

薬物臨床研究有効性総合分析指導原則

（試行）

薬物臨床研究における有効性総合的分析に関するガイドライン

（試行版）

2021 年 12 月

目次

一、序言	1
二、臨床研究の概要	2
（一）重要な研究情報	2
（二）研究設計の要素	2
（三）統計分析の方法	4
三、有効性研究結果の全体的分析	4
（一）各種臨床研究の比較	4
（二）各種臨床研究の meta 分析	5
四、サブグループに関する分析	5
五、推奨投与量に関する臨床情報の分析	6
六、長期的有効性、耐性と投与停止に関する分析	6
七、監督管理に関する考慮事項	7
（一）有効性総合的分析の統計分析計画を制定し、提出すること	7
（二）有効性研究結果の meta 分析は補助的証拠としてのみ利用できること	7
（三）有効性総合的分析と臨床有効性まとめを区別すること	7
（四）ICH - E9（R1）の適用が本ガイドラインの実施に与える影響について	8
八、参考文献	8
別添 1：用語集	10
別添 2：用語対照表（中国語、日本語、英語）	11

薬物臨床研究における有効性総合的分析に関するガイドライン

(試行版)

一、序言

薬物登録と上市申請を行う際に、薬物の全体的なリスクと利益状況をよりよく評価するために、申請者（治験依頼者）は当該薬物に関連する各種臨床研究で獲得した有効性と安全性の証拠を提出する必要があるほか、通常は当該薬物に関連し、出所が異なる研究データを統合し、なるべく完全な証拠チェーンをつくり、ICH - M4E (R2) コモン・テクニカル・ドキュメントモジュール 5 第 5.3.5.3 節の要求事項に従って複数の研究データに関する分析報告書を提出しなければならない。

出所の異なる研究は非臨床研究、用量-効果関係、薬物相互作用、薬物と疾病（例えば、腎臓代謝薬物の腎臓への影響）の相互作用に関する臨床薬理学的研究、人為的要素と関連する薬物・機器コンビネーション製品の研究、薬物活性に関する体外研究、および国内外で展開する探索的で、確証を得るための臨床研究などを含む。臨床研究データの総合的分析は申請者が提出した複数の研究データに関する分析報告書の重要な部分であり、一般的には有効性総合的分析と安全性総合的分析を含む。有効性総合的分析は薬物の登録申請予定の同一適応症に関するあらゆる臨床有効性研究データを系統的に分析し、各種研究データの長所と不足を比較し、有効性の全体的特徴をまとめ、いくつかの重要な研究データを分析しなかった原因を説明するものである。安全性総合的分析は薬物のあらゆる臨床安全性研究データを系統的に分析し、安全性の全体的特徴をまとめ、薬物の添付文書に記入すべきリスクを確定するものである。

本ガイドラインは申請者が薬物臨床研究データで有効性総合的分析を行うよう技術的指導を行い、なるべく全面的、系統的に薬物有効性の特徴を示すことを目的とする。本ガイドラインにおける meta 分析とは、単独で行われた個体レベルまたは集団レベル研究のデータを統合して分析することを指す。

原則として、薬物の登録申請予定の同一適応症に関連する臨床有効性研究はいずれも有効性総合的分析に組み込まなければならない。以下の内容を含むが、それらに限るわけではない。

1. 有効性に関する研究結果が得られたかどうかにかかわらず、すべての臨床研究をリストの形で示し、かつ有効性研究結果が統計学的意味を持つかどうかにかかわらず、すべての臨床研究の重要設計に関する情報と有効性研究結果をリストで簡単に概説するこ

と。すべての臨床研究とは、完了した研究、事前に定めた研究計画に基づいて早めに終了した研究（例えば、中間解析時に有効性の結果が事前に設定された条件を満たしたため、早めに終了した試験）、実施中の研究、終了したもの、まだ完成していない研究、歴史的に残された課題の研究などである。

