は、特定の試験デザインおよびデータソースとの関連について、上記の様々な偏りの原因にどのように対処するかを記載すべきである（5.1.5 項参照）。

事前の規定は、一次データの収集よりも既存のデータソースを利用する試験において（5.2項参照）、試験のために計画された統計解析だけでなく、既存のデータの適用性を評価するための実施可能性の分析にとっても特に重要である。例えば、外部対照を用いた単群の介入試験では、試験の介入段階の実施前に対照の詳細を特定すべきである。データの検討が試験の完全性を脅かすことのないよう、試験の計画前に保証と手順を整備すべきである。感度分析は一次解析のためになされた仮定が試験結果に及ぼす影響を検討するために計画されるべきである。例えば、一次解析がデータの欠測の理由に関して特定の仮定に依存している場合、感度分析は試験結果に対するそれらの仮定の影響を評価するために計画されるべきである。観察研究の例としては、追加の交絡因子の検討がある。

## 5.2 試験データ

試験データには、試験の実施、モニタリング、解析に必要な情報が確実に含まれている必要がある。試験データは、紙ベース、電子的収集を含む様々な方法によって取得することができる。技術（例えば、デジタルヘルスツール）、電子的な診療記録データベースおよび患者レジストリを用いたデータは、新たな治験薬の開発または承認された医薬品の更なる評価のために貢献し得る。

試験データは以下の大きくふたつのタイプに分類することができる。（1）本試験のために特別に作成したデータ（2）本試験の外部情報源から得られたデータ。ふたつのタイプの違いは必ずしも明確ではないかもしれない。例えば、臨床試験データは、既存の診療記録から得られた情報も含め、症例報告書、検査測定値および他の装置を介して予定された来院時に収集される。この場合、両方の種類のデータソースからのデータが臨床データベースを構成する。

一次データの収集という用語は、十分なレベルの質を保証する手順を用いて試験目的のために収集されたデータを指す。二次データの使用という用語は、他の目的のために収集され、その試験のためだけに収集されたものではないデータの使用を指す。二次データ自体は、慎重な品質管理プロセスで収集されているが、それらのプロセスは当該試験の目的を念頭に置いてデザインされたものではない。臨床試験で使用される二次データソースの例は、全国死亡データベース、疾病および薬剤のレジストリ、診療報酬データならびに日常診療からの診療および投与記録が含まれる。

二次データの使用では、利用可能なデータの妥当性を考慮する必要がある。例えば、一次データの収集によるのではなく、既存の電子診療データを使用して試験のエンドポイントを確認する場合、結果に関する診療記録の情報を試験のエンドポイントに変換する必要がある。記録内の結果の感度、特異性およびタイミングを考慮する必要がある。場合によ

っては、二次データの使用は研究のすべての局面にとって十分ではないかもしれず、一次データで補完する必要があるかもしれない。”

”二次データを使用する場合、いくつかの追加の考慮事項がある。データの測定および記録において、通常、医薬品名を隠すことは二次データの使用ではありえない。ある状態またはイベントについて肯定的な情報がないことは、その状態が存在しないことを必ずしも意味しない。例えば、診療記録に喫煙の記載がないことは、患者が喫煙者ではないことを意味するものではない。イベントと既存のデータソース内での存在との間にも遅延が生じる可能性がある。

試験データの用語、保存、交換およびアクセスにデータ標準を用いることは、データの信頼性と適切な解釈を促進する。データ標準は、また、データ解析の容易さと正確さを促進する。試験データの多くの情報源について、国際的なデータ標準が存在する。データ標準は試験データの新たな情報源のために開発されるべきである。

すべてのデータソースについて、個人データの守秘義務を確保するための手順を実行する必要がある。試験デザインは、個人データの保護に明確に取り組むべきである。参加者のデータのプライバシーに関する地域の規制に従う必要がある。

## 6 実施と報告

### 6.1 試験の実施

デザインの質を含めて、本ガイドラインに示されている原則と手法は、質に関する重要な要因の完全性を確実にするため、臨床試験の実施、報告および管理方法をつり合わせる手法の情報を知らせるべきである。試験は、本ガイドラインに提示されている原則、ICH E6 および他の関連する ICH ガイドラインに従って実施する必要がある（補遺 2 および 3 参照）。

#### 6.1.1 試験実施計画書の遵守

試験実施計画書の遵守は不可欠であり、遵守は様々な面から、試験の質に関する重要な要因の間で考慮されなければならない。試験実施計画書の変更が必要になった場合、その変更根拠の明確な説明が試験実施計画書の修正で提供されるべきである（ICH E6）。

#### 6.1.2 トレーニング

試験依頼者、試験担当医師、コーディネーター、その他の医療機関スタッフ、施設モニター、データモニタリング委員会の評価者と委員および第三者サービス提供者（例えば、中央検査室、解析センターの職員）等の利害関係者は、最初

の被験者の登録前に十分なトレーニングを受けるべきである。試験手順の遵守の重要性を強化し、試験の過程で認められた質に関する重要な要因に関連する問題に適切に対処するため、試験実施中に最新のトレーニングを実施すべきである。

#### 6.1.3 データマネジメント

ICH E6 で説明されているように、試験データの収集および管理の方法とそのスケジュールは、全体的な試験の質に関する重要な要因である。運用上でのチェックと統計的サーベイランスは、是正措置が実行できる時点で、データの質に関する重要な問題を特定できる。データマネジメントの手順では、臨床試験に使用されているデータソースの多様性を考慮すべきである（5.2 項参照）。

#### 6.1.4 中間データへのアクセス

試験実施中のデータへの不適切なアクセスは、試験の完全性を損なう可能性がある。計画された中間解析を用いた試験では、どの人がデータと結果にアクセスできるかに特に注意を払うべきである。計画された中間解析のない試験であっても、不適切なアクセスを避けるために、継続的なデータのモニタリングに特別な注意を払うべきである。

### 6.2 被験者の安全

臨床試験における倫理的な行為および被験者の保護の重要な基準は 2.1 項に記載されている。この項では、試験実施中の安全に関して考慮事項が説明されている。

#### 6.2.1 安全性モニタリング

安全性モニタリングの目的は、被験者を保護し、医薬品の安全性プロファイルを特徴付けることである。試験中の報告のタイミングを含む、安全上の懸念の特定、モニタリング、報告のための手順とシステムは明確に規定されるべきである。この手法は、被験者のリスクおよび医薬品と試験の対象集団についてわかっていることを反映しなければならない。規制当局への適切な安全性データの迅速な報告および安全性報告の内容に関してはガイドラインが利用できる [ICH E2 ファーマコビジランス (A、B、D) および ICH E6 ]。

#### 6.2.2 中止基準

被験者の保護を確実にするため、試験の継続中または試験からの完全な撤退の間に、試験治療の中止について明確な基準が必要である。ただし、可能であれば、重要なデータの損失を最小限に抑えながら、被験者の安全と権利を保護する方法を考慮する。

### 6.2.3 データモニタリング委員会

多くの臨床試験において、安全性モニタリングの重要な要素として、データモニタリング委員会（DMC）が利用される。DMCは、試験の継続、修正、または終了の判断を下す目的で、試験実施中に集積されるデータをモニターする。”プログラムを計画する際には、開発プログラムにおける試験全体の安全性データをモニターするための外部の安全性モニタリング委員会の必要性も判断されるかもしれない。個々の試験または開発プログラム全体のいずれかにデータモニタリング委員会が必要な場合、その運営管理の手順、特に試験の完全性（ICH E9）を維持しながら非盲検データをレビューする手順を確立する必要がある。

### 6.3 試験の報告

臨床試験の総括報告書は、他の ICH ガイドラインに概説されている手順に従って適切に文書化されるべきである。ICH E3 は、介入のある臨床試験の報告形式に特に焦点を当てている。

他の種類の試験（例えば、観察研究）では、試験の種類および報告される情報に適した報告形式を使用すべきである。医薬品開発における臨床試験の透明性には、公的にアクセス可能かつ認知されたデータベースへの臨床試験の登録および臨床試験結果の公開が含まれる。観察研究にそのような習慣を導入することも、また、透明性を促進する。客観的で偏りのない情報を公に利用可能にすることは、臨床研究を向上させ、不要な臨床試験を減らし、診療における決定に情報提供することを通して、一般の公衆衛生だけでなく個々の患者集団のためにも役立つ。

### 7 質に関する重要な要因を同定するための留意事項

3 項で説明したように、質に関する重要な要因の特定は、試験の計画時点で前向きで横断的な議論と意思決定によって支援されるべきである。異なる種類の試験においては異なる要因が重要である。これは 4 項から 6 項に紹介されている。

試験のデザインに際しては、質に関する重要な要因の特定の支援をするために、以下の適用できる側面を考慮すべきである。

- ・患者を含むすべての関連する利害関係者の関与は、試験の計画およびデザインで考慮される。
- ・必須な非臨床試験が適用できる場合、臨床試験は完璧で、デザインされた試験を適切に裏付ける。
- ・試験目的は、医薬品に関してそれまでに蓄積された知見を考慮して、開発プログラムにおける当該試験の役割に適した科学的問題に対応する。

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床試験のデザインは、選択された内部または外部対照群と比較した場合の医薬品の効果に関する意義のある比較を担保する。</li> <li>・被験者の権利、安全および福祉を保護するために適切な対策を用いる（インフォームド・コンセントのプロセス、治験審査委員会／倫理委員会の審査、試験担当医師および臨床試験現場の訓練、匿名化等）。</li> <li>・実施可能性の評価は、試験が運用上で実施可能であることを確実にするために行う。</li> <li>・参加する被験者の数、試験期間や試験中の来院頻度が、試験目的を裏付けるのに十分である。</li> <li>・適格基準は、試験目的を反映しており、試験実施計画書で文書化されている。</li> <li>・医薬品のベネフィット／リスクを理解するのに重要となる可能性がある被験者に関する情報（例えば、年齢、体重、性別、合併症、併用療法）が試験実施計画書で特定され、試験のデザイン、実施および解析に適切に取り込まれ、組み込まれている。</li> <li>・反応変数の選択とそれら进行评估する方法が明確に定義され、医薬品の効果の評価を裏付ける。</li> <li>・臨床試験の手順には、偏りを最小限に抑えるための適切な措置（例えば、無作為化、盲検化）が含まれる。</li> <li>・統計解析計画が前もって規定され、エンドポイントおよび目的の集団に適した解析方法を定義している。</li> <li>・重要な試験データの完全性を確保するためのシステムとプロセスが整備されている。</li> <li>・試験のモニタリングの範囲と特性は、個別の試験デザインと目的および被験者の安全を確保する必要性に合わせて調整されている。</li> <li>・データモニタリング委員会の必要性が評価されている。</li> </ul> <p>これらの考察は網羅的なものではなく、全ての試験に当てはまるものではない。個々の試験ごとに質に関する重要な要因を特定するために、他の側面を考慮する必要があるかもしれない。</p>	
4	<p>セクション2.3（行番号172）に、患者及び/又は患者団体からの助言を受けることとの記載があるが、どのようにして、助言を得るべき患者又は患者団体を特定するのか。その患者又は患者団体が、特定の疾患に罹患している患者人口の意見を反映していると立証するためのプロセス等、想定している事例を紹介してほしい。また、その立証をどのように文書として記録するのか、その想定も併せてご紹介頂きたい。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。患者参画に関しては医薬品の開発においては重要なことと認識していますが、詳細な規定等は、本ガイドラインの扱う範囲を超えるものと考えます。</p>

<p>以下の Q&amp;A を作成していただけないでしょうか。</p> <p>Q 4.2 「生物学的同等性試験又は他の手段によって確立された製剤間の関連は、…」とあるが、「他の手段」には溶出試験もあると考えてよいか。</p> <p>各製剤間の処方の違いや製剤変更の時期等にもよるが、相対バイオアベイラビリティ試験、比較バイオアベイラビリティ試験、バイオアベイラビリティに影響する可能性がない変更では溶出試験で確認しておけば十分な場合もある。また、「他の手段」として、バイオアベイラビリティ試験の測定が治療効果の指標とならない医薬品等について、各製剤間の関連を確認するために実施する薬力学的試験や臨床試験なども挙げられる。</p> <p>5 要望する理由：</p> <p>現行 Q&amp;A のように、製剤間の関連を調べる試験法がどのようなものかわかるように示してほしい。「相対バイオアベイラビリティ試験」の典拠は、FDA, Guidance for Industry, Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations (2019) <a href="https://www.fda.gov/media/121311/download">https://www.fda.gov/media/121311/download</a> の 24 行、EMA Q&amp;A 7. Recommendations on determination of absolute and relative bioavailability, <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002963.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002963.pdf</a> であり、「比較バイオアベイラビリティ試験」の典拠は、EMA Q&amp;A 7 及び ICH M4E 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析, 5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書 になります。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。個別の課題の検討内容、方針の詳細は、本ガイドラインの扱う範囲を超えるものと考えます。</p>
<p>6 「別紙 1」のシート参照</p>	<p>「別紙 1」にて対応させていただきます。</p>

