

別添

日米EU医薬品規制調和国際会議

治験安全性最新報告

E2F

2012年12月28日

1.	緒言	4
1.1	背景	4
1.2	目的	5
1.3	DSUR が対象とする範囲	5
1.4	DSUR と定期的安全性最新報告 (PSUR) の関係	7
1.5	DSUR の受領者	7
2.	一般原則	7
2.1	1 有効成分に 1 つの DSUR	7
2.2	作成頻度及び DSUR データロックポイント	8
2.3	DSUR を提出すべき期間	8
2.4	DSUR 作成及び提出の責任	9
2.5	複数成分が関わる DSUR	9
2.6	安全性参照情報	10
2.7	DSUR の様式と目次	11
3.	DSUR の内容に関するガイダンス	13
3.1	緒言	14
3.2	世界各国における販売承認状況	14
3.3	安全性上の理由で調査対象期間内に実施された措置について	14
3.4	安全性参照情報の変更	16
3.5	調査対象期間中に継続又は終了した臨床試験の状況	16
3.6	推定累積使用者数	17
3.7	ラインリスト及びサマリーテーブルのデータ	19
3.8	調査対象期間中に臨床試験で見られた重大な知見	22

3.9	非介入試験からの安全性知見.....	23
3.10	他の臨床試験からの安全性情報.....	23
3.11	市販後の使用経験に基づく安全性情報.....	24
3.12	非臨床データ.....	24
3.13	文献.....	24
3.14	他の DSUR.....	24
3.15	有効性の欠如.....	25
3.16	特定の地域で必要となる情報.....	25
3.17	データロックポイント後に入手した情報.....	26
3.18	安全性総合評価.....	27
3.19	重要なリスクの要約.....	28
3.20	結論.....	29
	<i>DSUR</i> 添付資料.....	29
4.	本ガイドラインの添付資料.....	30
	添付資料 A：用語集.....	30
	添付資料 B：臨床試験データの表と見出しの例.....	30
	添付資料 C：重要なリスクの要約例.....	30

1. 緒言

本ガイドラインで提案する治験安全性最新報告 (DSUR) は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) 参加国や参加地域において、開発中の医薬品 (市販後医薬品で臨床試験を実施している場合を含む。) に関する定期的な報告の共通の基準となることを意図している。米国及び EU の規制当局は、DSUR を毎年提出することで、それぞれの国・地域の規制要件を満たすことから、米国における Investigational New Drug (IND) 年次報告 (IND Annual Report) や EU における安全性年次報告 (Annual Safety Report) の代わりとなり得ると考える¹。本ガイドラインでは、DSUR の推奨される内容と様式を定め、その作成及び提出において考慮すべきポイントを概説する。

本ガイドラインで使用されている用語の定義は「用語集 (添付資料 A)」に記載されており、本文中初めて記載された場合にアスタリスク (*) が付けられている。

1.1 背景

治験薬²の臨床開発段階において、被験者に対するリスクを継続的に評価するには、定期的な安全性情報の分析が不可欠である^{3,4}。また、規制当局及び他の関係者 (例: 倫理委員会 (ethics committees)) にこの分析結果や治験薬の安全性プロファイルの変化、安全性の問題に対して提案される措置又は実施された措置を定期的に連絡することも重要である。現在、ICH の一部の国や地域の法律及び規則では、これらの情報を提供するために、規制当局に定期報告を提出することが求められている。しかし、これらの報告書の内容、様式、提出時期には著しい違いがあることから、一貫性を高め、効率を図るため、共通に使用される標準報告書の重要性が指摘されている。一部の国・地域の規制要件では、実施中の個々の臨床試験の状況、製造上の変更、臨床開発全体の状況及び計画を定期報告書に記載することも求めて

¹ 日本は DSUR 実施に際して、治験薬重篤副作用等症例定期報告書等に関する既存の制度を検討する予定である。

² 本ガイドラインでいう「治験薬」とは、臨床試験で使用されている、又は開発段階にある試験対象の薬剤のみを意味する。

³ 詳しくは次を参照のこと: The Development Safety Update Report (DSUR): Harmonizing the Format and Content for Periodic Safety Reporting During Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VII, Geneva 2007.

⁴ ICH Topic E6 (R1) . Guideline for Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準) <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>

いる。DSUR を広く有用とするために、安全性に関する情報に加え、これらの情報も盛り込まれるべきである。定期的な安全性報告の内容、様式、提出時期を共通化することは、ICH 3 極の規制当局が同一で、高品質かつ包括的な報告書を入手することを保証する一助となる。

1.2 目的

DSUR の主要な目的は、当該治験薬の販売承認の有無にかかわらず、以下の (1) から (4) に基づき、治験薬に関して調査対象期間中に収集された関連する安全性情報の、包括的かつ十分に検討された年次レビューと評価を提示することである；

- (1) 治験依頼者が調査対象期間中に入手した情報が治験薬のこれまでに知られていた安全性情報と合致するかを検討する、
- (2) 臨床試験の被験者保護に影響を及ぼすおそれのある新しい安全性の問題を記述する、
- (3) 特定されたリスク*及び潜在的リスク*に関する当該時点の理解と対応を要約する、
- (4) 臨床試験/臨床開発計画の状況と臨床試験結果に関する最新情報を提供する。

DSUR は、治験依頼者が治験薬の安全性プロファイルの変化を適切に監視及び評価していることを規制当局が確認できる情報を簡潔に提示する。調査対象期間中に明らかになった安全性の問題はすべて DSUR 中で考察されるべきであるが、DSUR が重大な新たな安全性情報の第一報を提供する手段や、新たな安全性の問題を検出する手段として使われてはならない。

1.3 DSUR が対象とする範囲

DSUR が主に焦点を当てるのは、販売承認の有無に関わらず、調査対象である薬剤及び生物製剤の介入臨床試験*（本ガイドラインでは「臨床試験」という。）に由来するデータと所見である。医薬品の臨床開発は販売承認を得た後も続くことが多い⁵、市販後の臨床試験の関連情報も DSUR に入れるべきである。DSUR は主として治験薬を扱うものとし、臨床試験の被験者の安全性に重要な意味を持つ場合に限り、対照薬に関する情報を提供する。

⁵ 本ガイドラインの目的上、「認可/認可された」という表現は臨床試験実施の認可を、「既承認/販売承認」という表現は販売承認を表す。

DSUR は治験依頼者が当該調査対象期間中に継続又は終了した以下に示す全ての臨床試験及びその他の試験からの安全性情報を掲載する；

- 治験薬を使って実施される臨床試験（臨床薬理試験、治療的探索的試験および検証的試験 [第 I ～ III 相試験]）⁶
- 市販薬を使い既承認適応内で実施される臨床試験（治療的使用試験（第 IV 相試験））
- 治験薬の治療的使用（例：治験薬拡大利用プログラム（**expanded access program**）、コンパッショネートコースプログラム、特定の患者への使用（**particular patient use**）、単一患者 IND（**single patient INDs**）、治験薬有償利用制度（**treatment INDs**））
- 医薬品の製造工程における変更の妥当性を確認するために実施される臨床試験

DSURには以下のような、治験薬の安全性に関する他の重要な所見も入れるべきである。

- 観察試験又は疫学試験
- 非臨床試験（毒性試験及び *in vitro* 試験）
- 治験薬に関連する他の DSUR（該当する場合）
- 製造工程又は微生物学的な変更
- 最近文献に発表された試験
- 被験者の安全性に直接影響を及ぼすおそれがある有効性の欠如（例：適応症が重篤又は生命を脅かす疾患の場合、その基礎疾患の悪化）を示唆する臨床試験結果
- 他の情報源からの、同一薬効分類の製品についての関連安全性所見
- 契約で許可されている場合、共同開発者が実施した臨床試験

⁶ 臨床試験の分類については、ICH E8 General Considerations for Clinical Trials（臨床試験の一般指針）Current Step 5 17 July 1997. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA484.pdf> を参照のこと。

1.4 DSUR と定期的安全性最新報告 (PSUR) の関係

現在、ICH の一部の国及び地域において、既承認薬の安全性の定期報告に関する当該国・地域の規制要件を充足させるために、定期的安全性最新報告 (PSUR) を提出することが認められている。

DSUR は治験薬に焦点を当てるが、DSUR と PSUR では内容が重なる可能性があり、また一部重複が予測される。例えば、(PSUR で報告された) 市販後の使用経験からの情報は、臨床開発にも関連する可能性があり、その場合 DSUR でも報告される。市販薬を使って実施された臨床試験からの安全性知見は DSUR に含まれるが、市販後の安全性と関連し、PSUR においても報告される可能性もある。DSUR と PSUR は異なる主題に焦点を当てており、また、作成頻度や受領者が異なることから、どちらも包括的、かつ独立したものでなければならない。

1.5 DSUR の受領者

DSUR は、毎年規制当局へ年次報告として提出される。各国・地域の規制要件で、治験薬に関する年次安全性報告を倫理委員会/治験審査委員会へ提出することが求められている場合、DSUR のエグゼクティブサマリーを提出し、これに重篤な副作用⁷ (SAR) のラインリストを必要に応じて添付する。

