

ICHトピックE2FのStep2ガイドライン説明会

- ガイドライン検討の背景を紹介
- ガイドラインの記述内容を項目を追って説明
 - 読み進める際のキーポイントを紹介
 - ガイドライン記述の背景を適宜紹介
- Q&Aセッションでは、主にガイドラインの解釈について回答

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 1



ICH E2F 開発時定期的安全性最新報告

演題1. DSURの意義

2008年10月2日

製薬協 ICH E2F Step 2ガイドライン説明会

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 2



Agenda

- 現在の欧米における開発品年次報告制度
- DSURに期待されるもの
- DSURの制約と原則
- スケジュール

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 3



現在の欧米における 開発品年次報告制度

- US IND Annual Report;
 - 21 CFR 312.33;
- EU Annual Safety Report;
 - Directive 2001/20/EC and ENTR/CT3 Sec. 5.2;
- Japan : 現在、年次報告に関する規制なし。

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 4



米国とEUの現行規制の比較 (1)

	米国	EU
目的	IND (Investigational New Drug) 進捗報告	臨床試験に関する安全性報告
適応範囲	IND毎 (INDは適応症毎)	臨床試験毎
データロックポイント (DLP)	INDの発効日	EUにおける治験実施認可日 (→ 販売承認許可後はIBD)
提出期限	DLPから60日以内	DLPから60日以内
提出先	FDA	EU内規制当局、倫理委員会
提出期間	IND Closeするまで	臨床試験終了まで

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 5



米国とEUの現行規制の比較(2)

	米国	EU
規制当局からのフィードバック	治験依頼者からのリクエストに応じて	特に規定なし
記載される有害事象	全てのSAE	全てのSAR
重篤の基準	ICH E2A	ICH E2A
予測性判断	IBまたは Package insert	IBまたはSmPC

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 6



年次報告制度の改善の必要性

- 報告時期、様式、内容の違い
- さまざまな種類の年次報告の作成による業務量過多
- ベネフィット-リスク評価より、法規制遵守に注力気味

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 7



DSURに期待されるもの (1)

- 3極で治験薬安全性年次報告の様式、内容、作成・提出時期をハーモナイズする
 - ICH E2A、E2E、E2Cとのハーモナイズ
 - 治験薬の安全性プロファイルの継続的な検討
 - 治験依頼者間での報告書内容のバラツキの改善
 - 治験依頼者が作成する報告書の数の低減
 - 規制当局が同じ内容の報告書を同時期に入手可能

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 8



DSURに期待されるもの (2)

- 包括的で掘り下げた治験薬の年次レビュー
- 重大なリスクを「可視化」し、規制当局と治験依頼者がモニタリングすべき問題点を明示する
- 一地域でとられた臨床試験に対する安全措置について、他の地域のステークホルダーと共有する
- 被験者の保護をより確実にする

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 9



制約/原則

制約: ICHのドキュメントはガイドラインであり、法規制にすることを強要できない

原則: DSURを導入した際は、現存の年次報告の代わりとして提出できる

→DSURに、現存の欧米の年次報告内容をカバーするガイドラインとなった。

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 10



スケジュール

- Final Concept Paper: 2006年9月
- 1st ICH Meeting: 2006年10月 (Chicago)
- 2nd ICH Meeting: 2007年10-11月 (横浜)
- Step 2 document: 2008年6月 (Portland)
- Step 3 – 日本のパブコメ:
2008年9月12日～11月11日
- Step 4 document: 目標・・・2009年6月 (横浜)

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 11



演題2: DSUR Step2ガイドライン

2008年10月2日
製薬協 ICH E2F Step 2ガイドライン説明会

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 12



1.緒言

1.1 ガイドラインの目的

■ DSURとは？

- ICH地域に共通する治験安全性年次報告の標準となる
- 既存の米国・欧州における年次報告の代わりとして提出できる
- 包括的で十分に検討された年次評価であり、臨床試験における被験者保護をさらに確実にする
- 安全性年次報告の様式、内容、提出時期を調和させることにより、規制当局は同時に同じ情報を入手し、治験依頼者は報告書作成の重複を避けられる

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 13



1.緒言

1.1 ガイドラインの目的

■ DSURの主要な目的

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
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たな安全性上の問題を記述
3. 治験依頼者が調査対象期間中に入手した情報がこれまでに知られていた安全性情報と合致するか検討
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

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 14



1.緒言

1.2 DSURの範囲

- 製剤の種類:生物製剤を含む治験薬
- 試験の種類:介入臨床試験
 - ただし、臨床試験以外でも被験者の安全性に影響を及ぼす他の情報は適宜記載。
- 既承認薬剤の取り扱い:既承認薬も臨床試験を行っていれば、対象
- 作成・提出責任者:営利的、非営利的治験依頼者いずれも対象

1.緒言

1.2 DSURの範囲

- DSURに提示する安全性情報
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の臨床試験に由来する情報
 - 第I～III相試験
 - 第IV相試験
 - 治験薬の臨床試験以外での治療的使用
 - 同等性試験

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 等

1. 緒言

1.2 DSURの範囲

- 既承認薬剤においては、臨床試験が実施されている場合DSUR、PSURいずれも作成することになる
 - DSUR／PSURでは記載内容に重複が見られることが予想されるが、これはそれぞれの報告書の提出間隔と目的が異なることに由来する
- 主に治験薬に関する記述をし、比較対照薬で生じた安全性情報は原則記載不要
 - 比較対照薬についても、被験者の安全性に重要な意味を持つデータは、記載する

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 17



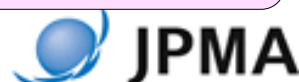
1. 緒言

1.2 DSURの範囲

- 治験依頼者が適切に治験薬の安全性プロファイルを監視・評価していることを、規制当局が確認できるように簡潔に記載
- 重大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

