

の設置者に対して通知しなければならない。

8-2 開発業務受託機関

8-2-1 治験依頼者は、治験に関連する業務を適切な範囲において開発業務受託機関に委託することができるが、治験データの品質と完全性に関する最終責任は常に治験依頼者が負わなければならない。開発業務受託機関は品質保証及び品質管理を履行するものとする。

8-2-2 治験依頼者が開発業務受託機関に委託した治験に関連する業務については、開発業務受託機関との間で取り交わした文書に全て明記されていなければならない。

8-2-3 治験に関連する業務のうち、開発業務受託機関に明確に委託されていないものは、全て治験依頼者が行うものとする。

8-2-4 本基準の治験依頼者の遵守すべき事項に関する規定は、開発業務受託機関が受託した治験に関連する業務の範囲内において、開発業務受託機関にも適用される。

8-2-5 開発業務受託機関は、治験依頼者とともに、当該受託業務により生じた健康被害の治療に要する費用その他の損失を補償するための手順を定めるとともに、その履行を確保するために、保険その他の措置を講じておかななければならない。

9 治験の契約

9-1 治験の契約は、医療機関の長が治験審査委員会の意見に基づいて治験の実施を了承した後に、治験依頼者と医療機関の間で文書により行うものとする。なお、治験責任医師も、契約内容の確認のため契約書又はその写しに記名捺印又は署名するものとする。

9-2 契約書には、次に掲げる事項が含まれていなければならない。

- 1) 薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準並びに本基準及び治験責任医師と治験依頼者が合意し、治験審査委員会の意見に基づき医療機関の長が了承した治験実施計画書を遵守して、治験を実施すること。
- 2) データの記録及び報告の手続きに関する事項。
- 3) 治験依頼者が行うモニタリング及び監査並びに治験審査委員会及び規制当局による調査を受け入れること。
- 4) 治験依頼者のモニター及び監査担当者並びに治験審査委員会及び規制当局の求めに応じて、原資料等の全ての治験関連記録を直接閲覧に供すること。
- 5) 医療機関において保存すべき必須文書を、治験依頼者によって保存の必要がなくなった旨の通知がなされるまで保存すること（5-2-7, 8-1-30-2参照）。
- 6) 契約年月日
- 7) 契約者の氏名及び職名
- 8) 医療機関の名称、所在地
- 9) 治験依頼者の名称、所在地
- 10) 治験課題名
- 11) 治験内容
- 12) 目標とする被験者数
- 13) 治験責任医師及び治験分担医師（複数の場合には全員）の氏名及び職名
- 14) 治験期間
- 15) 治験薬の保管、管理に関する事項
- 16) 治験に関連して健康被害が発生した場合の補償に関する事項
- 17) 開発業務受託機関に業務を委託する場合には、開発業務受託機関の名称及び所在地並びに委託する業務の内容
- 18) 秘密の保全に関する事項
- 19) その他必要な事項

9-3 治験に係わる金銭の支払いについては、治験依頼者と医療機関との間で、文書で取り決めておかなければならない。

10 治験実施計画書

治験実施計画書（改訂版を含む）には、一般に、次の事項を記載しなければならない。ただし、施設に特有の情報が治験実施計画書の分冊又は別の合意文書に記載されている場合もあり、また、下にあげた情報の一部は、治験実施計画書に引用されている治験薬概要書等の他の文書に記載される場合もある。

10-1 治験実施体制

- 1) 治験実施計画書の標題、それを特定する番号及び日付。改訂が行われた場合には、改訂番号及び日付
- 2) 治験依頼者の氏名及び所在地。
- 3) 治験依頼者を代表して治験実施計画書に署名する権限のある者の氏名及び職名。
- 4) 当該治験に関する治験依頼者側の医学専門家の氏名、職名、住所及び電話番号等。
- 5) モニター及び監査担当者の氏名、職名及び電話番号等。
- 6) 治験責任医師の氏名及び職名、並びに医療機関の所在地及び電話番号等。
- 7) 治験に関連する臨床検査施設及びその他の医学的及び技術的部門・機関の名称及び所在地。
- 8) 開発業務受託機関に業務を委託する場合には、開発業務受託機関の名称及び所在地並びに委託する業務の内容。
- 9) 独立データモニタリング委員会、治験調整医師、治験調整委員会が設置又は選定されている場合には、当該委員又は該当する者の氏名及び職名等。