2. 一般原則

2.1 1有効成分に1つの DSUR

治験薬の安全性プロファイルの包括的な分析とその提示を推進するために、治験依頼者は、可能な限り、すべての剤型と力価、適応症、治験薬の臨床試験の対象被験者群に関するデータを記載した1つの DSUR を作成する。これができない場合 (例：治験依頼者がこのデータを持たない場合)、DSUR の緒言で説明する。

薬剤の開発に複数の治験依頼者が関与している場合、特に共同開発その他の契約がある場合、1つの DSUR を提出する。(2.4.2 参照)

⁷ 「重篤な副作用」、「重篤な有害事象」及び「副作用」はICH E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, October 1994に定義されている。<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA436.pdf>

2.2 作成頻度及び DSUR データロックポイント*

DSUR の調査期間の開始時は、「開発国際誕生日* (DIBD)」で決定される。この日は治験依頼者が世界のいずれかの国で初めて臨床試験実施の認可を受けた日付(年月日)である。DSUR の毎年の調査期間は、DIBD の同月日で開始される。

治験依頼者の初めての臨床試験が正式な認可プロセスのない国で実施される場合、治験依頼者は、初めての臨床試験の開始に関連した適切な日を指定する。ある国において臨床試験が進行中で、別の国で後に臨床試験が開始される場合は、最初の DIBD を維持し、DSUR を作成するすべての国においてその日を使用する。

DSUR のデータロックポイントは、1年の調査対象期間の末日とする。管理の都合上、治験依頼者が希望すれば、DIBD の月の前月の末日に指定することができる。

ある薬剤がいずれかの国で販売承認を受けた後も臨床開発が継続される場合、各国・地域の規制要件の指示に従い、PSUR 及び DSUR の両方を提出する。治験依頼者が希望すれば、DSUR と PSUR が同時に作成できるよう、PSUR の国際誕生日 (IBD) に合わせて DSUR を作成できる。DSUR と PSUR のデータロックポイントを合わせるにあたっては、次の DSUR の調査対象期間が1年を越えないようにする。

DSUR は、DSUR データロックポイントから遅くとも 60 暦日以内に、すべての関連規制当局に提出されるべきである。

2.3 DSUR を提出すべき期間

DSUR は、各国・地域の規制要件によって指定されている期間、提出し続ける⁸。いずれかの国や地域で年次報告の提出がもはや必要なくなった場合、治験依頼者は、最終 DSUR に、その国又は地域における当該治験薬の最終年次報告であることを記載する。治験依頼者は、別の地域で継続中の臨床試験の有無についても記載する。

⁸ 例えば、米国において、臨床試験が継続中でなくても治験依頼者は IND をオープンのままにする場合がある。IND がオープンである限り、年次報告が提出される。

2.4 DSUR 作成及び提出の責任

2.4.1 治験依頼者の責任

臨床試験の治験依頼者*は、DSUR の作成、内容、提出に責任を負うものとする。治験依頼者は、DSUR の作成を第三者（例：治験受託機関）に委託できる。

治験依頼者が特定の項目に記載すべき情報を入手できない場合（例：医師主導試験の治験依頼者（自ら治験を実施する者）*は製造上の問題、非臨床データ、販売状況についての情報は入手できない可能性がある。）、この旨 DSUR に記載すべきである。

2.4.2 複数の治験依頼者が存在する場合の責任

臨床試験や臨床開発計画の治験依頼者が複数存在する場合、可能な限り1つのDSUR が作成されるように当事者間で取り決める。例えば、治験依頼者が複数のパートナーと正式な共同開発関係又はライセンス供与関係にある場合や、1つの臨床試験や臨床開発計画に複数の公的又は民間の施設やビジネスパートナー、その他の者が関与している場合がこれにあたる。覚書等に、データの交換方法やDSUR の作成と提出の責任を明記する。

1つのDSUR を作成できない場合、複数の治験依頼者は同じ治験薬に対して別々のDSUR を作成することで合意する場合がある。このような状況が考えられるのは、異なる適応症、投与経路又は剤型が、異なる治験依頼者によって試験されている場合である。この場合、別々のDSUR を作成した根拠を各報告書中に記載する。

2.5 複数成分が関わるDSUR

複数成分が関わる臨床開発は複雑になることが予測されるため、あらゆる状況に対応するガイダンスを提供することはできない。治験依頼者は、対象被験者群、適応症、剤型などに加え、臨床試験が実施されている状況及び各国・地域の規制要件を考慮し、自らの判断で最も適切な対応を選択する。この決定の根拠を報告書に記載する。

一般に、配合剤（すなわち1剤で投与される固定用量に2つ以上の有効成分を含む薬剤）が使用される臨床試験については、1つのDSURを作成する。治験依頼者が配合剤の個々の有効成分の臨床試験も実施している場合、その有効成分に対して

別々のDSURを提出する。各DSURから関連する知見を、他のDSURの8.5項に要約する。

多剤療法の臨床試験、すなわち配合剤ではなく治験薬を組み合わせて使用する場
合、治験依頼者は次のいずれかを作成する。

- (1) 多剤療法に対する1つのDSUR
- (2) 個々の成分に対するDSUR。この場合、多剤療法の臨床試験に関する情報を、1つ又は各々の成分のDSURに含めることもできる。

以下の表に、多剤療法に対するDSUR作成のための例を示す。

臨床試験の対象となる多剤療法	DSUR
治験薬 (A) + 市販薬 (X, Y, Z)	(A+X+Y+Z) に焦点を当てた1つの DSUR 又は (A) に焦点を当てた DSUR に、 多剤療法に関するデータを含める
2つの治験薬 (A) + (B)	(A + B) に焦点を当てた1つの DSUR 又は 2つの別々の DSUR (A) と (B)、それ ぞれに多剤療法に関するデータを含める
2つ (又はそれ以上) の市販薬を 組み合わせた治験薬 (X, Y, Z)	多剤療法 (X + Y + Z) に焦点を当てた1つの DSUR

2.6 安全性参照情報

その期間に入手した情報が、その治験薬の以前に知られていた安全性プロファイルと一致しているかを判定する際に、調査対象期間の開始時点で使用されていた治験薬概要書 (IB) が、安全性参照情報として使用される。DSUR の 7.1 項に、安全性参照情報として使用された IB の版番号と日付を明記する。各国・地域の規制要件

により IB の使用が義務づけられていない場合、当該の国・地域の製品情報⁹が安全性参照情報となる。

通常、1つの文書を安全性参照情報とするが、状況によっては DSUR を作成するために複数の安全性参照情報を使用する方が適切な場合もある。（例：多剤及び単剤治療において使用される治験薬についての情報を提供する DSUR）

IB が調査対象期間中に改訂され、改訂版が当該規制当局にまだ提出されていない場合、治験依頼者はその IB 改訂版のコピーを1部 DSUR に添付する。

2.7 DSUR の様式と目次

2.7.1 様式

目次、項目番号、各項目の内容など、DSUR の推奨様式と内容を以下に示す。該当する情報がある項目は、それを簡潔に提示する。該当する情報がない場合や DSUR の項目がその治験薬には適用されない場合は、その旨を述べる。

治験依頼者が DSUR を eCTD 様式で提出する場合、治験依頼者は DSUR の eCTD 構造における適切な配置に関して、関連規制当局に相談する。

2.7.2 目次

推奨される DSUR の目次、項目番号などを以下に示す。

表紙

エグゼクティブサマリー

目次

1. 緒言
2. 世界各国における販売承認状況
3. 安全性上の理由で調査対象期間内に実施された措置について
4. 安全性参照情報の変更

⁹ EU では製品概要 (Summary of Product Characteristics、SmPC)、日本、米国ではそれぞれの添付文書に相当する。

5. 調査対象期間中に継続又は終了した臨床試験の状況
6. 推定累積使用者数
 - 6.1 臨床開発計画中の累積使用被験者数
 - 6.2 市販後の使用経験に基づく使用患者数
7. ラインリストとサマリーテーブルのデータ
 - 7.1 参照情報
 - 7.2 調査対象期間中の重篤な副作用のラインリスト
 - 7.3 重篤な有害事象の累積サマリーテーブル
8. 調査対象期間中に臨床試験で見られた重大な知見
 - 8.1 終了した臨床試験
 - 8.2 継続中の臨床試験
 - 8.3 長期追跡結果
 - 8.4 治験薬の臨床試験以外での治療的使用
 - 8.5 複数成分が関わる治療法に関連する新たな安全性データ
9. 非介入試験からの安全性知見
10. 他の臨床試験からの安全性情報
11. 市販後の使用経験に基づく安全性情報
12. 非臨床データ
13. 文献
14. 他の DSUR
15. 有効性の欠如
16. 特定の地域で必要となる情報
17. データロックポイント後に入手した情報
18. 安全性総合評価
 - 18.1. リスク評価
 - 18.2 ベネフィット-リスクの検討
19. 重要なリスクの要約
20. 結論