<p>37、183 行他 「3. 臨床試験における質の設計」等、全般  「品質」と「質」に関しどういう基準で使い分けしているのか明確にしてほしい。  理由：原文ではどちらも「Quality」であるため。ガイダンスとしては意味の違いを意識して使い分ける必要があると  考えます。</p> <p>日本語 114 行、英語 31 行 「臨床試験」  英文には鉤括弧がないが、強調が必要ななら、英文にも鉤括弧を付けた方がよいのではないか。  理由：英文には”が”がなく、日本文の整合性をとるため。</p> <p>7  230-232 行 したがって、開発のある時点で臨床試験のデザイン又は再検討を行う時点でのその時点での医薬品に関する知見は…  要点を明確にしてほしい。英文の通り、以下のような文言にしてはどうか。「したがって、開発中に試験が計画又は見直される時点で医薬品の知見は…」  理由：現行の和訳は「時点で」がいくつも出てきて分かりづらい。</p> <p>686 行 ……治験群間の比較可能性に関する質に関する重要な要因に…  下線部を修正する。 ……治験群間の比較可能性についての質に関する重要な要因に…  理由：「関する」が続けて用いられており日本語として不自然であるため。</p>	<p>邦訳作業の参考とさせて頂きました、ありがとうございます。なお、本文書では、'quality' は基本的に「質」で統一し、CMC 関連の場合にのみ「品質」を充てています。</p>
---	---

<p>8</p> <p>行番号 87, 378</p> <p>「質」と「品質」（4.2章のみ使用）を使い分けている理由を説明して頂きたい。JIS Q9000:2015では、「Quality」を「品質」と訳しており、「質」の用語定義はありません。</p> <p>また、「質」と「品質」を使い分ける場合、当ガイドラインの6.1.3（データマネジメント）に記載のある「データの質」と、GCP ガイダンスの第12条9に記載のある「治験データの品質」との違いについても説明して頂きたい。</p> <p>なお、当ガイドラインに散見される「質」の記載において、JIS Q9000の用語の定義及びGCP ガイダンス並びに「治験における品質マネジメントに関する基本的考え方について」に記載のある「品質」と極めて類似した意図と解釈できる記載があることから、4.2章以外の「質」についても「品質」の用語にすべきでないか検討頂きたい。</p> <p>行番号 144, 183</p> <p>クオリティ・バイ・デザインは、臨床試験における適正な品質を確保する上で重要なコンセプト及び活動だと思います。クオリティ・バイ・デザインは、品質マネジメントシステム（QMS）と独立した取組みではなく、QMSの一部として他の重要なQMSの取組みと一緒に体系的に取り組む事が重要だと思います。そのため、当ガイドライン（ICH E8(R1)）では、臨床試験におけるQMSの実施とQbDの位置づけ及び役割を丁寧に分かり易く解説して頂きたい。</p>	<p>本文書では、'quality' は基本的に「質」で統一し、CMC 関連の場合にのみ「品質」を充てています。</p> <p>ご意見ありがとうございました。QMSとQbDの関連についての詳細は、本ガイドラインの範囲を超えると考えます。QMSにつきましては、関連ガイドライン等にて扱われていくものと考えます。</p>
--	--

<p>【全般】 ICH E8 は、E シリーズの中で臨床試験の全体を示す方針を示したものであると理解しております。今回の改訂において Quality を「質」という和訳としております。一方で、2019 年 7 月に発出された「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」及び「治験における品質マネジメントに関する基本的考え方について」においては Quality を「品質」を和訳しており、整合がとれていない状況です。CRA や CRC と多くの臨床試験に関わるスタッフが目にする通知であるため、言葉の定義は非常に重要であるため、「品質」「質」「クオリティ」の言葉の整理をお願いします。</p> <p>【全般】 ICH E8 は、臨床試験の Quality をどのように担保していくのか、QMS の概念にもとづき Quality に関する仕組みが分かりやすく記載されたと考えていますが、「QMS」の言葉がでてきません。一方で、2019 年 7 月に発出された「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」及び「治験における品質マネジメントに関する基本的考え方について」では、臨床試験において「QMS」を実装すべきであると明確にされています。E6 で記載された通り E8 の基本的な概念とし「QMS」を明記してはどうでしょうか。Quality をどのように考えていくのか言葉の定義が整理されると理解が深まります。</p> <p>9 【87】 「質」は 151 行で「fitness for purpose」と説明されていますが、本文すべての「質」に当てはまるのでしょうか。</p> <p>【111】 「…試験の質に関する重要な要因 (critical to quality factors) の…」と critical to quality factors を質に関する重要な要因と訳していますが、英語との意味合いを日本語訳から理解しにくいと感じています。「クオリティ・バイ・デザイン」と訳しているように「クリティカル・トゥ・クオリティ」でも良いのではないのでしょうか。</p> <p>【140】 「十分な適格性を有する専門家」とは、具体的にはどのような人を意味するのでしょうか。</p> <p>【156-159】 ICH E8 (案) で示されているクオリティ・バイ・デザインの考え方は試験実施計画書毎 (あるいはプロダクト毎) に品質マネジメントシステムを構築する必要性を示しており、治験依頼者が組織として構築する品質マネジメントシステムとは別という認識で宜しいのでしょうか。</p> <p>【174】 「患者及び/又は患者団体からの助言」とあるが、得られた意見が患者を代表する意見であるのか否かをどのように判断すべきなのでしょうか</p> <p>【174-181】 患者の意見を治験デザインに取り入れることは、Patient Centricity の考え方からも重要と思います。どの程度の情報開示ができるかという問題もありますが、治験実施計画書に意見がどのように反映されたのかも含めて情</p>	<p>ご意見・邦訳のご提案などを踏まえ、全体的に判りやすい表現への変更を行っています。一部の御意見については、本文書の範囲を超すと考えられますので、該当の個別ガイドラインを参照頂ければと存じます。</p> <p>【全般】 本文書では、'quality' は基本的に「質」で統一し、CMC 関連の場合にのみ「品質」を充てています。</p>
--	--

報を開示することを検討頂ければと思います。

【202】被験者の福利とありますが、他の記述と合わせて福祉としてはいかがでしょうか。

【304-306】患者や医療機関スタッフなど、幅広いステークホルダーから意見を収集しプロトコルや ICF に反映することは重要だと考えます。しかし、現状誰とどの程度の議論がなされているかが不明です。ステークホルダーが誰であり、どのような内容を協議したかが明確化されることを希望します。

【308-315】試験デザインを検討する際には、患者の意見収集は「必要」と理解すべきなのでしょうか。

【314-315】Global study においても、実施国のステークホルダーから意見を募ることは重要だと考えます。しかし、全ての国から等しく意見を募りプロトコルや同意説明文書に反映することは、現実的に不可能かと思えます（文化的/人種的背景の違いから相反する意見も出ると思えます）。意見採否の指針などありましたらご教示頂きたいと思えます。

【602-603】「試験の被験者集団が、計画された対象集団を反映するものとなるように、募集の努力を行うべきである。」とありますが、計画された対象集団は計画に合致する被験者を候補として選ぶことが試験の成功並びに被験者の安全性を守ることになるかと考えます。「募集の努力を行うべき」という言葉ではなく、「募集すべき」となるのではないのでしょうか。”

【777】中間事象の取扱いに対応する必要があるという記述がありますが、こちらは文脈からは中間解析の取扱いのように読めるのですがいかがでしょうか。

【補遺 3, 1013】E6 における CTQ Factors で「エンドポイント」にチェックが入っておりません。エンドポイントは有効性を考えるうえで重要な Factor だと考えますが、なぜチェックが入らないのでしょうか。

10	<p>行番号 186 および 732 に「担保」という語が使用されていることについて。ensure, assure の訳語として「担保」が用いられておりますが、市民感覚として「担保」という単語は「借金のカタ」を意味する金融用語であり、使用すべき単語ではないと考えます。特に 186 行の文脈として、被験者保護を借金になぞらえて表現されているように読めてしまいます。「担保」という単語を、いわば業界スラングとして使用してきた経緯はよくわかりますが、正式文書では使用されない単語であると認識しておりました。また back translation した際に、ふいに金融用語が混ざってくるような状況は避けておいたほうがよろしいかと思われました。</p>	邦訳の参考とさせて頂きました。
11	<p>行数 763：統計解析計画書の固定の時期について、非盲検試験の場合には外部対照を用いる場合は試験実施前に確定する必要があることは理解しますが、探索的な解析項目は詳細を治験実施中も引き続き検討する可能性あり試験データの固定前までが妥当であると考えます。</p> <p>行数 487：暴露→曝露</p> <p>行数 974（補遺 1 表中）：絶食/摂餌条件下→空腹/食後条件下（臨床試験であるため）</p> <p>行数 974（補遺 1 表中）：単回投与及び複数回投与の→単回投与及び反復投与の（4.3.1.1 章との整合性）</p> <p>行数 974（補遺 1 表中）：QT 延長試験→QT/QTC 評価試験（ICH E14 との整合性）</p> <p>行数 974（補遺 1 表中）：「腎臓/肝臓における忍容性評価」とありますが、「腎臓/肝臓機能障害を有する患者における PK 評価」とする方が適切ではないですか。（腎臓/肝臓における忍容性評価を目的とする臨床薬理試験は一般的ではないため）</p> <p>行数 471：「他の試験は、その後のより大規模な検証的試験のデザインに情報を与えるべく、早期あるいは中間時点での転帰データをモデル化して臨床的な転帰を予測することを伴うことがある。」とあるが、翻訳の問題かもしれないが内容の理解が難しく、追記が必要に思われます。</p> <p>1 「他の試験」とあるが、具体的に何を指しているのか前後からよく分かりません。</p> <p>2 「早期あるいは中間時点」とは、第 2 相試験の中間解析のことに言及しているようにも思われるが、具体的に何を指しているのかはっきりしません。また、なぜモデル化する対象が早期あるいは中間時点のデータでなければならないのか、ここからはよく分かりません。</p> <p>3 「転帰データをモデル化して臨床的な転帰を予測する」とは、model-informed drug development のことに言及してい</p>	邦訳の参考とさせて頂きました。

るようにも思えるが、何のことを言っているのかよく分かりません。また、転帰をモデル化して転帰を予測するとはどのようなことでしょうか。（現在の表現では内容の理解が難しいため）

<p>1. 英文で Clinical Study の単語を日本語では「臨床試験」と訳していいですが、疫学辞典(日本疫学会訳)では「臨床研究」です。今後の ICH の活動では介入試験と非介入研究はシームレスとなることが想定されることから、本来介入を意味する「臨床試験」よりも、非介入研究も含む「臨床研究」と今後は翻訳すべきです。</p> <p>理由：ガイドラインの内容の全体を見ると、介入研究のみでなく観察研究やデータベース研究まで含まれています。本研究の目的に「薬事規制やその他の健康政策における意思決定」とあり、試験（治験）に特化した記載ではありません。本来「study」には介入試験と非介入研究の両者が含まれています。特に 4.3.3、5.1.2 の 636 行目、5.1.3 の 676 行目の「非介入試験」、5.2、6.3、補遺 1 については見直すべきと考えます。</p> <p>事例：「補遺 1：試験の種類」を見ると、種類には、観察研究や Pharmacoeconomic studies も含まれています。5.2 試験データでは、「電子的な診療録データベース及び患者レジストリー」や二次データなどが含まれています。</p> <p>12 2. 本ガイドラインでは、現在の我が国における薬機法下で実施する治験の場合と、「1. 本指針の目的」で記述されている「その他の健康政策における意思決定を支援するために用いられる臨床研究」とあるように、治験以外の研究も対象としていることから、以下の和訳表記は、あえて和訳表記をしないか、上記 1 を勘案して、注釈をつけるとよいと考えます。例えば、現行の ICH GCP[E6(R2)]での以下の和訳表記は、今後検討される E6(R3)の施行時点で再考することなどが必要と考えます。</p> <p>治験審査委員会(Institutional Review Board) → 施設内審査委員会（疫学辞典より）  治験薬(Investigational Medicinal Products) → 試験薬  治験薬(the investigational medicine) → 試験薬  被験者(participating) → 研究参加者  被験者(Study Subjects) → 研究参加者</p> <p>3. 日本語訳（翻訳）として変更すべきと考える点  下記（「別紙 2」参照）の事例など、翻訳について全体的見直しが必要と考えます。</p>	<p>邦訳の参考とさせて頂きました。</p>
--	------------------------

