

薬生薬審発 1228 第 1 号

令和 2 年 12 月 28 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長

（ 公 印 省 略 ）

神経障害性疼痛治療薬の臨床評価に関するガイドラインについて

神経障害性疼痛治療を目的とした医薬品の製造販売の承認申請のために実施される、臨床試験の評価方法に関するガイドラインを、別添のとおり作成しましたので、貴管下関係業者等に対し周知方御配慮願います。本ガイドラインは、主に医薬品の臨床評価に活用するために作成したものです。現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであり、学問上の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではありません。

別添

神経障害性疼痛治療薬の臨床評価に関するガイドライン

目次

| | | |
|------|---------------------------------|----|
| I. | 緒言 | 1 |
| II. | 非臨床試験 | 2 |
| 1. | 効力を裏付ける試験 | 2 |
| 2. | 非臨床安全性試験 | 2 |
| III. | 臨床評価方法 | 3 |
| 1. | 臨床試験のデザインに関する基本的考え方 | 3 |
| 2. | 対象集団 | 3 |
| 3. | 治験実施医療機関 | 6 |
| 4. | 有効性評価 | 6 |
| 5. | 安全性評価 | 7 |
| 6. | 併用薬及び併用療法の設定 | 8 |
| 7. | 被験者背景の記録 | 9 |
| 8. | 小児集団を対象とした臨床試験 | 9 |
| IV. | 臨床試験 | 10 |
| 1. | 臨床薬理試験 | 10 |
| 2. | 探索的試験 | 12 |
| 3. | 検証的試験 | 12 |
| 4. | 長期投与試験 | 13 |
| 5. | 製造販売後調査等 | 13 |
| | 本ガイドラインで引用した臨床試験に関する ICH ガイドライン | 15 |
| | 臨床試験及び製造販売後調査の実施にあたり参考とすべき通知 | 15 |

I. 緒言

神経障害性疼痛は、体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛であり、末梢神経から大脳に至るまでに侵害情報伝達経路のいずれかに病変や疾患が存在する際に生じる病態である。神経障害性疼痛は慢性疼痛の一種であり、成人における慢性疼痛の保有率は20～30%、そして神経障害性疼痛は6～10%と推定されている。慢性疼痛の中でも、神経障害性疼痛の重症度は高く、疼痛に伴って身体機能だけでなく情動機能も障害され、抑うつ状態、不安、そして不眠等がみられることがあり、患者の生活の質（QOL）や日常生活動作（ADL）に与える影響は大きい。

神経障害性疼痛の治療目標は、疼痛の軽減とともに、身体機能、情動機能、社会的な生活の質の向上を図ることである。神経障害性疼痛の治療の中心は薬物療法であり、薬物療法が無効の場合は神経刺激療法が行われ、そしてADLやQOLの改善のために機能訓練が行われることがある。神経障害性疼痛の薬物療法では、カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドや、一部の三環系抗うつ薬とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors）等が用いられる。しかし、既存の治療でも効果が不十分であることも多く、新たな治療法の開発が望まれている。

本ガイドラインは、神経障害性疼痛の治療薬として開発される新医薬品の有効性及び安全性を検討するため、臨床試験の計画、実施、評価法等について標準的方法と手順を概説したものである。本ガイドラインに準拠することにより、臨床試験を科学的かつ倫理的に行い、質的向上が図られ、国際的にも一定の評価が得られることを望むものである。しかし、神経障害性疼痛の臨床的及び基礎的研究は、今後も急速に進歩することが予想され、新しい検査法、治療法が導入される時点において、本ガイドラインも適宜改訂されるべきである。また、本ガイドラインの運用に当たっては、合理的な根拠がある場合、必ずしも本ガイドラインに拘ることなく柔軟な対応が望まれる。

薬剤開発を目的とした臨床試験は、一般的に開発相の概念により臨床試験が分類され、第I相、第II相及び第III相等で区分される。しかし、ICH（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: 医薬品規制調和国際会議）E8ガイドライン（臨床試験の一般指針について：平成10年4月21日付医薬審第380号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）では目的による分類が望ましいとされていること、ICH E9ガイドライン（「臨床試験のための統計的原則」について：平成10年11月30日付医薬審第1047号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）では開発相による分類が使用されていないことも勘案し、本ガイドラインでは各試験の目的と位置付けをより明確にするために、各相試験については臨床薬理試験、探索的試験及び検証的試験として分類する。

II. 非臨床試験

非臨床試験は、①対象疾患に対して有効性のある医薬品のスクリーニング、②医薬品の特性の明確化、③ヒトに投与するに際しての安全性の検討、④薬物相互作用の検討及び⑤適切な臨床試験デザイン構築のための情報収集等のために求められるものである。非臨床試験は、ICH ガイドライン等の適切なガイドラインに従って実施されるべきである。