2.すべての臨床研究の重要設計に関する情報と統計分析方法を比較し、それが有効性研究結果に与える影響を検討すること。

3.すべての臨床研究で得た有効性に関する結果を比較し、**meta** 分析を行うこと。

4.必要に応じて（例えば、サブグループの治療効果を観察するために）、すべての臨床研究対象となったサブグループに関する有効性研究結果を比較し、関連 **meta** 分析を行うこと。

5.曝露（用量または血中濃度）と効果との関係进行评估する臨床薬理学的研究データを総合的に分析し、臨床有効性研究の結果も考慮し、添付文書における用法と用量を裏付けること。

6.すべての臨床研究で示された薬物の長期的有効性、耐性と投与停止後データを比較、総括、議論すること。

二、臨床研究の概要

（一）重要な研究情報

各種臨床研究報告書から重要な研究情報を抽出し、リストの形で簡潔にあげる。重要な研究情報には、薬物適応症、研究番号、研究実施状況（進行中、終了など）、研究地域、研究目的、研究フェーズ（第Ⅱ相、第Ⅲ相など）、比較項目（優越性、非劣性など）、被験グループ、対照研究タイプ（プラセボ、陽性対照など）、サンプル量（事前に設定された量、試験で実際に使用する量と各グループに割り当てる量など）、ランダム化の方法と無作為層別化の要因、盲検法（例えば、単盲検、二重盲検またはオープン試験）、被験者選定の重要基準、薬物使用プラン、有効性エンドポイントの定義と有効性研究結果などが含まれる。各種臨床研究で獲得した有効性の研究結果が研究目的を達成するかどうかにかかわらず、少なくともその主要と副次的な有効性エンドポイントの推定、区間推定及びP値（適用する場合のみ）を記載しなければならない。

有効性総合的分析が行われなかった臨床研究については、原因を説明しなければならない。

（二）研究設計の要素

上記したリストで簡潔に情報を記入すると対照的に、この部分では、研究設計の要素

を詳しく説明し、比較し、検討しなければならない（特に有効性総合的分析が行われる臨床研究について）。試験設計の要素には、以下のものが含まれるが、それらに限るわけではない。

1.被験者選定の重要基準（疾患進行状況、人口学的特徴、過去の薬物併用状況など）または被験者選定方法（集中戦略とその設計、プラセボ導入など）。

2.用量の選択（固定用量、調整可能用量、強制的用量滴定など）。

3.優越性、同等性、非劣性などの比較項目。非劣性比較研究を設計する場合、特に非劣性境界値が合理的であるかどうか、および恒常的仮説が成立するかどうかを説明しなければならない。

4.対照グループの選択

(1) 同時対照は、実験群と対照群が同じ研究対象者集団から選出し、同時に投与することである。例えば、プラセボ対照、無治療対照、陽性対照と用量-効果対照などである。陽性対照の場合、特に対照薬を選択する合理性を説明しなければならない。

(2) 外部対照は、研究対象者以外の集団に関する歴史的対照、平行対照、目標値達成対照または合成対照などである。

(3) 多重対照は、1つの研究でプラセボ対照と陽性対照を同時に行い、もしくはいくつかの用量で被験薬と対照薬を投与して陽性対照を行うことである。

5.有効性エンドポイントの選定（主要、副次的有効性エンドポイントなど）。有効性エンドポイントが代替エンドポイントである場合、エンドポイント選定根拠および臨床転帰の予測を支える合理性について議論しなければならない。有効性エンドポイントが初めて使用される臨床転帰評価指標（患者報告アウトカム、臨床医報告アウトカムなど）である場合、その使用の合理性を説明しなければならない。

6.治療期間と研究期間。例えば、治療期間が1カ月、フォローアップ期間が3カ月というふうに記入する。

7.サンプル量の確定。例えば、サンプル量推定パラメータ、推定方法、各試験グループへの割り当てなどを説明する。

8.ランダム化の方法。単純ランダム化、グループランダム化、ランダムに層別化する方法、適応的ランダム化方法（最小化方法など）、およびランダム化割り当てシステム（対話型応答システムなど）などである。