DSUR 添付資料

3. DSUR の内容に関するガイダンス

すべての項目について記載する。該当する情報がない場合はその旨を述べる。

表紙

DSUR の表紙には以下の情報を記載する。

- 報告書の番号（報告書は連続番号をつける）
- 治験薬名
- 調査対象期間
- 報告日
- 治験依頼者の名前及び所在地
- DSUR 内の情報の秘密保持についての記述
- DSUR 中に盲検解除情報が含まれることに関する注意（該当する場合）

エグゼクティブサマリー

ここでは本報告書に含まれる重要な情報を簡潔に要約する。各国・地域の規制要件により倫理委員会及び他の関係者への提出が定められている場合は、このエグゼクティブサマリーを「独立した」文書として表紙と共に提出する。エグゼクティブサマリーには以下の情報を含める：

- 緒言 – 報告書の番号と調査対象期間；
- 治験薬 – 作用機序、薬効分類、適応症、用量、投与経路、剤型
- 推定される累積使用被験者数
- 販売承認の有無 – 既承認の場合は承認国の数
- 安全性総合評価の要約（当該 DSUR の第 18 項に基づく）
- 重要なリスクの要約（当該 DSUR の第 19 項に基づく）
- IB の重大な変更を含む、安全性上の理由で実施された措置
- 結論

目次

3.1 緒言

この項では、以下を記載する：

- DIBD 又は IBD（規定に従う。）
- 報告書の調査対象期間及び連続番号
- 治験薬 – 作用機序、薬効分類、用量、投与経路、剤型
- 試験対象となった適応症及び被験者群についての簡単な記述
- 報告書の対象になる臨床試験の範囲についての簡単な要約（例：同一治験薬に関するすべての臨床試験、ある適応症に関する臨床試験、配合薬の臨床試験）
- 本 DSUR に含まれていない情報についての簡単な記述及び説明（例：パートナー企業との覚書等ですべての安全性データの交換が定められていない）
- ある治験薬に対して複数の DSUR を提出する根拠（該当する場合）

3.2 世界各国における販売承認状況

この項では、最初の承認日、適応症、承認用量、承認国・地域（該当する場合）などの概要を説明する。

3.3 安全性上の理由で調査対象期間内に実施された措置について

この項では、調査対象期間中に治験依頼者、規制当局、データモニタリング委員会*（DMC）又は倫理委員会がとった、特定の臨床試験の実施又は臨床開発計画*全体に影響を及ぼした安全性上の重大な措置を記述する。知り得た場合は各措置の理由を記載する。過去に実施された措置に関連する新たな情報もここで要約する（例：一時的中断後の臨床試験の再開）。

治験薬概要書の変更については「安全性参照情報の変更」で別途述べる。
第 3.4 項を参照のこと。

安全性上の理由でとられる重大な措置の例を以下に示す。

治験薬に関連した措置

- 倫理上又は安全性上の理由による臨床試験の不認可
- 安全性上の問題又は有効性の欠如を理由とした、臨床試験の部分的¹⁰ 若しくは全体の中断又は臨床試験の早期打ち切り（第 3.15 項参照）
- 治験薬又は比較対照薬のリコール
- 販売申請の自主的な取消しを含む、試験対象適応症についての販売承認取得の失敗
- 次のようなリスク管理活動：
 - 安全性又は有効性に関する懸念を理由とした治験実施計画書の変更（例：用量の変更、被験者選択・除外基準の変更、被験者モニタリングの強化、臨床試験期間の制限）
 - 対象被験者群又は適応症の制限
 - 安全性上の問題に関連した同意説明文書の変更
 - 剤型変更
 - 規制当局による特別な安全性報告要件の追加
 - 治験責任医師等又は医療専門家への連絡文書の発行
 - 安全性の問題を調査するための新しい試験の計画

市販薬に関連した措置

- 販売承認の更新の失敗
- 販売承認の取消し又は中断
- 次のようなリスク管理活動：
 - 重大な流通制限又はその他のリスク最小化策の導入
 - 使用や対象患者の制限を含む、臨床開発計画に影響を及ぼすおそれのある重大な安全性に関する製品情報の変更
 - 医療専門家への連絡文書
 - 規制当局が課した新しい市販後試験の要件

¹⁰ 「部分的中断」には以下のような例が含まれる（反復投与試験は中断するが単回投与試験は継続する、ある適応症における治験は中断するが別の適応症については試験を継続する、同じ治験において特定の投与量は中断するが他の用量については投与を継続する場合など）。

この項には、現在実施中の開発や今後の開発に特定の制限を与える規制当局からの要請についても要約する（例：長期臨床試験開始前の長期動物試験実施の要求、治験で設定される最大用量の特定、小児被験者の臨床試験開始前の安全性データの要求）。これらの規制当局からの要請を累積し、該当する場合は更新情報も含めて表にまとめ、添付資料として提供するか、本項に入れる。

3.4 安全性参照情報の変更

この項では、調査対象期間中の IB 又はその他の安全性参照情報における安全性に関わる重要な変更を記載する。これには、除外基準、禁忌、警告、その他の注意事項、重篤な副作用、特に注目すべき有害事象*、相互作用及び非臨床試験（がん原性試験など）からの重要な知見に関連した情報が含まれる。当該 DSUR の適切な項でこれらの変更に関する具体的な情報を提供する。

3.5 調査対象期間中に継続又は終了した臨床試験の状況

この項では、調査対象期間中に治験依頼者が継続していた臨床試験*及び終了した臨床試験*の概略を説明し、詳細を表にして添付資料とする（本ガイドラインの添付資料 B、表 1 の例を参照）。適切と考えられる場合は、適応症、剤型及び対象被験者群ごとの表を作成することもできる。さらに各国・地域の規制要件によって定められている場合は、調査対象期間中に治験薬が臨床試験以外で治療的に使用された場合の情報も記載する。表には臨床試験ごとに以下の情報を含める。

- 治験識別記号（例：治験実施計画書番号又は他の識別記号）
- 試験相（I、II、III又はIV）
- 試験の状況：
 - 継続中（臨床試験が開始された；開始されたが現在中断している；終了したが臨床試験の報告書がまだ完成していない）
 - 終了（臨床試験の報告書が完成している）

- 治験実施計画書に基づく治験実施施設が少なくとも1ヶ所ある国/地域
- 臨床試験の略称
- 試験デザイン（非比較、比較、非盲検、単盲検、二重盲検、並行、交差比較など。設けた治療割付群を記述する。）
- 治験薬及び比較対照薬の用法・用量
- 必要に応じて対象被験者群（年齢；性別；適応症；特別な患者集団〔例：腎機能障害患者を対象にした臨床試験や治療抵抗性の患者を対象とした臨床試験〕）
- 臨床試験開始日（治験依頼者が定義したもの、例えば最初の患者の初回来院日（first visit of first patient; FVFP））
- 登録予定被験者数
- 各群の推定される累積使用被験者数（可能な範囲で）。非盲検試験又は終了試験については登録被験者の実数、盲検試験については無作為化計画に基づく推定数を提示する。

本ガイドラインの添付資料B、表1に、この表の見出し例を示す。

3.6 推定累積使用者数

DSURの第6.1項と第6.2項に、臨床試験と販売後の累積使用者数をそれぞれ記載する。

累積使用被験者数の推定は、重篤な有害事象（serious adverse events; SAE）の累積サマリーテーブルの解釈と総合安全性評価に役立つ。臨床試験被験者数の推定の精度は、被験者登録の迅速性、治療割付群が盲検化で継続中の治験の数など、いくつかの要因によって、限界がある。

データ表示の最適な方法はいくつかの要因に依存するため、DSURにおいて推定被験者数を表示する際は、以下の一般的なポイントに注意すべきである。

- データは表形式で示す。

- 用量、投与経路あるいは対象被験者群において治験間にかかなりの差がある場合、これらの差について表に注記する。別の表を使用してもよい。
- SAE のサマリーテーブルを適応症別に提示する場合は、使用者数データも可能な限り適応別に提示する。
- 治験薬と比較対照薬に無作為化された被験者間で、使用期間に大きな差がある場合、あるいは臨床試験間で使用期間に差異がある場合、被験者数のデータを被験者・時間（被験者・日、被験者・月又は被験者・年）で表すと有用である。
- 健康なボランティアへの治験薬使用、特に単回使用の場合は、総合安全性プロファイルにとって重要性は低い。このようなデータは、適切と考えられる場合、説明を付けて別途提示する。
- 治験が進行中の市販薬においては、例えばその薬剤が何年にも渡って販売されている場合、あるいは多くの適応症がある場合、臨床試験における正確な累積使用データを取得することは現実的でなく、有用ではないと思われる。この場合、治験依頼者は説明を記載する。

3.6.1 臨床開発計画中の累積使用被験者数

この項では、以下の情報を表形式で入れる（本ガイドラインの添付資料 B、表 2-4 を参照）。

- 継続中の臨床試験及び終了した臨床試験からの累積被験者数; DIBD 以降に治験薬、プラセボ、実薬対照を使用した被験者の数（注：治療割付が盲検化されている場合、被験者数は無作為化計画に基づいて推定できる）
- 継続中の臨床試験及び終了した臨床試験からの治験薬を使用した累積被験者数、可能な場合は臨床開発計画の年齢層、性別、人種別に分類。
- 特に重要な臨床試験の場合（例：第Ⅲ相ピボタル試験）、その臨床試験に関する人口学的特性。