本ガイドラインは、神経障害疼痛の治療薬の開発のための臨床評価ガイドラインであることから、一般的に必要な非臨床試験のうち、神経障害性疼痛の治療薬の開発において留意すべき事項として、効力を裏付ける試験及び非臨床安全性試験について記載する。

1. 効力を裏付ける試験

(1) *in vitro* 試験

各神経伝達物質の受容体とトランスポーター、サイトカインの受容体、イオンチャンネル等に対する薬理作用を検討する。また、必要に応じて、神経伝達物質放出に対する作用の検討、電気生理学的検討等を行う。

(2) 動物モデルを用いた試験

薬効を裏付ける動物を用いた試験では、神経障害性疼痛の治療薬の開発対象を考慮して、末梢神経障害性疼痛モデル又は中枢神経障害性疼痛モデルを用いた試験により有効性を検討する。末梢神経障害性疼痛のモデルの試験には、絞扼性神経損傷モデル、坐骨神経部分結紮モデル、脊椎神経結紮モデル、ストレプトゾシン誘発糖尿病モデル等による試験がある。中枢神経障害性疼痛のモデルの試験には、脊髄損傷モデルの試験等がある。

疼痛に対する効果の他に、抗うつ作用や抗不安作用等の情動機能への影響を検討する場合がある。

(3) 代謝物の薬理作用についても検討し、それを加味した臨床用量の推定等を行う。

2. 非臨床安全性試験

非臨床安全性試験として、薬物動態試験、安全性薬理試験及び毒性試験の実施が必要となる。さらに、中枢神経系に対し活性がある薬物に関しては、乱用性については検討することが必要である。乱用性とは、中枢神経系に対し活性がある薬物の使用に伴う依存性に係る乱用を意味する。乱用性については、効力を裏付ける試験や副次的薬理試験として実施された *in vitro* 試験、動物モデルを用いた試験等、他の試験において初期的な情報を得ることも可能である。詳細は、ICH M3 ガイドライン（「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について：平成 22 年

2月19日付薬食審査発0219第4号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)を参照されたい。

III. 臨床評価方法

本章では、神経障害性疼痛の治療薬の開発を目的とした臨床試験に関する総論として、探索的試験及び検証的試験のデザインを決定する際の留意点について説明する。

1. 臨床試験のデザインに関する基本的考え方

薬剤開発では、よく計画され適切に実施された臨床試験により、有効性を検証し安全性が示され、有効用量とその用量範囲を明確にする必要がある。神経障害性疼痛の治療薬の開発においては、プラセボ群を設定しない実薬対照非劣性試験で有効性を評価することには限界があり、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施し、有効性及び安全性を検討することが必要である。これは、疼痛の治療薬の効果を検討する臨床試験では、プラセボに対する反応性が高く、また一定しないことから、実薬対照非劣性試験においては、無効同等の可能性が排除できないためである。詳細は、ICHE10ガイドライン（「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について：平成13年2月27日付医薬審査第136号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）を参照されたい。

投与期間は、治験薬の特性を考慮し、臨床試験の目的に応じて合理的な理由に基づき設定することが必要である。一般に、神経障害性疼痛の治療薬の検証的試験の投与期間は、有効性及び安全性評価の観点から少なくとも12週間以上と設定される。

2. 対象集団

(1) 全般的事項

臨床試験においては、有効性及び安全性評価に適した集団を選択できるように、選択基準及び除外基準を設定する必要がある。神経障害性疼痛は、神経の損傷部位により末梢性神経障害性疼痛及び中枢性神経障害性疼痛に分類され、各々に複数の原因疾患が存在する。複数の病態モデル¹⁾を対象とした臨床試験は、対象集団が均質とならないことがあり薬効評価が困難になる可能性がある。このため、探索的試験及び検証的試験では、以下の点を考慮して対象を設定する必要がある。

- 臨床試験の対象は、単一の病態モデルを選択する必要がある。

1): 病態モデルは、臨床試験の対象となる単一の原因疾患による神経障害性疼痛をいう。

- 末梢性神経障害性疼痛の全般に対する効果を説明する場合は、末梢性神経障害性疼痛に分類される2種類以上の病態モデルにおいて、有効性を検証し安全性に問題がないことを確認する必要がある。中枢性神経障害性疼痛の全般に対する効果が期待できる場合も同様に、2種類以上の病態モデルにおいて評価する必要がある。また、治験薬の作用機序についても、末梢性神経障害性疼痛又は中枢性神経障害性疼痛の全般に薬効を示すことを説明する必要がある。
- 神経障害性疼痛の全般に対する効果を説明する場合は、末梢性神経障害性疼痛及び中枢性神経障害性疼痛それぞれの病態モデルに対する有効性を検証し安全性を示す必要がある。この場合は、末梢性神経障害性疼痛に分類される2種類以上の病態モデルにおいて有効性を検証した上で、中枢神経障害性疼痛に分類される1種類以上の病態モデルにおいて有効性を検証すること等、末梢性神経障害性疼痛及び中枢性神経障害性疼痛を含め、計3種類以上の病態モデルでの有効性を検証する必要がある。