9.盲検法。単盲検、二重盲検、オープンデザインなど、および被験薬の匂いや色などをシミュレートする方法（例えば、シミュレーション剤の使用）。

10.研究で、データ監査委員会、エンドポイント裁定委員会などの独立委員会を使用すること。

11.適応的デザインの特徴。具体的には、サンプル量の再推定、グループ連続投与設計、実験グループの排除または増加、被験者選定基準の変更などである。特に注意すべきは措置の変更が事前に設定されているかどうか、I 類過誤の発生が効果的に制御されているかどうかなどである。

（三）統計分析の方法

本部分は各種臨床研究の主要と副次的有効性エンドポイントの統計分析方法に関する説明、比較と議論を行い、特に有効性総合的分析を行う臨床研究の統計分析方法の異同を詳しく比較しなければならない。以下の内容が含まれるが、それらに限るわけではない。

- 1.各種臨床研究の主要と副次的有効性エンドポイントの統計分析方法の異同を比較すること。例えば、異なる共変量を用いた共分散分析などである。
- 2.各種臨床研究における被験者脱落と欠けたデータへの対処方法を比較すること。
- 3.必要に応じて、各種臨床研究における非事前設定統計分析方法について検討すること。

三、有効性研究結果の全体的分析

（一）各種臨床研究の比較

各種臨床研究比較の結果をリストアップし、各種臨床研究の被験者数、脱落数、人口学的特徴、ベースラインの特徴などを示す。リストまたはグラフ（フォレストプロットなど）で、各研究の有効性に関する結果を表示し、比較することができる。各研究の有効性に関する結果の比較は、主要と副次的有効性エンドポイントの比較をメインとし、被験者の人口学的特徴とベースラインの特徴（疾病の重篤度など）、選定または排除基準、対照研究タイプ、曝露量、曝露持続時間と統計分析方法などについても検討する。また、異なる地域の被験者（存在する場合のみ）に関する有効性研究結果の一致性も分析しなければならない。

ある有効性エンドポイントが複数の臨床研究で、重要性が異なるものの、何度も使用される場合、その比較と分析を行い（統計学的意味がなくてもかまわない。）、薬物有効性評価の重要な内容とすることができる。例えば、冠動脈硬化症の治療薬に関する同類研究で、よく観察される有効性エンドポイントは、死亡を含む同じまたは異なる複合的エンドポイントである。これらの同類研究における死亡発生状況の比較と分析を行い、当該薬物が本当に病死率を減らすメリットがあるかどうかを把握することができる。一般的には、同一または類似の設計が行われる臨床研究（同一または類似の対照群）の

有効性関連結果を比較して分析する必要がある。それらの結果に異質性がある場合は、十分に議論しなければならない。海外の研究データに基づいて中国人患者群を対象に有効性を実証する臨床研究（ブリッジングスタディなど）については、議論の際に特に明記し、海外の研究データを中国人患者群に外挿するためのほかのサポートとなる情報を提供しなければならない。

（二）各種臨床研究の meta 分析

各種臨床研究の有効性関連結果について meta 分析を行う際に用いる方法の合理性を説明しなければならない。個体レベル研究のデータを用いて meta 分析を行うよう推奨するが、各種研究間の異質性も考慮しなければならない。

meta 分析を行う際には、分析対象となる研究を慎重に選択し、できるだけ選択の偏りを対照し、meta 分析結果の信頼性を確保しなければならない。研究設計の特徴が異なる研究は通常、meta 分析に相応しくない。その点については、特に注意しなければならない。例えば、シングルアーム試験と平行対照が設計された研究の meta 分析を行うべきではない。

