

# 医薬品臨床試験実施計画書の提出と審査に関する作業規範

## 目次

一、背景 .....	1
二、適用範囲と基本要件 .....	2
三、意思疎通・交流における臨床試験実施計画書の提出と回答 .....	3
(一) 臨床試験申請前の意思疎通・交流 .....	3
1. 意思疎通・交流の申請 .....	3
2. 意思疎通・交流に関する質問の審査と回答 .....	3
(二) 検証的（又は主要な）臨床試験前の意思疎通・交流 .....	4
1. 意思疎通・交流の申請 .....	4
2. 意思疎通・交流に関する質問の審査と回答 .....	5
(三) 臨床試験期間中の他の意思疎通・交流 .....	6
(四) 条件付き上市承認申請の意思疎通・交流 .....	6
(五) 議事録又は書面による回答意見の作成 .....	7
四、臨床試験申請における試験実施計画書の提出と審査・評価 .....	8
(一) 臨床試験実施計画書の提出 .....	8
(二) 臨床試験実施計画書に対する審査・評価 .....	8
五、臨床試験実施計画書の変更 .....	10
六、臨床試験登録と情報公開 .....	11

## 一、背景

国家医薬品監督管理局は2018年7月に「医薬品臨床試験の審査・承認手続きの調整に関する公告」（2018年第50号）を公布し、医薬品臨床試験の審査・承認手続きについて調整を行い、60日の黙示的承認を明確にすると同時に、意思疎通・交流、臨床試験申請についても明確な規定を提出した。その中で、意思疎通・交流会議資料の準備及び臨床試験申請時の申請資料要件において、臨床試験実施計画書の提出と評価を明確にした。

臨床試験実施計画書は臨床試験の目的、設計、方法学、統計学の考慮と組織的实施などの詳細な内容を含む文書として、国家医薬品監督管理局医薬品審査評価センター（以下、「医薬品審査センター」という。）が臨床試験申請に対する審査・評価を展開し、臨床試験実施計画書に基づき意思疎通・交流を行うためのコア資料であり、臨床試験実施計画書の設計は医薬品臨床試験の品質に関係し、同時に被験者の安全を保障し、高品質データを取得するための重要な内容でもある。

「中華人民共和国医薬品管理法」、「中華人民共和国ワクチン管理法」、「医薬品登録管理弁法」の関連規定に基づき、申請者の臨床試験実施計画書の作成品質を高め、臨床試験実施計画書に対する意思疎通・交流と各種登録申請を規範化させ、臨床試験実施計画書の審査・評価の質を高め、申請者に対する技術指導を強化し、審査・評価業務が法律・規制に基づき、オープンで透明性を保証するため、特にこの作業規範を策定する。

## 二、適用範囲と基本要件

関連法規の規定に従い、申請者は医薬品の研究開発の異なる段階において、意思疎通・交流申請、臨床試験申請、補足申請などの方式により臨床試験実施計画書を提出することができる。時間順により、臨床試験申請前の意思疎通・交流、臨床試験申請、臨床試験期間中、特に検証的臨床試験実施前の意思疎通、臨床試験期間中の計画書変更の意思疎通・交流又は補足申請及び臨床試験実施計画書登録などに大別して分けられる。この作業規範は、上述の臨床試験申請、補足申請と意思疎通・交流中の臨床試験実施計画書に関わる資料の提出と審査・評価、特に検証的臨床試験（又は主要な臨床試験）計画書に適用される。

申請者は医薬品の臨床研究開発に対して主体責任を負い、医薬品臨床試験申請と臨床試験に関連する補足申請、意思疎通・交流申請を提出する場合、完全な臨床研究開発の全体的な計画及び臨床試験実施計画書を提出しなければならない。申請者は臨床試験実施計画書を作成する際、相応の法律・規制を遵守しなければならない、技術においてICHシリーズのガイドライン、中国が公布した臨床試験実施計画書に関連する技術ガイドライン、関連する適応症と個別医薬品のガイドラインなどを参考にすることができる。中国国内で関連するガイドラインがない場合、海外の厳格な規制当局（Stringent Regulatory Authority：SRA）が発表したガイドライン、同類製品の臨床試験及び上市審査・評価経験などを参考にすることができる。