<p>◆質問</p> <p>(1) 「2.3. 患者からの情報の試験デザインへの反映」では、患者及び／又は患者団体からの助言について、「3.3.1 開かれた対話を支える文化の形成」では、批判的思考や試験の質に関する率直な対話を尊重し讃える文化の形成について、「6.1.2. トレーニング」では、登録前や試験実施中のトレーニングについて記載されているが、これらの具体的な方法や例示は E6 改訂案に含まれるとの認識でよいか。</p> <p>(2) 「5.2. 試験データ」の「試験データの多くのソースについて、国際的なデータ標準が存在する」は、試験データを指していることから『国際的なデータ標準』は CDISC 標準、特に SDTM を指していると解釈できるが、その後続く『新たなソースのためのデータ標準』とは具体的に何を指しているか？「Therapeutic Area (TA) Standards」のことだと解釈してよいか？</p> <p>(3) 「6.3. 試験の報告」に「臨床試験の総括報告書は、他の ICH ガイドラインに概説されている手順に従って適切に文書化されるべきである。ICH E3 は、介入的な臨床試験の報告形式に特に焦点を当てている。」と記載されているが、E3 ガイドライン本文は 1996 年 9 月、Q&amp;A は 2012 年 10 月以降改訂されていない。他の ICH トピックの最新版と整合させるために改訂する必要性をどのように考えているか？</p> <p>◆意見</p> <p>(1) 「3.3. 質に関する重要な要因を特定するアプローチ」では、「不必要な複雑さや不必要なデータ収集は回避すべき」とあるが、例えば「4.3.2. 探索的及び検証的試験」ではその後のより大規模な検証的試験のデザインに必要なデータ収集は「不必要な複雑さや不必要なデータ収集」に含まれないということによいか。この点をわかりやすくするために注釈または説明文の追記が必要ではないか。</p> <p>(2) 「4.4. 実施可能性」の 564 行目に「保護者/介護者」という文言があるが、GCP 省令等で使用されていない。誤解を招く表現となるため「代諾者」と記載する方が適切ではないか。</p> <p>(3) 「5. 臨床試験デザインの構成要素」に、「実務上考慮すべき事項や制限が明らかになった場合には、目的の変更が必要となることがある。」と記載されているが、本ガイドラインにアダプティブデザインに関して具体的に追記してほしい。</p> <p>(4) 「5.1.6 統計解析」には、試験実施計画書には統計的方法の項を含めるべきであること、さらに非盲検の場合は試</p>	<p>邦訳の参考とさせて頂きました。ご質問の件に関しましては、個別の課題の検討内容、方針の詳細は、本ガイドラインの扱う範囲を超えるものであり、本文書で記載の範囲での御理解をお願いするものです。貴重なコメントを有難うございました。</p>
---	--

験実施計画書は試験実施前に確定する必要があるということが記載されているが、現行の E9 は「統計解析計画書は治験実施計画書完成後に別の文書として作成することができる。」とあるので、解析的方法の確定時期について、本ガイドラインと E9 に矛盾がある。「試験の信頼性を高めるには、統計的方法を試験実施前に確定することを推奨する」というような記述に留めてはいかがか？

(5) 「6.1.4 中間データへのアクセス」に「計画された中間解析のない試験であっても、不適切なアクセスを避けるために、あらゆる継続的なデータのモニタリングに特別な注意を払うべきである」とあるが、承認後の臨床試験においては、治験とは異なり試験途中での学会での経過発表等もありえるため、承認後の試験における中間データのアクセスや開示について考慮すべき点を記載してほしい。

## (別紙1)

No.	ページ番号	行番号または図・表番号	本文の該当箇所	ご意見	本文修正案	分類	回答案
1	4	81	1 本指針の目的	<p>目的の 2.の記述(医薬品 (product)のライフサイクルを通じた臨床試験のデザインと実施に関する質の検討に関する指針を提供する)から、本指針の位置付けは、個々の臨床試験だけではなく、開発から市販後の計画全体をカバーするものだと考えられる。ライフサイクルを通じ、臨床試験の結果を次の試験の計画に活用させるような、learning cycle に関する基本的な考え方および手順の追加を検討いただきたい。例えば「6 実施と報告」の項にそれらを記載することも一案である。</p>	<p>有効性・安全性プロファイルを知るため、CtQ 要因を知るための学習過程があるのだと考える。そのような学習過程をこのガイドラインで記述することが重要ではないか？たとえば、6章において、「個々の Study から得られた知見は、次の Study のデザインや計画に反映されるだろう」のような記述を追加することはいかがか？【英語訳】There seems to be learning cycles (e.g., Kolb's Experiential Learning Theory) to learn efficacy &amp; safety profiles of a drug and critical to quality factors. I think it's important to describe in this guideline such learning processes and for example, in the Section 6, knowledge learned in an individual study would be reflected to the planning and design of the next clinical study.</p>	提案	邦訳の参考とさせて頂きました。

2	4	83-85	1 本指針の目的	「 <u>医学的介入としての臨床試験は、...</u> 」の記述は本ガイドランスの対象は従来のように介入試験のみを指しているように読める。本ガイドランスの対象は介入試験のみならず非介入試験（観察研究等）を含むため、「医学的介入としての臨床試験は」の部分を変更する必要があると考える。また、本ガイドランスの範囲が誤って誤解されないよう、Clinical studies を単に「臨床試験」と訳さず、より適切な対訳を考える必要がある。	ここで intervention にこだわる必要はないと考えます。たとえば観察研究の対象となっている医薬品は介入ではない。英語版の記載を Clinical studies of medical interventions から Clinical studies of medical product(s) に修正し、日本語もそれに合わせた訳に修正。Clinical studies の対訳としては「臨床試験・研究等」を提案。	提案	ご提案等も踏まえ、Step 4 は変更と なっています。ご意見いただきありがとうございました。
3	4	84	アクセスを改善するための...	「改善するための」と欠陥があるような印象を受けますので、「向上されるための」もしくは「向上するための」とした方がよいと考えます。	「向上させるための」もしくは「向上するための」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
4	4	86	臨床試験デザイン及びデータソースの...	「臨床試験」は「デザイン」と「データソース」の両方に掛っていると考えます。「臨床試験のデザイン及びデータソース」とした方がよいと思います。	「臨床試験のデザイン及びデータソース」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
5	4	86	多様性を考慮して、...	「考慮して」ではなく、「考慮しながら」の方が良いと考えます。	「多様性を考慮しながら」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
6	4	87	質の設計に...	「質の設計」ではなく「品質設計」ではないでしょうか。また、以降、「質」と記載されている箇所は「品質」ではないでしょうか。	「品質設計」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。

7	4	87	焦点を当てている。	「焦点を当てている」より「重点を置いている」ではないでしょうか。	「重点を置いている」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
8	4	94	試験の質に関する重要な因子の同定と、	111 行目には「試験の質に関する重要な要因 (critical to quality factors)」とあり、基本的な語句は統一した方がよいと考えます。	「試験の質に関する重要な要因の同定と」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
9	4	95	「臨床試験のデザインと実施に関する質の検討に関する指針を提供すること」	字句の修正が望ましいと考えます。	「臨床試験のデザインと実施に関する質の検討について指針を提供すること」もしくは「試験のデザインと実施における質の検討に関して指針を提供すること」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
10	4	98	1 本指針の目的	本ガイドラインは市販後の clinical studies も対象となるが、本項の記載が開発に偏った内容になっている。定型的な医薬品開発を例として記述しているとしても、市販後も対象である旨の記載があったほうがよいと考える。	本項の記載が開発に偏った内容になっている。「医薬品のライフサイクル(開発から市販後まで)を通して、」と説明を追加することを提案します。	提案	邦訳の参考とさせていただきます。
11	4	99	データの完全性 (integrity)	訳さず integrity のままの方が伝わりやすいと考えます。また、Integrity を”完全性”と訳すと、どうしても”データが完璧であること”をイメージさせ、英語が持っている本来の意味と違った解釈に日本が持つことになることを懸念します。カタカナで記載するのも一案かとも考えます。	「data integrity」もしくは「インテグリティ(高潔、誠実、完全)」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
12	4	100	能力を保障する	「ability」の訳かと思われますが、臨床試験について記載されており、「臨床試験の能力」と表現すると違和感があります。	「性能を保障する」もしくは「性質を保障する」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。

13	4	103	アクセスを促進するため、	この場合、「促進するため」ではなく「容易にするため」の方が適切と思われます。	「アクセスを容易にするため」		コメント	邦訳の参考とさせていただきます。	
14	4	114	「臨床試験」は医薬品のライフサイクルのあらゆる時点で	当該ガイドラインは対象を医薬品に限定しており、Deviceや再生医療は含まれていないという理解でよろしいでしょうか。	特に修正提案はありません。		コメント	本文書は基本的には医薬品に焦点を当てた文書ですが、医療機器や再生医療においても共通で考慮される点もあると考えますし、それらの分野で本文書を参考とすることを妨げるものではありません。	
15	4	115-116	「Drug」(医薬品)という用語は、「medicinal products (治験薬、場合により被験薬)」と同義と考え、ワクチンや生物学的製剤を含む。	本ガイダンスの「Drug (医薬品)」にはワクチンや生物学的製剤のみならず、再生医療製品等や核酸医薬も含まれるのか？	Cellular/Gene therapy も scope に含まれるのであれば、より明確にするため、その記載を例示として含めることを提案します。現時点で表出していなくても、将来どのようなモダリティが注目されるかは予想できないので、現時点で Scope 内と考えられるものは例示に留めることを留意したほうがよい。		提案	本文書は、再生医療製品等や核酸医薬においても共通で考慮される点もあると考えますし、それらの分野で本文書を参考とすることを妨げるものではありません。	

16	4	115-116	「Drug」(医薬品)という用語は、「medicinal products (治験薬、場合により被験薬)」と同義と考え、ワクチンや生物学的製剤を含む。	medicinal products は「治験薬、場合により被験薬」という意味で使われているのでしょうか。Drug を「医薬品」とせざるを得ない状況は理解しますが、medicinal products を「治験薬、場合により被験薬」とする必要があるのか疑問です。	「「Drug」(医薬品)という用語は、「medicinal products (医療用医薬品)」と同義であり、ワクチンや生物学的製剤を含む。」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
17	4	117	医薬品の販売承認を得ることを意味する。	「販売承認」という言葉は適切でしょうか。日本では、製造業、製造販売業、販売業が法規制上で区別されているため「製造販売承認」の方が適当と考えます。また、後述の「医薬品承認」でも良いと考えます。	「医薬品の製造販売承認(又は医薬品承認)を得ることを意味する」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
18	5	130	試験担当医師と試験依頼者は、被験者の保護について責任を治験審査委員会 (Institutional Review Board) / 独立倫理委員会 (Independent Ethics Committee) と共にを負う。	「責任」が繰り返し記載されていますので修正された方が良いと考えます。	「試験担当医師と試験依頼者は、被験者の保護について治験審査委員会 (Institutional Review Board) / 独立倫理委員会 (Independent Ethics Committee) と共に責任を負う。」もしくは「試験担当医師と試験依頼者は、被験者保護の責任を治験審査委員会 (Institutional Review Board) / 独立倫理委員会 (Independent Ethics Committee) と共に負う。」	コメント	Step 4 では該当文言は変更(削除)となっていますが、邦訳の参考とさせていただきます。
19	5	134	被験者の特定が可能な情報の機密性は、適用される規	「保護」されるのは情報であり、機密性を保護するという表現はおかしいと考えます。	「被験者の特定が可能な情報の機密性は、適用される規制及び法的要件に従って確保されなければならない。」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。

