

30日調査照会事項チェックリスト（抗悪性腫瘍剤分野）

令和6年12月10日

I. 全般的事項（治験実施体制等）

1. 安全性情報（重篤な有害事象等）の連絡体制及び期限について
 - 実施医療機関から治験依頼者（又は治験国内管理人）への連絡体制及び期限が説明されている。
 - 治験依頼者（又は治験国内管理人）から他の実施医療機関への連絡体制及び期限が説明されている。
 - 海外からの安全性情報について、治験依頼者（又は治験国内管理人）から国内実施医療機関への連絡体制及び期限が説明されている。
 - 時間外緊急連絡先が外部委託業者の場合、緊急連絡先から治験依頼者（又は治験国内管理人）までの安全性情報の連絡体制及び期限が説明されている。
2. 使用機器について
 - 治験中で使用する機器が認証（又は承認）を取得している場合、治験計画届書の備考欄に認証番号（又は承認番号）が記載されている。
 - 治験中で使用する機器が認証（又は承認）を取得していない場合、「機械器具等に係る治験の計画等の届出の取扱い等について」の一部改正について」（令和6年3月29日付け医薬機審発0329第5号）4.(2)に基づく対応状況が説明されている。または、今後必要な対応をとる旨が説明されている。
 - 認証（又は承認）を取得していない機器を用いている場合は、その旨を治験実施計画書（又は治験薬概要書）及び同意説明文書に記載し、情報提供する旨が説明されている。

II. 臨床的な安全性に関する事項

1. 第I相試験の対象患者について
 - 毒性が強い抗悪性腫瘍薬の治験においては、標準的治療により延命又は症状緩和が得られる可能性のある患者を組み入れることの可否を考慮し、以下に対応されている。
 - 用量漸増段階においては、標準的治療では効果が期待できない患者、又は標準的な治療がない悪性腫瘍の患者が選択されている。
 - 推奨用量決定後の段階においては、治験治療により標準的治療と同程度以上の有効性が期待されること、既存治療との併用が科学的及び倫理的に妥当と判断されること等が説明されている。
 - 標準的治療との併用投与パートが設定されている場合には、本試験に参加するこ

とで用量制限毒性（以下、「DLT」）や重篤な有害事象の発現した場合には、標準的治療を受けられなくなる可能性があることが同意説明文書に記載されている。

2. 開始用法・用量について

- 非臨床試験（薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験）の成績から適切なヒト初回投与量が設定されている。なお、本邦に先行して海外で臨床試験が実施されている場合には、海外臨床試験における DLT の発現状況、外因性及び内因性民族的要因等を踏まえ、適切な開始用法・用量が設定され、その設定根拠が説明されている。
- 競合的に日本人が組み入れられる国際共同試験で、初回治験計画の届出時点で外国人の組み入れが開始しており、既に安全性情報が得られている場合には、届出時点で想定される日本人の開始用法・用量が具体的に記載されている。

3. First in human 試験について

- 1 例目の参加者と 2 例目の参加者の初回投与の間隔が設定されている。また、設定された間隔で投与することにより、参加者の安全性を確保することが可能と判断した根拠が説明されている。
- 単回投与での臨床試験を実施せずに反復投与での臨床試験を実施する場合には、反復投与から開始することが可能と判断した根拠が説明されている。

4. 併用投与が設定された試験について

- 単独投与の海外臨床試験の成績等から、併用投与したときに毒性プロファイルの重複等により毒性が著しく増強する懸念が低く、安全性上の問題が生じる可能性が低い旨が説明されている。
- 単独投与で忍容性があると判断されている用量の範囲内で、併用投与を実施する旨が説明されている。

5. 忍容性評価期間中の安全性確保の方策について

- 忍容性評価期間中の入院が設定されている。または、忍容性評価期間中に外来管理が行なわれる場合には、外来管理可能な参加者の条件（有害事象の程度等）、実施医療機関での緊急時の受入れ体制や外来管理下における参加者の安全性確保のための方策が説明されている。