四、サブグループに関する分析

全集団の分析と同様に、関心のあるサブグループに関する有効性研究結果の全体的な分析も各臨床研究のサブグループの有効性研究結果に関する比較およびメタ分析を含む。サブグループ比較研究の目的は、各研究のサブグループに関する有効性研究結果の一致性を評価することである。ほとんどの場合、サブグループの meta 分析は、サブグループ間の有効性研究結果の差異を正確に評価する可能性が高く、さらなる臨床研究のための仮説を提供することができる。

各研究におけるサブグループとその定義をリストの形で説明する。サブグループに関する分析はリストまたはグラフ（フォレストプロット推奨）で示すことができ、一般的には統計的な推定を行う必要はない。研究設計の違いによる偏差を最小限に抑えるために、各研究におけるサブグループの定義によって分けることができる。サブグループに関する分析には、以下の内容が含まれるが、それらに限るわけではない。

1. 主な人口学的特徴（年齢、性別など）およびその他の内的および外的要因（疾患の重篤度、過去の治療、薬物併用状況、腎臓機能または肝臓機能障害など）が有効性研究結果に与える影響を評価すること。

2. 国や地域による有効性研究結果の違いを評価すること。

五、推奨投与量に関する臨床情報の分析

推奨投与量に関する臨床情報には、曝露（投与量または血中濃度）と効果との関係、および投与量と血中濃度との関係などを評価する臨床薬理学的データが含まれる。それらのデータには通常、次のものが含まれる。

①推奨用量範囲（開始時用量と最大用量を含む）。②用量を増えても有効性が上がらない用量の最小値。③各適応症とサブグループ向け用量。④投与頻度。⑤滴定用量法。⑥臨床薬理学的データに基づく投与アドバイス（食べ物の影響など）。⑦薬物相互作用または特別集団（児童、高齢者、遺伝的特徴によって定義されたグループ、腎不全または肝臓機能障害患者）のために調整する必要がある用量。⑧投与計画のコンプライアンスに関する重要な注意事項。⑨個別化投薬に関するその他のアドバイス。

各研究の臨床薬理学的データを総合的に分析する際には、以下のことに注目すべきである。

1. 推奨用量を裏付ける各研究の分析結果およびすべての交差研究の分析結果はいずれも総合的分析の対象としなければならない。
2. 研究で使用された製剤が商業化される製剤と一致しない場合は、その比較可能性を説明しなければならない。
3. 薬物動態学的非線形特性などに起因する逸脱およびその考えられる原因（遅延効果、耐性効果または酵素誘導など）、ならびにその臨床使用への影響について説明しなければならない。
4. データの限界を記述し、評価すべきである（例えば、研究で固定用量設計ではなく滴定設計を行ったこと）。
5. 各研究の投与方法（例えば、毎朝 1 回または食前投与）、各治療群の投与量、有害事象発生時の投与変化情報、および研究計画に定めたあらゆる重要措置が投与計画（例えば、用量滴定）に影響を与えた場合に関連する投与変化情報を明記しなければならない。
6. 用量-効果関係の差異を評価するための方法（差異が発覚されなかった場合でも）を説明すべきである。具体的には、サブグループに関する特別研究、サブグループによって有効性研究結果を分析すること、および被験薬血中濃度の検出方法などが含まれる。

六、長期的有効性、耐性と投与停止に関する分析

薬物の長期的有効性、耐性と投与停止の情報に関する総合的分析を行わなければならない。一般的には、有効性および耐性の研究は長期観察を必要とするが、重要臨床研究の観察期間は通常短いものである（例えば、6 - 12 カ月）。そこで、長期観察のすべて

の利用可能な情報をなるべく収集し、用量、曝露持続時間と投与停止原因などの長期観察に関する情報を記入し、時間経過による有効性と耐性変化の状況および薬物併用が有効性に与える影響を分析し、有効性、耐性と投与停止状況の総括と検討を行うべきである。長期的有効性に関する総合的分析は対照研究が設計された臨床研究の有効性関連結果に重点を置き、うまく対照できた研究と設計が比較的に厳密でない研究を明確に区別すべきである。