年齢層の具体的な分類は、対象被験者群と適応症に拠る。

ここでは、上記のポイントに基づいて、治験依頼者が使用被験者数を推定する際に用いた方法を選択した根拠、その方法の限界も説明する。

3.6.2 市販後の使用経験に基づく使用患者数

治験薬が治験依頼者によって市販されている場合、最新の PSUR 又はそれ以外の適切なデータに基づいて、市販の状況における累積使用患者数の推定を、推定する際に用いた方法の説明と共に DSUR に記載する。

3.7 ラインリスト及びサマリーテーブルのデータ

DSURの第7.1～7.3項に、以下を用いて重要な臨床安全性情報を提示する。

- 当該DSURの調査対象期間中に治験依頼者が報告を受けたSARのラインリスト
- DIBD以降治験依頼者が報告を受けた重篤な有害事象の累積サマリーテーブル

因果関係の評価は、個々のまれな副作用（adverse drug reactions; ADRs）の評価をする場合、及び緊急報告の要否を決定する場合に一般的に有用であるが、発生率の群間の比較が可能な場合、個々の症例の因果関係の評価は、集計データの分析においてあまり価値がない。したがって、DSURのサマリーテーブルには、治験薬及び対照実薬のSARだけではなく、すべてのSAEを含める。

ラインリストとサマリーテーブルには、盲検及び盲検解除の臨床試験データを入れる。盲検解除データは、終了した治験及び安全性上の理由（例：緊急報告）から盲検解除された個々の症例から発生する可能性がある。治験依頼者は、DSURを作成する目的のみでデータを盲検解除してはならない。

治験依頼者の判断で、理解を深めるために有用である場合は、図を使って特定のデータの特徴を示すことができる。

有害事象/副作用のコード化にMedical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) を使用する場合は、ラインリスト及びサマリーテーブルに基本語 (Preferred Term) レベルを提示する。

一般に SAE の表には、症例を重篤と判断した根拠となった有害事象用語のみを提示する。また、非重篤事象は含めない。

ラインリストやサマリーテーブルから特定の有害事象を除外することは可能であるが、そのような除外症例がある場合は報告書中で説明する。例えば、治験実施計画書で特別な収集及び安全性データベース登録の「対象外」とされている有害事象や、有効性評価項目に相当する有害事象は除外することができる（例：全死因死亡が主要有効性評価項目であるうつ血性心不全治療薬の臨床試験で報告された死亡又は抗がん剤試験における疾患進行）。

3.7.1 参照情報

この項では、コード化に使用した辞書の版について記載する。各国・地域の規制要件で求められる等、該当する場合には、サマリーテーブルで予測性を特定する際に使用した安全性参照情報の資料及びその版について記載する。

3.7.2 調査対象期間中の重篤な副作用のラインリスト

この項では、ラインリストに入れるための症例を選択した基準を概説する。SAR に基づく分析や結論は入れるべきでない。ラインリストを添付資料に入れる（本ガイドラインの添付資料 B、表 5 を参照）。

ラインリストでは、調査対象期間中に治験依頼者の臨床試験から報告された（盲検解除前及び解除後の）すべての SAR に関する重要な情報を提示する。データは、臨床試験ごと、さらに器官別大分類（System Organ Class、SOC）ごとに提示する。

可能であれば、1 例あたりに報告された SAR の数にかかわらず、ラインリストには各被験者につき 1 回だけ掲載する。複数の副作用が発現した被験者については、すべての副作用を記載しなければならないが、治験依頼者の判断した最も重篤な副作用（徴候、症状又は診断）の箇所にその症例を掲載する。同一被験者が異なる時期に別々の SAR を発現することがある（例：同じ臨床試験中に数週間の間隔をあけて発現する）。このような場合、SAR は別々にリストに載せ、同一被験者が同じラインリストに複数回掲載される可能性がある。

ラインリストに以下の情報を入れる。

- a) 試験識別番号及び該当する場合は EudraCT 番号¹¹
- b) 試験における被験者の識別番号
- c) 治験依頼者の副作用症例参照番号
- d) 症例の発現国
- e) 被験者の年齢と性別
- f) 治療群、盲検解除されていない場合は「盲検」と記載する。
- g) 治験薬の用量と投与時期（さらに意味がある場合は剤型と投与経路）
- h) 最も重篤な副作用の発現日及び/又は発現までの時間
- i) 投与日数及び/又は投与の可能な範囲での推定期間
- j) 重篤な副作用；MedDRA を使用する場合は、基本語を提示する。
- k) 転帰（例：回復、死亡、軽快、後遺症、不明）。この欄には被験者の副作用の転帰を記載する。複数の副作用がある場合は様々な転帰の最悪のものを記載する。
- l) 必要な場合はコメントを記載する。（例：治験依頼者が報告者と意見を異にする場合は因果関係の評価；直接的又は相互作用によって副作用の一因であることが疑わしい併用薬；被疑薬で治療した適応症；該当する場合は投与中止/再投与の結果）

本ガイドラインの添付資料 B、表 5 にラインリストの見出しの例を示す。

3.7.3 重篤な有害事象の累積サマリーテーブル

この項では、DIBD から当該 DSUR のデータロックポイントまでに治験依頼者の臨床試験で報告された SAE の累積サマリーテーブルを掲載した添付資料について説明する。治験依頼者はデータの欠損があれば説明する（例：何年にも渡って販売されている薬剤や、企業合併で取得された製品であるため臨床試験データが入手できない）。サマリーテーブルは、治験薬及び臨床開発計画で使用された比較対照薬（実薬対照、プラセボ、盲検化により治療内容不明）に対し、SOC ごとにまとめる。臨床開発計画全体でデータを統合することができる。代わりに、有用で実際的な場合は、治験実施計画書、適応症、投与経路又はそれ以外の分類別に SAE を提示してもよい。

¹¹ EudraCT 番号は、欧州経済地域で許可された臨床試験のみの識別番号である。

ここにはSAEに基づく分析や結論を記載しない。

本ガイドラインの添付資料B、表6に例を示す。

3.8 調査対象期間中に臨床試験で見られた重大な知見

この項では、適切であれば適応症別に情報を記載してもよい。以下の項目に該当する情報があればそれを述べる。

3.8.1 終了した臨床試験

この項では、調査対象期間中に終了した臨床試験から取得された臨床的に重要な新しい有効性及び安全性の知見を簡潔に要約する。これらの情報は叙述してもよく、シノプシス様式を使用して提示してもよい¹²。すでに明らかになっている安全性の問題を裏付ける情報やこれに反論する情報、さらに新たな安全性のシグナル*を示唆するエビデンスを記載する。

3.8.2 継続中の臨床試験

治験依頼者が継続中の臨床試験で生じた臨床的に重要な情報を知った場合（例：中間安全性解析や有害事象のある被験者の盲検解除の結果知り得た情報）、ここにその問題を簡潔に要約する。すでに明らかになっている安全性の問題を裏付ける情報やこれに反論する情報、さらに新たな安全性のシグナルを示唆するエビデンスを記載する。

3.8.3 長期追跡結果

該当する場合、ここには治験薬、特に先進的な治療薬（例：遺伝子治療用薬、細胞治療用薬、組織工学製品）の臨床試験に参加した被験者の長期追跡に由来する情報を提示する。臨床開発計画が終了し、長期追跡のみが DSUR 作成のデータ情報源としての継続中の活動である場合は、DSUR 中で情報が記載されているのは本項のみということもありうる。

¹² シノプシスの例は ICH E3 と CIOMS VII に提示されている。

3.8.4 治験薬の臨床試験以外での治療的使用

この項では、治験依頼者が実施した、特定の実施計画書に従った ICH E2D で報告が定められている他のプログラム（例：治験薬拡大利用プログラム、コンパッションエートユースプログラム、特定の患者への使用、単一患者 IND、治療薬有償利用制度）に由来する、臨床的に重要な安全性情報を記載する。

3.8.5 複数成分が関わる治療法に関連する新たな安全性データ

DSUR の対象である治験薬が、配合剤の 1 成分又は多剤併用療法としても開発途中である場合は、配合剤/併用療法の DSUR に由来する重要な安全性知見をこの項で要約する。

逆に、DSUR の対象が多剤併用療法又は配合剤である場合は、個々の成分に関する臨床試験に由来する重要な安全性情報をこの項で要約する。

別の方法として、配合剤/併用療法に特異的な情報については、当該配合剤/併用療法の個々の成分又は全成分に関する DSUR 中のそれぞれの該当する項に組み入れることも可能である。

配合剤/併用療法の DSUR の作成については一般原則、第 2.5 項でガイダンスを示している。

3.9 非介入試験からの安全性知見

この項では、調査対象期間中に治験依頼者が入手した非介入試験*（例：観察試験、疫学研究、登録制度*（registries）、積極的サーベイランスプログラム（active surveillance programmes））から明らかになった関連安全性情報を要約する。