10-2 背景情報

- 1) 治験薬の名称及びその他の説明
- 2) 非臨床試験及び臨床試験から得られた臨床的に重要な所見の要約
- 3) 被験者に対する既知及び可能性のある危険と利益の要約
- 4) 投与経路、用法・用量及び投与期間に関する説明と根拠
- 5) 当該治験が治験実施計画書、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準並びに本基準を遵守して実施される旨の陳述
- 6) 治験対象集団の説明
- 7) 治験に関連し、その背景を明らかにする参考文献及びデータ

10-3 治験の目的

治験の目的について詳細に記述すること。

10-4 治験のデザイン

治験の科学的完全性及び治験から得られるデータの信頼性は本質的に治験のデザインに依存する。治験のデザインの説明には、次の事項を含めなければならない。

- 1) 治験中に測定される主要エンドポイント及び（それがあある場合）副次的エンドポイントに関する

る説明

- 2) 実施される治験の種類及びデザインの説明（例えば、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験など）、並びに治験のデザイン、手順及び段階等を図式化した表示
- 3) 治験におけるバイアスを最小限にする又は避けるために取られる無作為化及び盲検化等の方法の説明
- 4) 治験薬の用法・用量の説明、治験薬の剤型、包装及び表示に関する記載
- 5) 被験者の参加予定期間、及びフォローアップ（必要な場合）を含む全ての治験の順序と期間の説明
- 6) 個々の被験者並びに治験の一部及び全体の中止規定又は中止基準の説明
- 7) プラセボ及び対照薬（用いられる場合）を含む治験薬の管理の手順
- 8) 無作為化のコードの保管及びコードの開封手続き
- 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資料の特定

10-5 被験者の選択、除外、中止基準

被験者の人権保護の観点から、及び治験の目的に応じ、健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、治験責任医師等との依存関係、他の治験への参加の有無等を考慮し、被験者を治験の対象とすることの適否について慎重に検討されなければならないことを明らかにする。やむを得ず、同意の能力を欠く者、同意の任意性が損なわれるおそれのある者を被験者とすることが計画されている場合には、その旨を記載すること。

- 1) 選択基準
- 2) 除外基準
- 3) 中止基準と手順については、次の点を明らかにする。
 - i) いつ、どのようにして被験者の治験を中止するか
 - ii) 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時期に集めるか
 - iii) 被験者の交代があるか、どのようにして行うか
 - iv) 治験を中止した被験者に対するフォローアップ

10-6 被験者に対する治療

- 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（被験者に対するフォローアップ期間を含む）
- 2) 治験実施前及び治験実施中に許容される治療法（緊急時の治療を含む）並びに禁止される治療法
- 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

10-7 有効性の評価

- 1) 有効性評価指標の特定
- 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

10-8 安全性の評価

- 1) 安全性評価指標の特定
- 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
- 3) 有害事象及び併発症を収集し、記録し、報告する手順（治験責任医師が治験依頼者に報告すべき重要な有害事象及び臨床検査の異常値の特定並びに報告の要件及び期限を含む）
- 4) 有害事象発現後の被験者のフォローアップの種類及び期間

10-9 統計解析

- 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
- 2) 計画された登録症例数。多施設共同治験においては、各医療機関の登録症例数が特定されるべきである。治験の検出力及び临床上の理由からの考察を含む症例数設定の根拠。
- 3) 用いられる有意水準
- 4) 治験の中止基準
- 5) 欠落、不採用及び異常データの取扱いの手順
- 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、治験実施計画書又は治験の総括報告書に記載し説明すべきである。）
- 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）

10-10 原資料等の直接閲覧

治験依頼者は、治験実施計画書又は別の合意文書中に、治験責任医師及び医療機関が、治験に関連するモニタリング、監査並びに治験審査委員会及び規制当局の調査の際に、原資料等の全ての治験関連記録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。

10-11 治験の品質管理及び品質保証

10-12 倫理

治験に関連する倫理的配慮の記述

10-13 データの取扱い及び記録の保存

10-14 金銭の支払い及び保険

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

10-15 公表に関する取り決め

別の合意文書に記載されていない場合には、公表に関する取り決め

10-16 治験期間

10-17 参考資料

1 1 治験薬概要書

1 1 - 1 目的

11-1-1 治験依頼者は、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（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、かつそれを遵守するための情報を提供するために、治験薬概要書を作成しなければならない。また、治験薬概要書は治験実施期間中の被験者の臨床上の管理に必要な知識も提供するものでなければならない。