七、監督管理に関する考慮事項

(一) 有効性総合的分析の統計分析計画を制定し、提出すること

有効性総合的分析を行う前に、関連統計分析計画を制定し、分析戦略と分析方法（各種臨床研究の有効性関連結果に対して meta 分析を行う方法を含む）を述べる。各臨床研究の統計分析計画とは異なり、有効性総合的分析の統計分析計画は各研究が終了する前に作成する必要はないが、有効性総合的分析報告書とともに監管機関に提出しなければならない。有効性総合的分析の統計分析計画を制定する前または制定する途中で、監管機構と十分な意思疎通を行うよう推奨する。

(二) 有効性研究結果の meta 分析は補助的証拠としてのみ利用できること

各臨床研究の有効性関連結果に関する meta 分析（全集団とサブグループの meta 分析を含む）は監管機関に被験薬の有効性に関する情報をより十分に提供することができるが、各研究が確証獲得で果たした役割の代わりにはならない。各研究の被験者全員とサブグループの有効性研究結果が統計学的顕著性を持つかどうかにかかわらず、その meta 分析結果が統計学的顕著性を持つかどうかにもかかわらず、有効性研究結果の meta 分析は有効性を証明するための補助的証拠としてのみ利用でき、確証とはみなされない。

(三) 有効性総合的分析と臨床有効性まとめを区別すること

有効性総合的分析と臨床有効性まとめはいずれも CTD または電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）の提出で求められた臨床研究の有効性情報全体に関する報告であり、いずれもフォーマット要求条件に適合しなければならない。しかし、有効性総合的分析はすべての臨床研究の有効性関連結果に関する総合的分析であり、臨床有効性まとめは有効性総合的分析の総括にすぎず、有効性総合的分析以外の分析あるいは結論を含んではならない。有効性総合的分析は CTD または eCTD モジュール 5 の第 5.3.5.3 節「多項目研究データ分析結果の報告」に組み入れ、臨床有効性まとめはモジュール 2 の第 2.7.3 節「臨床有効性まとめ」に組み入れるべきである。利用可能な臨床研

究データが非常に限られている場合（例えば、オーファン・ドラッグの臨床研究、または 1 つの臨床研究だけが行われる場合、またはいくつかの小規模な臨床研究しか行われなかった場合）、有効性総合的分析結果レポートの主要部分を臨床有効性まとめとして使用することができる。その場合、有効性総合的分析結果レポートを分割して CTD または eCTD のモジュール 2 とモジュール 5 で使用し、その本体部分をモジュール 2 の 2.7.3 節に組み入れ、3 節では、別添としての表、グラフ、データ集はモジュール 5 の 5.3.5.3 節に組み入れ、モジュール 2 とモジュール 5 の関連章節で説明しなければならない。

（四）ICH - E9（R1）の適用が本ガイドラインの実施に与える影響について

ICH - E9（R1）は推定目標の概念を提起し、試験目標、推定目標（随伴事象とその対処を含む）、推定方法（敏感性分析法を含む）から推定値までの次第に深くなる新枠組みを確立した。ICH - E9（R1）適用後、以上の新しい概念と枠組みは、必ず本ガイドラインの実施に影響を与える。そこで、以上の新しい概念と枠組みの活用で比較的に成熟した実践経験を積んだ後、本ガイドラインを改訂する予定である。

八、参考文献

- [1] 国家薬品监督管理局による「薬物臨床試験生物統計学ガイドライン」2016。
- [2] 国家薬品监督管理局によるリアルワールド・エビデンスで薬物研究、開発、審査、評価を支援するためのガイドライン（試行版）2020。
- [3] 国家薬品监督管理局による「薬物臨床試験非劣性研究設計ガイドライン」2020。
- [4] 国家薬品监督管理局による「薬物臨床試験多重性問題に関するガイドライン（試行版）」2020。
- [5] 国家薬品监督管理局による「薬物臨床試験サブグループ分析ガイドライン（試行版）」2020。
- [6] 国家薬品监督管理局による「薬物臨床試験データ監査委員会に関するガイドライン（試行版）」2020。
- [7] 国家薬品监督管理局による「薬物臨床試験適応的デザインガイドライン（試行版）」2021。
- [8] FDA. Guidance for Industry on Integrated Summaries of Effectiveness and Safety: Location