3.10 他の臨床試験からの安全性情報

この項では、調査対象期間中に治験依頼者が入手した他の臨床試験（例：無作為化臨床試験の併合解析又はメタアナリシスの結果、共同開発者が提供する安全性情報や治験責任医師が自ら実施する臨床試験からの安全性情報）からの関連安全性情報を要約する。

3.11 市販後の使用経験に基づく安全性情報

治験薬がいずれかの国で販売承認を受けている場合は、調査対象期間中の市販経験に由来する、治験依頼者が入手した重要な安全性情報、特に当該製品の製品情報、治験薬概要書、説明同意文書の変更又は医薬品安全性監視計画の改訂につながった知見を簡潔に要約する。これには、承認された使用に関する安全性知見だけでなく、適応外使用、特殊な集団への投与（例：妊婦）、投与過誤、過量投与及び濫用も含める。

3.12 非臨床データ

調査対象期間中に継続中か終了した非臨床の *in vivo* 及び *in vitro* 試験（例：がん原性試験、生殖試験、免疫毒性試験）に由来する主要な安全性情報を要約する。この知見の影響を、安全性総合評価（本ガイドラインの第 3.18 項参照）で考察する。

3.13 文献

この項では、調査対象期間中に治験依頼者が知り得た、科学文献に発表された、あるいは未発表の原稿として入手した治験薬に関する新しい重大な安全性情報を要約する。非臨床試験及び臨床試験に由来する情報、関連性があれば、同一系統の薬剤に関する情報についても述べる。学会抄録として発表された新しい重大な安全性情報はこれを要約し、可能であれば治験依頼者はその抄録の写しを 1 部添付する。

3.14 他の DSUR

治験依頼者は、1つの治験薬に対して1つの DSUR を作成する。しかし、治験依頼者が1つの治験薬に複数の DSUR を作成する場合（例：異なる適応症、臨床開発計画、剤型の治験を行っている）、他の DSUR からの重大な知見が本報告書の他の項に提示されていない場合、これを本項に要約する。

治験依頼者は、入手可能な場合、調査対象期間中に当該治験薬の臨床試験を実施した別の治験依頼者から提供を受けた DSUR に記載されている重大な情報を本項に要約する。

3.15 有効性の欠如

重篤な疾患又は生命を脅かす疾患の治療を目的とする治験薬では、有効性の欠如又は他の既存の治療法と比較した有効性の欠如を示唆するデータ（例：急性冠動脈症候群に対する新しい抗血小板薬の臨床試験で、心血管の有害事象が過度にあった）は臨床試験の被験者に対する重大なリスクを示唆する可能性が考えられるので、そのデータを本項で要約する。

3.16 特定の地域で必要となる情報

ここに記載する情報は、各国・地域の規制要件を遵守するために必要なものであり、DSUR の添付資料として提出することができる。治験依頼者は各国・地域の規制要件を参照し、以下のどの項目が必要か、さらにそれらが対象とする臨床試験の範囲を判断する。例えば、

- 重篤な副作用の累積サマリーテーブル

該当する場合、全 SAR の累積サマリーテーブルに、SAR の数を a) SOC、b) 副作用用語、c) 投与群別に記載する。予測できない副作用用語を特定する。

- 調査対象期間中に死亡した被験者のリスト

臨床試験の参加中に死亡した被験者のリストには少なくとも次の情報を入れる。症例番号、割付群（まだ盲検解除前の場合もある）、各被験者の死因。死亡の検討により明らかにされた安全性の問題を、DSUR の第 18 項で適宜取り上げる。

- 調査対象期間中に有害事象に関連して臨床試験から脱落した被験者のリスト

このリストには、治験薬との関連の有無にかかわらず、調査対象期間中に有害事象に関連して臨床試験から脱落した全ての被験者を記載する。この治験脱落例の検討により明らかにされた安全性上の問題を DSUR の第 18 項で適宜取り上げる。

- 第 I 相治験実施計画書の重大な変更

米国連邦規則集に従い、以前に治験実施計画書の修正版として提出されていない場合、調査対象期間中になされた第 I 相治験実施計画書の重大な変更を本項に記述する。

- 製造工程の重大な変更

調査対象期間中に実施された重大な製造工程又は微生物学的な変更を本項で要約し、これらの変更によって生じる安全性の潜在的な問題があれば、DSUR の第 18 項でそれについて考察する¹³。

- 翌年の治験計画概要

前年に提出されたものに代わる治験計画の概要を説明する。US IND 保持者は米国連邦規則集を参照し対応すること¹⁴。

- US IND に関する未解決問題の記録

治験依頼者が望む場合、US IND に関して治験依頼者が（米国規制当局からの）回答、コメント、面談を希望する未解決問題についての記録を本項に入れてもよい。

3.17 データロックポイント後に入手した情報

データロックポイント後の DSUR 作成中に入手した、重要な安全性の知見となり得る情報を本項に提示する。臨床的に重大な新しい症例報告、重要な追跡データ、臨床に影響を及ぼす毒性所見並びに治験依頼者、DMC 及び規制当局が安全性上の理由で実施した措置がこれに含まれる。安全性総合評価（第 3.18 項参照）においてもこの新しいデータを検討の対象とする。

¹³ さらに US IND 保持者は、FDA Guidance for Industry: INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies – Chemistry, Manufacturing and Controls Information, May 2003. を参照のこと。
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070567.pdf>

¹⁴ US Code of Federal Regulations 21 CFR 312.23 (a) (3) (iv) ; revised April 2009.
<http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/get-cfr.cgi>

3.18 安全性総合評価

安全性総合評価は、調査対象期間中に入手したすべての新しい臨床情報、非臨床情報及び疫学情報を、これまでに知られていた当該治験薬の情報と比較した、簡潔かつ包括的な評価である。この評価では、累積経験、当該DSURの調査対象期間中に収集した新しい情報、販売が承認されている治験薬については臨床的に重要な市販後データを検討しなければならない。当該DSURの先行する項で既に提示された情報の要約や繰り返しではなく、これらの情報を解釈し、これが臨床試験の被験者及び臨床開発計画にとってどのような意味を有するかを述べる。適切な場合は、疾患領域、投与経路、剤型及び/又は適応症ごとに分けて評価を提示することができる。

3.18.1 リスク評価

リスク評価では、新たに明らかになった安全性の問題に関するデータの解釈、これまでに明らかになっている安全性の問題と比較した重要な新しい情報の提示が特に重視される。以下を適宜考察する。

- 新たに特定された安全性の問題（有害事象や副作用の詳細な記述；関連する臨床検査値；危険因子；用量、投与期間、治療の時間経過との関係；可逆性；副作用の予測又は予防に有用と考えられる因子）
- 既に特定されている副作用における重要な変化（例：頻度又は重症度の上昇、転帰、リスクを有する特定の患者群）
- 新たに特定されたか、あるいは既に特定されている臨床的に重要な毒性等の症状、徴候、臨床検査値。例えば
 - 肝毒性
 - QT間隔の延長及び綿密なQT/QTc試験結果などの心血管作用
 - 骨髄毒性
 - 肺毒性
 - 腎毒性
 - 中枢神経毒性
 - 免疫原性及び過敏症
- 有害事象の転帰としての死亡
- 異常検査値や臨床検査など、有害事象の理由による治験薬の投与中止

- 薬物 – 薬物相互作用及びその他の相互作用
- 重大な非臨床的安全性知見
- リスクに影響を及ぼす可能性がある製造上の問題
- 治験参加者を危険にさらす可能性がある有効性の欠如
- 特別な患者群に特異的な安全性の問題。例えば、高齢者、小児、肝障害又は腎障害を有する患者及びそれ以外のリスクを有する患者群（代謝が遅い又は速い患者など）
- 妊娠中又は授乳中の曝露と転帰
- 長期投与経験に由来する安全性知見
- 臨床的に重大な投与過誤のエビデンス
- 患者コンプライアンスの欠如のエビデンス
- 過量投与及びその治療の経験
- 薬剤の誤用及び濫用の発生
- 治験実施計画書に定められている手技（例：気管支鏡、生検、中心静脈カテーテルの挿入）に由来する、あるいは特定の試験の実施やデザイン（不十分な被験者モニタリングスケジュール、積極的治療を行わない期間の長期の設定）と関連する安全性の問題
- 同一系統の別の薬剤で特定された新しい重大な安全性の問題の潜在的影響

3.18.2 ベネフィットーリスクの検討

この項では、累積安全性データから特定されたリスクと、予測される有効性/ベネフィット*のバランスについて簡潔に述べ、前回の DSUR からこのバランスに変化があったか否かを述べる。本項では、治験薬の完全なベネフィットーリスク評価を行う必要はない。

3.19 重要なリスクの要約

この項では、重要な特定されたリスク及び潜在的リスク*（例：製品情報中の警告、その他の注意事項又は禁忌につながるおそれのあるリスク）に関し、簡潔で累積的な問題毎のリストを提示する。このようなリスクには、例えば、特定の分子構造や薬剤系統に関連することがわかっている毒性、非臨床又は臨床データの蓄積に基づ

