

日米EU医薬品規制調和国際会議

ICH規制調和三極ガイドライン

草案

開発時定期的安全性最新報告
E2F

ステップ2最新版

2008年6月5日

1.	緒言	3
1.1	ガイドラインの目的	3
1.2	DSURの範囲	3
2.	ガイダンス	4
2.1	DSURを作成すべき時期	4
2.2	作成頻度およびDSURデータロックポイント	4
2.3	DSURデータロックポイントの変更	5
2.4	臨床試験の中断または中止	5
2.5	最終DSUR	5
2.6	DSUR作成および提出の責任	5
2.7	複数成分が関わるDSUR	6
2.8	安全性参照情報	6
2.9	DSURの様式と表示	8
2.10	DSURの内容に関するガイダンス	9
3	本ガイドラインの添付資料	18

1. 緒言

1.1 ガイドラインの目的

治験薬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^{1,2,3}。また、規制当局および他の関係者（例：倫理委員会（Ethics Committee））に治験薬安全性プロファイルの変化や安全性上の理由から提案される措置、または講じられた措置を定期的に連絡することも重要である。こうした問題に対処するため、現在一部の国や地域の規制では規制当局に定期的に報告書を提出することが義務づけられている。しかしそうした報告書の内容や様式は実にさまざまであることから、共通の基準を設けて一貫性を高め、効率化を図ることの重要性が浮き彫りにされてきている。本ガイドラインが提案する開発時定期的安全性最新報告（DSUR）は、ICH地域に共通する治験安全性年次報告の標準となることを意図しており、既存の米国におけるIND年次報告（IND Annual Report）やEUにおける安全性年次報告（Annual Safety Report）の代わりとして提出できる。DSURは包括的で十分に検討された年次評価であり、これによって臨床試験における被験者保護がさらに確実なものとなる。さらに安全性年次報告書の様式、内容および提出時期を調和させることにより、ICH 3極の規制当局は同時に同じ情報を入手でき、それにより、報告書作成の重複を避けることができる。

DSURの主要な目的は、1年間の調査対象期間中に収集された関連安全性情報のレビューと評価を提示して（1）特定されたリスクおよび潜在的リスクに関する最新の情報とリスク管理状況を要約し、（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上の問題を記述し、（3）臨床試験の実施依頼者／実施責任者（以下、治験依頼者）が調査対象期間中に入手した情報が当該製品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し、（4）臨床試験／臨床開発計画の状況に関する最新情報を提供することにある。本ガイドラインでは、DSURの内容と様式を定め、その作成および提出において考慮すべきポイントを概説する。

1.2 DSURの範囲

DSURが主に焦点を当てるのは、生物製剤を含む治験薬の介入臨床試験（本文書では「臨床試験」と言う）に由来するデータであり、当該治験薬の販売承認の有無や当該臨床試験が営利的治験依頼者か非営利的治験依頼者によって実施されているかは問わない。しかし臨床試験の被験者の安全および福祉に影響を及ぼす他の情報（非臨床試験からの重大な安全性情報、ライセンス供与契約を結んでいる共同開発パートナーが実施した臨床試験からの安全性情報、または非介入研究／コンパッションエート・ユースからの関連情報など）も必要に応じて含めるものとする。市販品についての臨床試験が実施されている

¹ 本ガイドラインで言う治験薬とは、臨床試験で使用されている、または開発段階にある試験対象の薬剤のみを意味する。

² 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.

³ 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>

場合には、安全性情報、重篤な副作用のラインリストへの掲載、および文献に由来する関連記事の考察など一部のDSUR情報が定期的安全性最新報告（PSUR）中にも提示される場合も有り得る。このため、2つの書類の間に一部重複がみられることが予想されるが、これはDSURとPSURでその提出の間隔と目的が異なることに由来する。

調査対象期間中に治験依頼者が実施したまたは完了した、以下に示す、すべての臨床試験に由来する安全性情報をDSURに提示する：

- 既承認か未承認かを問わず治験薬を使って実施される臨床試験、すなわち臨床薬理試験、探索的試験および検証的試験（第I～III相試験）⁴
- 市販薬を使い既承認適応内で実施される臨床試験、すなわち治療的使用試験（第IV相試験）
- 治験薬の臨床試験以外での治療的使用
- 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同等性試験

