

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

ICH E8(R1)

臨床試験の一般指針

ガイドライン (案)

ICH プロセスのステップ 2 における意見募集のための公開版

(2019 年 5 月 8 日版)

臨床試験の一般指針
E8(R1)

27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58

目次

1 本指針の目的

2 一般的原則

2.1 被験者の保護

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

2.3 患者情報の試験デザインへの反映

3 臨床試験における質の設計

3.1 臨床試験におけるクオリティ・バイ・デザイン

3.2 質に関する重要な要因

3.3 質に関する重要な要因を特定するアプローチ

3.3.1 開かれた対話を支える文化の形成

3.3.2 試験における重要な活動への集中

3.3.3 ステークホルダーの試験デザインへの関与の促進

3.3.4 質に関する重要な要因の確認

4 医薬品開発計画

4.1 非臨床試験

4.2 治験薬の品質と製剤

4.3 臨床試験

4.3.1 臨床薬理（通常、第1相という）

4.3.2 探索的及び検証的試験（通常、第2相、第3相という）

4.3.3 承認後の試験（通常、第4相という）

4.3.4 追加の開発

4.3.5 特殊集団における検討

4.4 実施可能性

5 臨床試験デザインの構成要素

5.1 試験デザイン

5.1.1 対象集団

5.1.2 介入

59	5.1.3 対照群
60	5.1.4 反応変数
61	5.1.5 偏りを低減又は評価する手法
62	5.1.6 統計解析
63	5.2 試験データ
64	6 実施と報告
65	6.1 試験の実施
66	6.1.1 試験実施計画書の遵守
67	6.1.2 トレーニング
68	6.1.3 データマネジメント
69	6.1.4 中間データへのアクセス
70	6.2 被験者の安全性
71	6.2.1 安全性モニタリング
72	6.2.2 中止基準
73	6.2.3 データモニタリング委員会
74	6.3 試験の報告
75	7 質に関する重要な要因を同定するための留意事項
76	
77	補遺 1: 試験の種類
78	補遺 2: ICH 有効性ガイドライン群
79	補遺 3: 試験の質に関する重要な要因の代表的な例
80	

81 1 本指針の目的

82

83 医学的介入としての臨床試験は、試験に参加する被験者を保護しながら、最終的には患者に
84 対して意味のある影響を持つ安全かつ有効な医薬品へのアクセスを改善するための情報を
85 提供するために実施される。本指針では、薬事規制やその他の健康政策における意思決定を
86 支援するために用いられる臨床試験デザイン及びデータソースの多様性を考慮して、臨床
87 試験における質の設計に焦点を当てている。

88

89 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。

90

91 1. 規制当局によるデータと結果の受け入れを促進する、臨床試験のデザインと実施に
92 関する国際的に受け入れられる原則と具体的なあり方を記述すること

93

94 2. 試験の計画段階での試験の質に関する重要な因子の同定と、試験実施中のそれら因
95 子に対するリスクの管理を含む、医薬品 (product) のライフサイクルを通じた臨床
96 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

97

98 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種類のを提供し、それ
99 ら臨床試験について、試験の被験者の保護、データの完全性 (integrity)、結果の信
100 頼性及び試験の目的を達成するための能力を保証するためには質に関するどの因
101 子が重要であるかの決定を支援するための側面を記述すること

102

103 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、ガイドを
104 提供すること (補遺 2 及び補遺 3 参照)

105

106 臨床試験デザインの一般的原則は本文書の 2 項に記載され、3 項の臨床試験における質の設
107 計に関する議論に続く。臨床開発プログラムの計画の概要、開発プログラムの異なる時点で
108 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、規制当局及び患者
109 の視点からの試験の実施可能性の課題が、4 項に示される。5 項では、試験デザインを構成
110 する要素が記述される。6 項では、試験の実施、被験者の安全性の確保及び試験の報告につ
111 いて記述される。試験の質に関する重要な要因 (critical to quality factors) の特定に関す
112 る一般的な議論は 7 項に示される。

113

114 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
115 での試験を表す。「Drug」(医薬品) という用語は、「medicinal products (治験薬、場合によ
116 り被験薬)」と同義と考え、ワクチンや生物学的製剤を含む。「(医薬品) 承認」という用
117 語は、医薬品の販売承認を得ることを意味する。

118

119 2 一般的原則

120

121 2.1 被験者の保護

122

123 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
124 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
125 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
126 するガイダンス」及び ICH E18 「ゲノム試料の収集及びゲノムデータの取扱いに関するガ

127 イドライン」) に述べられている。

128

129 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
130 試験を実施するにあたって遵守されなければならない。試験担当医師と試験依頼者は、被験
131 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
132 (Independent Ethics Committee) と共に責任を負う。

133

134 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保護されな
135 なければならない。

136

137 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
138 あることを保証するために、十分な情報が入手されているべきである。新たに得られる臨床
139 及び非臨床データは、それらが新たに得られるごとに、被験者の安全性への潜在的な影響を
140 評価するため、十分な適格性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
141 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れる試
142 験は必要に応じて適切に調整されるべきである。

143

144 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

145

146 臨床試験は、その目的を達成するために、科学的な原則に従ってデザインされ、実施され、
147 解析されるべきである。さらに試験終了後には、その試験結果は適切に報告されるべきであ
148 る。臨床研究の本質は、重要な問いを提起し、適切な試験によってその問いに答えることで
149 ある。いずれの試験においても主要な目的は明確にされ、明記されるべきである。

150

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 purpose) と考える。臨床
152 試験の目的は、被験者を保護しながら、重要な問い (key question) に答えるために信頼で
153 きる情報を生成し、意思決定を支援することである。よって、生成される情報の質は良い意
154 思決定を支援するのに十分なものであるべきである。

155

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
157 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目指すものである。これ
158 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
159 法の活用と、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。

160

161 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
162 る。試験の目的及び全体の開発計画での試験の位置付けに応じて、データソースも多様とな
163 る可能性がある。本指針の目的のため、開発計画とは医薬品のライフサイクル全体を扱うも
164 のとし、非臨床試験、臨床試験及び承認後の試験を含む (4 項参照)。補遺 1 では医薬品開
165 発の様々な段階の目的毎に、試験の種類の大規模な分類を示す。

166

167 順序立てて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
168 の計画に情報を与えるべきであるということである。新たに得られたデータはしばしば開
169 発戦略の変更を促すであろう。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
170 を示唆する可能性がある。