いた懸念事項などがある。各リスクを毎年再評価し、現在の情報に基づいて適宜再要約する。新しい情報はこれを明示する。どの程度の詳細な記述が適切かは、薬剤開発の段階によって異なる。例えば、開発早期の薬剤の要約には個々の症例についての情報を入れるが、開発後期の場合はより多くの情報や見解が得られるので、各リスクについての情報はそれほど詳しくなくてもよい。

ここに示す情報は医薬品安全性監視計画の安全性検討事項（ICH E2E）の基礎になる。

十分検討され、解決されたリスクもサマリーに残し簡単に記述する。（例：後に得られた臨床データで実証されなかった毒性試験や早期臨床試験での知見）。

ここでは情報を叙述してもよく、表形式にしてもよい（本ガイドラインの添付資料 C の両例を参照）。

3.20 結論

前回の DSUR 以降に入手した情報が、これまでに知られた有効性と安全性に対してもたらした変化に言及しながら、簡潔に結論を述べる。結論では、臨床開発計画で新たに生じた安全性上の問題に対処するために実施された又は実施することを予定している措置について記述する。

DSUR 添付資料

DSUR には以下のような番号をつけた資料を添付する。

- 1 治験薬概要書（各国・地域の規制要件で定められている場合）
- 2 規制当局からの重要な要求の累積一覧表
- 3 継続中の臨床試験及び終了した臨床試験の状況
- 4 人口学的データの累積サマリーテーブル
- 5 重篤な副作用のラインリスト
- 6 重篤な有害事象の累積サマリーテーブル
- 7 論文の抄録（必要に応じ）

DSUR には次のような当該地域用添付資料を適宜つける（第 3.16 項参照）

- 重篤な副作用の累積サマリーテーブル

- 調査対象期間中に死亡した被験者のリスト
- 調査対象期間中に試験を脱落した被験者のリスト
- US IND に関する第 I 相治験実施計画書の重大な変更
- 重大な製造工程の変更
- US IND に関する翌年の治験計画概要
- US IND に関する未解決問題の記録

4. 本ガイドラインの添付資料

添付資料 A : 用語集

添付資料 B : 臨床試験データの表と見出しの例

添付資料 C : 重要なリスクの要約例

添付資料 A：用語集

本作業部会は本ガイドライン中で、ICH 及び CIOMS などの他の団体がすでに定義した用語を使用している。一般的に、ICH 関連文書ですでに定義されている用語については本用語集では省略するが、DSUR に特に重要な ICH 用語や、CIOMS や他の団体が定義した用語についてはこれを含める。

項目	用語	定義出典	定義/解説
1.	特に注目すべき有害事象	CIOMS VI に基づく	特に注目すべき有害事象（重篤か否かは問わない）とは、治験依頼者の製品又はプログラムに特異的な科学的及び医学的問題点の 1 つであり、治験責任医師等がこれを継続的にモニタリングし、その発現を治験依頼者に速やかに連絡することが適切であると考えられる事象をいう。これらの事象については、その特徴づけと理解のために更なる調査が必要になる場合がある。また当該事象の性質によっては、治験依頼者から他の関係者（規制当局など）への速やかな連絡を必要とすることも考えられる。
2.	予測される有効性/ベネフィット	CIOMS VI における予測されるリスクの定義に基づく	当該治験薬についてはまだ立証されていないが、同一系統の薬剤に関する情報や過去の臨床試験や非臨床試験のデータに基づいて予測される有効性/ベネフィット。
3.	臨床開発計画	ICH E2F	適応症や剤型に関わりなく、同一治験薬で行われているすべての臨床試験をいう。
4.	終了した臨床試験	CIOMS VII	最終総括報告書がある臨床試験。注：DSUR においては、被験者登録は開始されているが最終総括報告書のない臨床試験は継続中と見なされる（「継続中の臨床試験」の定義参照）。
5.	データロックポイント	CIOMS VII	DSUR に含めるデータの締切日と指定されている日付（月日）。開発国際誕生日（DIBD）に基づく。

項目	用語	定義出典	定義/解説
6.	データモニタリング委員会（同義語：独立データモニタリング委員会、データ・安全性モニタリング委員会）	ICH E6	臨床試験の進捗、安全性データ、重要な有効性評価項目を定期的に評価し、臨床試験の継続、変更、中止を治験依頼者に助言するために、治験依頼者が設置できる独立した委員会。
7.	開発国際誕生日	CIOMS VII	いずれかの国において介入的臨床試験の実施が初めて認可（又は許可）された日。
8.	特定されたリスク	EU 医薬品規制 Volume 9A 規則	対象となる医薬品との関連性を示す十分なエビデンスを伴う、好ましくない事象。 特定されたリスクの例： <ul style="list-style-type: none"> ● 非臨床試験で十分に証明され、臨床データによって確認された副作用。 ● 適切にデザインされた臨床試験又は疫学研究において認められた副作用のうち、注目すべきパラメータに関して、比較対照群（プラセボ又は実薬対照）との差が大きいことから、因果関係が示唆されるもの。 ● 適切に記述された多数の自発報告によって示唆され、時間的關係及び生物学的根拠によって因果関係が強く裏付けられる副作用（アナフィラキシー反応、適用部位反応など）。
9.	重要な特定されたリスク；	EU 医薬品規制 Volume 9A 規則	特定されたリスク又は潜在的なリスクのうち、当該製品のリスクベネフィットバランス又は公衆衛生に影響を及ぼすおそれがあるリスク。

項目	用語	定義出典	定義/解説
	重要な潜在的リスク		
10.	介入臨床試験	CIOMS VII	介入臨床試験は、健康に関する転帰についての効果を評価するために、1つ又はそれ以上の治療処置（例：予防治療、薬剤、手術、行動療法など）に前向きに参加者を割り当て実施する研究試験である。
11.	治験薬	CIOMS VII	本ガイドラインでいう治験薬とは、臨床試験で使用されている、又は開発段階にある試験対象の薬剤のみを意味する。注：この用語は、比較対照薬及びプラセボを含めた「治験薬剤（investigational medicinal product）」よりさらに特異的である。
12.	非介入試験	臨床試験に関する EU Directive 2001/20/EC	薬剤が販売承認条件に準拠して通常の方法により処方される試験。特定の治療戦略に特定の患者を割り付けることが治験実施計画書であらかじめ定められておらず、通常の医療が提供され、当該試験に当該患者を組み入れる決定とは無関係に薬剤が処方される。被験者に対し、診断又はモニタリングのための追加的な手続きが適用されることはなく、疫学的手法を用いて収集データが解析される。
13.	継続中の臨床試験	CIOMS VII	被験者登録が開始されているが、最終総括報告書が完成していない臨床試験。中断しているか、解析が終了しているかにかかわらない。
14.	潜在的リスク	EU医薬品規制 Volume 9A規則	対象となる医薬品との関連性を示唆する何らかの根拠は存在するが、その関連性が確認されていない好ましくない事象。 潜在的なリスクの例：

項目	用語	定義出典	定義解説
			<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験で認められていないか解明されていない非臨床での安全性上の懸念 臨床試験又は疫学研究において認められた有害事象のうち、注目すべきパラメータに関して、比較対照群（プラセボ、実薬対照又は無投与群）との差の大きさから因果関係が疑われるものの、その差が因果関係を示唆するほどではないもの 副作用自発報告制度を通じてもたらされたシグナル 同一系統の他の製品に関係することが知られている事象又は当該医薬品の特性から見て発現が予想される事象
15.	登録制度	ICH E2E	<p>登録制度とは、同一の特性を呈する患者の一種のリストである。この特性には、疾患（疾患登録制度）の場合と特定の曝露（薬剤使用登録制度）の場合がある。2つの登録制度は、関心対象である患者データの種類が異なるに過ぎないが、標準化された質問票を用いて一連の情報を、前向き研究の方式で収集することができる。</p> <p>解説：曝露（薬剤使用）の登録制度は、関心対象である薬剤に曝露した集団及び又は特定集団について一定期間情報を収集する。標準化された質問票を用いて有害事象のデータを収集するためには、患者をコホート試験に入れる。特にまれな転帰のシグナル拡大に有用である。</p>
16.	シグナル	CIOMS VI	治療との因果関係が不明であるが、今後の探索やサーベイランスの継続が必要であると認められる事象の報告。
17.	治験依頼者	ICH E6 (R1)	臨床試験の開始、管理、資金提供に責任を負う個人、会社、施設、組織
18.	医師主導試験の治験	ICH E6	単独で、あるいは他者と共に、臨床試験を実施する者。この者の直接の指導の下で、治験薬が被

項目	用語	定義出典	定義/解説
	依頼者		<p>験者に投与、処方又は使用される。この用語は人のみに使用される。(例えば会社や機関は含まれない。)。医師主導試験の治験依頼者の責務には、治験依頼者と治験担当医師の両方の責務が含まれる。</p>