DSURは主として治験薬を扱うものとし、比較対照薬に関する情報の提供は臨床試験の被験者の安全に重要な意味をもつ場合に限る。DSURは簡潔で、治験依頼者が治験薬の安全性プロファイルを適切に監視および評価していることを規制当局が確認できる情報を提示する。重大な新たな安全性の問題の第一報がDSURに掲載されるようなことがあってはならず、これらは緊急報告により規制当局に既に連絡されているべきである。

2. ガイダンス

2.1 DSURを作成すべき時期

1つの治験薬について複数の臨床試験を実施・管理している治験依頼者は、当該治験薬について可能な限り単一のデータロックポイント（DLP）に基づく一つのDSURを作成する。それが不可能な場合は、カバーレター中で説明する。

2.2 作成頻度およびDSURデータロックポイント

治験依頼者はDSURを、当該治験薬を用いた臨床試験の実施期間、または当該地域の規制要件で定める期間のいずれかの期間、毎年規制当局に適切に提出する。当該地域の規制当局が治験薬に関する安全性情報を倫理委員会、治験審査委員会、または治験担当医師に定期的に提出することを求めた場合、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のラインリストを必要に応じて添付する。

DSURはDSURデータロックポイントから遅くとも60暦日以内に提出されるべきである。DSURのデータロックポイントは、世界のいずれかの国で治験依頼者が初めて臨床試験実施の認可を受けた日に基づくものとする。この日を「開発国際誕生日（DIBD）」と呼ぶ⁵。管理の都合上、治験依頼者が希望す

⁴ 治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）を参照のこと。

⁵ 「世界で初めて販売が承認された日」と定義されるPSURの国際誕生日（IBD）に類似した考え方である。

ばDIBDを初めて臨床試験実施の認可を受けた月の末日に指定することができる。

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、各国共通のDIBDに基づく1つのDSURを使用する。

2.3 DSURデータロックポイントの変更

いずれかの国または地域で販売承認⁶を受けた薬剤について臨床試験が継続または開始される場合は、当該地域の規制当局の指示に従い、PSURおよびDSURの両方を作成する。DSURとPSURが同時に作成できるように、治験依頼者はDSURデータロックポイントを変更して国際誕生日（IBD）に合わせるものとする。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が対象とする調査期間が1年を超えないようにする。

2.4 臨床試験の中断または中止

臨床試験が中断または中止された場合もDSURを作成し、当該地域の規制当局の指示に従って提出しなければならない。治験依頼者が当該DSURの調査対象期間中に臨床開発計画に関係する収集すべきデータがなかった場合は、その旨を述べた書簡を以ってDSURに代えることができる。

2.5 最終DSUR

いずれかの国や地域で、臨床試験に関する年次報告の提出はもはや必要がなくなった場合、その国または地域における当該治験薬の最終DSURであることを記したカバーレターをDSURに添付する。そのカバーレターには、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。

2.6 DSUR作成および提出の責任

2.6.1 治験依頼者の責任

治験依頼者は、営利的、非営利的にかかわらず、DSURの作成、その内容および提出に責任を負うものとする。

2.6.2 共同責任

個々の臨床試験や薬剤臨床開発計画を公的または民間の機関、ビジネスパートナーまたはそれ以外の者と共同で行う場合には、覚書等でDSURの作成および提出に関する責任を明確に定める。治験依頼者がDSURの作成を開発業務受託機関などの第三者に委託する場合も同様である。

2.6.3 非営利的治験依頼者の責任

非営利的治験依頼者は、自らが実施する臨床試験のDSURを当該地域の規制要件に従って作成する責任を負うものとする。非営利的治験依頼者が記載する必要のないDSURの項目（例：製造上の問題、非

⁶ 本文書の目的上、「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。

臨床データ、および販売状況)については、その旨を明記する。

2.6.4 複数の治験依頼者が正式な覚書等を交わした関係にある場合の責任

治験依頼者が複数存在する場合、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またはライセンス供与関係にある場合や、複数のパートナーが当該治験薬に関する臨床試験の依頼者である場合などは、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。当事者を代表して治験依頼者の1人が1つのDSURを作成できるように、安全性データの交換方法を覚書等に定める。

同一治験薬について別々にDSURを作成することが避けられない場合は、複数の治験依頼者はそれぞれ独立したDSURを作成することを覚書等で合意する。このような状況が考えられるのは、異なる適応、投与経路または剤型が試験されている場合である。別々のDSURを作成した根拠を各DSUR中に記載する。

2.7 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想されるため、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環境および当該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DSUR中に記載する。