171

172 2.3 患者からの情報の試験デザインへの反映

173

174 臨床試験のデザイン、計画及び実施に際して患者及び／又は患者団体からの助言を受ける
175 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
176 全ての相で求めることができる。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
177 の信用を高め、組み入れを容易にし、試験の期間中継続しなければならない遵守を促進する
178 可能性がある。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、
179 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、
180 適切な比較対照の選択に貢献する。これは最終的には、患者の必要性に、より適合させた医
181 薬品の開発を支援する。

182

183 3. 臨床試験における質の設計

184

185 臨床試験に対するクオリティ・バイ・デザインの方法（3.1 項参照）は、被験者の保護と信
186 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
187 要因に対するリスクの管理（3.2 項参照）に焦点を当てることを含む。このアプローチは、
188 質に関する重要な要因の特定とレビューのための適切な枠組みの確立により支えられる。

189

190 3.1 臨床試験のクオリティ・バイ・デザイン

191

192 臨床試験における質は、デザイン、計画、実施、解析の主要な考慮すべき事項であり、臨床
193 開発プログラムに必要な要素である。臨床試験が、重大な誤りを防止しながら、信頼できる
194 方法で提示された、意思決定者や患者に意味のある課題に答えられる可能性は、試験実施計
195 画書、実施手順及び関連する実施計画の全ての構成要素のデザインに前向きに注意をはら
196 うことにより、飛躍的に改善される。

197

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
199 ェック、モニタリング及び監査や査察に過度に依存するべきではない。それらの活動は、質
200 の保証のプロセスの重要な一部であるが、臨床試験における質の保証には十分ではない。

201

202 臨床試験の適切な計画と実施は、以下に示すような被験者の権利、安全性及び福利と、科学
203 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。

204

- 205 ● 主要な科学的疑問に答えるための、明確な事前に定義される試験の目的の必要性
- 206 ● 対象疾患や状態又は分子／遺伝的プロファイルを持つ適切な被験者の選択
- 207 ● 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）
208 を最小化する方法の使用
- 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
210 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

211

212 試験の実施可能性の明確な理解、適切な試験実施施設の選定、特殊な分析及び試験の設備と
213 手順の質及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。

214

215 3.2 質に関する重要な要因

216

217 試験の質の保証に結びつく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
218 の質にとって重要である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、試

219 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
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。これらの質に関する要因は、その完
221 全性が試験デザイン又は実施上の誤りにより損なわれた場合に、意思決定の信頼性あるい
222 は意思決定の倫理性もまた損なわれることから、重要であると考えられる。

223

224 臨床試験のデザインは、治療、診断又は予防されるべき病態、根底にある（病態及び治療の
225 両方に関する）生物学的機序、医薬品の対象として意図されている集団に関しての、その医
226 薬品の既知の知見と経験を反映するべきである。医薬品の研究が進むにつれて、知見は増加
227 し、医薬品に関する安全性及び有効性に関する不確実性は減少する。

228

229 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
230 な影響を及ぼす。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
231 でのその時点で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
232 するプロセスのために情報を与える。

233

234 臨床試験における質を設計する試験依頼者及び他の関係者は、質に関する重要な要因を特
235 定すべきである。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
236 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
237 である。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
238 備して伝え、リスク軽減のために必要な行動をとるべきである。ここでは、リスクという用
239 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と関連して使用され
240 ている。

241

242 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
243 は、試験依頼者及び試験実施施設にとっての優先課題とリソース配分の理解を助ける。積極
244 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
245 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
246 を強化する。

247

248 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
249 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、
250 試験にとって重要であるものを特定するために優先順位付けされるべきであり、試験手順
251 は試験に内在するリスク及び得られる情報の重要性和り合いの取れたものにされるべき
252 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：様々な二
253 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
254 タ収集）に混乱させられるべきではない。

255

256 3.3 質に関する重要な要因を特定するアプローチ

257

258 試験デザインを質の面から検討する際に重要なことは、試験によって扱われている目的が
259 明確で理路整然としているか、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
260 れているか、これらのニーズが患者にとって意味があるか、そして試験の仮説が具体的かつ
261 タイムリーで科学的に妥当であるかを問うことである。このアプローチでは、選択したデザ
262 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
263 要がある。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
264 必要データ収集は回避すべきである。試験をデザインする早い段階において、患者の意見を

265 聴取することは、これらの要因の特定に繋がり、試験実施計画書の改訂を減らす可能性がある
266 267 268

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
270 271

272 3.3.1 開かれた対話を支える文化の形成

273 274 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、ツールやチェッ
275 276

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と、試験の実施
278 279 280 に関する指標を選択する。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
281 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
282 間を十分に確保できないことがある。

283 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や、必要に応じて質を保証す
284 285 286 287 288 289 290 291 292

283 284 285 286 287 288 289 290 291 292

283 284 285 286 287 288 289 290 291 292

293 3.3.2 試験における重要な活動への集中

293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303

293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303

300 301 302 303

304 3.3.3 ステークホルダーの試験デザインへの関与の促進

304 305 306 307 308 309 310

304 305 306 307 308 309 310

311 できる可能性や、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
312 かといった組入れの実施可能性について、あるいはまた試験エンドポイントや試験の設定
313 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（4.4 項参
314 照）。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
315 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。

316

317 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
318 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。

319

320 3.3.4 質に関する重要な要因の確認

321

322 試験開始後には新たな又は予期せぬ問題が発生する可能性があることから、試験上のリス
323 クの管理のための体制を調整する必要について判断するため、蓄積された経験と知見に基
324 づいて、質に関する重要な要因を定期的に見直す。

325

326 試験中の試験計画の改訂及び／又は中間的な意思決定時点を含む試験デザインについては、
327 特に注意を払う。このような試験では、質に関する重要な要因の事前の計画、継続的な見直
328 し及び調整と、リスク管理を必要とする。

329

330 4 医薬品開発計画

331 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
332 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
333 じて規制当局との適切に計画された議論を必要とする。このことは、国際共同試験において
334 は、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。

335

336 医薬品開発計画は、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まで、医薬品開
337 発のあらゆる側面を記述する。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
338 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
339 るための評価や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
340 る有効性と安全性を示すための臨床試験、特殊集団（例：小児集団）の試験や、地域での販
341 売に際しての検討（例：医療技術評価）並びに承認後の試験等が含まれる。

342

343 医薬品の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ステークホルダーの
344 経験、視点、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
345 が重要である。

346

347 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
348 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
349 画及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
350 めの規制当局との早期の関わりが奨励され、それにより試験実施計画書の中に質を設計す
351 ることが容易になる。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、
352 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
353 慮する必要がある。

354

355 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
356 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