添付資料 B：臨床試験一覧表と見出しの例

表 1：継続中の臨床試験と終了した臨床試験の状況

継続中の[治験薬名]試験の概要

臨床試験 ID	試験相	国	試験名	試験デザイン	用法・用量	対象被験者	FVFP†	登録予定被験者数	使用被験者数
									‡

† FVFP = 最初の患者の初回来院日

‡ [日付] 時点で臨床試験に組み込まれた患者総数及び無作為割り付け計画に基づく

本 DSUR 対象期間中に終了した [治験薬名] 試験の概要

臨床試験 ID	試験相	国	試験名	試験デザイン	用法・用量	対象被験者	被験者数/投与群別使用被験者数 (男/女)

表 2 : 推定累積使用被験者数

終了した臨床試験の実際の使用データと、継続中の臨床試験の登録/無作為化計画に基づく推定累積使用被験者数

治療群	被験者数
治験薬	
比較対照薬	
プラセボ	

表 3 : 終了した臨床試験において治験薬が投与された被験者の年齢別、性別、累積使用被験者数*

年齢層	被験者数	
	男性	女性 計

* [日付] 時点で終了している試験のデータ

表 4 : 終了した臨床試験において治験薬が投与された被験者の人種別累積使用被験者数*

人種	被験者数
東洋人	
黒人	
白人	
その他	
不明	
計	

* [日付] 時点で終了している試験のデータ

表 5：調査対象期間中の重篤な副作用ラインリストの見出し例
 調査対象期間中の重篤な副作用ラインリスト

試験 ID EudraCT 番号	症例 ID/ 被験者番 号†	国 性 年齢	重篤な薬の 副作用 (SAR)	転帰	発現日† 発現までの時間 ‡	被疑薬	1 日用量 投与経路 剤型	投与日 投与期間	コメント

† 試験/施設/患者									

‡ 「主要」 SAR のみ

表6：重篤な有害事象の累積表の例
重篤な有害事象 (SAE) の累積サマリーテーブル

器官別大分類	2009年12月31日までの総数			
基本語	[治験薬名]	盲検解除 前	実薬対照	プラセボ
臨床検査	18	4	7	2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増 加	9	2	4	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラー ゼ増加	9	2	3	1
神経系障害	2	2	4	7
失神	2	2	4	7

添付資料 C : 重要なリスクの要約例

本添付資料では、仮想の製品について、2012年から2014年までの3年間に作成された、重要なリスクの要約例を叙述する。重要なリスクの要約は、叙述形式（添付資料 C1）又は表形式（添付資料 C2）で記載する。

添付資料 C1 : 叙述形式

DSUR 2012

19 重要なリスクの要約

新規リスク又は更新されたリスクにはアスタリスクを付記した。

1. 腎毒性

薬剤 Z は、アミノグリコシドと類似した構造を有するパラアミノグリコシドであり、安定した冠動脈疾患を有する患者の狭心症改善薬として現在開発中である。同一系統の他の薬剤に腎毒性があることが知られており、また、本剤においてもラット 20mg/kg/日とウサギ 60mg/kg/日の用量でそれぞれ腎毒性のエビデンスがあった。

健康な被験者を対象とした第 I 相試験で、最高用量（1日1回 100mg を7日間経口投与）の Z を服用した 30 人の被験者中 2 人（6.7%）に、蛋白尿と関連した一過性の血清クレアチニン増加が見られた。被験者 0127 では、クレアチニンがベースラインの 0.9mg/dL から 7 日目に 1.8mg/dL に増加し、被験者 0139 はベースライン 1.0mg/dL から 7 日目に 1.9mg/dL に増加した。いずれの被験者も軽度の蛋白尿があった（dipstick で 2+、24 時間蓄尿による尿蛋白量測定せず）。両被験者の尿検査は特に問題はなかった（細胞は最少、尿円柱なし）。21 日目までに、両被験者とも血清クレアチニンはベ

ースラインに戻り、蛋白尿は消失した（詳細は 8.2 項及び 18.1 項参照）。100mg を 1 日 1 回服用した他の健康な被験者 28 人、低用量を服用した 119 人の被験者（50mg 以下、冠動脈疾患の 72 人を含む）には、蛋白尿又は重大なクレアチニン増加は見られなかった。

最高用量の Z（1 日 1 回 100mg）を服用した健康被験者のクレアチニン増加は、この系統の薬剤に腎毒性があることが知られていることから、本剤との関連する可能性が考えられた。したがって、第 II 相試験では Z の最高用量を 50mg に減らすことに決定した。さらに、被験者のモニタリングを強化し、現在、ベースライン、1、2、4、8、16、24 週目に血清クレアチニン、eGFR、アルブミン/クレアチニン比、血中尿素窒素、尿検査を実施している。ディップスティック法で蛋白尿が確認された被験者においては 24 時間蓄尿による尿蛋白排泄量測定検査を行う。クレアチニンの増加が 0.5mg/dL、上昇率が 30%、あるいは eGFR の減少が 25%（3 日間で 2 回）の被験者では治験薬の投与を中止する。これに従って治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書が改訂された。

2. 肝毒性

ラット試験 KR-102 で、最高用量群（60mg/kg/日）の 8 匹中 2 匹が小葉中心性壊死を伴う肝障害を発現した。これより低い用量を与えたラットに肝毒性のエビデンスはなく、60mg/kg/日の用量を投与したウサギに肝毒性のエビデンスは見られなかった。

102 試験において、薬剤 Z 50mg を 1 日 1 回経口服用した冠動脈疾患を有する被験者 1 例（102-037）が、14 日目にアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の中程度の増加（それぞれ正常上限値の 2.7 倍と 2.3 倍）を発現したが、アルカリホスファターゼやビリルビンの増加は見られなかった（詳細は 8.2 項及び 18.1 項参照）。Z の投与は 16 日目に中止され、トランスアミナーゼは 28 日目までに正常値に戻った。本被験者はアルコール摂取を否定し、血清検査はすべて陰性であった。本被験者は試験に登録されるまで 2 年以上に渡って

薬剤 X と Y を併用していた。どちらの薬剤もトランスアミナーゼの増加を引き起こした疑いはなかった。有害事象発現期間中も両薬剤の投与は継続されており、これらがトランスアミナーゼ増加の原因となった可能性は非常に低かった。注目すべき点として、被験者 102-037 の薬剤 Z の血中濃度 (Cmax) が 50mg 投与群の平均値の約 8 倍であることが判明し、Z の代謝が困難であったことが示唆された。この可能性はまだ調査中である。第 I 相プログラムで Z を投与されたその他の 148 人の被験者においては、トランスアミナーゼの上昇は見られなかった。

ラットの知見と被験者 102-037 のトランスアミナーゼ上昇を鑑み、第 II 相試験ではより頻繁なモニタリングが行われた。4 週目と 16 週目の評価を追加し、現在被験者はベースライン、1、2、4、8、16、24 週目に ALT、AST、ビリルビン、アルカリホスファターゼの検査が実施されている。これに従って治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書が改訂された。

DSUR 2013

19 重要なリスクの要約

新規リスク又は更新されたリスクにはアスタリスクを付記した。

1. 腎毒性*

薬剤 Z は、アミノグリコシドと類似した構造を有する薬剤の 1 つパラアミノグリコシドであり、腎毒性があることが判明している。第 I 相プログラムで 1 日 1 回 100mg を経口服用した 30 人の健康被験者中 2 人 (6.7%) が、軽度の蛋白尿 (ディップスティック法による) と関連した一過性の血清クレアチニン増加を発現し、それ以降の開発において 100mg の用量が中止された。冠動脈疾患と安定性狭心症を有する患者に対する薬剤 Z の第 II 相試験 (201 試験) が終了し、50mg 群の 60 人中 5 人 (8.3%)、

25mg 群の 62 人中 5 人 (8.1%)、10mg 群の 59 人中 3 人 (5.1%) に、ベースラインの 1.25 倍～1.5 倍のクレアチニン増加が観察され、これに対しプラセボ群では 61 人中 6 人 (10%) に認められた。これらの被験者全員に対し、(治験実施計画書に従って) 治験薬の投与を継続し、血清クレアチニンは 2 週間以内にベースライン値に戻った。50mg 群の 60 人中 1 人 (1.7%)、25mg 群の 62 人中 0 人、10mg 群の 59 人中 1 人 (1.7%) に、ベースラインの 1.5 倍を越えるクレアチニン増加が観察され、これに対しプラセボ群は 61 人中 2 人 (3.3%) であった。これらの被験者全員に対し、(治験実施計画書に従って) 治験薬の投与を中止し、血清クレアチニンは 2 週間以内にベースライン値に戻った。8.2 項及び 18.1 項で詳しく説明したように、クレアチニンの正常値への「回復」(すなわちクレアチニンと時間の推移の傾き)は、治験薬の投与を継続した被験者と中止した被験者で同じであり、これが特定の薬剤の影響でないことが示唆された。注目すべきは、Z を投与しクレアチニン増加を発現した被験者の 4 人に 3 人が利尿剤を併用していた。継続中の試験 202 と 204 で、ベースライン、1、2、4、12、24、48 週目に血清クレアチニン、eGFR、血中尿素窒素、尿検査が引き続きモニターされる。ディップスティック法で蛋白尿を発現した被験者に 24 時間蓄尿による尿蛋白排泄量測定検査を行う。