医薬品審査センターは関連する法律・規制、技術ガイドライン等に基づき、申請者が提出した臨床試験実施計画書の科学性、完全性、操作可能性及びリスク管理性を評価しなければならない。臨床試験実施計画書フレームワークのみを提出し、完全な臨床試験実施計画書が提供されていない、臨床試験実施計画書に重大な欠陥が存在し、又は被験者の安全を保証できない臨床試験申請又は補足申請については、医薬品審査センターは臨床試験の実施を承認しない。臨床試験実施計画書のフレームワークのみを提出し、完全な臨床試験実施計画書が提供されていない、臨床試験実施計画書に重大な欠陥が存在し、又は被験者の安全を保証できない意思疎通・交流申請については、医薬品審査センターは申請者に返却し、申請者に改めて資料を整理・整備した後、再度提出することを求めている。

### 三、意思疎通・交流における臨床試験実施計画書の提出と回答

#### (一) 臨床試験申請前の意思疎通・交流

##### 1. 意思疎通・交流の申請

「薬物研究開発と技術審査に関するコミュニケーション管理弁法」の規定に基づき、申請者は最初の新薬臨床試験申請書を提出する前に、原則として、医薬品審査センターに意思疎通・交流申請を提出しなければならない。

申請者はこのような意思疎通・交流を提出する際に、臨床研究開発の全体的な計画、完全な最初の臨床試験実施計画書、リスク管理計画及びその後の臨床試験実施計画書又は計画書フレームワーク（該当する場合）、非臨床研究概要、薬学研究概要などを提出し、意思疎通・交流を予定する問題を明確にしなければならない。申請者が意思疎通・交流しようとしている問題を支持する必要な情報を提供しない場合、申請者が相談しようとしている問題について効果的に伝達できない場合、医薬品審査センターは申請者に改めて資料を整理・整備した後、再度提出するよう通知することができる。

##### 2. 意思疎通・交流に関する質問の審査と回答

医薬品審査センターは意思疎通・交流申請を受け取った後、プロジェクト管理担当者が申請者から提供された資料について関連要求に基づき最初の審査を行い、資料の不備など要求に合致しないものがある場合、意思疎通・交流を終了し、申請者に完備するよう通知する。要件を満たしている場合は、関連する専門の審査チームに送達する。

審査チームは臨床試験実施計画書の科学性、完全性、操作可能性、リスク管理性などについて審査・評価を行い、医薬品のトピックスを設定するための根拠、安全性及びリスク管理措置が臨床試験の実施を支持するかどうかに重点を置くべきである。申請者からの具体的な質問に明確に回答することに加えて、被験者の安全を守るという原則に基づき、提出した臨床試験実施計画書を審査し、臨床試験実施計画書に対する意見とアドバイスを提出し、修正すべきと注意を払う内容を記載しなければならない。

審査チームは、会議（対面会議またはオンライン会議）又は書面による回答を通じて申請者と意思疎通・交流を行うことができ、意思疎通・交流の議事録又は書面による回答を申請者にフィードバックする。議事録又は書面による回答の内容は、医薬品研究開発の基本状況、申請者が今回提出した臨床試験実施計画書のタイトル、番号、バージョン番号及び日付、問題に関する申請者の意見の説明及び申請者が提起した問題に対する医薬品審査センターの回答、臨床試験実施計画書の改訂に関するコメントなどが含まれるが、これらに限定されない。

## （二）検証的（又は主要な）臨床試験前の意思疎通・交流

### 1.意思疎通・交流の申請

「医薬品臨床試験承認通知書」において、申請者に対し、「探索的臨床試験を完了し、検証的（又は主要な）臨床試験を実施する前に、その後の臨床試験実施計画書を評価するために医薬品審査センターに意思疎通・交流申請を提出すること」が求められている場合には、申請者は意思疎通・交流申請を提出しなければならない。