一般に、配合剤(fixed combination product)を使用する臨床試験については1つのDSURを作成する。

配合剤ではなく、複数の薬剤が使用される臨床試験の場合は、独立したDSURの作成が適切と考えられる。もしくは、多剤併用レジメンの臨床試験に関する情報を、レジメンを構成する、1つの治験薬または各々の治験薬のDSURに含めるという方法もある。

医療機器はDSURの範囲外であるが、主要治療効果が薬剤によるか機器によるかによって、一部の薬剤－機器併用療法についてはDSURの作成、提出がその当該地域の規制要件により義務づけられる場合がある。

2.8 安全性参照情報

調査対象期間中に収集した安全性情報が治験薬のこれまでに知られていた安全性プロファイルと合致するかどうかを評価するために、安全性参照情報を含む唯一の文書が用いられる。

既承認か未承認かを問わず、DSURにおいて治験薬の安全性参照情報となるのは、当該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) である。DSURには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。IBが調査対象期間中に改訂され、改訂版が当該地域の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改訂版を1部DSURに添付する。当該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臨床試験 (例: 非営利的治験依頼者が実施する市販薬を用いて実施する

治験)については、当該地域で用いられている製品情報⁷または他の適切な文書を安全性参照情報として利用する。

⁷ EUでは製品概要 (Summary of Product Characteristics, SmPC)、日本では日本の添付文書、米国では米国の添付文書に相当する。

2.9 DSURの様式と表示

2.9.1 様式

DSURの様式と内容は、以下に示す目次に従うものとする。見出し毎に該当する情報を簡潔に提示する。該当する情報が無い場合には、その旨を述べる。各項目の内容に関するガイダンスについては後述する。下記の項目の番号はDSUR中に使用される項目番号と同一である。

2.9.2 DSURの目次

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とられた措置についての最新情報
4. 安全性参照情報の変更
5. 調査対象期間中に継続および終了した臨床試験の状況
6. 推定使用者数
 - 6.1 臨床試験（第I～IV相）の累積使用被験者数
 - 6.2 販売データに基づく使用患者数
7. 臨床試験からの安全性データの提示
 - 7.1 一般的注意事項
 - 7.2 調査対象期間中の重篤な副作用（SARs）ラインリスト
 - 7.3 累積サマリーテーブル
 - 7.4 調査対象期間中の死亡例
 - 7.5 調査対象期間中の有害事象による脱落例
8. 調査対象期間中に臨床試験でみられた重大な知見
 - 8.1 終了した臨床試験および中間解析
 - 8.2 継続中の臨床試験
 - 8.3 治験薬の臨床試験以外での治療的使用
 - 8.4 配合剤／併用療法に関連する新たな安全性データ
9. 非介入試験からの関連情報
10. 他の臨床試験からの関連情報
11. 市販後の使用経験からの安全性情報
12. その他の情報
 - 12.1 非臨床データ
 - 12.2 長期追跡結果
 - 12.3 文献

- 12.4. 他のDSUR
 - 12.5 製造上の重大な変更
 - 12.6 有効性の欠如
 - 12.7 第I相治験実施計画書の変更
 - 13. データロックポイント後に入手した情報
 - 14. 安全性総合評価
 - 14.1. リスク評価
 - 14.2 ベネフィットーリスクの検討
 - 14.3 結論
 - 15. 重要なリスクの要約
- DSUR添付資料

2.10 DSURの内容に関するガイダンス

表紙

DSURの表紙には以下の情報を記載する：

- DSUR 番号（報告書に連続番号を付ける）
- 治験薬名
- 調査対象期間
- 報告日
- 治験依頼者の名前および所在地
- 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記

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。当該地域の規制要件により倫理委員会およ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－報告書の版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
- 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
- 重要なリスクの要約（当該DSURの第15項に基づく）
- 安全性上の理由でとられた措置（IBの重大な変更など）
- 結論

すべての項目について記載し、該当する情報がない場合にはその旨を述べる。

目次

1. 緒言

ここでは以下を記載する：

- 報告書の調査対象期間および連続番号
- 薬剤の簡単な記述（例：薬効分類、作用機序、投与経路、剤型）
- 本DSURが臨床開発計画全体を対象とするか、1つの臨床試験を対象とするかについて述べる。ここでは報告書の対象になる臨床試験の範囲についても言及しなければならない（同一治験薬に関するすべての臨床試験を対象、または、ある適応症に関する臨床試験のみを対象、等）。
- 試験対象となった適応症および被験者群についての簡単な記述
- 本報告書に含まれていない情報についての簡単な記述および説明（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場合）