Within the Common Technical Document. 2009

[9] FDA. Guidance for Industry on Integrated Summary of Effectiveness. 2015

[10] ICH. E3: Structure and Content of Clinical Study Reports. 1995 [11] ICH. E9: Statistical Principles for Clinical Trials. 1998

[12] ICH. E9(R1): Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials. 2019

[13] ICH. E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. 2000

[14] ICH. M4(R4): Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2016

[15] ICH. M4E(R2): Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Efficacy. 2016

[16] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration and Wiley Blackwell. 2nd edit. 2019

[17] Schmid CH, Stijnen T, White IR. Handbook of Meta-Analysis. CRC Press. 2021

別添 1：用語集

有効性総合的分析（Integrated Summary of Efficacy, ISE）：薬物の登録申請予定の同一適応症に関するあらゆる臨床有効性研究データを系統的に分析し、各種研究データの長所と不足を比較し、有効性の全体的特徴をまとめ、いくつかの重要な研究データを分析しなかった原因を説明するものである。

安全性総合的分析（Integrated Summary of Safety, ISS）：薬物のあらゆる臨床安全性研究データを系統的に分析し、安全性の全体的特徴をまとめ、薬物の添付文書に記入すべきリスクを確定するものである。

臨床有効性まとめ（Summary of Clinical Efficacy, SCE）：有効性総合的分析に関する簡潔なまとめであり、その範囲が有効性総合的分析と一致し、有効性総合的分析以外のあらゆる分析と結論を含まない。

コモン・テクニカル・ドキュメント（Common Technical Document、CTD）：世界中の監管機関が合意して認め、共通の構成とフォーマットを持ち、薬物上市申請に使用される標準的文書を指し、世界各地の監管機関による申請資料関連要求条件を満たすことができる。

合成対照（Synthetic Control）：臨床研究で平行対照を設計せず、当該研究以外で収集したデータを対照的に使用し、それらのデータには歴史研究データ、リアルワールド・データまたはその他の出所のデータが含まれる。

別添 2：用語対照表（中国語、日本語、英語）

中国語	日本語	英語
安全性综合分析	安全性総合的分析	Integrated Summary of Safety, ISS
伴发事件	随伴事象	Intercurrent Event
电子通用技术文档	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント	Electronic Common Technical Document, eCTD
复合终点	複合エンドポイント	Composite Endpoint
估计方法	推定方法	Estimator
估计目标	推定目標	Estimand
估计值	推定値	Estimate
合成对照	合成対照	Synthetic Control
恒定假设	恒常的仮説	Constancy Assumption
患者报告结局	患者報告アウトカム	Patient-reported Outcome, PRO
剂量-效应关系	用量 - 効果関係	Dose-response Relationship
历史遗留研究	歴史的に残された課題の研究	Legacy Study
临床结局评价	臨床転帰評価	Clinical Outcome Assessment, COA
临床医生报告结局	臨床医報告アウトカム	Clinician-reported Outcome
临床有效性总结	臨床有効性まとめ	Summary of Clinical Efficacy, SCE
桥接研究	ブリッジングスタディ	Bridging Study
森林图	フォレストプロット	Forest Diagram
适应性设计	適応的デザイン	Adaptive Design
通用技术文档	コモン・テクニカル・ドキュメント	Common Technical Document, CTD
同期对照	同時対照	Concurrent Control
无用药对照	無治療対照	No Treatment Control
有效性综合分析	有効性総合的分析	Integrated Summary of Efficacy, ISE