探索的試験及び検証的試験では、適切な根拠に基づいて、国際的に普及した診断分類や診療ガイドラインで神経障害性疼痛に分類される疾患から、臨床試験で対象とする病態モデルを選択すべきである。また、均質な集団を選択するには、病態モデル又はその原因となる疾患を、原則、適切な診断基準を用いて選択基準で設定することが必要である。

神経障害性疼痛の原因疾患は多岐にわたるが、末梢性神経障害性疼痛又は中枢性神経障害性疼痛の全般に対して治験薬の効果を説明する場合は、探索的試験及び検証的試験で対象とする病態モデルは限られる。このため、実臨床での使用が想定される代表的な疾患に対する治験薬の有効性及び安全性のプロファイルを検討することが必要であり、長期投与試験において、検証的試験の対象とした病態モデル以外の疾患も対象に含めることも1つの方法である（「IV.4.長期投与試験」の項参照）。具体的な臨床データパッケージの構成は、規制当局との相談を積極的に利用することが望ましい。

(2) 選択基準及び除外基準の設定

臨床試験の対象とする病態モデル以外に、疼痛を有する疾患が合併した場合には、有効性及び安全性評価に影響する可能性があり、これらの合併症は除外基準で除外できるよう設定する必要がある。また、疼痛を有する患者では、うつ病や不安障害が合併することがあり、治験薬にうつ病や不安障害に対して効果がある場合は、同様にこれらの精神疾患も除外すべきである。その他の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすと考えられる要因を試験実施前に検討する必要がある。

臨床試験の対象は、病態モデル及びその原因となる疾患の安定性が保たれている必要がある。病態モデルの安定性については、選択基準において疼痛の持続期間を少なくとも3ヶ月以上と規定すべきである。原因となる疾患の安定性については、例えば、糖尿病性神経障害のように血糖コントロールが不良であると神経障害が進展すること等

があげられる。糖尿病性神経障害に伴う疼痛を対象とした臨床試験では、選択基準又は除外基準において血糖コントロールが一定であることを具体的に規定すべきである。

臨床試験における対象の疼痛の強度は、選択基準において適切な症状評価尺度のカットオフ値により設定される。被験者集団の重症度の分布は有効性評価に影響を及ぼす。薬効評価の観点からは、疼痛強度が中等度以上の被験者集団を対象として臨床試験を行うことが一般的であり、必ずしも軽度の患者を含める必要はない。一般に、疼痛強度が中等度以上は、VAS (Visual Analog Scale) ²⁾が 40 mm 以上、又は NRS (Numeric Rating Scale) ³⁾が 4 以上と定義される。

臨床試験では、薬効評価に適した集団を対象とすることが重要であり、計画段階からプラセボに対する反応性が高い患者集団や治験薬の効果への期待からベースラインの疼痛強度を過大に評価する患者集団を除外する方策について検討することも 1 つの方法である。

(3) 必要な被験者数

被験者数は、統計学的な考察に基づき、試験目的、検討すべき仮説及び試験デザインに応じて設定される。複数の国又は地域において実施される国際共同治験を実施する場合には、地域間の治療効果の一貫性を評価できるよう計画すべきである。各地域への被験者数の配分は、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）、『「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について』（平成 24 年 9 月 5 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）及び ICH E17 ガイドライン（国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて：平成 30 年 6 月 12 日付薬生薬審発 0612 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）を参照されたい。

(4) 高齢者について

神経障害性疼痛は、高齢者（65 歳以上）でも多く認められるため、ICH E7 ガイドライン（「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について：平成 5 年 12 月 2 日付薬新薬第 104 号 厚生省薬務局新医薬品課長通知）及び ICH E7 ガイドラインに関する Q&A（「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q&A）について：平成 22 年 9 月 17 日付事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課）を踏まえた有効性及び安全性の検討が必要となる。

高齢者と非高齢者の薬物動態プロファイル等で明らかな差異があると考えられる場合には、非高齢者（65 歳未満）とは別に高齢者を対象とした臨床試験を実施することが適切な場合がある。探索的試験、検証的試験及び長期投与試験については、高齢者を