6. 選択基準及び除外基準について

- 作用機序、毒性試験成績、類薬の臨床試験成績等から想定される有害事象を考慮し、適切な選択・除外基準が設定されている。
- 治験薬等の投与により免疫抑制作用が生じる可能性があり、かつ B 型肝炎ウイルス

スの感染の既往を有する患者を組み入れる場合には、「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン（日本肝臓病学会）」に基づいてスクリーニング時の検査、モニタリングの実施等、安全性確保のための方策が設定されている。

- 間質性肺疾患の発現が懸念される場合には、間質性肺疾患の既往等に関する除外基準が設定されている。
- 治験薬の成分に対する過敏症歴を有する患者を除外する旨が設定されている。

7. 忍容性の評価方法について

- 客観的な忍容性の評価が可能となるよう、DLT の定義が記載されている。
- 治験薬の投与を減量、中断又は延期した参加者の忍容性の評価方法が記載されている。
- DLT が過小評価されることがないように、一定以上の休薬・減量に至った有害事象の取扱い、及び造血因子製剤等の使用に至った血液毒性の取扱いが適切に設定されている。
- 国際共同試験に参加する場合、推奨用量における日本人患者の忍容性の評価方法が説明されている。
- 統計学的な検討に基づく用量漸増デザインを用いる場合には、「抗悪性腫瘍剤の第 I 相試験計画時の統計学的留意事項－安全性の観点から」について（Early Consideration）<<https://www.pmda.go.jp/files/000272424.pdf>>を参考に、用量漸増デザインの動作特性がシミュレーション等により検討され、当該検討結果に基づき、参加者の安全性を確保できることが説明されている。なお、説明内容に以下の点が含まれることを確認すること。
 - 用量漸増のルール、最大耐量（以下、「MTD」）の定義、忍容性評価終了条件（全体及び各用量レベルにおける最大参加者数）等。
 - 最も低い用量レベルで真の DLT 発現確率が過毒性の基準をわずかに上回る場合に、各用量レベルにおける MTD 選択割合、平均参加者数及び平均 DLT 発現例数並びに試験中止割合について、シミュレーションに基づき検討した結果。

8. 有害事象が発現した症例の取扱いに関する規定について

- 治験薬の投与を再開する場合の用量及び再開に関する基準が設定されている。

9. 併用薬について

- 他の抗悪性腫瘍剤の併用投与の可否について記載されている。
- がん化学療法に伴う貧血に対する造血因子製剤の使用等、本邦で未承認の効能・効果で医薬品を使用する場合には、本邦で未承認である旨が記載されている。

- 治験薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある医薬品、食品及びサプリメントの併用及び摂取の可否又は制限について規定されている。
- 治験薬以外の薬及びサプリメントを服用する場合には、治験担当医師に相談する旨が同意説明文書に記載されている。

10. 避妊、妊娠、授乳に関する規定について

- 治験期間中及び治験薬最終投与後に避妊が必要な具体的な期間が記載されている。
- 避妊が必要な患者（妊娠可能な女性等）が定義されている。
- 具体的な避妊法及び本邦における承認又は認証の有無が記載されている。
- 妊娠又は妊娠している可能性のある患者が除外される旨が明確に記載されている。また、妊娠検査が設定されている。
- 参加者又はそのパートナーが妊娠した場合の対応（治験薬投与の中止、担当医師への連絡及び追跡調査）が記載されている。
- 授乳中の患者が除外される旨が記載されている。また、授乳を中断することによる組入れの可否、及び組入れ可能である場合には授乳を再開するまでの具体的な期間が記載されている。