2. 肝毒性*

薬剤 Z は、ラットにおける最高用量 (60mg/kg/日) で小葉中心性壊死を引き起こした (ただしこの用量でウサギに肝障害のエビデンスはなかった)。第 I 相プログラムで、149 人中 1 人 (0.7%) が、14 日目に原因不明の正常上限値の約 2.5 倍の ALT と AST 増加を発現し、投与を中止にて消失した。終了した第 II 相 201 試験で、Z を投与した 2 人の被験者 (2/181、1.1%) のトランスアミナーゼが増加した (8.2 項参照) が、いずれも軽度で一過性であり、また、プラセボ群の 1 人 (1/61、1.6%) において、より重度の増加が見られた。この情報に基づき、現在のモニタリング計画は適切と思われる、治験実施計画書、治験薬概要書、同意説明文書の変更は行わなかった。トランスアミナーゼが増加した 1 人 (102-037) において C_{max} が著しい高値を示したが、これはその後検査ミスと判断された。

3. 失神*

薬剤 Z は、軽度の一酸化窒素 (NO) 依存性の血管拡張薬と考えられており、これが抗狭心症作用の一部を担っている可能性がある。この期間中、201 試験から 2 件の失神 (2/81、1.1%) が報告され、治験責任医師は薬剤 Z と因果関係があると判断した (被験者 201-119、201-212)。被験者はそれぞれ 10mg と 25mg の Z を服用していた。両者とも失神の素因があった (1 人は明らかに重い脱水状態であり、1 人は長期にわたる失神の既往歴があった) が、本剤の作用機序から因果関係がある可能性が考えられ、引き続き薬剤に関連する副作用として失神に注目していく。これらの有害事象の結果、モニタリング計画は特に変更されなかった。

DSUR 2014

19 重要なリスクの要約

新規リスク又は更新されたリスクにはアスタリスクを付記した。

1. 腎毒性*

薬剤 Z は、アミノグリコシドと類似した構造を有する薬剤の 1 つパラアミノグリコシドであり、腎毒性があることが判明している。第 I 相試験において 100mg の用量では、健康被験者のクレアチニンと蛋白尿が増加したため、それ以降の開発から中止された。第 II 相プログラムで、50mg 投与群、25mg 群、10mg 群の被験者のそれぞれ 7.8%、6.8%、5.8% に、ベースラインの 1.25~1.5 倍のクレアチニン増加が観察され、これに対しプラセボ群は 6.3% であった。50mg 群、25mg 群、10mg 群の被験者のそれぞれ 1.5%、0.5%、1.9% に、ベースラインの 1.5 倍を越えるクレアチニン増加が観察され、これに対しプラセボ群は 2.7% であった。8.2 項及び 18.1 項で記載したように、クレアチニン増加は、脱水と利尿剤の使用に関連すると思われる。さらに、クレアチニ

ンがベースラインから 50%以上増加した何人かの被験者は、ベースライン値が異常に低かった ($\leq 0.6\text{mg/dL}$)。この臨床的意義は不明である。

継続中の第Ⅲ相試験 (301) で、ベースライン、1、4、12、48 週目に血清クレアチニン、eGFR、血中尿素窒素、尿検査がモニターされている。ディップスティック法で 3+以上の蛋白尿を発現した被験者に 24 時間蓄尿による尿蛋白排泄量測定検査を行う。

2. 肝毒性*

薬剤 Z は、ラットの最高用量投与で小葉中心性壊死を引き起こした。第Ⅰ相とⅡ相の試験で、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ビリルビンを頻繁にモニターし、肝障害を示唆する異常値のパターンに一致するものは見られなかった。

継続中の第Ⅲ相試験 (301) で、ベースライン、1、4、12、48 週目に、上記の肝障害の検査が行われている。

3. 失神*

薬剤 Z は、軽度の一酸化窒素 (NO) 依存性の血管拡張薬と考えられており、これが抗狭心症作用の一部を担っている可能性がある。これまでの開発プログラムで、Z を投与した被験者に 21 件の失神 (21/632、3.3%) が報告されており、これに対してプラセボ群は 3 件 (1.4%) である。ほとんどが起立性か、硝酸塩や血管拡張薬の併用と関連があった。第Ⅲ相プログラムで、被験者に血管拡張薬 (硝酸塩、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬など) を併用しないように注意し、起立性めまいについて一般的な予防的注意を与える。治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書を改訂してこのリスクを含めた。

4. 膵臓炎*

終了した第Ⅱ相試験と継続中の第Ⅲ相試験の被験者から、膵臓炎が 3 症例報告された (それぞれ 8.1 項と 8.2 項を参照)。それぞれの症例に膵臓炎の原因となり得るその

他の理由があったが、今後も綿密な検査によって膵臓炎のエビデンスを慎重に探していく。第Ⅲ相試験（301）に登録された被験者は全員1週目と4週目にリパーゼとアミラーゼの検査を受ける。

19 重要なリスクの要約

ここでは、薬剤 Z の臨床開発計画実施中に認められた、重要な特定されたリスクや潜在的なリスクを要約する。現在、すべてが潜在的なリスクと見なされており、Z の投与と関連する特定されたリスクとして考えられているものはない。

調査対象期間中に重要な潜在的リスクとして認められたもの

- 腎毒性
- 肝毒性
- 失神
- 膵臓炎

詳細を下記の表 X に記載する。

表 X 重要なリスクの要約

新規リスク又は更新されたリスクにはアスタリスクを付記した。

リスク	非臨床データ	臨床データ	措置
腎毒性*	ラットとウサギにそれぞれ 20mg/kg/日 と 60mg/kg/日の用量で腎毒性が認められた。	<p>薬剤 Z は、アミノグリコシドと構造的に類似した系統薬のパラアミノグリコシドであり、腎毒性があることがわかっている。</p> <p>第 I 相試験：健康被験者にクレアチニン増加と蛋白尿があったため、それ以降の開発から 100mg の用量が中止された。</p> <p>第 II 相試験：ベースラインの 1.25~1.5 倍のクレアチニン増加が 50mg 投与群、25mg 群、10mg 群の被験者のそれぞれ 7.8%、6.8%、5.8%に認められた。プラセボ群は 6.3%。</p> <p>ベースラインの 1.5 倍を越えるクレアチニン増加が 50mg 群、25mg 群、10mg 群の被験者のそれぞれ</p>	<p>第 III 相試験 (301) で、血清クレアチニン、eGFR、血中尿素窒素、尿検査をベースライン、1、4、12、48 週目にモニターする。</p> <p>ディップスティック法で 2+以上の蛋白尿を発現した被験者に 24 時間蓄尿による尿蛋白排泄両測定検査を行う。</p>

リスク	非臨床データ	臨床データ	措置
		<p>れ 1.5%、0.5%、1.9%に、観察され、これに対しプラセボ群は 2.7%であった。</p> <p>クレアチニン増加は、脱水と利尿剤の使用に関連すると思われる。さらに、クレアチニンがベースラインから 50%以上増加した何人かの被験者は、ベースライン値が著しく低かった ($\leq 0.6\text{mg/dL}$)。この臨床的意義は不明である。</p> <p>8.2 項及び 18.1 項参照。</p>	
肝毒性*	<p>ラット試験 KR-102：最高用量群（60mg/kg/日）の 8 匹中 2 匹が小葉中心性壊死を発現した。これより低い用量ではラットに肝毒性のエビデンスはなかった。</p> <p>$\leq 60\text{mg/kg/日}$の用量でウサギに肝毒性は見られなかった。</p>	<p>第 I 相・II 相試験で、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ビリルビンを頻繁にモニターしたが、肝障害を示唆する異常値のパターンに一致する所見は見られなかった。</p>	<p>継続中の第 III 相試験 (301) のルーチンなモニタリング：ベースライン、1、4、12、48 週目に ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ビリルビンをモニターする。</p>
失神*	<p>発表済みの試験：イヌモデルで、薬剤 Z は一酸化窒素 (NO) 依存性の</p>	<p>これまでの開発プログラムで、Z を投与した被験者に 21 件の失神 (21/632、</p>	<p>第 III 相プログラムで、被験者に血管拡張薬を併用しないよう注意し、起立</p>

リスク	非臨床データ	臨床データ	措置
	血管拡張薬である。	3.3%) が報告されており、これに対してプラセボ群は 3 件 (1.4%) である。ほとんどが起立性か、硝酸塩や血管拡張薬の併用と関連があった。	性めまいについて一般的な予防的注意を与える。治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書を改訂してこのリスクを反映させた。
膵臓炎*	知見なし	終了した第Ⅱ相試験と継続中の第Ⅲ相試験の被験者から、膵臓炎 3 症例が報告された。Z との因果関係は不明。それぞれの症例に膵臓炎の原因となり得るその他の理由があった。	第Ⅲ相試験 (301) に登録された被験者は全員 1 週目と 4 週目にリパーゼとアミラーゼの検査を受ける。