2. 世界各国における販売承認状況

ここに記述するのは、当該製品の販売承認申請が1つ以上の国／地域で提出されている場合に限られる。可能な範囲で累積情報を、各申請の状況を示す表にして通常提示する。この表の内容と様式は、ICH E2Cの表1でPSUR用に推奨されているものと同じものである。

3. 安全性上の理由で調査対象期間内にとられた措置についての最新情報

ここには、治験依頼者、規制当局、データ・安全性モニタリング委員会（Data and Safety Monitoring Boards）、または独立倫理委員会（independent ethics committee）がとった、特定の臨床試験の実施または臨床開発計画全体に影響を及ぼすおそれのある重大な安全性関連措置を記述する。過去にとられた措置に関連する新たな情報もここで要約する。治験薬概要書の変更については「安全性参照情報の変更」で別途論じるので、第4項を参照のこと。

この項に記載すべき安全性上の問題に関係した重大な措置の例を以下に示す：

- 倫理上または安全性上の理由による臨床試験認可の拒否
- 有効性の欠如または安全性上の問題を理由とした、臨床試験の部分的⁸ もしくは全体の一時的中断、または臨床試験の早期打ち切り
- 一時的中断後の臨床試験の再開
- 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：
 - 安全性また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：用量変更、被験者選択・除外基準の変更、モニタリングの強化）
 - 被験者群または適応症の制限

⁸ 「部分的・一時的中断」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、ある適応における治験は中断するが別の適応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レジメンは中断するが他の用量については投与を継続するなど。

- 安全性上の問題に関係したインフォームドコンセント文書の変更
- 安全性上の理由による剤型変更
- 特別な報告要件の追加
- 治験担当医師または医療専門家への連絡文書の発行
- 新しい安全性試験の計画
- 安全性上の理由で規制当局からなされた、開発への制約を含む重要な具体的助言（例：長期臨床試験開始前の長期動物試験の要求、第III相臨床試験前の綿密な(thorough)QT/QTc試験の要求）。さらに規制当局からの助言を累積して表にまとめ、添付資料として提供する。

販売承認を得ている薬剤については、上記に加え、安全性上の理由による以下の例も重大な措置にあたる。

- 販売承認の更新の失敗
- 安全性上の理由による販売承認の取り消しまたは中断
- 次のようなリスク管理活動：
 - 重大な流通制限またはリスク最小化策の導入
 - 臨床開発計画に影響を及ぼすおそれのある製品表示の重大な変更（適応症もしくは対象患者の制限または新たな警告）
 - 上記措置の結果としての医療専門家への連絡文書の発行
 - 当該地域の規制当局が課した新しい製造販売後試験

4. 安全性参照情報の変更

ここには調査対象期間中にIBにおける重要な安全性に関わる変更を記載する。これには禁忌、警告、使用上の注意、重篤な副作用、特に注目すべき副作用、相互作用、および非臨床試験（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。

5. 調査対象期間中に継続および終了した臨床試験の状況

ここでは、DSUR添付資料として作成する調査対象期間中に継続中であった臨床試験および終了した臨床試験のリストについて述べる。適切と考えられる場合は、適応症、剤型、および被験者群ごとの表を作成することもできる。さらに当該地域の規制当局が求める場合には、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（コンパッションエート・ユースまたは治験薬拡大利用（expanded access））に関する情報も同様に提供する。

表には臨床試験ごとに以下の情報を含める：

- 治験実施計画書番号または他の治験識別記号
- 試験相（I、II、IIIまたはIV）
- 状況：
 - 継続中（臨床試験が開始された；開始された臨床試験が中断している；臨床試験が終了したが臨床試験の最終総括報告書がまだ完成していない）
 - 終了（臨床試験の最終総括報告書が完成している）
- 当該治験実施計画書に基づく臨床試験に参加している治験実施施設が少なくとも1箇所ある国／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）
- 治験薬および比較対照薬の用量およびレジメン
- 必要に応じて被験者集団（年齢；性別；適応症；特別な患者集団〔腎機能障害患者を対象にした試験や治療抵抗性の患者を対象にした試験など〕）
- 最初の患者の初回来院日
- 登録予定被験者数
- 各群の推定される累積使用被験者数（確認可能な場合）。非盲検試験または終了試験については登録被験者実数、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。