申請者は実施された初期臨床試験の結果を初歩的に分析し、既存の臨床試験データに基づいて、科学的かつ合理、完全で実行可能な検証的（又は主要な）臨床試験実施計画書を設計しなければならない。

申請者は意思疎通・交流申請を提出する際、完成した臨床試験の初歩的総括、実施しようとしている臨床試験の完全な計画書及びリスク管理計画、非臨床研究概要、薬学研究概要などを同時に提出しなければならない。

## 2.意思疎通・交流に関する質問の審査と回答

医薬品審査センターは実施予定の検証的臨床試験実施計画書に基づいて審査・評価を行う。

審査チームはまず、申請者が提出した早期臨床試験の初歩的な総括とその後の臨床試験に対する支持性を評価し、現在得られている早期臨床試験の安全性と有効性の結果が十分であるかどうか、検証的臨床試験の実施を支持するかどうかを明確にする。検証的（又は主要な）臨床試験実施計画書に対して、対象集団の適合性、薬剤投与量及び周期と主要エンドポイント指標の科学性、統計的仮説の受容性、サンプルサイズの推定の合理性、リスク管理計画の操作可能性及びベネフィット/リスク評価要素の評価可能性などの内容に重点的に注目し、臨床試験全体計画の科学性、完全性、操作可能性、リスク管理性などを総合的に評価する。

審査チームは検証的臨床試験実施計画書について、申請者からの質問に答えるほか、臨床試験実施計画書に存在する問題と改訂事項を明確にし、この計画書又は改訂後の計画書に基づいて臨床試験実施することに同意するかどうかについても明らかにする必要がある。必要に応じて、申請者は臨床試験実施計画書を完備した後に再度意思疎通・交流することが求められる場合がある。

審査チームは、会議（対面会議またはオンライン会議）又は書面による回答を通じて申請者と意思疎通・交流を行うことができ、意思疎通・交流の議事録又は書面による回答を申請者にフィードバックする。議事録又は書面による回答の内容は、医薬品研究開発の基本状況、申請者が今回提出した臨床試験実施計画書のタイトル、番号、バージョン番号及び日付、この臨床試験が登録のための主要な臨床試験であるか否かを明確にする、この臨床試験実施計画書又は改正後の計画書に従って臨床試験を実施することに同意するかどうかを明確にする、申請者が提起した問題について申請者との合意に達するかどうか、双方の共通の観点、異なる意見などを明確にする、この臨床試験実施計画書に対する医薬品審査センターの改訂に関するコメントなどが含まれるが、これらに限定されない。

臨床試験実施計画書フレームワークのみを提供し、評価が不可能になった場合は、必要に応じて、議事録又は書面による回答で、治験依頼者に計画書の整備を求めた後、再び意思疎通・交流の申請書を提出するよう要求することができる。

### (三) 臨床試験期間中の他の意思疎通・交流

臨床試験期間中に、申請者が探索的臨床試験実施計画書又は臨床試験中直面する問題について医薬品審査センターと交流する必要があると判断した場合、いつでも申請を提出し、意思疎通・交流しようとしている問題を明確にすることができる。詳細はこの規範三（一）、三（二）関連する内容を参照してください。

### (四) 条件付き上市承認申請の意思疎通・交流

条件付き上市承認申請の意思疎通・交流については、臨床試験期間のいかなる段階でも提出することができ、関連する内容は「医薬品条件付き上市承認技術ガイドライン（試行）」に基づき実施される。具体的な申請と審査・評価要求は三（二）と同じである。特に注目すべきは、検証的（又は主要な）臨床試験実施計画書の代替的エンドポイント又は中間的な臨床的エンドポイント又は中間解析などが適切であるかどうかである。