2): VAS は、被験者が直線に疼痛強度を 0 mm（痛みはない）～100 mm（最大の痛み）を記入する症状評価尺度である。

3): NRS は、被験者が疼痛強度を 11 段階「0（痛みはない）～10（最大の痛み）」を記入する症状評価尺度である。

含む被験者集団を対象とし、非高齢者及び高齢者間で有効性及び安全性に差異がないか検討することが必要である。詳細は、ICH E7 に関する質疑応答集（「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q&A）について：平成 22 年 9 月 17 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課通知）を参照されたい。

3. 治験実施医療機関

疼痛の診療経験が豊富である臨床医が臨床試験に参加することが望ましい。実施医療機関の選定は、ICH E9 ガイドライン（「臨床試験のための統計的原則」について：平成 10 年 11 月 30 日付医薬審第 1047 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知）を踏まえ、各施設が一定以上の被験者を確保し、極端に被験者数が少ない施設がないよう配慮することが適切である。

4. 有効性評価

有効性評価は、ベースライン及び治験薬投与後について、症状評価尺度を用いて経時的に行う必要がある。

主要な有効性評価は、国際的に普及した症状評価尺度を用いることが必要であり、疼痛強度における自覚的な改善効果を適切に評価することが重要であり、主観的評価方法である NRS（Numeric Rating Scale）又は VAS（Visual Analog Scale）の使用が推奨される。主要評価項目として、過去 24 時間の疼痛強度の 1 週間の平均値について、ベースラインからの変化量を検討することが一般的である。

副次的な有効性評価では、主要評価項目で得られた結果の臨床的意義を検討するとともに、治験薬の有効性プロファイルの評価が可能となるように、以下の項目について評価することが有用である。これは、疼痛の性質は多様であり、そして疼痛を有する患者では、疼痛に伴った身体機能及び情動機能の障害が認められることがあるためである。

- 疼痛に対する効果の多面的評価
- 身体機能に対する効果
- 情動機能に対する効果
- 全般的な改善度

主要評価項目で得られた結果の臨床的意義の検討方法として、反応率による検討等がある。反応とは臨床的に意味のある変化であり、通常、反応率は疼痛強度がベースラインから 30% または 50% 以上に減少した被験者の割合と定義される。疼痛に対する多面的評価の評価尺度として、マギル疼痛評価表⁴⁾や NPSI（Neuropathic Pain Symptom Inventory）等がある。身

4): マギル疼痛評価表には、MPQ（McGill Pain Questionnaire）と SF-MPQ（Short-Form of McGill Pain Questionnaire）があるが、同一薬剤の開発においては、各臨床試験の成績が比較可能となるように同一の評価表を使用する必要がある。

体機能に対する効果については、BPI (Brief Pain Inventory)⁵⁾や SF-36 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey) 等の評価尺度を用いて検討する方法がある。情動機能に対する効果については、抑うつ状態及び不安の他に、睡眠障害に対する効果の検討を含める。全般的な改善度については、PGIC (Patient Global Impression of Change scale) 等を用いた被験者による評価により検討する。

症状評価尺度による疼痛強度の評価は被験者自身により行われるが、被験者への評価方法に関する指導内容及び方法が有効性評価に影響を及ぼす可能性があり、被験者間で大きく異ならないよう配慮する必要がある。また、有効性評価項目の被験者による記録は、適切な記録が可能となるよう予め記載方法は十分に指導し、電子日誌を使用する等、記載内容の正確性を期するための記録法を工夫する等の十分な対策が必要である。

5. 安全性評価

有害事象の症例報告書での記録については、各事象と用量や被験者背景（「Ⅲ. 7. 被験者背景の記録」の項参照）等との関係性を評価することが可能となるように、有害事象の内容、程度、発現時期及び消失時期、治験薬の服薬状況、処置の有無、経過、治験薬との因果関係の判定等を記録する必要がある。また、各被験者の中止及び脱落の理由、中止時期についても、重要な情報であるため記載する必要がある。死亡及びその他の重篤な有害事象については、詳細な経過を記載する必要がある。

安全性評価は、治験における一般的な評価に加えて、安全性プロファイルとして重要な有害事象、神経障害性疼痛の治療において注目すべき有害事象にわけて評価する必要がある。

安全性プロファイルとして重要な有害事象は、治験薬の作用機序に関連した有害事象である。

神経障害性疼痛の治療において注目すべき有害事象としては、以下のようなものがある。特に、中枢神経系に対し活性がある薬物に関しては、以下の「(1) 神経系障害及び精神障害に関連する有害事象」及び「(2) 乱用性、依存性及び治験薬の中止に関連した有害事象」の評価が重要である。また、これらの事象については、各情報を積極的に収集するためにも標準化された評価尺度がある場合には使用することが望ましい。