			制及び法的要件に従って保護されなければならない。			ント	
20	5	136	2.1 被験者の保護	患者からの情報をもとに臨床現場を踏まえた合理的な検査・観察の実施に配慮することを加えた方が良く考える。	「臨床現場から大きくかけ離れている過剰な検査・観察や侵襲を伴う手技は、科学的妥当性の観点からもその必要性を精査されるべきである。」の一文を入れることを提案します。	提案	参考とさせて頂きました。
21	5	137	臨床試験の開始前に、計画するヒトに対する試験で	誤記載と思われます。ご確認ください。	「臨床試験の開始前に計画する、ヒトに対する試験で」	コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。
22	5	137	計画するヒトに対する試験でその医薬品が許容可能な程度に安全であることを保証するために	許容できるか否かの判断に安全性の「程度」とされるのは誤解を招くと考えます。	「計画するヒトに対する試験でその医薬品が安全性上、許容可能であることを保証するために」	コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。
23	5	140	十分な適格性	適格性という言葉がわかりにくいと思います。「必要な知識・知見を有する」専門家の方がわかりやすいのでしょうか？	「必要な知識・知見を有する」	コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。
24	5	140	新たに得られた知見を考慮し、試験の被験者を保護するため、実施中及び将来的に実施さ	修正が望ましいと考えます。	「考慮すべき新たな知見が得られた場合、試験の被験者を保護するため、実施中及び将来的に実施される試験は必要に応じて適切に改定されるべきである。」	コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。

			れる試験は必要に応じて適切に調整されるべきである。				
25	5	141	試験の被験者を保護するため	「試験の」は不要と考えます。(複数該当箇所があります)	「被験者を保護するため」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
26	5	151	臨床試験における質を、本指針では目的への適合性 (fitness for purpase) と考える。	難解な文章なので、次に続く「臨床試験における質」についての説明につながるようにした方がよいと考えます。	「本指針では、臨床試験における質を、目的への適合性 (fitness for purpase) として考える。」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
27	5	156	臨床試験のクオリティ・バイ・デザインは、	英文は Clinical study ではなく、Clinical Research が使われています。 本文全体を通して、Clinical Research が臨床試験と訳されたり、臨床研究と訳されたりしていますが、臨床研究に統一して訳した方が原文の意味を正しく伝えられるのではないのでしょうか。	「臨床研究のクオリティ・バイ・デザインは」	コメント	ご意見ありがとうございました。 Clinical research と clinical study の語の両者は原文でも必ずしも明確な定義の下に使い分けられているものではなく、汎用性なども考慮の上で、文脈に応じて用いられているものです。邦訳においても、同様の対応としています。

28	5	156	クオリティ・バイ・デザイン	初見でわかりにくいので、注釈で用語の簡単な説明を入れることを提案します。さらに(ICH Q8 参照)等、Q シリーズを参照に入れた方が分かり易いと思います。	「クオリティ・バイ・デザイン(設計による品質の作り込み)・・・ある。(ICH Q8 参照)」	コメント	Step 4 ではご提案等を踏まえた対応を行っています。
29	5	156	臨床試験のクオリティ・バイ・デザインは、試験の質を試験実施計画書及び実施手順の中に設計することにより、試験の質の積極的な向上を確実にすることを旨とするものである。	臨床試験実施に向けて予め、試験実施計画書及び実施手順の中で、品質を設計で作り込む意図が伝わらないのではと考えました。	「臨床試験のクオリティ・バイ・デザインは、試験実施計画書及び実施手順の中で品質を設計で作り込むことにより、試験の質の積極的な向上を確実にすることを旨とするものである。」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
30	5	156,158	実施手順	「実施手順」と「手順」という言葉が存在します。おそらく同じ意味と思われる部分でもそのようになっているので、整理されるとよいと考えます。		コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
31	5	157	試験の質の積極的な向上を確実にすることを旨とするものである。	proactively は「積極的に」より「前向きに」や「先を見越して」と訳す方が元々の意味に合っているのではないのでしょうか。	「試験の質が前向きに管理されることを確かにしようとするものである。」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
32	5	157	設計することにより	質は「設計する」のではなく「作り込む」というのが一般的ではないでしょうか。(複数該当箇所があります)	「作り込むことにより」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。

						ント		
33	5	157	これには、試験実施計画書と手順のデザインの質を促進するための前向きで多分野にわたる手法の活用と、…	難解な文章ですので修正提案します。	「これには、試験実施計画書と実施手順で設計した品質を向上させるための前向きで多分野にわたる専門的手法の活用と、……」	コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。	
34	5	163	2.2 臨床試験のデザイン、実施及び解析への科学的なアプローチ	「開発計画とは医薬品のライフサイクル全体を扱うものとし……」と記載されているが、第4～6章では通常の医薬品開発に焦点を当てているように読める。医薬品の有効性・安全性プロファイルを描いていく学習プロセス全体をplanningすべきで、これを「開発計画」というのは違和感がある。もし、「開発計画」が逐次得られる新たな知見に基づいて改訂される Living Document をイメージするのであれば、市販後（開発期間よりもずっと長い）に「開発計画」と呼び続けることは混乱をきたすかもしれない。Drug Development Planning が PVP、RMP 等、他の Plan とどのような関係を持たせるかにも配慮が必要だと考える。ガイドラインの意図を明確にするため、「開発計画」を「開発～市販後計画」あるいは「Plan for Drug Learning」等に変更することを提案します。			提案	参考とさせて頂きました。

35	5	172	2.3 患者からの情報の試験デザインへの反映	下記内容を追加することを提案します。 また、患者は、特定の症状を持って生活しているという彼らの視点を提供し、代替治療のない患者にとっては臨床試験は治療となり、それは患者にとって意味のあるエンドポイントの決定、適切な対象集団の選択、試験期間、適切な比較対象の選択に貢献する。		提案	参考とさせていただきます。
36	5	172-181	2.3 患者からの情報の試験デザインへの反映	ワクチンの臨床試験のデザインを検討する際には、患者以外からのインプットが必要であろう。また、小児においては、患者だけでなく、その保護者からのインプットも重要である。より一般化するならば、被験者の権利や潜在的な希望を代弁できる「代諾者」に関する記載が必要ではないか？		提案	参考とさせていただきます。
37	6	174	2.3 患者からの情報の試験デザインへの反映	患者及び/又は患者団体からの助言を受けることについて記載されているが、患者及び/又は患者団体が医薬品開発や市販後の安全性監視等を理解していることが前提となるのではないかと考える。患者/患者団体への啓発に関する記載が必要と考える。		提案	参考とさせていただきます。
38	6	175	全ての視点をとらえることを確実にすることに役立つ	分かりにくいため修正提案します。	「様々な観点からの意見を入手する機会になる。」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
39	6	177	遵守	原文 adherence は、「アドヒアランス」の方が分かりやすいと考えます。	「アドヒアランス」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。

40	6	193	3.1 臨床試験のクオリティ・バイ・デザイン	原文(英語)の記載が非常に分かりにくいいためか、その日本語訳(「信頼できる方法で提示された」、「意思決定者や患者に意味のある課題」)の意味もはっきりしない。原文をより分かりやすい表現に変更することをご検討いただきたい。		提案	参考とさせていただきます。
41	6	198	臨床試験における質は、適切なデザインとその遂行に依拠すべきであり、後方視的な文書チェック、モニタリング及び監査や査察に過度に依存すべきではない	「その遂行」が何を指すのかわかりにくいと考えます。遂行だけをみると治験の実施(つまり治験開始後のこと)を指している、と理解されるので、後方視的なことにならないでしょうか。再考をお願いいたします。		コメント	参考とさせていただきます。
42	6	198	後方視的	「レトロスペクティブ」の方が分かり易いと考えます。	「レトロスペクティブ」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
43	6	200	質の保証には十分でない	日本語として意味が分かりにくいと考えます。	「品質を確保には十分でない」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
44	6	202	臨床試験の適切な計画と実施は、以下に示すような被	「以下に示されている」のは、科学的な基準のみと考えます。「以下に示すような」の位置を再考されては如何でしょうか。	「臨床試験の適切な計画と実施は、被験者の権利、安全性及び福祉と、以下に示すような科学的な基準	コメ	Step 4 では該当文言は変更(削除)となっています

			験者の権利、安全性及び福利と、科学的な基準を含む、臨床試験の確立された原則に留意することから導かれる。	また、「Well-being」は「福祉」と訳すことが通常ではないかと考えます。	を含む臨床試験の確立された原則に留意することから導かれる。」	ン ト	すが、邦訳の参考とさせていただきます。
45	6	207	3.1 臨床試験のクオリティ・バイ・デザイン	「ランダム化、盲検化又はマスク化及び／又は交絡の制御といった偏り(バイアス)を最小化する方法の使用」の記載に関して、外部対照利用時の注意を併記(たとえば注釈として記載)することを検討してはいかがでしょうか？		提案	参考とさせていただきます。
46	6	209	適切に定義され測定可能なエンドポイントと、最小限の報告バイアス又は測定バイアスで実施可能であり正確なそれらエンドポイントの評価の方法	「バイアス」と「正確」という相反する言葉が使用されており、違和感を感じます。	「適切に定義され測定可能なエンドポイントと、最小限の報告バイアス又は測定バイアスで実施可能なそれらエンドポイントの評価の方法」 もしくは、 「適切に定義された測定可能なエンドポイントと、それらエンドポイントの報告バイアス又は測定バイアスを最小化し、かつ正確に評価するための方法」	コ メ ン ト	Step 4 では該当文言は変更(削除)となっていますが、邦訳の参考とさせていただきます。
47	6	209	3.1 臨床試験のクオリティ・バイ・デザイン	Patient Reported Outcome についての記載がどこかにあったほうがよいのではないかと考えます。例えば、以下のように記載することを提案する。 「適切に定義され測定可能なエンドポイント(患者が報告した転帰を含む)と、最小限の報告バイアス…」		提案	参考とさせていただきます。

48	6	212-213	3.1 臨床試験のクオリティ・バイ・デザイン	212-213 行目に、第三者機関に関する記述を追加してはどうか。		提案	参考とさせていただきます。
49	7	219	これら質に関する重要な要因は、試験の属性であり、試験の完全性は、被験者の保護、試験結果の信頼性と解釈可能性及び試験結果に基づく意思決定の根本となる試験の特性となる。	試験の完全性が意思決定の根本とならないのではないかと思いますので、再考をお願いいたします。	代替案なし	コメント	Step 4 では該当文言は変更(削除)となっておりますが、邦訳の参考とさせていただきます。
50	7	221	実施上の誤り	明確に記載しては如何でしょうか。	「試験実施計画書からの逸脱」	コメント	参考とさせていただきます。
51	7	230-232	したがって、開発のある時点で臨床試験のデザイン又は再検討を行う時点でのその時点での医薬品に関する知見は、質に関する重要な要因の特定	「時点」が重複しているなど文章の意味が分かりにくいと考えます。	「したがって、開発期間中に臨床試験のデザイン又は再検討を行う時点での医薬品に関する知見は質に関する重要な要因の特定及びそれらのプロセス管理に役立てることができる。」 もしくは、意識してしまい、下記のような表現は如何でしょうか。 「既知の知見は、臨床試験の承認、監督及び実施に適用される規制上及び倫理上の管理に明確な影	コメント	Step 4 では該当文言は変更(削除)となっておりますが、邦訳の参考とさせていただきます。

			及びそれらを管理するプロセスのために情報を与える。		響を及ぼす。そのため、臨床試験を計画または再検討する開発段階のある時点における当該医薬品に関する知見は、それらを管理するために使用される品質要因や管理プロセスに不可欠なものを特定する情報として役立つ。」		
52	7	234	3.2 質に関する重要な要因	<p>以下の日本語訳の文章が理解しにくい。 当該要因を特定したら、その完全性を脅かすリスク、リスクの可能性と影響を判断し、リスクが受け入れ可能か又は軽減されるべきかどうかを決定することが重要である。</p> <p>また、日本語訳に対応する以下英文中の their が何を指しているのかの確認も必要と考える。integrity of the clinical study ではないか？ Having identified those factors, it is important to determine the risks that threaten their integrity, the probability and impact of those risks and to decide whether they can be accepted or should be mitigated.</p>	原文に戻って the risks that threaten their integrity の "their"は何かを確かめるべき。リスクの integrity というのは意味がわからない。integrity of the study ではないか？	提案	参考とさせて頂きました。
53	7	238	リスクが軽減されるべきであると判断された場合には、必要な管理のプロセスを整備して伝え、リスク軽減のため	表現が伝わりにくいと考えます。	「リスクが軽減されるべきであると判断された場合には、必要な手順を整備し、リスク軽減のために必要な行動をとるべきである。」	コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。