上市申請前の意思疎通・交流の際には、「条件付き」において同じ適応症集団で実施された臨床試験実施計画書についても審査を行い、特に、早期の臨床試験データ又は代替エンドポイントに基づく条件付き上市承認を申請した場合、通常承認をサポートする検証的臨床試験実施計画書を詳細に審査し、議事録又は書面による回答で確認する必要がある。

#### (五) 議事録又は書面による回答意見の作成

意思疎通・交流会議の議事録又は書面による回答は、医薬品審査センターと申請者が意思疎通・交流における問題について討論した結果及びその後の技術審査・評価の重要な参考であり、各情報を慎重に書くべきである。意思疎通・交流会議の議事録は、意思疎通・交流会議の状況を完全に提示し、反映するものとし、双方がその場で会議の議事録の起草と確認を完了することを奨励する。その場で完了できない場合、審査チームは期限内に修正を完了し、申請者に確認しなければならない。議事録には、会議で議論されなかった内容を追加してはならない。

議事録又は書面による回答では、言葉は正確で、簡潔で、はっきりしていて、内容が完全で、結論を明記していなければならない。申請者に治験責任医師との協議や交渉を求める、計画書の重要な問題について承認後に改善する、重要な問題について意見を留保するなど、曖昧又は誤解を招きやすい表現を使用してはならない。質問への回答について、双方が合意するかどうかを確認するために慎重に選択しなければならない。完全に合意していない場合は、各自の観点と根拠をありのまま、明確に列挙しなければならない。合意に達しなかった内容については、その後、意思疎通・交流会議などの形式で再び意思疎通・交流することができる。現在臨床試験を実施する基礎又は条件を備えていない場合、現在の研究開発状況が検証的（又は主要な）臨床試験の実施を支持していないことを明確にし、又は検証的（又は主要な）臨床試験案の欠陥を列挙し、この臨床試験実施計画書で臨床試験を実施することができないことを明確にする。臨床試験実施計画書を完備した後、再び医薬品審査センターと意思疎通・交流を確認した後、臨床試験を展開することができる。

革新的医薬品の検証的（又は主要な）臨床試験前の意思疎通・交流については、臨床、統計と臨床薬理学などの専門にかかわるため、各専門間できるだけ統一的に対面会議（又はオンライン会議）を開催する。書面の形式で申請者に回答する場合、各専門が単独で、速やかに申請者にフィードバックした上で、主任審査報告部門が各専門の意見を調整・集約した後、統一的に申請者にフィードバックする。

#### 四、臨床試験申請における試験実施計画書の提出と審査・評価

##### （一）臨床試験実施計画書の提出

申請者は臨床試験申請を提出する際に、「漢方薬登録分類及び申請資料要件」、「化学薬品登録分類及び申請資料要件」、「生物由来製品登録分類及び申請資料要件」に基づき、完全な臨床研究開発計画、実施される臨床試験の完全な計画書（少なくとも最初の臨床試験実施計画書）、リスク管理計画及びその後の臨床試験実施計画書フレームワーク（該当する場合）を提出しなければならない。

##### （二）臨床試験実施計画書に対する審査・評価

審査チームは提出された臨床試験実施計画書における重要な要素について、科学性、完全性、操作可能性、リスク管理性の評価を行わなければならない。必要に応じて、専門家相談会を開催することができる。

総合評価の後、臨床試験の実施を許可する場合について、技術的審査結果と「臨床試験承認通知書」において適応症、臨床試験実施計画書のタイトル、番号、バージョン番号及び日付などを明確にし、必要に応じて臨床試験実施計画書の改訂意見や提案を提出する。同時に以下の内容を明記する：その後段階で医薬品探索的臨床試験を開始する前に、相応の医薬品臨床試験実施計画書を策定し、倫理委員会によって審査・承認された後行う。探索的臨床試験を完成し、検証的（又は主要な）臨床試験を実施する前に、医薬品審査センターに意思疎通・交流の会議を申請し、その後の臨床試験実施計画書を評価する（該当する場合）。医薬品臨床試験は承認後3年以内に実施すべきであり、3年以内に被験者がインフォームドコンセントに署名しなかった場合、この件は自動的に無効となる。