357 る。

358

359 開発プログラムに用いられる可能性がある試験の種類の詳細については、補遺 1 の表に示
360 す。

361

362 4.1 非臨床試験

363

364 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を収集する必要がある。非臨
365 床の情報には、臨床試験の実施を支持する毒性、発がん性、薬理学及び薬物動態学（例：ICH
366 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。
367 必要な非臨床試験を決定するための重要な検討事項及び臨床試験の実施に関わるタイミン
368 グは、薬剤の生理学的及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
369 又は分子的特性（例：低分子、生物学的／細胞内／遺伝子治療、複合製品、ワクチン）、主
370 作用の薬理学的背景（作用機序）、投与経路、吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）、臓器系
371 への生理学的作用、用量／濃度－反応関係、半減期、作用期間及び適応症が含まれる。特殊
372 集団（例：妊娠中又は授乳中の女性、子供、高齢者）での医薬品の使用は、追加の毒物学的
373 評価を必要とする場合がある。

374

375 ヒトでの試験実施前には、ヒトでの初期用量と安全な曝露期間の設定のため、また薬剤の生
376 理学的及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収集が必要である。

377

378 4.2 治験薬の品質と製剤

379

380 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
381 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
382 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
383 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
384 発の段階に適切に対応しているべきである。理想的には、製剤の供給は用量範囲の検討を行
385 う一連の試験を可能にするのに十分なものであるべきである。医薬品開発中には、医薬品の
386 様々な製剤が試行される場合がある。生物学的同等性試験又は他の手段によって確立され
387 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。
388 小児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
389 （ICH E11 参照）。

390

391 4.3 臨床試験

392

393 ヒトにおける医薬品の検討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
394 試験から蓄積した知見に応じた開発相において順次実施される。医薬品の臨床開発は四
395 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、開発相の概念は説明する
396 上で用いるものであって、必要条件として提示しているものではないことを理解すること
397 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
398 れない（補遺 1 及び 5 項参照）。開発の相が試験の順序の固定化を意味するものではないこ
399 とを理解することも重要である。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
400 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
401 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
402 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

403 開発を計画することが不可欠である。

404

405 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
406 試験のための適切な用量範囲及び投与スケジュールを選択するために必要な薬力学的及び
407 薬物動態学的情報の提供を可能とする。後の検証的試験は一般に大規模かつ長期のもので、
408 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
409 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る可能性がある
410 (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
411 通して、新たに得られたデータは、追加試験の必要性を示すことがある。

412

413 **4.3.1 臨床薬理 (通常、第1相という)**

414

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。

416

417 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
418 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。

419

420 試験では通常、以下に掲げる側面のうちのひとつ又は組み合わせを扱う。

421

422 **4.3.1.1 初期試験における安全性と忍容性の推定**

423

424 ヒトへの治験薬の初回及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
425 用量範囲の忍容性を決定し、予期される副作用の性質を判断することを目的としている。こ
426 れらの試験は通常、単回投与及び反復投与の両方を含む。

427

428 **4.3.1.2 薬物動態**

429

430 薬物の吸収、分布、代謝及び排泄を明らかにすることは開発計画を通して継続するが、予備
431 的な特徴付けはしばしば第1相試験の目的となる。薬物動態試験では、薬物のクリアラン
432 スを評価し、未変化体又は代謝物の蓄積の可能性及び薬物相互作用の可能性を予期するこ
433 とが特に重要である。より専門的な疑問に答えるために、いくつかの薬物動態学的試験が一
434 般的に後に続く相で行われる。経口投与される多くの医薬品、特に薬物放出が制御されるべ
435 く設計された製剤については、バイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討する試
436 験が重要である。薬物の排泄障害(腎障害又は肝障害)のある患者、高齢者、小児及び民族
437 による部分集団における薬物動態学的情報を得ることも検討すべきである(ICH E5「外
438 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)。

439

440 薬物間相互作用の可能性が代謝プロファイル、非臨床試験の結果又は類似の医薬品に関す
441 る情報によって示唆される場合、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
442 使用及び添付文書での情報提供のため、臨床開発中の薬物相互作用に関する試験が強く推
443 奨され、時に要求されることがある。これは、他の薬物の吸収や代謝を変えることが知られ
444 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
445 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、代謝及び
446 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すこ
447 とがある。

448

4.3.1.3 薬力学と薬物活性の早期測定

医薬品及びエンドポイントによっては、薬力学試験及び薬物の濃度と反応に関する試験 (PK / PD 試験) が、健康な志願者又は目標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には、薬力学的データから薬効及び予想される有効性の初期の推測が可能である。これらの薬力学的データは後の試験における用法・用量の設定に役立つことがある。

薬効又は見込まれる治療上の利益の予備的検討が、副次的な目的として、第 1 相試験で行われることがある。一般的にはこのような試験はより後の相で行われるが、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、この相での実施が適切なこともある。

4.3.2 探索的及び検証的試験 (通常、第 2 相、第 3 相という)

探索的試験 (第 2 相) は、その医薬品を使用しようとしている症状や疾患を有する患者から選択された集団におけるその医薬品についての臨床的な開発コンセプトの実証 (proof of concept) を裏付ける。データが有望であるならば、開発早期の結果を検証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用量と具体的な治療計画 (併用薬を含む) を精緻なものとする、標的集団の定義を明らかにすること、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、同時対照、ベースライン状態との比較及び適応的用量探索を含んだ様々な試験デザインを使用し得る。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。

検証的試験 (第 3 相) は、医薬品の意図された適応並びに対象集団での使用が安全かつ有効であるという、それまでの段階で蓄積された予備的な証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となるデータを提供し、医薬品の使用のための適切な指示と当局の医薬品情報を裏付けることを目的とする。それらは、症状や疾患を有する又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を目指している。これらの被験者 (集団) 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、頻繁に発生又は潜在的に関連する合併症 (例: 心血管疾患、糖尿病、肝障害及び腎障害) を有する患者の部分集団を、該当する基礎病態を有する患者での安全性かつ有効な医薬品の使用を特徴付けるために含み得る。

検証的試験では、用量反応関係の更なる探索、あるいは重症度の異なる病態での医薬品の使用の検討又は 1 つもしくは複数の医薬品と組み合わせた医薬品の使用について検討することができる。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必要性、すなわち試験における追跡期間の設定に役立つ。

検証的試験は、しばしばランダム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、効率化を実現するあるいは仮説を検定するために、複雑な適応的又は革新的なデザイ