			に必要な行動をとるべきである。				
54	7	238	3.2 質に関する重要な要因	「～伝え」とあるが、communicate の目的語を明確にすべきではないか？ 例：people concerning study conduct			提案 邦訳の参考とさせていただきます。
55	7	243-246	積極的な支援(例：全ての関連する施設の職員への広範な訓練及び試験実施計画書や症例報告書での記載)は、試験実施計画書、手順及び関連する実施計画とプロセスの設計の正しい実装を強化する。	治験実施計画書及び症例報告書のいずれも、重要-品質因子に関するスタッフのトレーニングを追跡するのに適していません。治験依頼者は、適切な内部システムにおける訓練を追跡すべきと考えます。	次のように変更しては如何でしょうか。 「試験実施計画書、手順及び関連する実施計画とプロセスの設計の適切な実装には、積極的な支援(例：全ての関連する施設の職員への広範な訓練及び試験実施計画書や症例報告書での記載)が重要である。」		コメント 邦訳の参考とさせていただきます。
56	7	248-249	活動の全ての側面を完全にすることは、ほとんど達成できない又は得られる恩恵に見合わない資源を投入しなければ達成されない。	文章の意味が分かりにくいと考えます。 修正案を記載します。	「活動のあらゆる面を完璧なものにすることは、ほぼ不可能であるか、得られる恩恵に見合わないほどの多くの資源を投入することによってのみ可能である。」 もしくは、 「全ての面で完璧な活動を達成するのは大抵不可能であり、結果に見合わない量の資源を投入した時にのみ達成できる。」		コメント 邦訳の参考とさせていただきます。

					もしくは、 「活動を全て完全に達成することは難しく、達成により得られる結果に見合さない資源を投入しなければ完全に達成することはできない。」		
57	7	252	かつ些細な問題 (例:様々な二次的 目的、被験者の適 切な保護及び/又は 試験の主要な目的 に関連しないプロセ ス/データ収集)に 混乱させられるべ きではない。	"些細な問題" は他の文言に, "二次的目的" は他の項 で使われています。"副次目的" に修正すると共に、文 章を修正されては如何でしょうか。	「かつ軽微な事項(例:様々な副次目的、被験者の 適切な保護及び/又は試験の主要な目的に関連しな いプロセス/データ収集)を混同すべきでない。」 もしくは、 「かつ軽微な事項(例:様々な副次目的、被験者の 適切な保護及び/又は試験の主要な目的に関連しな いプロセス/データ収集)を混同してはならない。」	コ メ ン ト	邦訳の参考とさせて頂き ました。
58	7	263	試験デザインは、 試験が遂行可能な ものとすべきであ り、不必要な複雑さ や不必要なデータ 収集は回避すべき である。	"unnecessary" の訳として, "不必要な" を止め, "必要以 上の" or "必要性の(/が)低い" or "余計な" 等, 他の表記 に置換えるのが適当ではないでしょうか。 また、「試験が遂行可能なものとすべきであり、」ではニュ アンスが異なると考えます。	「試験デザインは、試験が遂行可能なものとすべき であり、必要以上の複雑さや余計なデータ収集は回 避すべきである。」 もしくは、 「試験デザインは、可能な限り最低限の項目で構成 されるべきであり、必要以上の複雑さや余計なデー タ収集は回避すべきである。」 もしくは、 「試験デザインは、必要最低限のデータのみが収集	コ メ ン ト	邦訳の参考とさせて頂き ました。

					されるべきであり、必要以上の複雑さや余計なデータ収集は回避すべきである。		
59	8	265	試験実施計画書の改訂を減らす可能性がある。	表現が伝わりにくいと考えます。	「試験実施計画書の改訂を減らすことができる可能性がある。」 もしくは、 「試験実施計画書の改訂を減らせるかもしれない。」	コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。
60	8	269	以下に述べる要素を含むアプローチにより、試験の質に関する重要な要因の特定が向上する。	英文の誤訳ではないでしょうか？ Identification of critical to quality factors will be enhanced by approaches that include the following elements:	「...試験の質に関する重要な要因の特定につながる。」	コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。
61	8	272	開かれた対話を支える文化の形成	意味が不明です  もう少しわかりやすい表現を検討いただけませんか。		コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。
62	8	272	3.3.1 開かれた対話を支える文化の形成	Open dialog は、スポンサーや医療機関の組織内はもちろんのこと、組織間の話し合いも重要であろう。そのようなことが読み取れる文章にするべきではないか？		提案	参考とさせて頂きました。

63	8	274	批判的思考や試験の質に関する率直な対話を尊重し讃える文化を形成し、...	対話は讃えられるものではなく、奨励・歓迎されるものだと考えます。	「批判的思考や試験の質に関する率直な対話を尊重し、奨励する(もしくは、歓迎する)文化を形成し...」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
64	8	277	デザインへの積極的なアプローチに合致するような試験の質を測る手立て	「デザインへの積極的なアプローチに合致するような試験の質を測る手立て」とは何を意図されているか分かりません。「例えば・・・」の例示が適切ではないと思われまます。適切な例示をお願いしたい。		コメント	参考とさせていただきます。
65	8	278-280	例えば、最初に患者登録されるまでの時間を最短にすることに重点を置き過ぎることは、注意深いデザインを通して重要な誤りを同定し防止するための時間を十分に確保できないことがある。	日本語版を読んだだけでは文の主旨が理解しづらい箇所がありますので、全体を通して、もう少し分かり易い日本語表現にしてもらえませんか。例えば、この例では、through careful design は「注意深いデザインを通して」で理解できないことはないですが、「誤りを特定して未然に防げるように注意深くデザインする」という主旨が伝わるような表記が望ましいと考えます。	「例えば、最初に患者を登録するまでの時間を最小限にすることに重点を置き過ぎると、試験デザインを注意深く検討して、問題となりそうな誤りを特定して未然に防ぐための時間を十分に確保できないことがある。」	コメント	参考とさせていただきます。

66	8	285-286	実施しようとする試験において、質を効果的かつ効率的に支援することを目的とする特定の戦略及び行動の創出を害するような、柔軟性を欠く画一的アプローチの使用を勧めない。	日本語版を読んだだけでは文の主旨が理解しづらい箇所がありますので、全体を通して、もう少し分かり易い日本語表現にしてもらえませんか。例えば、この例では、through careful design は「注意深いデザインを通して」で理解できないことはないですが、「誤りを特定して未然に防げるように注意深くデザインする」という主旨が伝わるような表記が望ましいと考えます。	「計画中の試験の質を効果的かつ効率的に向上させるための新たな方策や活動を妨げるような、柔軟性を欠く画一的なアプローチは勧められない。」	コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。
67	8	288	透明性のある方法でエビデンスの収集と統合を行い、得られたデータと既存かつ既知の競合するデータとの間の違いに注意を払い、そうした違いや競合が発生する可能性を見越す。	文意が明確に理解できませんので、より分かりやすい記載に修正することを検討頂きたいと考えます。 元の英語がわかりにくいのでは？誰に対する透明性なのかを読み取れない。		提案	邦訳の参考とさせて頂きました。
68	8	295	資源	資源とリソースが混在しています。統一してはいかがでしょうか。		コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。

69	8	297	収集されるデータの選択	choice は選ぶこと(選択)よりも選んだものの意味ではないでしょうか。	「収集されるデータに選んだもの」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
70	8	304	患者や実際の診療に携わる医師を含む幅広いステークホルダーからのアドバイスは、臨床試験デザインに最も良く情報を与える。	"良く"とは質がよいということの意味しているのか。もしそうだとすれば、本当に最も良い情報と言ってしまうても大丈夫でしょうか。 Clinical study design is best informed by input from a broad range of stakeholders, including patients and treating physicians. の誤訳ではないでしょうか。	「患者や治療を行う医師を含む広範な利害関係者からの情報は、臨床試験のデザインに最も有用である。」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
71	8	304-306	患者や実際の診療に携わる医師を含む幅広いステークホルダーからのアドバイスは、臨床試験デザインに最も良く情報を与える。	治験依頼者が治験デザインを立案する際、特定の場合において、患者または医師の情報が特に有用であることが考えられます(例. オーフアンドラッグの試験や小児臨床試験など)。	患者や実際の診療に携わる医師を含む幅広いステークホルダーからのアドバイスは、臨床試験デザインに有用な最も良く情報(well informed)を与える。 Best informed という表現は適切か？	提案	参考とさせていただきます。
72	8	308-309	試験の成功	「試験の成功」の定義がないので、違和感を覚えました。	「試験の円滑な実施」 もしくは、ここで「試験の成功とは-」という定義を挿入する。	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
73	8	311-312	試験の来院スケジュールや手順が過度な負担となり早	組入れの実施可能性は先の部分で説明済みで、この部分は組入れた後の実施可能性についての説明ではないでしょうか。	「試験の来院スケジュールや手順が過度な負担となり早期脱落を生じ易いかどうかについて、」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。

			期脱落を生じ易いかといった組入れの実施可能性について、			ント	
74	9	314-315	彼らはまた、倫理的課題、文化、地域、人口統計及び対象となる患者集団内の部分集団等の観点から、治療の有用性についての洞察も提供する可能性がある。	「彼ら」は「試験担当医師、試験コーディネーター及び他の現場スタッフ、並びに患者／患者団体等、試験の成功に直接影響する人々」を指すのか、または「試験担当医師及び被験者の候補である患者」を指すのか、または別の人物を指すのか、いずれでしょうか？		コメント	直前の、「治験担当医師及び参加者となりうる患者」を指しています。
75	9	317-318	試験に、質に関して重要と考えられる新規の要素(例:患者集団、手順又はエンドポイントの定義)がある場合、早い段階から規制当局の関与を得ることを考慮すべきである。	第4章では効率的に医薬品開発を進めるためには、開発計画全体について規制当局と早期の段階から議論すべきと述べています。 質に関して重要と考えられる要素がある場合、それが新規の要素である場合に限らず、早い段階から規制当局の関与を得ることを考慮することが必要だと考えられます。	以下のように変更してはどうか?「試験に、質に関して重要と考えられる新規の要素(例:患者集団、手順又はエンドポイントの定義)がある場合には特に、早い段階から規制当局の関与を得ることを考慮すべきである。」	提案	邦訳の参考とさせていただきます。

76	10	371	特殊集団(例:妊娠中又は授乳中の女性、子供、高齢者)	4.3.5 項の特殊集団での表記に合わせては如何でしょうか。	「特殊集団(例:妊婦、授乳婦、小児、高齢者)」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
77	10	372	子供	「小児」と「子供」という表現が混在していますが、統一すべきと考えます。	「小児」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
78	10	372	追加の毒物学的評価を必要とする場合がある。	"additional toxicological assessments" は "追加の毒性評価" でよいと考えます。	「追加の毒性評価を必要とする場合がある。」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
79	10	393-397, 413-415	<394-395 行目> 医薬品の臨床開発は四つの相(第1相-第4相)から成り立つと言われることがあるが、～ <413-415 行目> 4.3.1 臨床薬理(通常、第1相という)臨床開発は、臨床薬理試験から始まり、これにはヒトへ	このガイドラインが今後10年、20年生き続けることも考えて、相(phase)の記載をするべきかを検討していただきたい。たとえば以下の箇所。 <394-395 行目> 医薬品の臨床開発は複数の相から成り立つと言われることがあるが、～ <413-415 行目> 4.3.1 臨床薬理 臨床開発は、臨床薬理試験から始まる場合が多く、これにはヒトへの治験薬の最初の投与が含まれる。		提案	邦訳の参考とさせていただきます。

			の治験薬の最初の投与が含まれる。				
80	10	397-398	試験は、試験目的等の他のデザイン要素によってよりよく分類されるかも知れない(補遺1及び5項参照)	誤字と思います。	「かもしれない」	コメント	ご指摘ありがとうございます。
81	11	409-410	開発のあらゆる段階で得る可能性がある	能動態ではなく受動態と考えます。	「開発のあらゆる段階で得られる可能性がある」	コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。
82	11	415	臨床開発は、臨床薬理試験から始まり、これにはヒトへの治験薬の最初の投与が含まれる。	分かりにくいと考えます。	「臨床開発は、ヒトへの治験薬の最初の投与を含む臨床薬理試験から始まる。」	コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。
83	11	417	この開発段階における試験	読みにくい	「臨床薬理試験」が良いかもしれません。	コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。