(1) 神経系障害及び精神障害に関連する有害事象

神経系障害に関連する有害事象（傾眠や鎮静等）については、製造販売後における実臨床での患者の QOL や社会的機能に影響する事象であるため評価することが必要である。特に高齢者においては、神経系障害に関連する有害事象（傾眠や鎮静等）は、転倒や骨折等の原因となることもあるため、十分に評価することが必要である。

5): BPI (Brief Pain Inventory) は、疼痛強度と疼痛が及ぼす情動や身体機能の障害の程度を評価する尺度である。

精神障害に関連する有害事象は、疼痛を有する患者では抑うつ状態や不安を伴うことがあることを考慮して、注意して評価する必要がある。特に、中枢神経系に対し活性がある薬物に関しては、自殺に関連する有害事象⁶⁾、抑うつ状態や不安については、被験者の安全確保のために適切な評価尺度を用いて前方視的な評価による観察に加え、専門的な診察を可能とする等、特別な配慮が必要である。

(2) 乱用性、依存性及び治験薬の中止に関連した有害事象

中枢神経系に対し活性がある薬物に関しては、乱用性及び依存性の評価が必要である。乱用性及び依存性については、評価自体の困難性を考慮して、盲検化された臨床試験において後観察期を設定した上で評価する必要がある。臨床試験の投与期間の終了時に漸減期を設定する場合には、これまでの臨床試験の成績等をもとに適切な根拠により漸減方法を設定し、その妥当性を評価することが必要である。

臨床試験の投与期間では、乱用性に関連した有害事象、そして依存性に関連した有害事象を評価する必要がある（「II. 2. 安全性薬理試験」の項参照）。

この他に、治験薬の有効性の持続性を評価し耐性を検討することも必要である。また、後観察期における治験薬の中止に関連した有害事象（離脱症状等）を評価する必要がある。

(3) 神経障害性疼痛の原因疾患への影響に関連した有害事象

神経障害性疼痛には、糖尿病性神経障害に伴う疼痛のように原因疾患が持続的に存在する病態モデルや、脳卒中後疼痛のように原因疾患が再発することがある病態モデルがある。これらの病態モデルの臨床試験では、治験薬が原因疾患に及ぼす影響、原因疾患の合併症に及ぼす影響、原因疾患の再発のリスク等を、血液生化学的検査やその他の適切な検査により評価する必要がある。例えば、糖尿病性神経障害に伴う臨床試験の場合は、治験薬の食欲や体重への影響のみでなく、血液生化学検査での糖代謝への影響を評価することや糖尿病の合併症への影響も評価することが必要となる。

治験における一般的な評価に加え、以上の安全性プロファイルとして重要な有害事象及び神経障害性疼痛の治療において注目すべき有害事象、例えば神経系障害や精神障害に関連する有害事象のように重要な情報については、既に得られている情報をもとに適切に評価を行い、必要に応じてその特徴や治療方法を臨床試験の実施前より情報提供することが必要である。

6. 併用薬及び併用療法の設定

6): 自殺のリスクの評価尺度には、C-SSRS (Columbia Suicide Rating Scale) 等がある。

神経障害性疼痛の治療では、抗うつ薬や抗てんかん薬等の向精神薬やオピオイド鎮痛剤が使用されることがあるが、有効性評価及び安全性評価にも影響を及ぼす可能性がある併用薬及び併用療法は、臨床試験の計画時に具体的に規定する必要がある。特に、オピオイド系鎮痛剤、局所麻酔薬、カプサイシンを含む製剤、抗不整脈薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗不安薬、抗精神病薬、NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗薬、副腎皮質ステロイド、 α_2 アドレナリン受容体受容体作動薬、筋弛緩薬、鎮痛効果を目的とした漢方薬等は、疼痛強度に対する有効性評価、身体機能や情動機能、安全性評価に影響を及ぼす可能性があるため、原則、併用を禁止とすることが必要である。尚、これらの薬剤の併用を可能とする場合は、適切な根拠を示した上で、試験期間中は用法及び用量の変更を禁止とすることが必要である。また同様に、併用療法についてもその実施方法を変更しないように設定し、神経ブロック等は有効性評価に影響すると考えられる場合は併用を禁止すべきである。

治験薬以外の鎮痛作用を有する薬剤は併用を、原則、禁止とする必要があるが、被験者の脱落を防止するためのレスキュー薬としての鎮痛剤の使用は許容される。レスキュー薬としての鎮痛剤を使用する場合は、臨床試験の対象である病態モデルに適した鎮痛剤を選択し、用法及び用量を具体的に規定する必要がある。

臨床試験の実施中に使用された有効性・安全性評価に影響を及ぼす可能性のある併用薬及び併用療法については、臨床試験の終了後に有効性評価や安全性評価に及ぼした影響を検討できるように、その内容（薬剤名だけでなく、用法・用量、投与期間等を含む）と使用目的を記録することが必要である。