11-1-2 治験薬概要書に記載されるデータは、簡潔、客観的、公平かつ販売促進に係わりのない形で提示されなければならない。

11-1-3 治験依頼者は、治験薬概要書の編集に当たっては一般的には医師を参加させることが望ましい。また、治験薬概要書の内容に関しては、その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。

11-1-4 治験薬概要書に記載すべき情報の種類や範囲は、被験薬の開発段階に応じた適当なものでなければならない。被験薬が市販され、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。

11-1-5 治験依頼者は、開発段階に応じて、また被験薬に関連する新たな情報が国内外から得られた場合等には、標準業務手順書に従って少なくとも年に1回治験薬概要書を見直し、必要に応じて改訂するものとする。

11-1-6 治験依頼者は、被験薬に関連する新たな重要な情報が国内外から得られた場合には、治験薬概要書の改訂に先立って、治験責任医師、医療機関の長及び規制当局に報告する必要がある。

11-1-7 治験依頼者は、最新の治験薬概要書を治験責任医師及び医療機関の長に提出しなければならない。また、医療機関の長は、最新の治験薬概要書を治験審査委員会に提出しなければならない。

1 1 - 2 一般的事項

治験薬概要書には、次の事項を記載するものとする。

11-2-1 表紙

- 1) 治験依頼者の名称
- 2) 治験薬を識別する記号等
- 3) 治験薬概要書の発行日
- 4) 治験薬概要書の版番号並びに改訂前の版番号及びその編集日

11-2-2 秘密の保全に関する記述

11-2-2-1 治験依頼者は、医療機関の長、治験責任医師及びその他の治験薬概要書の受領者に対して、治験薬概要書を医療機関の長、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験薬管理者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できるものとする。

11-3 治験薬概要書の内容

治験薬概要書は、通常、次の内容を含むものとする。

11-3-1 目次

11-3-2 要約

11-3-2-1 被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を記載するものとする。

11-3-3 序文

11-3-3-1 被験薬の化学名（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、被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、最後に被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ものとする。

11-3-4 物理的・化学的及び薬剤学的性質並びに製剤組成

11-3-4-1 被験薬の原薬の化学式及び構造式を記載し、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。治験中に安全性確保の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。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。また、治験薬の保存条件及び保存期間等の取扱方法についても記載する。

11-3-5 薬理、毒性、薬物動態及び薬物代謝

11-3-5-1 被験薬の薬理、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ものとする。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。

11-3-5-2 記載すべき情報は、通常、次に掲げるものとする。

- 1) 試験動物の種
- 2) 各群の動物数と性
- 3) 単位投与量（例：mg/kg）
- 4) 投与間隔
- 5) 投与経路

- 6) 投与期間
- 7) 全身分布に関する情報
- 8) 暴露終了後の観察期間
- 9) 以下の項目に関する試験結果
 - i) 薬理的又は毒性学的効果の性質と発生頻度
 - ii) 薬理的又は毒性学的効果の重症度又は強度
 - iii) 効果発現時間
 - iv) 効果の回復性
 - v) 効果持続時間
 - vi) 用量反応性

また、次の項目に関して観察された効果の用量反応性、人への外挿性、また人で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たり投与量(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。

1) 薬理作用

被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：有効性をみるモデルでの試験、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。

2) 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。

- i) 単回投与試験
- ii) 反復投与試験
- iii) がん原性試験
- iv) 特殊毒性試験（例：刺激性試験、感作性試験）
- v) 生殖・発生毒性試験
- vi) 遺伝毒性（変異原性）試験

3) 薬物動態及び薬物代謝

試験した全ての動物種における被験薬の薬物動態、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、被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。

11-3-6 臨床試験成績

11-3-6-1 人で得られた被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等を記載しなくてはならない。

1) 薬物動態及び薬物代謝

被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。

- i) 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）
- ii) 被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相対的利用性）
- iii) 被験者のサブグループ（例：性、年齢、臓器機能障害）での検討
- iv) 相互作用（例：医薬品間相互作用及び食事の影響）
- v) 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クスの成績）

2) 安全性及び有効性

被験薬と、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、被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及び予期される副作用について記載する必要があり、また被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。

3) 市販後の使用経験

被験薬がすでに市販又は承認されている主要な国名を明記しなければならない。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名を明記する。

11-3-7 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いて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、被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つことができる。

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及び副作用、並びに治験に必要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、毒性学的並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、さらに被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。