

6.4.7

プラセボ及び対照薬（ある場合）を含む治験薬の管理の手順

6.4.8

治験治療の無作為化のコードの保管及びコードの開封手続き

6.4.9

症例報告書に直接記入され（すなわち、その記入以前に文書又は電子的に記録されたデータがなく）、かつ原データと解すべきデータの特定

6.5 被験者の選択・除外・中止基準

6.5.1

選択基準

6.5.2

除外基準

6.5.3

中止基準（すなわち治験薬治療／治験治療を中止する基準）と手順について、下記の点を明らかにする。

- (a) いつ、どのようにして被験者の治験を中止するか
- (b) 治験を中止した被験者に関して、どのようなデータをどのようなタイミングで集めるか
- (c) 被験者の交代があるか、どのようにして行うか
- (d) 治験薬治療／治験治療を中止した被験者に対するフォローアップ

6.6 被験者の治療

6.6.1

用いられる全ての薬物の名称、用法・用量、投与経路、投与期間等の内容（各治験薬治療／治験治療／治験群の被験者に対するフォローアップ期間を含む）

6.6.2

治験実施前及び（又は）治験実施中に許容される治療法／治療（緊急時の治療を含む）並びに禁止される治療法

6.6.3

被験者の服薬、その他の取り決め事項の遵守状況を確認する手順

6.7 有効性の評価

6.7.1

有効性評価指標の特定

6.7.2

有効性評価指標に関する評価，記録及び解析の方法並びにそれらの実施時期

6.8 安全性の評価

6.8.1

安全性評価指標の特定

6.8.2

安全性評価指標に関する評価，記録及び解析の方法並びにそれらの実施時期

6.8.3

有害事象及び併発症を収集し，記録し，報告する手順

6.8.4

有害事象発現後の被験者のフォローアップのタイプ及び期間

6.9 統計解析

6.9.1

計画された中間解析の時期を含む，実施される統計解析手法の説明

6.9.2

計画された登録症例数。多施設共同治験においては，各治験実施施設の登録症例数が特定されるべきである。治験の検出力及び臨床上の理由からの考察を含む症例数設定の根拠。

6.9.3

用いられる有意水準

6.9.4

治験の中止基準

6.9.5

欠落，不採用及び異常データを説明する手順

6.9.6

当初の統計解析計画からの逸脱を報告する手順（当初の統計解析計画からの逸脱は全て，治験実施計画書及び（又は）治験の総括報告書に記載し説明すべきである。）

6.9.7

解析の対象となる，被験者の選択（無作為割り付けを受けた全症例，治験薬投与を受けた全症例，全適格例，評価可能症例など）

6.10 原データ／原資料の直接閲覧

治験依頼者は，治験実施計画書又は別の合意文書中に，治験責任医師／治験実施医療機関が，治験に関連するモニタリング，監査，治験審査委員会による審査及び当局の査察の際に，原データ／

原資料を直接閲覧に供すべき旨が記載されていることを保証するものとする。

6.11 治験の品質管理及び品質保証

6.12 倫理

治験に関連する倫理的配慮の記述

6.13 データの取扱い及び記録の保存

6.14 報酬及び保険

別の合意文書に記載されていない場合には、金銭の支払い及び保険について

6.15 公表に関する取決め

別の合意文書に記載されていない場合には、公表に関する取決め

6.16 補遺

(注：治験実施計画書と治験の総括報告書とは密接に関係しているため、他の関連情報がICHの「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」に示されている。)

7. 治験薬概要書

7.1 序

治験薬概要書（以下、「概要書」という）は、治験薬の治験の実施に必要な臨床及び非臨床試験の成績をまとめたものである。概要書の目的は、治験責任医師及びその他治験に関与する者が、治験実施計画書の主要項目、例えば投与量、投与回数・間隔、投与方法及び被験者の安全性を監視するための手順等の合理的根拠を理解し、かつそれらを遵守するための情報を提供することにある。また概要書は治験実施期間中の被験者の管理に必要なその他の知識を提供するものでもある。概要書に記載されるデータは、簡潔で、要領よく、客観的で公平、かつ販売促進に係わりのない形で提示されねばならない。それによって治験責任医師等はデータを理解し、提案されている治験に係わる危険性と利点について自ら偏りなく適切に評価することが可能となる。このような理由から、概要書の編集には一般的には医師が参加すべきであるが、内容に関してはデータを提供した専門部門の承認を得ておかなければならない。

本章は、概要書に記載すべき最小限の情報について述べ、その編集上の割付け（レイアウト）について提言するものである。利用する情報の種類や範囲は、開発のステージによって変わるものと考えられる。治験薬が市販され、その薬理学的性質が一般の医師に広く理解されている場合には、広範な情報を掲載した概要書は必要ない場合もありうる。もし、基本的な製品情報冊子、