495 ンを用いる場合がある。

496

497 **4.3.3 承認後の試験（通常、第4相という）**

498

499 承認後の試験は、医薬品の承認後に実施される試験である。これらは、医薬品の有効性、安
500 安全性及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
501 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
502 品が承認される場合がある。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
503 に研究が行われることがある。小児及び高齢者集団等の特殊集団における試験は、これらの
504 集団における医薬品の影響を理解するために実施され得る。潜在的なリスクの理解を深め
505 るために、承認後に安全性の試験を実施することがある。長期の追跡調査又は承認された薬
506 物間の比較を伴う研究は、安全性及び有効性に関する重要な情報を医学的なコミュニティ
507 に提供する可能性がある。承認後の試験には、様々なデザインとデータソースが含まれる（5
508 項参照）。

509

510 **4.3.4 追加の開発**

511

512 最初の承認後も、新効能若しくは効能の変更、新用法・用量、新投与経路又は追加の患者集
513 団の試験を行い、開発が続く場合がある。新用量、新剤型、新配合を試験する場合、追加の
514 非臨床及び／又は臨床薬理試験が求められることがある。それまでの試験や既承認薬によ
515 る臨床経験は、これらの開発計画に情報をもたらすことがある。

516

517 **4.3.5 特殊集団における検討**

518

519 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
520 ィットに対応するため、医薬品の用法・用量の変更の必要性が予期されるため、特別な試験
521 を必要とすることがある。ICH E5 は、民族的要因が薬剤の効果に与える影響を評価するた
522 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の非臨床
523 安全性試験が必要となることがある（例、ICH S5 生殖発生毒性試験、S11 小児用医薬品開
524 発の非臨床試験及び 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。

525

526 • 妊婦における検討

527 妊婦が臨床試験に参加している場合又は臨床試験に参加している間に女性が妊娠する場合、
528 妊娠、胎児及び子供の評価及び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
529 様のことは、妊娠中に使用される医薬品の、妊婦を含む臨床試験においても当てはまる。

530

531 • 授乳婦における検討

532 薬剤又はその代謝物の乳汁への排泄が生じ、その検討が可能な場合は、当該検討を行うべき
533 である。授乳中の母親が臨床試験に登録される際には、通常、児に対する薬の影響について
534 も観察する。

535

536 • 小児における検討

537 ICH E11 は、小児用医薬品開発において着目すべき課題の概要と、小児集団における医薬
538 品の安全で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。

539

540 • 高齢者における検討

541 ICH E7 は、高齢者向け医薬品の開発における着目すべき課題の概要と、高齢者向け医薬品
542 の安全で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。

543

544 • 腎機能及び肝機能障害集団における検討

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
546 物代謝又は排泄の影響を評価するために重要である。

547

548 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
549 払うべきである (ICH E6 及び E11 参照)。

550

551 4.4 実施可能性

552

553 医薬品開発中には、個々の試験の実施可能性を検討する必要がある。試験が成功する礎には、
554 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。詳細な実施可
555 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
556 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
557 の検討が含まれる。

558

559 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
560 報を与え、試験実施の質を高める。実施可能性の検討事項には、臨床試験の実施経験のある
561 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
562 ではない。また、臨床試験を成功裡に実施するために必要な機器及び設備の確保、望ましい
563 患者集団の確保、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
564 こと、さらにはインフォームド・コンセント、保護者／介護者の同意及び小児試験での患者
565 のアセントを含む、倫理的及び規制上の考慮すべき事項、あるいは地域の標準治療が含まれ
566 る。

567

568 試験の実施可能性の重要な側面は、試験への登録又は参加継続する意思に影響を与える可
569 能性のある試験実施計画書の要素について、潜在的な被験者の考えを理解することである
570 (例：試験手順の影響、試験目的／結果の意義)。被験者の試験の継続及び治療を中止した
571 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。適切かつ早い時期の患
572 者の意見聴取を過小評価しないことが重要である。それは試験の実施可能性及び試験実施
573 計画書への遵守状況へと繋がり、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
574 た医薬品承認の患者にとっての妥当性 (又は適切性) に繋がる。

575

576 5 臨床試験デザインの構成要素

577

578 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、さらには規制上の意思
579 決定や実際の診療を支援する試験の強さに影響を与える。本項では、臨床試験のデザインを
580 定義する重要な要素を紹介する。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
581 な質に関する重要な要因の同定を支援することを意図すると共に、試験デザインが柔軟性
582 を持てるようにし、試験実施の効率性を促すことにも繋がる。本文書は、医薬品のライフサ
583 イクルに含まれる全ての種類の試験について説明するものではない。ここで概説する要
584 素は、現在臨床試験として使用されているか、将来的に開発される可能性のある試験の種類
585 とデータソースに関連付けられることが期待されている。

586

587 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
588 をさらに明確にするのを助けるであろう。実務上考慮すべき事項や制限が明らかになった
589 場合には、目的の変更が必要となることがある。

590

591 5.1 試験デザイン

592

593 臨床試験の基本的なデザイン要素には、対象集団、介入、対照群、反応変数、偏りを低減す
594 る又は評価する方法及び統計的方法が含まれる。試験実施計画書は、これらの要素を試験の
595 目的、試験の種類及びデータソースと共にまとめたものであり (5.2 項参照)、試験の開始前
596 に確定されるべきである (ICH E6 参照)。

597

598 5.1.1 対象集団

599

600 試験の対象集団は、試験目的に対応するように選択されるべきであり、試験の選択/除外基
601 準として定義される。実際には、試験対象集団は、参加可能な対象及び同意が得られる対象
602 に限定される (ICH E6 参照)。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
603 となるように、募集の努力を行うべきである。仮に、目的に特定の部分集団に関する情報を
604 入手することが含まれるならば、それらの部分集団を適切に代表させるような努力がなさ
605 れるべきである。

606

607 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
608 ために、狭く定義される可能性がある。逆に、医薬品が使用される集団により近いものとする
609 ために、広く定義されることもある。一般に、開発プログラムの初期段階で実施する試験
610 では、薬剤の安全性についてほとんど知られていない場合、試験対象集団の定義においてよ
611 り均質である傾向があり、医薬品開発の後期又は承認後の試験ではより不均一となる傾向
612 がある。個別化医療の試験における被験者募集は、例えば、排他的な選択又はエンリッチメ
613 ント試験デザインを通して、特定の表現型又は遺伝子型を有する罹患患者の部分集団を標
614 的とし得る。試験対象集団の選択は試験目的に依存し、試験が期待する集団の募集そして登
615 録に成功する程度は、試験が目的を達成するかどうかを左右する。