84	11	424	ヒトへの治験薬の 初回及びその後の 投与は	"初回" を "最初" に置換えるのが適当と考えます。 "the initial administration" を同じ頁の 4.3.1 項では、「臨床開発は、臨床薬理試験から始まり、これにはヒトへの治験薬の最初の投与が含まれる。」と訳しています。	「ヒトへの治験薬の最初及びその後の投与は」	コ メ ン ト	邦訳の参考とさせて頂きました。
85	11	431	「薬物動態試験」と 「薬物動態学的試験」が混在	「学的」は不要と考えます。	「薬物動態試験」で統一	コ メ ン ト	邦訳の参考とさせて頂きました。
86	11	432	「薬物相互作用」と 「薬物間相互作用」 が混在	「間」は削除してよいと考えます。	「薬物相互作用」で統一	コ メ ン ト	邦訳の参考とさせて頂きました。
87	11	417- 418	この開発段階における試験は、薬剤の特性及び開発プログラムの目的に応じて、健康な志願者又は症状／疾患を有する患者から選択された一部の集団を対象に実施される。	患者(健康なボランティアの代わりに)で第 1 相試験を実施するのは、ほとんどの場合、状態/疾患(例. 抗がん剤の治験)または対象集団(例. 小児科試験)によって決まると考えられます。	この開発段階における試験は、 <u>疾患の重症度 (seriousness of disease)</u> 、薬剤の特性及び開発プログラムの目的に応じて、健康な志願者又は症状／疾患を有する患者から選択された一部の集団を対象に実施される。	提 案	参考とさせて頂きました。
88	11	422	初期試験における 安全性と忍容性の 推定	4.3.1.1 タイトルの和訳は「開発早期における安全性と認容性の推定」を提案します。	「開発早期における安全性と認容性の推定」	コ メ	邦訳の参考とさせて頂きました。

						ント	
89	12	458-459	…この早期段階に患者に短期間治験薬を投与することにより薬効が容易に測れる場合には、…	モノクローナル抗体や薬剤-デバイス併用療法など特定の医薬品の半減期が長い可能性があることを考慮すると、「短期間治験薬を投与することにより」を「限られた投与で」に修正することを提案します。	「この早期段階に患者に限られた治験薬の投与で薬効が容易に」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
90	12	465-466	開発コンセプトの実証 (proof of concept) を裏付ける。	探索的試験なので、裏付けることはできないのではないのでしょうか。	「開発コンセプトの実証 (proof of concept) を助ける。」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
91	12	473	転帰データをモデル化して臨床的な転帰を予測することを伴うことがある。	「転帰」は有害事象の「転帰」のイメージが強いので、「アウトカム」又は 570 行目のように「結果」とした方がわかりやすいと思います。	「アウトカムデータをモデル化して臨床的なアウトカムを予測することを伴うことがある。」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
92	12	487	長期投与を意図した医薬品では、その医薬品への長期暴露を含む試験を実施	4.1 項及び補遺 1 で使用されている "曝露" に統一すべき	「長期投与を意図した医薬品では、その医薬品への長期暴露を含む試験を実施」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。

93	12	489	投与期間とは関係なく、医薬品の効果の持続に関する情報は、通常、長期的効果を理解する必要性、すなわち試験における追跡期間の設定に役立つ。	「必要性、～に役立つ」という日本語はおかしいと考えます。	「医薬品の効果持続に関する情報は、長期有効性の検討の必要性及びその試験における追跡期間設定の指標となる。」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
94	12	494	適応的又は革新的なデザイン	「適応的デザイン」をイメージすることができませんでした。アダプティブデザインとそのまま記載した方が良いと考えます。	「アダプティブデザイン」とそのまま記載	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
95	13	502	そのような承認の後に、臨床評価項目への影響を実証するため・・・	承認後に実証するのは、臨床転帰になると思います。	「そのような承認の後に、臨床転帰への影響を実証するために」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
96	13	520	一般的な集団の中の一部グループでは、医薬品開発中に検討すべき特有のリスク／ベネフィットに対応するため、医薬品の用法・用量の変更の必要	文章のつながりの修正をご検討ください。	「一般的な集団の中の一部グループでは、医薬品開発中に検討すべき特有のリスク／ベネフィットに対応するため、また、医薬品の用法・用量の変更の必要性が予期されるため...」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。

			性が予期されるため～				
97	13	523 570 798	P13 523(例、 P14 570(例: P19 798(例えば、	かっこ付けしての例示に統一性がありません。その他の個所をみると、(例:が多く使われているように思います。		コ メ ン ト	邦訳の参考とさせて頂きました。
98	13	526- 529	4.3.5 特殊集団における検討 妊婦における検討	旧 E8 に記載されていた「一般に、妊婦は、妊娠時の使用を目的としていない医薬品の治験からは除外されるべきである。治験薬の投与中に被験者が妊娠した場合には、投与を問題なく中止できるのであれば、治験薬の投与を中止すべきである。」の記載は残すべきではないか？		提 案	参考とさせて頂きました。
99	13	528	記載がしばしば必要となる。	「しばしば」と記載されているため、妊婦への投与に関する情報がなくてもよいという印象を与えます。臨床現場に情報を届けるためにも「しばしば」を削除してはいかがでしょうか。	「記載が必要となる。」	コ メ ン ト	邦訳の参考とさせて頂きました。

100	13	536-538	小児おける検討	「安全で効率的かつ倫理的な…」という文章の「効率的な」という単語がふさわしくないと思いました。確かに、小児臨床試験をいかに効率的に実施するかを考えることは重要ですが、あくまでそれは対象となる小児患者の数を減らして、負担を減らすことが目的です。効率的という言葉は補足なしに出すと、上述の目的が理解されないと感じてしまいます。	「効率的」という言葉を削除 ただし、本ガイドラインで述べている効率は開発の効率性を指しており、個々の試験での患者の負担減に限定していないとの理解ですので、原文の「効率的」の削除はしなくて良いと考えます。	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
101	14	541	ICH E7 は、…効率的かつ倫理的な試験へのアプローチを提供している	より分かりやすい表現に変更を希望します。	「ICH E7 は、…効率的かつ倫理的な試験を実施する際に準拠すべきである。」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
102	14	545	腎臓及び肝臓の機能障害を有する患者における薬物動態学的試験は、潜在的に変化した薬物代謝又は排泄の影響を評価するために重要である。	「潜在的に変化した」の記載が分かりにくいかと思います。	「腎臓及び肝臓の機能障害を有する患者における薬物動態学的試験は、機能障害の有無や程度による薬物代謝又は排泄への影響を評価するために重要である。」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
103	14	548	脆弱な集団	「脆弱」には「脆い」意味が含まれていますが、脆弱な集団として良いのでしょうか。 例えば、「脆弱な」を GCP 第 44 条の記載に基づいて「社会的に弱い立場にある者」としてはいかがでしょうか。	「弱い立場の集団」 もしくは 「社会的に弱い立場にある者の集団」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。

104	14	553,554	試験が成功する礎には、科学的に健全であり、なおかつ運用上実施可能である試験実施計画書がある。	「試験実施計画書がある」の表現に違和感があります。再考をお願いいたします。	「科学的に健全であり、なおかつ運用上実施可能である試験実施計画書は、試験が成功する礎である。」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
105	14	554	詳細な実施可能性の検討には、臨床開発プログラム又は試験を成功させ完了させることに影響を及ぼし得る特定の地理的な地域における運用上の観点からの試験デザイン及び実施に関わる因子の検討が含まれる。	一文が長すぎて理解しにくいと考えます。 「特定の地理的な～含まれる」という表現は語順を考慮しても理解しがたいと考えます。	「詳細な実施可能性の検討には、臨床開発プログラム又は試験の成功を左右し得る因子が注目されるべきである。これには、運用上の観点からの試験デザイン及び実施に関わる特定の地理的な因子が含まれる。」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
106	14	554	科学的に健全であり	「scientifically sound」の訳かと思われませんが、試験計画書について記載されており、「試験計画書が科学的に健全であり」と表現すると違和感があります	「科学的にしっかりとしており」 もしくは、 「科学的に充足しており」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
107	14	556	特定の地理的な地域における	「地理的な」は訳し方がおかしいと考えます。	「特定の地域における」	コメント	参考とさせていただきます。

						ント	
108	14	561	現場要員	より良い表現があると考えます。	「医療機関スタッフ」 もしくは、 「試験協力者」	コメント	参考とさせていただきます。
109	14	563	参加者	被験者とした方が誤解が少ないと考えます。	「被験者」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
110	14	564	保護者/介護者	GCP での記載にあわせてはいかがでしょうか。	「代諾者」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
111	14	569	潜在的な被験者の考えを理解する	「潜在的な」が被験者を修飾しているのか、考えを修飾しているのかわかりにくい。	「被験者候補の考えを理解する」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
112	14	570	被験者の試験の継続及び治療を中止した場合の追跡調査は、質に関する重要な要因として極めて重要である。	原文の The retention of study subjects and the follow-up of subjects who have withdrawn from treatment are key critical to quality factors.がわかりにくい。retention と Follow-up を結ぶ"and"は正しいのだろうか？		提案	参考とさせていただきます。

113	14	578	試験の目的は…… 実際の診療を支援 する試験の強さに 影響を与える。	文意が理解できませんでした。再考をお願いいたします。	修正案はございません。	コ メ ン ト	参考とさせて頂きました。
114	15	591ー	5.1 項全体	新しいタイプの開発(例. 投与時に必要な新規器具が必要、治験薬と新規医療機器の同時開発、投与患者選択に必要な診断法の開発も並行する臨床試験、新規治験薬同士の併用投与を考える臨床試験、有効成分ではないが治験薬調製時に必要になる新規調整液などがある等)について、何か留意点を記載できないでしょうか？		提 案	参考とさせて頂きました。
115	15	600- 601	試験の選択／除外 基準として定義され る。	英文が「is defined through the inclusion and exclusion criteria for the study」なので修正を希望します。	「試験の選択／除外基準をとおして定義される。」	コ メ ン ト	邦訳の参考とさせて頂きました。
116	15	601- 602	同意が得られる対 象に限定する	本ガイドライン案の範囲に含まれる、Real world データ等の様々なデータソースを使用した場合には、同意の必要性は今後の議論になると考えられます。そのため、”一般的に”を追加することを提案します。	<u>一般的に</u> 同意が得られる対象に限定する	提 案	邦訳の参考とさせて頂きました。
117	15	608 617- 620	逆に、医薬品が使用される集団により近いものとするために、広く定義されることもある。  例として、実臨床を	実践的試験の推奨は歓迎しますが、実践的試験(特に実用的なランダム化比較試験)に関する更なるガイダンスが必要と思われます。この実践的試験に関連した基準や規制について、ICH としてどのような要望を持っているか確認したい。また、標準的なランダム化比較試験に適用されるものと同じ要件と考えて良いか、更に、実践的試験		コ メ ン ト	ご意見ありがとうございます。頂いたご意見のように、実践的試験の扱いは今後の議論になると考えますが、現時点ではガイドライン策定に関する

			<p>代表する対象集団は、既存のヘルスケアシステム内で実施される実践的試験 (pragmatic trials) で対象とされることがある。そのような試験では、被験者募集手順は他の種類の試験とは異なり、選択/除外基準は既存の診療録に基づいて評価されるであろう。</p>	<p>に対する具体的なガイドラインを発行する予定があるのか明確にしていきたい。</p>			<p>公表可能な情報はありません。</p>
118	15	622	<p>試験の目的のため又は実施可能性もしくは効率のために</p>	<p>脱字 (効率⇒効率化)</p>	<p>「試験の目的のため又は実施可能性もしくは効率化のために」</p>	<p>コメント</p>	<p>ご指摘ありがとうございます。</p>
119	16	635	<p>治験薬の選択</p>	<p>治験以外も想定されるので”試験薬”と訳すべきと思いますが、そもそも観察試験もあるので”study drug”より”drug”として”医薬品”とすることを提案します。</p>	<p>「医薬品」(英語: drug)</p>	<p>コメント</p>	<p>邦訳の参考とさせて頂きました。</p>

120	16	643	介入試験と観察研究の間には連続性がある。例えば、実践的試験は、介入が試験によって制御されるということと医学的管理の制御の程度が他のタイプの試験と比較してより低いということから、2つのタイプの混合である。	「介入試験と観察研究の間には連続性がある」とは、介入試験と観察研究の間にはさまざまな重なりがあること、あるいは明確な境界線が引けないことを意味するでしょうか。より分かりやすい記載への修正をご検討頂きたいと考えます。		提案	参考とさせて頂きました。
121	16	663	アウトカム	日本語翻訳版では概ね「結果」又は「転帰」と訳されています。該当の 5.1.3 項では「結果」と表記してはどうでしょうか？	「結果」	コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。