11. 臨床試験を実施する前に実施すべき非臨床試験の充足性について

- 非臨床ガイドライン又はガイダンス（ICH S9、S6、M3等）に基づき、必要な非臨床試験が適切に実施されている。

12. 非臨床試験、海外臨床試験等から予想される有害事象について

- 併用投与が設定されている場合も含め、非臨床試験、海外臨床試験等から予想される有害事象、類薬がある場合には類薬における有害事象の発現状況等を考慮し、適切な検査項目及び検査スケジュールが設定されている。
- 間質性肺疾患の発現が懸念される場合には、スクリーニング及び早期検出するための適切な検査項目及びスケジュールが設定されている。
- 併用投与が設定されている場合も含め、治験薬の投与により予想される副作用について、同意説明文書において参加者（又は代諾者にも）にもわかりやすく記載されている。
- 長期反復投与毒性試験が実施されていない段階で治験薬が長期投与される場合、生殖発生毒性試験が実施されていない段階で女性に投与される場合等には、安全性に関する情報が限定的である旨が同意説明文書に記載されている。

13. ゲノム薬理学を利用した試験について

- 血液又は組織検体を採取する場合には、採取方法、採取量、採取時期及び採取目的

が記載されている。

- 血液又は組織検体に係る個人情報の保護が適切に行われている。
- 血液又は組織検体の保管又は廃棄に関する事項が記載されている。
- 遺伝子検査結果の参加者本人への開示予定、並びに開示しない場合にはその旨及び理由が記載されている。
- 血液又は組織検体の使用について、組入れ時の同意拒否又は治験中に同意を撤回した場合の対応（治験参加の可否、検体の廃棄等）が記載されている。

14. 遺伝子検査等を含む試験について

- 遺伝子検査等に用いる診断薬等が体外診断用医薬品又は医療機器として承認されていない場合には、当該検査法は未承認であり、偽陽性及び偽陰性が起こる可能性がある旨が記載されている。
- 遺伝子検査等の結果及び血液又は組織検体の情報は、体外診断用医薬品又は医療機器の開発のためにも使用される可能性がある旨が記載されている。

15. 同意説明文書に関するその他の事項

- 忍容性評価期間の目的及びその後の継続投与期間の目的がそれぞれ説明されている。
- 参加者が飲み忘れ等により治験薬を服用できなかった場合、及び過量投与等の誤投与が発生した場合の対応について記載されている。
- 夜間・休日の緊急連絡先が記載されている。
- 治験参加中に他の医療機関を受診する場合には、治験参加中であることを医療機関に知らせる必要がある旨が記載されている。

III. 添付資料について

1. 治験計画届書について

- 治験分担医師の欄が未記入である場合には、治験分担医師が決定次第、必要な手続きを行う旨が説明されている。
- ①国際共同試験、②ゲノム検査等を含む治験、③カルタヘナ法の対象となる薬物を用いる治験、④生物由来製品に指定が見込まれる薬物を用いる治験、⑤マイクロドーズ臨床試験を利用した開発品目、⑥当該届出に係る治験に併用する機械器具等の記載、⑦コンパニオン診断薬等を含む治験、⑧コンビネーション製品のいずれかに該当する場合には、通知（「治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について」（令和6年3月29日付け医薬薬審発0329第2号）、「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る留意事項について」（平成25年7月1日付け薬食審査発0701第10

号)、「コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて」の改正等について」(平成28年11月22日付け薬生薬審発1122第4号))に基づき、治験計画届書の「主たる被験薬のその他の情報」及び「当該届出に関するその他の情報」欄に適切に記載されている。

2. 治験実施計画書及び治験薬概要書について

- 日本語版及び英語版が提出されている場合には、国内実施医療機関において日本語版と英語版のいずれを正本として使用するか説明されている。また、英語版を正本とする場合には、日本語版と英語版が同一の内容であることを担保する旨が説明されている。

3. 品質に関する資料について

- 低分子化合物以外の製剤については、「薬物に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答(Q&A)についての改訂について」(令和4年2月7日付け事務連絡)(Q&A27)に基づいて作成された「品質に関する資料」が添付されている。

以上