616

617 例として、実臨床を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
618 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
619 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
620 であろう。

621

622 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、対象集団の単位が個人ではなく
623 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
624 クチン試験は、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ランダム化を
625 利用している。クラスターユニットの使用は、複数のデザイン要素及び質に関する要因 (例:
626 介入、解析、同意取得) に影響を与える。

627

628 試験は、一定の精度を保つ又は誤った結論を下す確率を制御することにより、得られた知見
629 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
630 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認するには、より大きなデ
631 ータベースが必要になることがある (ICH E1 参照)。

632

633 **5.1.2 介入**

634

635 試験の重要な区別は、治験薬の選択と被験者の医学的管理が（ヒト／被験者の保護と規制要件を適切に考慮して）規定された試験であるのか、単に観察のみが行われる試験であるのか
636 ということである。前者は介入試験と呼ばれ、後者は観察研究と呼ばれる。
637

638

639 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
640 目的、実施可能性、データソース、予想される偏り、不確実性等の要因が、介入試験と観察
641 研究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。
642

643

644 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
645 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
646 うことから、2つのタイプの混合である。

646

647 **5.1.3 対照群**

648

649 検討すべき医薬品の効果は、医薬品が投与されていないことと比較した効果又は他の治療
650 を受けていることと比較した効果であるだろう。例えば、プラセボ、無治療、実薬対照又は
651 探索中の医薬品の異なる用量と比較することができる。これらの比較を導き出すために、通
652 常、医薬品が投与されていない又は他の治療を受けている群の被験者に関する情報が必要
653 とされる。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
654 目的、倫理的配慮及び試験の実施可能性によって影響を受けることがある。
655

656

657 対照群データのソースは、試験の内部又は外部であり得る。内部対照群を設定する場合、試
658 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、被験者間で観察し得る唯一の
659 違いが受ける治療によるものであるという意図の下で、試験データは同時に同じ手順によ
660 って取得される。外部対照群の使用では、被験者は外部ソースから選択され、対照群の被験
661 者はより早い時期（ヒストリカル対照群）又は同時並行ではあるが、実施中の試験の被験者
662 とは異なる設定で治療され得る。

662

663 外部対照被験者は、追跡調査、試験のアウトカムの測定及び他のデータ要素に関して、試験
664 に参加している被験者とは異なるであろう。さらに、これらの外部対照被験者は、何らかの
665 人口統計学的及び患者背景の特性（例：病歴、合併症）に関して、試験内の被験者と異なる
666 ことから、多少とも異なる患者集団を代表する可能性があり、試験のデザインと解析におい
667 て考慮されるべきである。
668

668

669 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
670 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
671 完することによって促進され得る。
672

672

673 ある状況では、別の群の対照被験者を使用するのではなく、被験者が異なる時点で被験薬及
674 び対照薬を投与されることで自身の対照として機能し得る。介入試験と非介入試験の両方
675 で、そのようなアプローチを利用する可能性がある。このアプローチの例には、介入試験の
676 ためのクロスオーバーデザイン及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
677 含まれる。
678

678

679 対照群の選択及び使用に関連した質に関する重要な要因が存在し、これには試験の目的、対
680 照のデータの入手可能性とその質、試験の実施可能性、倫理的考察、治療群と対照群の比較
681 可能性及び結果の比較可能性が含まれる。

682

683 外部対照群を選択する場合には、被験者レベルのデータが利用できないことがあり得るが、
684 外部ソースから要約指標が入手可能であれば、治療効果の推定及び仮説の検定を行うため、
685 治療を受けた被験者との比較の基礎を構成することができるであろう。しかしながら、この
686 場合、治療群間の比較可能性に関する質に関する重要な要因に、被験者レベルの共変量の調
687 整で対処することは不可能である。

688

689 比較の実施に十分であると考えられる対照データが入手できない場合、試験で観察された
690 治療に対する反応は、関連する正当化された対照となる反応率の値と比較することができ
691 るであろう（例：腫瘍領域における腫瘍縮小率；抗感染症薬の治療率）。比較可能な対照デ
692 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反応率を評価するのに
693 有用であり得る。

694

695 5.1.4 反応変数

696

697 反応変数は、医薬品によって影響を受けるであろう被験者レベルの関心の対象の属性であ
698 る。反応変数は、薬物動態学、薬力学、有効性、安全性又はリスク最小化策の遵守を含む医
699 薬品の承認後の使用に関連し得る。試験のエンドポイントは、医薬品の効果を評価するため
700 に選択される反応変数である。

701

702 主要評価項目／エンドポイントの選択は、試験の質にとって重要である。主要評価項目は、
703 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
704 連するエビデンスをもたらす変数とすべきである（ICH E9 参照）。副次変数は、主要な目
705 的に関連する補助的な指標、又は副次的な目的に関連する効果の指標のいずれかである。エ
706 ンドポイントの選択は、企図する集団にとって意義があり、そして患者の視点も考慮して決
707 められるべきである。

708

709 試験の各エンドポイントの定義は具体的であるべきである。その特定には、それがどのよう
710 に確認され、被験者の医薬品の治療コース及び追跡期間のどの時点でそれが確認されるか
711 を含める必要がある。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
712 度、応答性（変化に対する感度）、再現性、信頼性及び妥当性があるべきである。

713

714 前述（5.1.1 項参照）のように、実践的試験では、ヘルスケアデータを使用して試験対象集
715 団を選択する方法と同様に、試験ごとのデータ収集ではなく、ヘルスケアシステムからの既
716 存のデータを使用して反応変数を取得できるかもしれない。

717

718 医薬品に関する知見、臨床的背景及び特定の試験の目的は、どのような反応変数を収集する
719 べきかに影響する。例えば、**proof-of-concept** 試験では、客観的な臨床転帰ではなく短期間
720 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。臨床転帰はその後に、大規模な検
721 証的試験で臨床的に意義のある効果を確認するために用いられる。他の事例として、例えば、
722 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
723 タ収集の範囲は試験の目的に合わせて調整されるだろう。

724

725 5.1.5 偏りを低減又は評価する手法

726

727 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。
728 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
729 ついて説明する。ICH E9 では、主に介入試験の文脈で、偏りを管理及び低減するための原
730 則について議論している。

731

732 比較試験を実施する際には、群間の比較可能性を担保し、それによって治療の割付における
733 偏りの可能性を最小限に抑えるためのランダム割付が好ましい手段である。