製品の添付文書又は表示内容等が、治験責任医師等にとって重要な治験薬に関する最新、包括的で詳細な情報を含み、かつ規制当局が許容する場合には、それらをもって概要書に代えることができよう。市販薬について新たな使用法（例えば新しい適応など）のための治験を実施する場合には、新たな使用法のための概要書を作成しなくてはならない。

概要書は少なくとも毎年見直しを行い、治験依頼者の手順書に従い、必要に応じて改訂されなくてはならない。また、治験薬の開発のステージに応じて、あるいは治験薬に関連する新たな情報が得られた場合には、より頻回に改訂することが適切であろう。しかし、新しい情報が非常に重要である場合には、GCPの規定に則り概要書の改訂に先立って、治験責任医師のみならず、時には治験審査委員会及び（又は）規制当局にも報告する必要がある。

一般的には、最新の概要書を治験責任医師に提出するのは、治験依頼者の責務であり最新の概要書を該当する治験審査委員会に提出するのは、治験責任医師の責務である。治験責任医師が自ら治験依頼者を兼ねる場合には、その治験責任医師は概要書を当該医薬品の製造販売業者から入手できるか否か確かめる必要がある。またかかる治験責任医師が治験薬を提供する場合には、その治験責任医師が他の治験関係者に対して必要な情報を提供しなければならない。この場合、正式の概要書を作成できない場合には、治験依頼者兼治験責任医師は治験実施計画書の背景情報の項を拡張し、本章に記す最小限の最新情報を盛り込むことによって概要書に代えることができる。

7.2 一般的事項

概要書には、下記の事項を記載する。

7.2.1 表紙

治験依頼者の名称、治験薬を識別する記号等（例：治験薬コード番号、化学名又は承認された一般名並びに法的に許され、かつ治験依頼者が希望する場合には販売名）及び概要書の発行日を記載する。また、概要書の版番号並びに改訂前の版番号及びその編集日を記載することが望ましい。例を付録1に示す。

7.2.2 秘密保全に関する記述

治験依頼者は、治験責任医師又は概要書の受領者に対して、概要書を治験責任医師と共同者チーム及び治験審査委員会に限定して提供される秘密情報として取り扱うよう要請してもよい。

7.3 治験薬概要書の内容

概要書は下記の項目から成り、必要に応じてそれぞれに参考資料名を付記する。

7.3.1 目次

目次の例を付録2に示す。

7.3.2 要約

治験薬の臨床開発のステージに応じて、その時点で得られている物理、化学、薬剤、薬理、毒性、薬物動態、代謝及び臨床に関する重要な情報について簡潔な要約（2頁を超えないことが望まし

い) を記載する。

7.3.3 序文

治験薬の化学名(及び承認されている場合には一般名と販売名)、全ての活性成分、治験薬の薬理学上の分類と分類内での期待される位置付け(例えば、優れた点)、治験実施の根拠、予期される予防的、治療的又は診断的適応について簡潔に述べた上で、最後に治験薬を評価する上で留意すべき全般的事項について記載する。

7.3.4 物理的・化学的及び薬剤学的性質並びに製剤組成

治験薬の原体の化学式及び(又は)構造式を記載し、その物理的・化学的性質及びその薬剤学的性質について簡潔に要約する。

安全性確保のため治験中に適切な措置を講じようようにするため、臨床的に意味があると考えられる場合には、賦形剤を含む製剤組成とその組成の妥当性を示す必要がある。また治験薬の貯蔵法と取扱いについても指示すべきである。

他の既知化合物との構造的類似性があれば、それについても記載する。

7.3.5 非臨床試験成績

序:

治験薬の薬理、毒性、薬物動態及び薬物代謝に関連する全ての非臨床試験の成績を要約する。この要約においてはそれぞれの試験について、用いられた方法、結果、並びに検討された治療効果と起こり得る不都合な意図しない作用との関連性について考察する。

記載すべき情報には、下記のうち、入手可能で適切な情報が含まれる。

- ・試験動物の種
- ・各群の動物数と性
- ・単位投与量(例: mg/kg)
- ・投与間隔
- ・投与経路
- ・投与期間
- ・全身分布に関する情報
- ・暴露終了後の観察期間
- ・下記を含む試験結果
 - 薬理学的又は毒性学的効果の性質と発生頻度
 - 薬理学的又は毒性学的効果の重症度又は強度
 - 効果発現時間
 - 効果の回復性
 - 効果持続時間
 - 用量反応性

説明を分かり易くするために、可能な限り表に示すか、又は簡条書きにする。

下記の各項ごとに観察された効果の用量反応性、人への外挿性、また人で今後研究すべき事項などを含め、試験で得られた最も重要な知見について考察をする。

可能な場合には、同じ動物種で得られた有効量と無毒性量を比較すべきである（すなわち、治療係数について考察する）。この情報と提案されている人での投与量との関連性についても記述すべきである。この場合可能な限り体重当り投与量 (mg/kg) ではなく、血中又は組織内濃度に基づいて比較すべきである。