このリストの見出し例を表1に示す。

6. 推定使用者数

治験依頼者は使用被験者／患者数を推定する際に用いた方法をDSUR中で明確に説明する。

6.1 臨床開発計画中の累積使用被験者数

治験薬およびプラセボ／実薬対照が投与された被験者数のデータを記載する。DSURには、当該DSURのデータロックポイント時点における全体的な使用被験者数の推定値を、臨床試験に参加した被験者の人数、または被験者・時間のいずれかを適宜サマリーテーブルで提示する。

当該臨床開発計画の累積使用者数データを提示する際、可能であれば年齢層、性別、および民族⁹別にその内訳も明らかにする。第III相ピボタル試験などの特に重要な臨床試験については、その臨床試験に関する人口学的特性を示した表が有用であろう。

こうした表の例については表2を参照のこと。

これらの使用者数の表は重篤な有害事象（SAE）の累積サマリーテーブルを解釈する際の基になる。したがってサマリーテーブルを適応症別にする場合は、使用者数データも可能な限り適応別

⁹ 民族的因子は、ICH E5 (R1) : Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data（外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針）に記述されているように、集団の遺伝的生理学的（内因性）特徴と文化的環境的（外因性）特徴に関連した因子と定義される。

に提示する。

6.2 市販後の使用経験に由来する使用患者数

治験薬が市販されている場合、営利的治験依頼者は当該製品を市販薬として使用した推定患者数を、当該製品のPSURまたはそれ以外の適切なデータに基づいて提示する。

7. 臨床試験からの安全性データの提示

DSURには、治験薬の累積的な安全性情報と調査対象期間中の安全性情報の両方を提示する。ここでは、重要な臨床安全性情報を、当該DSURの調査対象期間中に生じた重篤な副作用のラインリスト、および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表を用いて提示する。有害事象／副作用のコード化にMedDRAを使用する場合は、ラインリストおよびサマリーテーブルに基本語（Preferred Term）レベルを提示する。

一般に重篤な有害事象の表には、当該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。非重篤事象および偶発事象を含めない。

重要で適切な場合は、特に注目すべき副作用をラインリストに、特に注目すべき有害事象をサマリーテーブルに含める。これらを特に注目すべき有害事象／副作用として選んだ根拠を説明する。

サマリーテーブルやラインリストから特定の有害事象を除外することは可能であるが、その除外について報告書中で説明する。たとえば治験実施計画書で特別収集ならびに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、有効性評価項目に不可欠な有害事象は除外することができる（全死因死亡が主要有効性評価項目であるうっ血性心不全治療薬臨床試験における死亡、または抗がん剤試験における疾患進行など）。

7.1 一般的注意事項

ここではコード化に使用した辞書（MedDRA等）の版、ならびに、当該地域の規制当局が求め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およびその版について記載する。

7.2 期間中の重篤な副作用（SARs）のラインリスト

ここにはラインリストの内容に関する全般的な情報およびリスト組み入れ基準を提示し、適切な添付資料の参照番号を記載する。

ラインリストでは調査対象期間中に報告された盲検解除前および解除後の全ての重篤な副作用に関する重要な情報を器官別大分類（System Organ Class, SOC）ごとに提示する。同じ治験薬について実施されているすべての臨床試験のデータを統合することができる。治験実施計画、適応症、またはそれ以外の分類別に重篤な副作用をリストすることが有用で実際的な場合は、そうしてもよい。

可能であれば、被験者1例あたりに報告された重篤な副作用数にかかわらず、ラインリストには各被験者につき1回だけ掲載する。副作用が複数発現した被験者については、全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、症状または診断）の箇所に当該被験者の情報を掲載する。同一被験者が異なる時期に別々の重篤な副作用を発現すること

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）。これらの重篤な副作用は別々の報告として扱うことができる。そのような場合は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ため、可能であればラインリストを相互参照させる。

ICH E2C で記述されているラインリストの様式および内容に適切な変更（臨床試験認識番号の追加など）を加えて使用することができる。ラインリストの見出しの例を表3に示す。

7.3 累積サマリーテーブル

ここには表の内容に関する全般的な情報および表組み入れ基準を提示し、適切な添付資料の参照番号を記載する。

サマリーテーブルにはDIBDから当該DSURのデータロックポイントまでの累積安全性データを提示する。DSURのサマリーテーブルでは重篤な有害事象¹⁰ の数をSOC別に当該治験薬および当該プログラムで使用された比較対照群（実薬対照、プラセボ、および盲検化による未知の投与）ごとにまとめる。当該臨床開発計画全体でデータを統合することができる。治験実施計画、適応症、またはそれ以外の分類別にSAEを提示する方が有用で実際的な場合は、そうしてもよい。