734

735 ランダム化は、ランダム化時点での群間の違いに対処するが、ランダム化後に生じる違いを
736 防ぐことはできない。ランダム化後の事象（中間事象）も群間の比較可能性に影響を与える
737 可能性がある。例えば、有害事象又は有効性の欠如のために 1 つのグループの対象が試験
738 から除外される等、群間で追跡パターンに違いが生じうる。中間事象の潜在的な影響を慎重
739 に検討することは、脱落例の防止、脱落例に関するデータ収集、脱落がある場合の治療効果
740 の定義といった質に関する重要な要因の特定に役立つ。

741

742 治療の割付を知られないようにすること（盲検化又はマスク化）は、治療の過程、モニタリ
743 ング、エンドポイントの確認及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
744 施及び解釈における意識的又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
745 られていない試験は、単盲検試験と呼ばれる。被験者の治療又は臨床評価に関与している試
746 験担当医師及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
747 なる。中間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。

748

749 オープンラベル試験（単群又は非盲検比較）では、治療の割付、被験者の管理、安全性報告
750 及び反応変数の確認等の試験実施の側面において、事前に定めた意思決定ルールを用いる
751 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であろう。

752

753 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、以下に関連す
754 る偏りに対処する方法を含む複数のデザイン要素がしばしば必要となる。(1) 対象の選択、
755 (2) 治療の選択に関連した予後因子の違い（交絡）、(3) 反応変数及び他の重要な試験の変
756 数の確認。

757

758 5.1.6 統計解析

759

760 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
761 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、
762 E9 参照）。実施に必要な詳細を示すために、別に統計解析計画書を使用することができる。
763 試験実施計画書は試験実施前に確定する必要がある、統計解析計画書は試験データの盲検
764 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。これらのス
765 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
766 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。これらは両方とも、試験結果の信
767 頼性に悪影響を及ぼす可能性がある。例えば、ランダム化臨床試験における解析方法の選択
768 は、盲検されていない試験データを検討した後は変更すべきでなく、外部対照被験者は治
769 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。

770

771 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及び副次評価項目の統
772 計解析並びに全ての中間解析及び／又は計画されたデザインの改訂について記述されるべ
773 きである（E9 参照）。解析計画は、医薬品の効果に関する推定と仮説検定のための解析方
774 法、治療の割付への対処、反応変数の測定方法、解析対象集団、その他、試験デザインに対
775 して適切に計画された解析戦略に関連する質に関する重要な要因を記述すべきである。そ
776 の計画は、治療の中止、救済治療の使用、未受診、その他の試験実施計画書からの逸脱等の
777 中間事象の取扱いに対応する必要がある。

778
779 統計解析計画書は、個々の試験デザイン及びデータソースとの関連（context）において、
780 上記の様々な偏りの原因にどのように対処するかを記述すべきである（5.1.5 項参照）。

781
782 事前規定は、特に一次データ収集（5.2 項参照）をせずに既存のデータソースを利用する試
783 験にとって、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可能性を評
784 価するためのどのような実施可能性分析にとっても重要である。例えば、外部対照を用いた
785 単群の介入試験では、試験の介入的な面の実施の前に外部対照の詳細を規定すべきである。
786 試験の計画前のデータのあらゆる検討が試験の完全性を脅かすことのないよう、保証と手
787 順を整備する必要がある。

788
789 主要解析の仮定の試験結果への影響を確認するために感度分析を計画する必要がある。例
790 えば、主要解析がデータの欠測の理由に関する特定の仮定に依存している場合、感度分析は
791 試験結果に対するこ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
792 の例としては、追加の交絡因子の検討がある。

793 794 **5.2 試験データ**

795
796 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
797 がある。試験データは、紙ベースの方法、電子的収集を含む様々な方法によって取得するこ
798 とができる。技術（例えば、デジタルヘルスツール）や、電子的な診療録データベース及び
799 患者レジストリを用いたデータは、新たな治療薬の開発又は承認された薬の更なる評価の
800 ために貢献し得る。

801
802 試験データは以下の大きく 2 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
803 別に生成されたデータと（2）本試験の外部の情報源から得られたデータ。2 つのタイプの
804 違いは必ずしも明確ではない。例えば、臨床試験データは、既存の診療録から得られた情報
805 も含みながら、症例報告書、検査室での測定値及び他のメカニズムを介して計画された来院
806 時点で収集され得る。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
807 スを構成する。

808
809 一次データ収集という用語は、十分なレベルの質を保証するプロセスを用いて試験目的の
810 ために収集されたデータを指す。二次データ使用という用語は、他の目的のために収集され、
811 その試験のためだけに集められたものではないデータの使用を指す。二次データ自体には、
812 取得時に慎重な質管理プロセスが実施されている可能性があるが、それらのプロセスは本
813 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
814 タソースの例には、全国死亡データベース、疾病や薬剤のレジストリ、診療報酬データ、並
815 びに日常診療からの診療録及び行政記録が含まれるであろう。

816

817 二次データの使用では、利用可能なデータの適切性を考慮する必要がある。例えば、一次デ
818 ータの収集を通してではなく、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
819 確認する場合、結果を得るための診療録の情報は、試験のエンドポイントに変換する必要が
820 ある。記録内の結果の感度、特異性及びタイミングを考慮する必要がある。場合によっては、
821 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可能性があり、一次データ
822 で補足する必要があるかもしれない。

823

824 二次データを使用する場合、いくつかの追加で考慮すべき事項がある。データの測定及び記
825 録において医薬品名を隠すことは、通常、典型的には二次データの使用では存在しない。あ
826 る状態又はイベントが存在するという情報がないことは、そうした状態が存在しないこと
827 を意味するとは限らない。例えば、診療録に喫煙状態がないことは、患者が喫煙者ではない
828 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その存在の間にも遅
829 延が生じる可能性がある。

830

831 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
832 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確さを促進する。試
833 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
834 タの新たなソースのために開発されるべきである。

835

836 すべてのデータソースについて、個人データの機密性を確保するための手順を実施する必
837 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
838 タのプライバシーに関しては、地域の規制に従う必要がある。

839

840 **6 実施と報告**

841

842 **6.1 試験の実施**

843

844 クオリティ・バイ・デザインを含め、本指針に記載されている原則とアプローチは、臨床試
845 験の実施と報告及び質に関する重要な要因の完全性を確実にするために行う、管理のため
846 の対策の均整を取ることに適切な情報となるべきである。試験は、本指針に記載されている
847 原則に従って、また ICH E6 及び他の関連する ICH ガイドラインで概説されている関連要
848 素に従って実施される必要がある（補遺 2 及び 3 参照）。