審査を経て、臨床試験実施計画書に改訂内容がより多いと判断された場合、専門照会書を通じて申請者と意思疎通・交流を行い、現在の計画書に存在する問題及び改訂意見を明確に伝えるとともに、審査を通過した臨床試験実施計画書に科学性、実施可能性が備わっていることを確保するため、「医薬品審査センター補足資料業務手順書（試行）」に基づき、申請者に所定の5日以内に改訂した臨床試験実施計画書を提出することを求めている。

審査を経て、申請者が提出した臨床試験実施計画書に実施可能性がなく、又は被験者の安全を保証できない欠陥が存在し、又はその他の重大な欠陥が存在するなどの問題があり、照会書に規定された期限内に申請者が修正・完備することができなかった場合は、今回の臨床試験申請に同意しないものとする。審査結論と「医薬品臨床試験不承認通知書」において、申請者に現在の資料が臨床試験の実施を支持しない理由を明確に通知し、臨床試験実施計画書のタイトルを記録し、臨床試験実施計画書における具体的な欠陥（例えば、不完全、非科学的、法規・関連するガイドラインに適合しない、制御不可能なリスクなど）を明確にし、申請者が再度申請した場合、修正又は注意を提案する内容を提出しなければならない。

## 五、臨床試験実施計画書の変更

科学の発展及び臨床試験の進展に伴い、臨床試験実施計画書を変更する必要がある場合、申請者は「医薬品登録管理弁法」、「医薬品臨床試験中の治験実施計画書変更に関する技術ガイドライン」などの関連要求に基づき、まず変更の状況について自己評価を行い、自己評価の結果に基づき、更なる作業を展開する。臨床試験期間中のプログラム変更は、以下の3つのケースに分けられる。

(一) 治験依頼者が被験者の安全性に対するリスクを大幅に高める可能性のある実質的な変更があると判断した場合は、補足申請を提出すべきである。

(二) 治験依頼者は被験者の安全リスクを大幅に高めないが、試験の科学性、試験データによる信頼性に著しく影響するほかの実質的な変更と判断した場合、検証的（又は主要な）臨床試験実施計画書であれば、申請者は医薬品審査センターに意思疎通・交流申請を提出しなければならない。他の段階の臨床試験実施計画書に変更があった場合でも、治験依頼者は必要と判断した場合は、医薬品審査センターに意思疎通・交流申請を提出することもできる。

(三) 治験依頼者が実質的な変更ではないと判断した場合、倫理審査の同意又は届出後に実施することができる。

前の2つの状況について、試験依頼者は「医薬品臨床試験中の治験実施計画書変更に関する技術ガイドライン」の関連要求に従って申請書類を提出しなければならない。審査チームによる臨床試験実施計画書変更補足申請の審査/意思疎通・交流の審査においては、変更事項について実施計画書の変更に同意するかどうかを項目ごとに明らかにし、変更に同意しない事項についてはその旨を明記し、理由を説明しなければならない。

## 六、臨床試験登録と情報公開

「医薬品登録管理弁法」の規定によると、治験依頼者は医薬品臨床試験を実施する前に医薬品臨床試験登録と情報公開プラットフォーム（「登録プラットフォーム」という。）に医薬品臨床試験実施計画書等の情報を登録しなければならない。治験依頼者は「医薬品臨床試験登録・記入ガイドライン」に従って資料を提出し、医薬品審査センターは現行の法律法規、医薬品臨床試験許可文書、登録プラットフォーム記入ガイド、意思疎通・交流会議の議事録などの要件に基づき、申請者が登録した医薬品臨床試験情報に対して規範性と論理性の審査を行わなければならない。登録された臨床試験実施計画書が変更に関わる場合、必要に応じて、審査チームによって承認された後公示することができる。

この作業規範に規定されている制限時間は、稼働日数で計算される。

公布された文書の要件と一致しない場合、この作業規範に従って実行される。

この作業規範は、公布の日から施行する。