例を表4に示す。

7.4 調査対象期間中の死亡例

当該地域の規制当局が求める場合には、臨床試験参加中に死亡した被験者のリストをDSURの添付資料として提供する。そのリストには少なくとも、症例番号、割付群（まだ盲検解除前の場合もある）、および死因を含める。

7.5 調査対象期間中の有害事象による脱落例

現地当局が求める場合には、脱落例情報の表およびリストをDSURの添付資料として提供する。これらの治験参加中止例の検討により明らかにされた安全性上の問題があれば、簡潔に記述する。

8. 調査対象期間中に臨床試験でみられた重大な知見

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。

8.1 終了した臨床試験および中間解析

調査対象期間中に終了したすべての臨床試験の最終総括報告書および同期間中に実施された中間解析において認められた臨床的に重要な安全性情報を簡潔に要約する。ここでは情報を叙述してもよく、またはCIOMS Working Group VII の報告の添付資料 5に提示されているシノプシス様式を採用してもよい。

8.2 継続中の臨床試験

DSURには継続中の臨床試験からの予備的な安全性情報を簡潔に要約する。これには、すでに明らかになっている安全性上の問題と同じか類似する問題、および臨床的に重大な新たな安全性上

¹⁰ EU加盟国に提出するDSURでは、当該地域用の添付資料を提供する。この添付資料には重篤な副作用数をa) SOC、b) 副作用用語、c) 投与群（該当する場合）別に提示したすべての重篤な副作用に関するサマリーテーブルを含める。予測不可能な副作用用語を特定する。

のシグナルを示唆するエビデンスを含む。

8.3 治験薬の臨床試験以外での治療的使用

治験薬拡大利用プログラム、コンパッションート・ユースプログラムおよび治験薬有償利用制度 (treatment INDs) はそれぞれに特定の実施計画に従うことから、これらに由来する安全性情報をここに提示する。

8.4 配合剤／併用療法に関連する新たな安全性データ

治験依頼者が当該DSURの対象となる1種類の治験薬を含む多剤併用レジメンまたは配合剤について別にDSURを作成している場合は、そのDSURに由来する関連情報をここで要約する。

逆に当該DSURが多剤併用レジメンまたは配合剤を対象にしている場合は、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こで簡潔に要約する。

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または各々の成分に関するDSUR中の別の項に組み入れることも可能である。

9. 非介入試験からの関連情報

ここでは、調査対象期間中に非介入試験（例：観察試験、登録制度 (registries)、積極的サーベイランスプログラム(active surveillance programme)、または疫学研究) から明らかになった関連安全性情報を要約する。

10. 他の情報源からの関連情報

DSURでは、それ以外の情報源（例：無作為化臨床試験の併合解析またはメタアナリシスの結果、罹病率／死亡率の高い疾患を対象にした臨床試験およびワクチン臨床試験における有効性の欠如) からの関連安全性情報についても考察する。

11. 市販後の使用経験からの安全性情報

治験薬がどこ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重要な安全性情報、特に当該製品の製品情報の変更またはリスク管理計画の改訂につながった知見を簡潔に要約する。

12. その他の情報

12.1 非臨床データ

調査対象期間中に開始されたか終了した非臨床の*in vivo* および *in vitro*試験（がん原性試験、生殖試験、免疫毒性試験など）に由来する主要な安全性情報を要約し、治験薬の臨床安全性への影響について考察する。

12.2 長期追跡結果

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、および組織工学製品）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。これらの臨床試験が終了し、長期追跡のみがDSURデータの元となる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。

12.3 文献

営利的治験依頼者は、新しい安全性情報について科学文献を定期的にレビューすることが期待される。本項には調査対象期間中に発表された非臨床試験および臨床試験に由来する新しい重大な安全性情報を要約する。同一系統の薬剤に関する新しい関連情報があれば、それもこれについても述べる。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、可能であればその写しを1部添付する。

12.4 他のDSUR

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DSURの提供を受けた営利的治験依頼者は、そのDSURに記載されている重大な情報を要約する。

12.5 製造上の重大な変更

当該地域の規制当局が求める場合には、調査対象期間中に実施された治験薬の製造工程および／または剤型の重大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上の潜在的な問題があれば、それについて考察する。