849

850 **6.1.1 試験実施計画書の遵守**

851

852 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
853 の中で検討されなければならない。試験実施計画書の改訂が必要になった際には、その改訂
854 根拠の明確な説明を試験実施計画書改訂で提供すべきである（ICH E6 参照）。

855

856 **6.1.2 トレーニング**

857

858 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
859 する状況に適切に対応するため、試験依頼者、試験担当医師、コーディネーター、その他の
860 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
861 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
862 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。また試験実

863 施中に更新されたトレーニングも実施されるべきである。

864

865 **6.1.3 データマネジメント**

866

867 ICH E6 で論じているように、試験データの収集及び管理の方法とそのスケジュールは、全
868 体的な試験の質を左右する重要な因子である。試験実施上のチェックと統計的なサーベイ
869 ランス (statistical surveillance) は、是正措置が実施可能になった時点で、データの質に
870 関する重要な課題を特定する。データマネジメントの手順は、臨床試験に使用されているデ
871 ータソースの多様性を考慮に入れるべきである (5.2 項参照)。

872

873 **6.1.4 中間データへのアクセス**

874

875 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
876 れた中間解析を用いた試験では、誰がデータと結果にアクセスできるかに特に注意を払う
877 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、
878 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。

879

880 **6.2 被験者の安全性**

881

882 臨床試験の倫理的な実施及び被験者の保護の重要な規範は 2.1 項に記載されている。この項
883 では、試験実施中の安全性に関して考慮すべき点を記す。

884

885 **6.2.1 安全性モニタリング**

886

887 安全性モニタリングの目的は、試験の被験者を保護し、医薬品の安全性プロファイルを特徴
888 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、監視、報告の
889 ための手順とシステムは明確に規定されるべきである。このアプローチは、試験の被験者へ
890 のリスク及び医薬品と試験の対象集団について既知の事項を反映すべきである。適切な規
891 制当局への安全性データの迅速な報告及び安全性報告の内容に関してはガイドラインが示
892 されている [ICH E2 (A, B, D) 臨床上の安全性及び ICH E6 参照]。

893

894 **6.2.2 中止基準**

895 被験者保護を確実にするために、試験治療の中止については試験への継続参加か、試験から
896 の脱落かに関して明確な基準が必要であるが、可能であれば重要なデータの減失を最小限
897 に抑えながら、被験者の安全性と権利を保護する方法について考慮する。

898

899 **6.2.3 データモニタリング委員会**

900

901 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
902 員会 (DMC) の設置がある。DMC は、試験継続や計画の変更、あるいは試験終了の可否を
903 判断する目的で、試験実施中に集積されたデータを監視する。

904

905 開発プログラムを計画する際には、開発プログラムに含まれる複数の試験を通して安全性
906 データを監視するための外部安全性モニタリング委員会の必要性も評価されることがある。
907 個々の試験又は開発プログラム全体のいずれにデータモニタリング委員会が必要な場合で
908 も、その運営管理の手順、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

909 する手順（ICH E9 参照）を確立しておく必要がある。

910

911 **6.3 試験の報告**

912

913 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
914 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。
915 他の種類の試験（例：観察研究）では、試験の種類及び報告される情報に適した報告形式を
916 使用すべきである。

917

918 医薬品開発における臨床試験の透明性には、広くアクセス可能かつ認知されたデータベー
919 スへの臨床試験の登録及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実践を
920 適用することはまた、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
921 とは、臨床研究の役割を高め、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
922 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。

923

924 **7 質に関する重要な要因を同定するための留意事項**

925

926 質に関する重要な要因は、3 項で示したように、試験の計画時点で積極的で枠組にとらわれ
927 ない議論と意思決定によって支援されるべきである。異なった種類の試験においては様々
928 な要因が重要であり、これは 4 項から 6 項に示されている。

929

930 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、以下のよう
931 な視点を検討すべきである。

932

- 933 ● 患者を含むすべての関連する利害関係者の関与は、試験の計画及びデザイン中に考
934 慮される。
- 935 ● 事前に実施すべき非臨床試験、該当する場合は臨床試験が完了し、計画中の試験の
936 裏付けとして十分であること。
- 937 ● 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
938 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。
- 939 ● 臨床試験のデザインが、選択された内部又は外部対照群と比較したときの医薬品の
940 効果に関する意義のある比較に役立つこと。
- 941 ● 被験者の権利、安全性及び福祉を保護するために適切な対策を用いること（インフ
942 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
943 医師及び臨床試験施設の訓練、仮名化等）。
- 944 ● 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
945 行われる。
- 946 ● 被験者数、試験期間や試験の来院頻度が、試験の目的を裏付けるのに十分であるこ
947 と。
- 948 ● 適格基準は、試験目的を反映したものであるべきであり、試験実施計画書に十分に
949 文書化されているべきである。
- 950 ● 医薬品のベネフィット／リスクを理解するために重要となる可能性がある被験者に
951 関する情報（例：年齢、体重、性別、併存疾患、併用療法）が、試験のデザイン、実
952 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
953 ていること。
- 954 ● 反応変数の選択とそれららを評価する方法を明確に定義し、医薬品の効果の評価を助

- 955 けること。
- 956 ● 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：ランダム化、
- 957 盲検化）が含まれること。
- 958 ● 統計解析計画を予め規定し、エンドポイント及び関心のある集団に適した解析方法
- 959 を定義すること。
- 960 ● 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を整備すること。
- 961 ● 試験のモニタリングの範囲と性質は、個別の試験デザインと目的及び被験者の安全
- 962 性を保証する必要性に合わせて調整する。
- 963 ● データモニタリング委員会の必要性を評価する。

964

965 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

966 ごとに質に関する重要な要因を特定するために、別の視点から考慮する必要があるかもし

967 れない。

968

969 補遺 1：試験の種類

970

971 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、初期の小規模な試験からの情報が、後のより大規模でより決定的な試験を支持
972 し計画するために使用される。以下の表では、試験の種類は目的別に分類される。実例を示すが、これは網羅的であることを意図していない。