7. 被験者背景の記録

被験者背景情報については、被験者背景が治験薬の有効性及び安全性に及ぼす影響、併用薬及び併用療法等が有効性や安全性評価に及ぼした影響、各臨床試験成績を比較するために重要な情報であるため、症例報告書に記録することが必要である。

被験者背景情報として、性別、年齢、身長、体重、診療区分（外来もしくは入院）、診断基準に従った診断名、既往歴、併存障害及び合併症の有無、罹病期間、前治療薬の有無とその内容、併用薬及び併用療法の内容と目的等について記録すべきである。

8. 小児集団を対象とした臨床試験

小児の神経障害性疼痛を対象とした臨床試験についても、原則的にプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施することが必要である。

小児を対象とした試験においても、対象とする病態モデル及び原因となる疾患を、原則、国際的に普及した診断基準を用いて選択基準で設定することが必要である（「Ⅲ.2. (1) 選択基準及び除外基準の設定」の項参照）。小児の神経障害性疼痛の原因となる疾患は成人と

異なるため、臨床試験は、当該集団の特性を理解し、小児の神経障害性疼痛に精通した医療機関で実施することが必要である。

有効性評価については、通常の臨床試験に準じる（「III. 4. 有効性評価」の項参照）。主要な有効性評価は、信頼性及び妥当性が検討され小児集団の評価に適した症状評価尺度を用いることが必要である。

安全性評価については、通常の安全性評価（「III. 5. 安全性評価」の項参照）の他に、認知及び学習機能、成長及び内分泌機能への影響についても評価することが必要である。

試験参加の同意については、法的保護者の同意の他に、被験者本人が理解できる言葉や用語を用いた説明文書を別に用意し、臨床試験について十分に説明し、アセント（法的規制を受けない小児被験者からの同意）を取得すべきである。詳細は、ICHE11 ガイドライン（小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて：平成 12 年 12 月 15 日付医薬審第 1334 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知）及び ICHE11（R1）（小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスの補遺：平成 29 年 12 月 27 日付薬生薬審発 1227 第 5 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）を参照されたい。

IV. 臨床試験

本章では、神経障害性疼痛の治療薬の開発を目的とした試験の各論として、開発の各段階で実施される臨床試験の目的や試験計画の留意点等を説明する。探索的試験及び検証的試験のデザイン決定における留意点については、「III. 臨床評価方法」の項を参照されたい。なお、臨床データパッケージの構成や各試験計画の詳細については、規制当局との相談を積極的に利用することが望ましい。

1. 臨床薬理試験

(1) 目的

治験薬を初めてヒトに投与するヒト初回投与試験等の臨床開発の初期段階で実施される臨床薬理試験では、比較的限定された数の健康成人志願者等を対象とし、治験薬のヒトにおける安全な投与量の検討を主な目的とする。また、この段階で治験薬の薬物動態学的プロファイルの検討も行う。なお、他の適応で既に開発が進んでいる薬剤の場合には、改めて臨床薬理試験の実施が不要な場合もある。

(2) 対象集団

原則的に健康成人を対象とする。比較的少人数を対象とし、短期（単回投与及び反復投与）の治験薬の投与を行う。通常は、試験期間中、被験者は入院又はそれに準じた状態で実施する。

(3) 試験デザイン

安全性の確認に最も重点をおく。また、治験薬の単回及び反復投与時の薬物動態の結果を理論的に考察するとともに、有効性に関する推論を予備的に行うことが望ましい。

① 用法・用量

非臨床試験成績から推定された安全な最低用量の単回投与から開始し、安全性を確認しながら、将来予測される臨床用量以上まで漸次増量させる。また、血中薬物濃度が定常状態に達するまでの期間、反復投与を行い、血中薬物濃度プロファイルを検討する。用法については、実臨床での使用方法を考慮し、食事の影響や投与時期についても検討する。

② 安全性評価

安全性については、自覚症状、他覚的所見及び検査所見についての観察を行う。観察項目として、体重、血圧、脈拍、呼吸数、体温、心電図、精神症状、神経学的検査等、治験薬に応じて必要な項目を設定する。一般臨床検査として、血液生化学的検査、一般血液検査、尿検査等を行う。この他に、中枢神経系に対し活性を有する可能性がある薬物に関しては、認知機能及び精神運動機能の評価を行う。試験中に発生した異常検査所見を発見するためには、すべての検査を少なくとも試験の開始前及び治験薬投与終了時に行い、必要に応じて試験実施中にも行う。さらに、治験薬投与終了から一定期間、経過観察の時期を設定する必要がある。また、予想される作用機序を考慮し、必要とされる特殊検査を実施する。