12.6 有効性の欠如

重篤な疾患または生命を脅かす疾患の治療を目的とする治験薬では、有効性の欠如が臨床試験の被験者を重大な危険にさらす可能性が考えられる。これらの治験薬において、調査対象期間中に受領したデータが、他の治療法に比べて有効性の欠如を示唆した場合は、そのデータを本項で要約する。

12.7 第I相治験実施計画書の変更

当該地域の規制当局が求める場合は、以前に規制当局に報告されていない第I相治験実施計画書の重大な変更を本項に記述する。

13. 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、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、臨床に関連する毒性所見等がこれにあたる。治験依頼者、データ・安全性モニタリング委員会、または規制当局が安全性上の理由でとった措置についても、これに含まれる。

14. 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、前臨床情報および疫学情報を、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。当該DSURのそれまでの項目で提示し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、疾患領域および／または適応症ごとに分けて評価を提示することができる。

14.1 リスク評価

以下を適宜考察する：

- 既に特定されている副作用における重要な変化（例：頻度または重症度の上昇、転帰、特異的なリスクを有する患者群）

- 新たに特定された安全性上の問題（副作用の詳細な記述；関連する臨床検査値；危険因子；用量、投与期間および治療の時間経過との関係；可逆性；副作用の予測または予防に有用と考えられる因子）
- 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大な以下の毒性等の症状、徴候、および臨床検査値については、特に重点的に述べる：
 - 肝毒性
 - 心血管作用（QT間隔の延長および綿密な(thorough)QT/QTc試験結果など）
 - 骨髄毒性
 - 腎毒性
 - 中枢神経系毒性
 - 免疫原性および過敏症
 - 活性代謝物
- 副作用の転帰としての死亡
- 安全性上の理由による臨床試験中止例
- 高齢者、小児、肝もしくは腎障害を有する患者、およびそれ以外のリスクを有する患者群（代謝が遅いまたは速い患者など）など、特別な集団(special populations)に特異的な安全性上の問題
- 妊娠中または授乳中に影響がなかった、あるいは影響があった
- 過量投与およびその治療
- 薬剤の誤用および濫用
- 長期投与経験
- 治験実施計画書に定められている手技（治験薬の投与および診断手技など）に関連するリスク
- 臨床的に重大な投与過誤のエビデンス
- 同一系統の別の薬剤で特定された新しい重大な安全性上の問題の潜在的影響
- 薬物－薬物相互作用およびその他の相互作用

非臨床研究、製造上の問題、有効性の欠如および患者コンプライアンスの欠如といった他の関連情報があれば、それも安全性総合評価の項で考察する。

14.2 ベネフィットーリスクの検討

本項では、完全なベネフィットーリスク評価を行う必要はなく、論理上のベネフィットと特定されたリスクとのバランスについて、特に前回のDSURからこのバランスに変化があったか否かに焦点をあてて、簡潔に述べる。変化があった場合、治験依頼者はそれが当該臨床開発計画に及ぼす影響を評価する。

14.3 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当該治験薬の安全性およびリスク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。最後に、臨床試験中にリスクをどの

ように管理してきたかを説明し、新たに生じた安全性上の問題に対処するための追加的な措置を記述する。

15. 重要なリスクの要約

本項では、重要な特定されたリスクおよび潜在的リスク（例：製品情報中の警告、禁忌、またはその他の注意事項につながるおそれのあるリスク）に関する簡潔で累積的なリストを提示する。ここに示す情報はリスク管理計画の安全性検討事項(ICH E2E)の基礎になる。このリストはDSUR作成毎に継続的に評価、更新され、今後更なる評価を要するリスクに加え、すでに十分な取り組みが行われた、または解決した安全性上の懸念も含むものとする。

DSUR添付資料

DSURの添付資料としては以下が考えられる：

- 1 治験薬概要書（必要に応じて）
- 2 規制当局からの重要な助言に関する累積一覧表
- 3 継続中の臨床試験およ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（SARs）のラインリスト
- 6 重篤な有害事象（SAEs）の累積サマリーテーブル
- 7 論文の抄録（必要に応じ）