973 ある種類として示された例は、別の種類にも属することがある。

974

試験の種類	試験の目的	試験の例
臨床試験を支持し補うための非臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> ● 非臨床 PK⁴/PD⁵ の評価 ● 毒性の評価 ● 発生毒性の評価 ● 変異原性、発がん性の評価 ● 免疫原性と交差反応性の評価 ● 目標と作用メカニズム (MOA) の理解 	<ul style="list-style-type: none"> ● AMES¹ テスト ● ADME² 試験 ● 動物の発がん性 ● 動物疾患モデルにおける Mechanism of action 調査 (作用機序検討) ● 動物毒性 ● 動物 PK/PD
臨床薬理	<ul style="list-style-type: none"> ● 忍容性と安全性の評価 ● 臨床 PK 及び PD の定義/記述 ● 薬物代謝と薬物相互作用の探索 (薬理) 活性、免疫原性の推定 ● 腎臓/肝臓における忍容性評価 ● 心毒性の評価 	<ul style="list-style-type: none"> ● 絶食/摂餌条件下でのバイオアベイラビリティ/生物学的同等性の試験³ ● 用量忍容性試験 ● 単回投与及び複数回投与の PK 及び/又は PD 試験 ● 薬物間相互作用に関する試験 ● QT 延長試験
探索的治療	<ul style="list-style-type: none"> ● 標的となる適応での使用の探索 ● 以降の試験のための用量/投与計画の推定 ● 用量反応/曝露反応関係の探索 ● 検証的試験のデザインの基礎の提供 (例 臨床的エンドポイント、患者報告アウトカムの指標、効果の修飾因子、標的集団等) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 代替又は薬理学的エンドポイント若しくは臨床的指標を用いて明確に定義された限られた患者集団で実施する比較的短期間のランダム化比較臨床試験 ● 用量探索試験 ● バイオマーカー探索試験 ● 患者報告アウトカムのバリデーション

<p>検証的治療</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 有効性の証明／検証 ● 大規模かつより代表的な患者集団における安全性プロファイルの確立 ● 薬事承認を支援するためのベネフィット／リスクの関係を評価するための適切な基盤を提供 ● 用量反応／曝露反応関係の確立 ● 特殊集団（例 小児、高齢者）における安全性プロファイルの確立と有効性の検証 	<ul style="list-style-type: none"> ● 有効性の確立を目的とした大規模かつより代表的な患者集団におけるランダム化比較試験、一般的に臨床的エンドポイントを用いるが、代理エンドポイントまたは薬理的エンドポイントを用いることもある ● 用量設定試験 ● 臨床安全性試験 ● 死亡率／罹患率を指標とした試験 ● 特殊集団を対象とした試験
<p>承認後</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 一般的な集団や特殊集団におけるベネフィット／リスクの関係の理解を深めること ● 必ずしも一般的でない副作用の特定 ● 推奨用量の調整 	<ul style="list-style-type: none"> ● 有効性比較試験 ● 長期フォローアップ試験 ● 付加的なエンドポイントの試験 ● 大規模でシンプルな試験 ● 医薬品の経済性評価 ● 実践的試験 ● 医療経済学的試験 ● 観察研究

975 ¹ AMES : 変異原性試験

976 ² ADME : 吸収 (absorption)、分布 (distribution)、代謝 (metabolism)、排泄 (excretion)

977 ³ バイオアベイラビリティの試験 - バイオアベイラビリティとは、有効成分又は活性部分 (active moiety) が製剤から吸収され、作用部位で
978 利用可能になるまでの速度と程度を意味する。

979 ³ 生物学的同等性の試験 - 生物学的同等性とは、適切にデザインされた同様の条件下で、等モル用量で投与した場合に、製剤学的に同等な製
980 剤又は互換可能な製剤における有効成分又は活性部分が、薬理作用部位で利用可能になる速度と程度に意味のある差がないことを意味する。

981 ⁴ 薬物動態

982 ⁵ 薬力学

983

984 補遺 2： ICH 有効性ガイドライン群

985
986 ICH 有効性ガイドラインは、臨床試験のデザイン、実施、解析及び報告を網羅した一連のガイドラインである。ICH E8 は、臨床開発臨床試
987 験の質の設計及び試験の質に関する重要な因子に焦点を当てることへの全般的な指針を示している。これらのガイドラインは、その一つ二つ
988 のガイドラインやその部分的な記載に焦点を当てるのではなく、統合された総合的な方法で検討して使用する必要がある。

990 **E8 臨床試験の一般指針**

992 **デザインと分析：**

- 993 E4 用量－反応関係の検討
- 994 E9 臨床試験のための統計的原則
- 995 E10 対照群の選択
- 996 E17 国際共同治験

998 **実施と報告：**

- 999 E3 総括報告書
- 1000 E6 医薬品の臨床試験の実施基準

1001 **安全性報告：**

- 1002 E1 長期投与医薬品の安全性評価
- 1003 E2A-E2F ファーマコビジランス/
1004 医薬品安全性監視
- 1005 E14 QT の臨床評価
- 1006 E19 安全性データ収集

1007 **対象集団：**

- 1008 E5 民族的要因
- 1009 E7 高齢者
- 1010 E11-E11A 小児集団
- 1011 E12 薬効群別の臨床評価

1012 **遺伝子/ゲノム：**

- E15 ゲノム薬理学用語集
- E17 ゲノムバイオマーカーの適格性確認
- E18 ゲノム試料収集

* この図は、新しい ICH ガイドラインが完成又は更新されたときに更新される。

1013 補遺3：質に関する重要な要因の代表的な例

1014

質に関する重要な要因	E1	E2A- E2F	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E14	E15	E16	E17	E18
試験実施計画書のデザイン																	
適格基準						√	√	√	√		√	√	√			√	
ランダム化				√		√		√	√	√		√	√			√	
盲検化/マスク化						√		√	√	√							
対照の種類	√			√				√		√			√			√	
データの質	√						√	√	√								
エンドポイント				√	√			√	√	√	√	√				√	
試験のエンドポイントとデータの完全性を支援する手順					√	√		√	√	√	√	√				√	
治験薬管理手順						√							√				
実施可能性																	
試験及び実施施設の実施可能性																√	√
試験登録									√		√		√				
患者の安全性																	
インフォームドコンセント						√					√						√

質に関する重要な要因	E1	E2A- E2F	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E14	E15	E16	E17	E18
脱落基準と被験者の保持			√			√					√		√				
シグナル検出と安全性報告		√ (B)	√			√						√	√				
データモニタリング委員会 (DMC) / 中止基準						√			√	√			√				
試験の実施																	
トレーニング						√							√			√	√
データの記録と報告		√ (B,C,F)	√	√					√		√		√		√	√	√
データモニタリング及びデータマネジメント		√ (A,B,D)	√						√						√	√	√
統計解析			√	√	√				√				√			√	
試験の報告																	
試験成績の開示		√ (D,F)															√
第三者の関与																	
試験依頼者からの権限委託						√											
コラボレーション						√											

1015
1016

* この表は、ICH ガイドラインが完成又は更新されたときに更新される。