③ 薬物動態学的及び薬力学的検討

薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）については、単回投与時及び反復投与時に薬物の血中濃度を測定し、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）、クリアランス、最高血中濃度、最高血中濃度到達時間、分布容積、半減期等を求め、後の試験の投与量及び投与方法の決定のための参考にする。また、線形性の有無や、定常状態に達するまでの投与回数とその血中濃度、蓄積性の有無等、薬物動態学的プロファイルを明らかにする。

以上の試験の結果、自覚症状、他覚的所見の項目及び一般臨床検査値の異常変動の項目と程度等、安全性について確認する。

健康成人を対象とするほかに、高齢者（65歳以上）を対象とした検討、また、治験薬の薬物動態上の特徴により、肝機能障害又は腎機能障害患者等を対象とした検討が必要な場合がある。また、薬物相互作用が予測される場合は、特定の薬物との併用療法による検討が必要な場合がある。詳細は、「医薬品の臨床薬物動態試験について」（平成13年6月1日付

医薬審発第 796 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知) 及び『「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について』（平成 30 年 7 月 23 日付薬生薬審発 0723 第 6 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課通知）を参照されたい。

2. 探索的試験

(1) 目的

探索的試験の目的は、臨床薬理試験で安全性が確認された用量範囲において、神経障害性疼痛を有する患者を対象として有効性、安全性及び用量反応関係を明らかにし、検証的試験における用法・用量を決定することにある。既承認の薬剤を神経障害性疼痛の治療薬として開発する場合は、神経障害性疼痛と疼痛以外の疾患の有効用量の範囲は必ずしも同じとは限らず、新たに探索的試験を行うべきである。

(2) 試験計画に関する留意点

探索的試験により用量反応関係を検討する場合、複数用量での固定用量並行群間比較法によるプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施することが必要である。

探索的試験では最小有効用量の検討が可能となるように臨床試験を計画することが適切である。

3. 検証的試験

(1) 目的

検証的試験の目的は、探索的試験において治験薬の有効性と安全性が期待される臨床推奨用量における有効性を検証し、安全性を検討することである。

(2) 試験計画に関する留意点

検証的試験は、固定用量並行群間比較法によるプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施することが必要である。

治験薬の臨床的位置付けを明確にするために、対照薬としてプラセボの他に、現在の臨床で標準治療薬と位置付けられる神経障害性疼痛の治療薬を設定することが有用な場合もある。この場合は、対照薬として設定された神経障害性疼痛の治療薬の有効性は、必ずしもプラセボに対する優越性を示す必要はなく、治験薬の有効性について、プラセボに対する優越性を検証することが基本となる。

検証的試験に加え、治験薬の有効性の持続性を検討するために、無作為化治療中止試験を実施することにより有益な情報が得られる場合がある（「Ⅲ.5. (2) 乱用性、依存性及び治験薬の中止に関連した有害事象」の項参照）。

4. 長期投与試験

(1) 目的

治験薬を長期投与した時の有効性及び安全性を検討することを目的に、通常は非盲検試験として実施される。

(2) 試験計画に関する留意点

探索的試験及び検証的試験の投与期間は比較的短期であり、長期における有効性及び安全性を十分に検討することができないため、原則として、1年間以上の長期投与試験を実施すべきである。目標被験者数は、治験薬の特性、一定の確率で発現する有害事象を検出できる可能性及び試験の実施可能性を考慮して適切に設定されるべきであるが、原則として1年間以上観察できた被験者が100例以上は必要である。詳細は、ICH E1 ガイドライン（致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について：平成7年5月24日付薬審第592号厚生省薬務局審査課長通知）を参照されたい。

特定の原因疾患による神経障害性疼痛に対する効果を説明する場合は、長期投与試験の対象は、検証的試験の対象とした病態モデルを選択する。末梢性神経障害性疼痛又は中枢性神経障害性疼痛の全般に対して治験薬の効果を説明し、長期投与試験において、検証的試験の対象とした病態モデル以外の疾患も対象に含める場合は、国際的に普及した診断分類や診療ガイドラインで神経障害性疼痛に分類され、実臨床での使用が想定される代表的な疾患を、臨床試験の対象として選択することが必要である（「Ⅲ.2. (1) 全般的事項」の項参照）。

(1) 全般的事項」の項参照）。

有効性評価については、検証的試験で一般に用いられる疼痛強度の評価方法、又は疼痛の多面的評価方法による評価に加え、身体機能及び情動機能に対する効果を評価することが適切である（「Ⅲ.4. 有効性評価」の項参照）。

安全性評価は、各有害事象の発現時期、重症度及び持続期間等について、試験終了後に検討可能となるように実施することが必要である。また、治験薬に対する乱用性及び依存性については、投与期間のみでなく後観察期間を設定し評価することが必要である。