122	16	669-671	<p>単一の臨床試験で、内部対照被験者と外部対照被験者の両方を使用することは可能であるかもしれない。例えば、試験の実施は、内部対照群に外部対照群に関する追加のデータを補完することによって促進され得る。</p>	<p>この文章が意図している内容を正確に理解できませんでした。内部対照被験者データを収集したものの、そのデータ数(N数)が少ないために外部対照としてデータ(N数)を増やすことが許容されるということでしょうか？もしその場合でも、結果の解釈は非常に困難となると推察します。(せっかく収集した内部対照群と被験薬群との間で比較した結果よりも”内部対照群に外部対照群データを追加した結果”の方が重要視されるのでしょうか？あるいは、自国データを内部対照群として例え少数例でも収集しておくことを考慮された文章でしょうか？)</p> <p>ちなみに、ICH E10 ガイドライン(セクション 2.5.2)に以下の記載はありますが、本ガイドライン(案)の 669～671 行目と同様の趣旨の内容が、他の ICH ガイドラインに記載されている場合には、その該当文書をここ(669～671 行目)で引用して頂きたいと思います。</p> <p>&lt;ICH E10 ガイドライン(セクション 2.5.2)から抜粋&gt;</p> <p>明らかに最適な単一の外部対照が存在しない場合には、推測を行うにあたって複数の外部対照それぞれをいかに保守的に扱うか(例えば、有効性を結論するために試験群は対照群の中で最も優れた成績の対照よりも十分に優る必要がある等)について解析計画に記載することを条件に、複数の外部対照と比較することが薦められる。また、独立な評価者グループを設け、盲検下で共通の基準に従って、対照群及び被験群のエンドポイントを再評価させることが有用な場合もあろう。</p>	コ メ ン ト	参考とさせて頂きました。
-----	----	---------	--	---	------------------	--------------

123	16	680	治療群と対照群の比較可能性及び結果の比較可能性	原文では population と表記されていることから, "母集団" を入れると分かりやすいです。	「治療群と対照群の母集団の比較可能性及び結果の比較可能性」	コメント	参考とさせていただきます。
124	17	684	要約指標	要約指標(summary measures)とは, 被験者レベルのデータ(Subject level data)に対比される用語として記載されていると理解しました。もしそうであれば, 「要約統計量」(英文では summary statistics)への変更をご検討下さい。	「要約統計量」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
125	17	697	関心の対象の属性	今の記載では理解困難です。英文 492 行目の interest は「検討すべき」(和文 649 行目)と訳されており, ここも同じ訳を使用した方が理解できます。	「検討すべき特性」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
126	17	719-720	客観的な臨床転帰ではなく短期間で評価可能な代替エンドポイントを採用することがある。臨床転帰は	「転帰」は有害事象の「転帰」のイメージが強いので, 「アウトカム」又は 570 行目のように「結果」とした方がわかりやすいと思います。	「客観的な臨床アウトカムではなく短期間で評価可能な代替エンドポイントを採用することがある。臨床アウトカムは」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
127	17	722	安全性プロフィール	用語が統一されていません。	「安全性プロファイル」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
128	17	723	…安全性データ収集の範囲は試験の	E19 の改定後に(ICH E19 参照)と追記することを提案します。	E19 の改定後に(ICH E19 参照)と追記することを提案します。	提案	参考とさせていただきます。

			目的に合わせて調整されるだろう。				
129	18	754	(1)対象の選択	Subject は RCT のみならず、観察研究や後ろ向き研究 (DB 研究含む) でも用いられるのか確認させてください。		提案	
130	18	763	5.1.6 統計解析 試験実施計画書は試験実施前に確定する必要があり、統計解析計画書は試験データの盲検化を解除する前又は非盲検試験の場合には試験実施前に確定する必要がある。	ICH-E9 では「盲検下レビューから、治験実施計画書に述べた解析の主要な特徴となる事項の変更を提案しようとする場合、変更の内容は治験実施計画書の改訂に記録すべきである」「非盲検比較試験の場合であっても、(中略)被験者の解析上の取扱い及び試験計画の見直しを行う場合には、可能な限り盲検下で行うべきである」と記載されており、非盲検試験であっても、盲検性が維持されることを前提として、解析計画を試験実施後に変更することが可能です。 実際には、様々な理由で統計解析計画を試験途中で変更することがあります。例えば、(1)試験実施中に医療環境が変化したこと(別の新薬の承認など)で、試験計画に影響を与えることが懸念されたため解析計画を変更すること、(2)データモニタリング委員会が試験実施計画の変更を勧告することがあり、勧告内容が統計解析に及ぶことがあります(データモニタリング委員会のガイドライン、薬食審査発 0404 第 1 号)。このように外部環境による場合や、試験実施側のスタッフに対して適切に盲検性が維持された状態で、非盲検試験でも統計解析計画を変更することが可能です。		コメント	ご意見有難うございました。参考とさせて頂き、当該箇所については修正しました。

				<p>非盲検試験で「最終の統計解析計画と主張できるのは試験実施前時点である」という主張をするためには、ICH-E9 との整合性を図る必要があるかと思えます。ただし、非盲検試験の場合に、試験データをまったく知らない状態で作成された統計解析計画を説明できるようにすることは、バイアスの程度と計画の透明性の観点から重要であると思えます。</p>		
131	18	764-766	<p>これらのステップは、解析計画の重要な側面が、試験におけるデータの蓄積や外部データの不適切な使用に基づいていないと</p>	<p>盲検試験では盲検の解除前、また、非盲検試験では試験実施前に統計解析計画書を確定する必要があるのは、「試験におけるデータの蓄積や外部データの不適切な使用に基づいていないという信頼性を高める」ためというよりも、「盲検試験では、群ごとの結果、また、非盲検試験では集積された被験者の結果を知ることによって統計解析計画に影響を与えることを避ける」ためではないでしょうか。</p>		<p>提案</p> <p>参考とさせて頂きました。</p>

			<p>いう信頼性を高めることに繋がる。</p>	<p>これらのステップがなぜ「外部データの不適切な使用に基づいていないという信頼性を高めることに繋がる」のかが不明瞭です。説明の追加をご検討ください。</p>			
132	19	786	<p>完全性を脅かすことのないよう、保証と手順を整備する必要があります。</p>	<p>以下の文章の意図が不明瞭です。特に「Assurances and procedures」がどのような活動を意味しているのか、説明の追加をご検討ください。</p> <p>Assurances and procedures should be in place so that any review of the data prior to the design of the study does not threaten the study integrity</p>		提案	<p>参考とさせていただきます。</p>
133	19	815	<p>行政記録</p>	<p>administrative records は行政記録なのでしょうか。</p>	<p>「事務記録」</p>	コメント	<p>医事的な事項に関する情報の管理という趣旨です。</p>
134	20	831-834	<p>試験データの用語、保存、交換及びアクセスにデータ標準を用いることは、データの信頼性と適切な解釈を促進する。また、データ標準はデータ解析の容易さと正</p>	<p>本ガイドライン案が重視している quality by design や今後の技術革新等を見据えて、Electronic Health Records (EHR) と Electronic Data Capture (EDC) の両者への入力等の重複作業を、将来的には回避できると想定できます。また米国 FDA から Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations Guidance for Industry (July 2018)が通知され、公的に certified されたシステムに入力された EHR の clinical investigations への利用について言及されていることを踏まえ、次の文章の追加を提案</p>	<p>日常診療で電子的に記録された情報を、保証されたシステムを介して適切に試験データへ変換可能な場合には、試験の質の効率的な支援に寄与することが期待されるため、これら双方のシステムを統合し有効活用することは検討され評価されるべきである。</p>	提案	<p>参考とさせていただきます。</p>

			<p>確さを促進する。試験データの多くのソースについて、国際的なデータ標準が存在する。データ標準は試験データの新たなソースのために開発されるべきである。</p>	<p>します(記載箇所は、6.1.3 データマネジメント等でも良い)。</p>			
135	20	833-834	<p>データ標準は試験データの新たなソースのために開発されるべきである。</p>	<p>必要以上に多種多様なデータ標準が必要ではなく、現存するデータ標準(又はその一部改変)で対応可能な場合にはそれを活用することを明記すると、誤解がない表現になると考えます。</p>	<p>最後の一文「Data standards should be developed for emerging sources of study data」はもう少し説明が必要かもしれないと考えます。少なくとも Should は強すぎます。フルセットの Data Standard を新規に作るのではなく、既存の Data Standard の拡張を考えることで十分な場合も多いのではないのでしょうか。Data Standards を standardizing data と言い換えることも一案と考えます。</p>	提案	<p>参考とさせていただきます。</p>
136	20	858-862	<p>試験手順の遵守の重要性の強化のため並びに試験中に生じる質に関する重要な要因に関連する状況に適切に対応するため、試験依頼者、試験担</p>	<p>CRO は臨床試験の管理に何らかの役割を果たしていることが多いため、訓練を受けるステークホルダーのリストに記載する必要はありませんでしょうか。</p>	<p>試験依頼者、試験担当医師、コーディネーター、その他の現場スタッフ、サイトモニター、評価者 (adjudicators) とデータモニタリング委員会の委員、<u>CRO</u>、試験に関わるその他の外部事業者(例: 中央検査、</p>	提案	<p>参考とさせていただきます。</p>

			当医師、コーディネーター、その他の現場スタッフ、サイトモニター、評価者 (adjudicators) とデータモニタリング委員会の委員、試験に関わるその他の外部事業者 (例: 中央検査、中央画像読影担当者) 等のステークホルダーは、最初の被験者の登録前に十分なトレーニングを受けるべきである。			
137	20	859	コーディネーター	「コーディネーター」は P8 308 行目に記載している「試験コーディネーター」に統一してはいかがでしょうか。	「試験コーディネーター」	コメント 邦訳の参考とさせていただきます。
138	20	860	6.1.2 トレーニング 「サイトモニター」	「サイトモニター」は、「モニター」又は「CRA (Clinical Research Associate)」に用語統一をご検討下さい。	「モニター」あるいは「CRA (Clinical Research Associate)」	提案 邦訳の参考とさせていただきます。
139	21	895		行間をあける		コメント 邦訳の参考とさせていただきます。

						ント	
140	21	908-909	特に試験の完全性を保ちながら盲検化されていないデータを確認する手順を確立しておく必要がある	データモニタリング委員会を設置する際には、「必ず盲検化されていないデータを確認する手順が必要」と読み取れるのですが、実際は盲検化された状態で委員会を開催することもあると思いますので、少し表現を変えてはどうでしょうか。	「その運営管理の手順(特に盲検化されていないデータを確認する場合は注意が必要)を確立しておく必要がある」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
141	22	911-922	6.3 試験結果の報告	患者の治験への参画を推進することにつながると考えられるので、このセクションに「被験者や患者がアクセス可能となることを推奨する」旨を記載することを提案します。	被験者や患者がアクセス可能となることを推奨する	提案	邦訳の参考とさせていただきます。
142	22	913-916	臨床試験の総括報告書は、他の ICH ガイドラインに概説されている手順に従って適切に文書化されるべきである。ICH E3 は、介入的な臨床試験の報告形式に特に焦点を当てている。他の種類の試験(例: 観察研究)では・・・	本ガイドラインは、タイトルからも臨床試験に焦点を当てたものであり、その総括報告書は、「他の ICH ガイドラインに従う」という回りくどい表現とせず、直接、「ICH E3 に従う」とすれば、より良いと考えます。	「臨床試験の総括報告書は、ICH E3 に概説されている手順に従って適切に文書化されるべきである。なお、他の種類の試験では・・・」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。

143	22	920	客観的で偏りのない情報を公に利用可能にすることは、臨床研究の役割を高め、 <u>不必要な臨床試験を減らし、実臨床における意思決定に情報提供</u> することを通して、一般の公衆衛生だけでなく個々の患者集団にも役立つ。	「実臨床における意思決定」は曖昧な表現なので、修正を提案します。	実臨床における意思決定(治療方針の決定等)	提案	邦訳の参考とさせて頂きました。
144	22	920-922	新規追加	3.3.1 開かれた対話を支える文化の形成の考え方に賛同します。そのためには結果の開示、情報伝達を積極的に推奨しあう指針があると良いと思います。そこで「6.3 試験の報告」欄にもう一步踏み込んで頂き、「販売とは独立している人間・部所・組織であるならば、積極的に情報発信、交換するべきである」ぐらいを宣言して頂きたいと思えます。	「客観的で偏りのない……一般の公衆衛生だけでなく個々の患者集団にも役立つ。」に以下の文章を追加。「このような情報公開は、立場や利害関係に関わらず医学の発展に寄与する全てのものが、高い倫理感と公平性をもって積極的に情報交換、共有されるべきであり、販売促進活動における考え方などと独立したものとして考えてよい。	コメント	参考とさせて頂きました。
145	22	921	客観的で偏りのない情報を公に利用可能にすることは、臨床研究の役割を高め、 <u>不必要な臨床試験を減らし、実</u>	"unnecessary" の和訳として、"不必要な" を止め、"必要以上の" or "必要性の(が)低い" or "余計な" 等、他の表記に置換えるのが適当ではないでしょうか。	「客観的で偏りのない情報を公に利用可能にすることは、臨床研究の役割を高め、必要以上の臨床試験を減らし、実臨床における意思決定に情報提供することを通して、一般の公衆衛生だけでなく個々の患者集団にも役立つ。」	コメント	邦訳の参考とさせて頂きました。