(a) 薬理作用

治験薬及び適切な場合にはその重要な代謝物の薬理的性質を要約する必要がある。

この要約には、治療効果の評価に関連した試験（例：有効性を示すモデルでの試験、受容体結合及び特異性に関する試験）のみならず、安全性の評価に関連する試験（例：意図した治療効果以外の薬理作用に関する特別な試験）も含める必要がある。

(b) 薬物動態及び薬物代謝

試験した全ての動物種における治験薬の薬物動態、生体内変換並びに代謝・排泄に関する成績の要約を記載する。さらにこれらの成績に基づいて、治験薬とその代謝物の吸収、及び局所的・全身的生物学的利用性、並びにこれらと治験薬の薬理作用、毒性との関連性について動物種ごとに考察する必要がある。

(c) 毒性

各種の動物について研究された毒性の要約を、適切な場合には下記の見出しに従って記載する。

- ・単回投与試験
- ・反復投与試験
- ・がん原性試験
- ・特殊毒性試験（例えば刺激性試験や感作性試験）
- ・生殖毒性試験
- ・遺伝毒性（変異原性）試験

7.3.6 臨床試験成績

序：

人で得られた治験薬の効果について、薬物動態、薬物代謝、薬力学、用量反応性、安全性、有効性及びその他の薬理学的作用に関する情報を含めて、十分な考察を記載する。可能な場合には、個々の完了した治験についての要約を記載する。また治験以外の全ての使用結果についての情報、例えば市販後の経験などを記載しなくてはならない。

(a) 薬物動態及び薬物代謝

治験薬の薬物動態について、下記の項目についての情報があれば要約して記載する。

- ・薬物動態（適切な場合には代謝、並びに吸収、血漿蛋白結合、分布及び排泄を含む）
- ・治験薬の基準剤型を用いての生物学的利用性（可能な場合には絶対的及び（又は）相

対的利用性)

- 被験者のサブグループ (例: 性, 年齢, 臓器機能障害) での検討
- 相互作用 (例えば, 医薬品間相互作用及び食事の影響)
- その他の薬物動態学的データ (例: 治験対象集団におけるポピュレーションファーマコキネティックスの成績)

(b) 安全性及び有効性

治験薬と、適切である場合にはその代謝物について、先行する治験 (健康志願者及び (又は) 患者における治験) にて得られた安全性, 薬力学, 有効性及びに用量反応性に関する情報の要約を記載し, またその意義についても考察する。複数の治験が完了している場合には, 適応疾患ごとに安全性と有効性について総括した要約を作成することにより, 明確にデータを説明することができる場合がある。全ての治験 (検討した全ての適応を含む) における副作用の表形式の要約を作成すると有用な場合がある。適応疾患やサブグループによって副作用のパターンや発現率に差異がある場合には, 考察を加える必要がある。治験薬概要書には, 治験薬及び関連薬剤の以前の使用経験に基づいて, 可能性のある危険性や予期される副作用について記載する必要がある, また治験薬の使用に際しての注意事項や特別に監視すべき事項についても記載すべきである。

(c) 市販後の使用経験

治験薬がすでに市販または承認されている国の名前を明記しなくてはならない。市販後に得られた重要な全ての情報 (例: 製剤組成, 投与量, 投与経路及び副作用) について要約を記載する。また, 承認が得られなかったか, あるいは市販中止又は承認取消がなされた全ての国の名前を明記する。

7.3.7 データの要約及び治験責任医師に対するガイダンス

本項では, 非臨床及び臨床データを総合的に考察した結果を記述し, 可能な場合には治験薬につき多角的に検討して得られた種々の情報を要約して示す。これによって, 治験責任医師は, 得られているデータについて最も効果的に理解することができ, かつ今後行われる治験に対するそのデータの意義を評価することができる。

適切と考えられる場合には, 治験薬と関連のある薬剤の公表成績についても考察する必要がある。このような考察は治験責任医師が治験における副作用やその他の問題を予測するのに役立てることができる。

本項全体としての目的は, 治験責任医師が, 治験薬によって起こる可能性のある危険性や副作用, 並びに治験に必要なとされる特別な検査, 観察項目及び注意事項を明確に理解できるようにすることである。かかる理解は治験薬について得られている物理的, 化学的, 薬剤学的, 薬理学的, 毒性的ならびに臨床的知見に基づくものでなければならない。先行する臨床経験及び薬理学的作用に基づいて, さらに治験薬の過剰投与や副作用の認識とこれらに対する処置方法に関しても, ガイダンスを提供するものでなければならない。