5. 製造販売後調査等

(1) 目的

神経障害性疼痛の治療薬の評価は、検証的試験までの比較的短期かつ小規模である臨床試験のみでは限界がある。製造販売後調査等では、医薬品の特性や臨床試験におけ

る不足情報等を踏まえ、リサーチ・クエスチョンを明確にした上で、適切な評価方法を検討することが必要である。

(2) 調査計画に関する留意点

神経障害性疼痛の治療薬は、製造販売後の投与対象となる患者は多岐に渡る一方で、臨床試験において有効性及び安全性を体系的に検討できるのは限られた集団となる。したがって、製造販売後の主要な投与対象となる患者集団のうち、臨床試験において十分な評価が行われていない患者集団が存在する場合には、これらの患者集団に薬剤を投与した情報が十分に収集できる計画とすることが適切である。

製造販売後に有効性評価が必要となる場合については、検証的試験で一般に用いられる疼痛強度の評価方法により検討することが適切である（「Ⅲ. 4. 有効性評価」の項参照）。また、他の有効性評価として、薬剤の臨床的意義を検討するためにも、身体機能及び情動機能に対する効果、そして QOL の改善等についても検討することが推奨される。

安全性評価については、有害事象とその因果関係、経過、処置、転帰等を調査し、各有害事象の発現時期、重症度そして持続期間等が、調査終了後に解析が可能となるように調査する必要がある。生理学的検査、一般身体的所見、一般血液検査、血液生化学的検査、そして尿検査等の情報についても臨床実態で可能な範囲の調査とするが、その内容、実施時期・頻度等の設定においては、努めて有害事象の要因解析が可能となるよう留意する。また、乱用性や依存性についても調査することが必要である。

調査の目的により、迅速かつ効率的に適切な調査となる場合には、医療情報データベースを利用した調査の実施を積極的に考慮すべきである。詳細は、「製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について」（平成 29 年 6 月 9 日付薬生薬審発第 0609 第 8 号・薬生安発 0609 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び安全対策課長通知）及び「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」（平成 31 年 3 月 14 日付薬生薬審発 0314 第 4 号・薬生安発第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び安全対策課長通知）を参照されたい。

本ガイドラインは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構からの委託により、「神経障害性疼痛治療薬の臨床評価ガイドラインの研究」に関する研究班において原案の検討及び作成が行われ、同案につき各方面から寄せられた意見を踏まえて検討及び修正を加え、最終的な内容とした。

利益相反については、本ガイドラインの作成に関わった全員を対象とし、厚生労働省薬事・食品衛生審議会薬事部分科会の「薬事分科会審議参加規程」を参考に管理した。

本ガイドラインで引用した臨床試験に関する ICH ガイドライン (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: 医薬品規制調和国際会議)

- E1: 致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において (平成 7 年 5 月 24 日付薬審第 592 号厚生省薬務局審査課長通知)
- E7: 「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について (平成 5 年 12 月 2 日付薬新薬第 104 号 厚生省薬務局新医薬品課長通知)
- 「ICH E7: 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に関する質疑応答集 (Q&A) について (平成 22 年 9 月 17 日付事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課)
- E8: 臨床試験の一般指針について (平成 10 年 4 月 21 日付医薬審第 380 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)
- E9: 「臨床試験のための統計的原則」について (平成 10 年 11 月 30 日付医薬審第 1047 号 厚生省医薬安全局 審査管理課長通知)
- E10: 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について (平成 13 年 2 月 27 日付医薬審第 136 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
- E11: 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて (平成 12 年 12 月 15 日付医薬審第 1334 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)
- 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスの補遺 (平成 29 年 12 月 27 日付薬生薬審発 1227 第 5 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)
- E17: 国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて (平成 30 年 6 月 12 日付薬生薬審発 0612 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)
- M3: 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施 についてのガイダンス」について (平成 22 年 2 月 19 日付薬食審査発 0219 第 4 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

臨床試験及び製造販売後調査の実施にあたり参考とすべき通知

- 国際共同治験に関する基本的考え方について (平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について (平成 24 年 9 月 5 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

- 医薬品の臨床薬物動態試験について（平成 13 年 6 月 1 日付医薬審発第 796 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
- 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について（平成 30 年 7 月 23 日付薬生薬審発 0723 第 6 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課通知）
- 製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について（平成 29 年 6 月 9 日付薬生薬審発第 0609 第 8 号・薬生安発 0609 第 4 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び安全対策課長通知）
- 「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」（平成 31 年 3 月 14 日付薬生薬審発 0314 第 4 号・薬生安発第 4 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び安全対策課長通知）
- 「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」の改訂等について（令和元年 12 月 25 日付薬生薬審発 1225 第 1 号・厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課通知）