当該地域用添付資料（当該地域の規制当局が求める場合）

- 1 有害事象関連の脱落例
- 2 死亡例
- 3 重篤な副作用のサマリーテーブル

3 本ガイドラインの添付資料

添付資料A. 用語

添付資料B 表1～4

添付資料 A

用語

本作業部会は本ガイドライン中で、ICHおよび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。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、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 VIII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、治験依頼者の製品またはプログラムに特異的な科学的小および医学的問題点の一つであり、治験担当医師がこれを継続的にモニターし、その発現を当該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言う。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.	臨床試験認可	EU Clinical Trials Directive 2001/20/ECに基づく	関係する規制当局から、有効な申請書に記述された臨床試験に与えられる、書面による認可。 解説：本ガイドラインでは「認可」という表現を以って臨床試験実施の認可を、「承認」という表現を以って医薬品の販売承認を表す。
3.	治験薬の治験以外での治療的使用 類義語： 治験薬拡大利用 コンパッションネート・ユース 「治験薬有償利用」		実施計画に基づく治験薬の治療的使用。これには治験薬拡大利用プログラム、コンパッションネート・ユースおよび治験薬有償利用が含まれる。 治験薬拡大利用プログラム：有益性が既に立証されている疾患を有する患者に対して治験依頼者が治験薬を供給できるようにする米国のINDに基づいたプログラム。 コンパッションネート・ユース：有益性が既に立証されている疾患を有する患者に対して治験薬を供給するためのEUのプログラム。 治験薬有償利用：当該治験薬以外に十分な治療法がない重篤な疾患または直接生命を脅かす疾患を有する患者を治療するために治験薬を供給できるようにする制度。 解説：これは実施計画書を必要としない「特定患者」、「指定患者」への処方を含まない。

項目	用語	定義出典	定義／解説
4.	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）。 解説：これは開発国際誕生日（DIBD）に基づいており、通常はそこに12ヵ月ずつを加えていく。
5.	開発国際誕生日	CIOMS VII用語	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された日。
6.	特定されたリスク	EU医薬品規制 Volume 9A 規則	注目すべき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また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（プラセボまたは実薬対照または無投与群）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、時間的關係および生物学的根拠によって因果関係が強く裏づけられる副作用（アナフィラキシー反応または適用部位反応など）
7.	重要な特定されたリスク； 重要な潜在的リスク	EU医薬品規制 Volume 9A 規則	特定されたリスクまたは潜在的なリスクのうち、当該製品のリスクーベネフィットバランスまたは公衆衛生に影響を及ぼすおそれがあるリスク。
8.	治験薬		本ガイドラインで言う治験薬とは、試験または開発段階にある試験対象の製品のみを意味する。
9.	非営利的治験依頼者		本ガイドラインの目的上、非営利的治験依頼者は次のような例を含む： (a) 大学、(b) 医療施設、(c) 公的学術組織、(d) 非営利機関、(e) 患者組織、および (f) 臨床試験のデザイン、開始、実施、記録および発表に責任を負う研究者個人。

項目	用語	定義出典	定義／解説
10.	非介入臨床試験	EU Clinical Trials Directive 2001/20/ECに基づく	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、診断また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。
11.	潜在的リスク	EU医薬品規制 Volume 9A 規則	<p>注目すべき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。</p> <p>潜在的なリスクの例</p> <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 • 臨床試験また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（プラセボまたは実薬対照または無投与群）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、または当該医薬品の特性から見て発現が予想される事象
12.	登録制度	ICH E2E	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）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。

添付資料 B

表1－臨床試験の状況一覧表の見出し例

継続中の臨床試験および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	投与レジメン	被験者集団	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、無作為化された患者総数に基づく

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	投与レジメン	被験者集団	被験者数／投与群別使用被験者数（男／女）

添付資料 B

表2－人口学的データに関する表の例

人口学的データ累積サマリーテーブル

臨床試験において〔治験薬名〕が投与された被験者の年齢別、性別、推定累積使用被験者数*

年齢（歳）	被験者数		計
	男性	女性	
<16			
16～25			
26～35			
36～45			
46～55			
56～65			
66～75			
>75			
計			

*〔日付〕時点で終了している試験のデータ

全臨床試験において [治験薬名] が投与された被験者の民族別推定累積使用被験者数*

民族	被験者数
白人	
黒人	
東洋人	
その他	
計	

* [日付] 時点で終了している試験のデータ

添付資料 B

表3－期間中の重篤な副作用（SARs）ラインリストの見出し例

期間中の重篤な副作用（SARs）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 副作用	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」 SADRのみ

添付資料B

表4－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 基本語	2007年12月31日までの総数			
	[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