			臨床における意思決定に情報提供することを通して、一般の公衆衛生だけでなく個々の患者集団にも役立つ。				
146	22	924	7 質に関する重要な要因を同定するための留意事項	本ガイドライン案では記載場所が離れていますが、7 項を「3.3 質に関する重要な要因を特定するアプローチ」の直後に記載することを提案します。		提案	参考とさせていただきます。
147	22	926	質に関する重要な要因は	identification が日本語から抜けているようです。	「質に関する重要な要因の特定は」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
148	22	927	「異なった種類の試験においては」	誤記と思われます。	「試験の相により」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
149	24	補遺 1	絶食/摂餌	"fasted/fed conditions" での fed condition の和訳, "摂餌" は臨床試験の一般指針 ガイドラインには不適と考えます。生物学的同等性試験のガイドラインで使われている, "食後" に置換えが適当。	「絶食/食後」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
150	24	補遺 1	患者報告アウトカム <u>の指標</u>	"patient reported outcome measures" は "PROMs" の略号で示される場合があり, 日本語では "患者報告アウトカム尺度" の表記が一般的では？	「患者報告アウトカム尺度」	コメント	邦訳の参考とさせていただきます。

151	24	補遺 1	表	<p>「試験」と「研究」という単語が異なる定義(意味)で使い分けられていることを前提としたコメントです。</p> <p>承認後の試験の例項目において、「観察研究」が明示されていますが「臨床研究」の記載が見られません。「臨床」は全て「試験」として行うべきとの立場なのでしょうか。「臨床研究」も例示されて然るべきでないかと考えます。</p>		<p>ご意見ありがとうございます。</p> <p>Clinical research と clinical study の語の両者は原文でも必ずしも明確な定義の下に使い分けられているものではなく、汎用性なども考慮の上で、文脈に応じて用いられているものです。邦訳においても、同様の対応としています。</p>
152	25	補遺 1	補遺 1: 試験の種類	<p>試験の種類: 承認後での試験の目的: 「推奨用量の調整」がよく分かりませんでした。Refine dosing recommendations は「推奨用量の最適化」とされては如何でしょうか。</p>	「推奨用量の最適化」	<p>邦訳の参考とさせて頂きました。</p>
153	26	1003	遺伝子/ゲノムボックスの中の E17	<p>誤記 (E17 ではなく E16 です)</p> <p>邦訳版のみでの誤記</p>	E16	<p>御指摘有難うございました。</p>
154	26	補遺 2	臨床開発臨床試験の質の設計	<p>"臨床開発" は削除可ではないでしょうか。</p>	「臨床試験の質の設計」	<p>邦訳の参考とさせて頂きました。</p>

155	27	1013 (補遺 3)	治験薬管理手順	<p>「試験実施計画書のデザイン」の一番下の行に治験薬管理手順と記載されており(英文表記は Investigational Product (IP) Handling and Administration), E14 ガイドラインの箇所にチェック(レ点)があります。一方, E14 ガイドラインに, 治験薬管理手順に関する記載は特に見当たらないと思われます(例えば, 医薬品のリスク管理に関する記載はありますが)。</p> <p>ここの表現(補遺 3 治験薬管理手順)及び E14 ガイドラインが該当するかどうかについて, 修正の必要性をご検討下さい。</p>		コメント	参考とさせて頂きました。
156	27	1013 (補遺 3)	試験成績の開示	<p>「試験の報告」の行に試験成績の開示と記載されており(英文表記は Dissemination of Study Results), E2D, E2F 及び E18 ガイドラインの箇所にチェック(レ点)があります。ここの表示意図は, 安全性情報の緊急報告や開発段階の医薬品情報のタイムリーな報告(主に規制当局への伝達)でしょうか?あるいは E18 ガイドラインにチェック(レ点)されていることを鑑みると, 被験者への結果開示でしょうか?</p> <p>いずれの意図であるにしても, チェック(レ点)の該当箇所を含めて記載表現の修正の必要性をご検討下さい。</p>		コメント	参考とさせて頂きました。
157	27	1014	補遺 3	<p>(Renovation によって大きく変わることが予想されるが) E6 は 試験登録 と 試験成績の開示 以外はすべて当てはまるのではないかと考えます。修正の必要性をご検討ください。</p>		コメント	参考とさせて頂きました。

158	全般	全般	用語	「質」の用語について、品質との違いも含め、用語の定義を追加して頂ければと思います。		コメント	本文書では、'quality' は基本的に「質」で統一し、CMC 関連の場合にのみ「品質」を充てています。
159	全般	全般		support の訳語として、支援は意味が若干異なると思います。その他、「ガイドを提供する」など、不自然な日本語訳が存在しますので、最終化の前に確認した方が良いと思います。		コメント	邦訳の参考とさせていただきます。
160	全般	全般		本ガイドラインは日本語翻訳が不適切な箇所が散見され分かりにくい印象があります。ある程度内容が固定された後に、読みやすい日本語へ Update されることを希望します。		コメント	ご意見ありがとうございました。邦訳の参考とさせていただきます。
161	全般	全般		「試験」と「研究」という紛らわしい単語が混在するが、明確な意図を以て使い分けられているのでしょうか？  例えば、637 行(16 ページ)では「前者は介入試験と呼ばれ、後者は観察研究と呼ばれる。」と記載されていますが、「観察研究」に対応させるのであれば「介入研究」とした方が妥当ではないでしょうか。  また、915 行(22 ページ)では「他の種類の試験(例: 観察研究)」との記載がありますが、「試験」の事例として「研究」と記載されるのは違和感があります。  「(臨床)研究」と「(臨床)試験」を定義(意味)が異なる単語と捉える場合もあり混乱を招く可能性があるのではない		コメント	ご意見ありがとうございました。  Clinical research と clinical study の二つの語は、原文でも必ずしも明確な定義の下に使い分けられているものではなく、汎用性なども考慮の上で、文脈に応じて用いられているものです。邦訳においても、同様の対応としています。

				かと懸念しますので、用語の統一、あるいは定義の明確化を検討いただいた方がよいのではないかと思います。		
162	全般	全般	全般	「Investigational Medicinal Product(s)」と「Investigational New Drug(s)」が混在して使用されている。Investigational Medicinal Product(s)に統一することを提案する。		提案 参考とさせて頂きました。
163	全般	全般	全般	本ガイドライン案の範囲は拡大されて、医薬品ライフサイクル全体((対象とする試験の種類、開発相)を包括するものとなったにもかかわらず、記載の多くが開発段階の有効性評価に偏っている。安全性評価も開発計画に影響を与えるし、市販後の安全性評価では、Pharmacovigilance Planning や Risk Management Plan との関りも生じるはずである。		提案 ご意見有難うございました。ご指摘のとおり本文書は製造販売後も含む医薬品のライフサイクル全体を取り扱っており、ライフサイクルの各段階において適用でき得る内容を各試験や調査等に取り入れていただきたいと思います。

164	全 般	全 般	全 般	<p>「Clinical study」と「clinical research」が混在している。意図的に使い分けているなら「clinical research」の定義も示すべきと考えます。</p>		<p>ご意見ありがとうございます。 Clinical research と clinical study の語の両者は原文でも必ずしも明確な定義の下に使い分けられているものではなく、汎用性なども考慮の上で、文脈に応じて用いられているものです。邦訳においても、同様の対応としています。</p>
-----	--------	--------	--------	---	--	---

## (別紙2)

Line	現行記載	修正意見	回答案
115-116	「Drug」(医薬品)という用語は、「medicinal products(治験薬、場合により被験薬)」と同義と考え、・・	「Drug」(医薬品)という用語は、「medicinal products」と同義と考え、・・ [米国の医薬品・食品法では医薬品を drug, EU/ICH では医薬品を medicinal products と表記なので、和訳は用いないで、単に英語の表記説明のみで良いと考える。または注釈をつけるなど]	邦訳の参考とさせていただきます。
177	試験の期間中継続しなければならない遵守・・	試験の期間中継続すべき試験計画の遵守・・	該当箇所に変更が入りました。ご意見ありがとうございます。
198	・・であり、後方視的な文書・・	・・であり、レトロスペクティブな文書・	邦訳の参考とさせていただきます。
209-210	適切に定義され測定可能なエンドポイントと、最小限の報告バイアス又は測定バイアスで実施可能であり正確なそれらエンドポイントの評価の方法	適切に定義され測定可能なエンドポイントと、正確な、そして最小限の報告バイアス又は測定バイアスで実施可能なそれらのエンドポイントの評価方法(又は Line210 ……正確な、それら・・)	該当箇所に変更が入りました。ご意見ありがとうございます。
220	・・結果に基づく意思決定の根本となる試験の特性となる。これら・・	・・結果に基づく意思決定の根本である。これら・・	邦訳の参考とさせていただきます。
230-232	したがって、開発のある時点で臨床試験のデザイン又は再検討を行う時点でのその時点での医薬品に関する知見は、質に関する重要な要因の特定及びそれらを管理するプロセスのために情報を与える。	したがって、開発においてその試験がデザイン又は再検討される時点でのその医薬品の知見は、質に関する重要な要因及びそれらを管理するコントロール・プロセスの特定に影響を与える。	邦訳の参考とさせていただきます。
274-275	批判的思考や試験の質に関する素直な対話を尊重し讃える文化を形成し、ツールやチェックリストに画一的に依存することのないようにする。	批判的思考や試験の質に関する素直な対話を尊重し、それに報い、ツールやチェックリストに画一的に依存することがない文化を形成する。	邦訳の参考とさせていただきます。

289	・発生する可能性を見越す。	・発生する可能性を見越しておく。	該当箇所に変更が入りましたが、邦訳の参考とさせていただきます。
313-314	の、対象となる患者集団における一般的な妥当性に関して価値ある識見を有する。	の対象となる患者集団における一般的な妥当性に関して価値ある洞察を有している。	邦訳の参考とさせていただきます。
369	・／細胞内／遺伝子治療・	・／細胞／遺伝子治療・	Step 4 では、該当文言は変更(削除) となっています。ご意見ありがとうございました。
933-934	・関連する利害関係者の関与・	・関連するステークホルダーの関与・ (「利害関係者」は「ステークホルダー」に統一すべき。)	邦訳の参考とさせていただきます。
937-938	試験目的としては、医薬品に関してそれまでに蓄積された知見を考慮した上で、開発プログラムの中での当該試験の役割に適した科学的な疑問を設定すること。	その医薬品に関してそれまでに蓄積された知見を考慮した上で、開発プログラムにおいて当該試験の役割に適した科学的疑問を、試験目的として設定すること。	邦訳の参考とさせていただきます。
944-945	実施可能性の調査は、試験を運用する上で実施可能であることを確実にするために行われる	試験の運用が実施可能であることを確実にするために、実施可能性の評価が行われること。	邦訳の参考とさせていただきます。
951-952	・併用療法)が、試験のデザイン、実施及び解析において、適切に、試験実施計画書に記載され、収集され、組み込まれていること。	・併用療法)が、適宜、試験実施計画書に明記され、収集され、試験のデザイン、実施及び解析に取り込まれていること。	該当箇所に変更が入りましたが、邦訳の参考とさせていただきます。
960	・プロセスを整備すること。	・プロセスが設けられていること。	邦訳の参考とさせていただきます。
補遺			
試験の目的 一番上のコラム	目標と作用メカニズム(MOA)の理解	目標と作用メカニズム(Mechanism of action)の理解	Step 4 では該当文言は変更(削除)となっています。ご意見ありがとうございました。
試験の例 一番	動物疾患モデルにおける Mechanism of action 調査(作用機序検討)	動物疾患モデルにおける作用メカニズム(Mechanism of action)調査	Step 4 では該当文言は変更(削除)となっています。ご意見ありがとうございました。

上のカラム			
試験の例 上から3番目のカラム	..を用いて明確に定義..	..を用いた、明確に定義..	邦訳の参考とさせて頂きました。
試験の例 一番下のカラム	医薬品の経済性評価	(削除: 英文には記載ありません)	ご指摘ありがとうございました。
試験の例 一番下のカラム	医療経済学的試験	薬剤経済学研究	邦訳の参考とさせて頂きました。