重大な問題は、個別副作用報告、海外措置・研究報告等で適宜、当局に報告されているべきで、DSURで初めて当局に報告されるようなことがあってはならない。

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 18



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、1つのDSURを作成
 - 治験依頼者が1つの治験薬について、複数の臨床試験を実施・管理している場合、『単一のデータロックポイントに基づく、1つのDSUR』を作成する
 - 1つのDSURを作成できない場合、その理由をカバーレターで説明する

カバーレターの様式は指定されていない

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 19



2. ガイダンス

2.2 作成頻度および

DSURデータロックポイント

- 年1回
- 規制当局への提出期間:
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
- 提出先:
 - 規制当局: DSUR全体
 - 倫理委員会(EC) /IRB, 治験担当医師: 各地域の規制で求められた場合はエグゼクティブサマリー(+重篤な副作用のラインリスト)を提出

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 20



2. ガイダンス

2.2 作成頻度および

DSURデータロックポイント

- 開発国際誕生日 (Development International Birth Date) をデータロックポイントとする
 - 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
 - 管理の都合上、治験依頼者が希望すれば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
 - 既に臨床試験が進行中で、別の国で後から臨床試験が開始される場合も、共通のDIBDに基づく1つのDSURを使用する
- DIBDから遅くとも60暦日以内に提出

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 21



2. ガイダンス

2.3 DSURデータロックポイントの変更

- 販売承認取得後に臨床試験が継続・開始される場合、DSURおよびPSURの両方を作成する
- この際、DSURのデータロックポイントを国際誕生日 (IBD) に合わせる
- データロックポイントを合わせる場合、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

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 22



2. ガイダンス

2.4 臨床試験の中断または中止

- (臨床開発計画が継続されている限り) 臨床試験が中断・中止されてもDSURの作成は継続する

- DSURの提出の要否は規制当局の指示に従う

- 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無かった場合、その旨を述べた書簡をDSURに代えることができる

書簡の様式は指定されていない

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 23



2. ガイダンス

2.5 最終DSUR

- 当該地域において、DSURの提出がもはや必要なくなった場合、規制当局へDSURを提出する際、最終DSURであることを記したカバーレターを添付する

- 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

ガイドライン中の「カバーレター」の記述
2. 1 DSURを作成すべき時期
2. 5 最終DSUR

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 24



2. ガイダンス

2.6 DSUR作成および提出の責任

1. 治験依頼者の責任

営利的、非営利的に係らず、DSUR作成、その内容および提出に責任を負う

2. 共同責任

個々の臨床試験や臨床開発計画の実施に複数の機関・組織が関与している場合、覚書等で、作成と提出の責任の所在を明確に定める

3. 非営利的治験依頼者の責任

記載する必要のない項目（製造上の問題等）は、その旨DSURに明記

4. 複数の治験依頼者が正式な覚書を交わした関係にある場合

- 可能な限り1つのDSURを作成できるよう、情報交換等について覚書等に定める
- 1つのDSURが不可の時は、独立したDSURを作成することを覚書で合意する。提出するDSURにもその理由を記載する

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 25



2. ガイダンス

2.7 複数の成分が関わるDSUR

■ 治験依頼者が最適な対応を選択し、その決定の根拠をDSUR中に記載する

- 配合剤 (fixed combination product)
 - 一般に1つのDSUR
- 多剤併用レジメン
 - 独立したDSUR、もしくはレジメンを構成する1つあるいは各々の治験薬のDSURに含めてもよい
- 医薬品-医療機器併用療法
 - 通常、DSURの範囲外、ただし、規制要件により義務付けられる場合がある

関連する記載:

「2.10.8.4 配合剤/併用療法に関連する新たな安全性データ」

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 26



2. ガイダンス

2.8 安全性参照情報

(Reference Safety Information)

- 治験薬の安全性プロファイルの変化を評価するために、当該製品の安全性情報を掲載した唯一の文書が必要となる
- RSI: 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)
- IBが調査対象期間中に改訂され、改訂版が規制当局にまだ提出されていない場合、そのIB改訂版をDSURに添付する
- IBが義務付けられていない臨床試験(例: 非営利的治験依頼者が市販薬を用いて実施する治験)の場合は当該地域で用いられている製品情報を用いる

脚注7; 日本、米国は各地域での添付文書、EUはSmPC

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 27



2.9 DSURの様式と表示

ガイドラインの確認ポイント

- 対象となる情報が、調査対象期間中の情報か？ 累積情報か？
- 条件付の記載項目か？
「各極規制当局が求める場合」や「可能であれば」などの記述
- 「適切であれば適応症別に記載してもよい」の記述

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 28



2. ガイダンス

2.9.1 様式

- ガイドラインの目次に従い作成
- 見出し毎に該当する情報を簡潔に述べる
- 該当する情報が無い場合はその旨述べる

既存の欧米の年次報告は記載内容の規定はあるが、定まった様式はない

2.9 DSURの様式と表示

2.9.2 目次

	表紙	
	エグゼクティブサマリー	
	目次	
試験情報	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	
データ	7. 臨床試験からの安全性データの提示	
	8. 調査対象期間中に臨床試験でみられた重大な知見	
	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	
	13. データロックポイント後に入手した情報	
評価・考察	14. 安全性総合評価	
	15. 重要なリスクの要約	
	DSURの添付資料	

2.10 DSURの内容に関するガイダンス 表紙

- 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

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 31



2.10 DSURの内容に関するガイダンス エグゼクティブサマリー

- 緒言
 - 版番号、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
- 結論

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 32



2.10 DSURの内容に関するガイダンス

1. 緒言

- 調査対象期間および連続番号
- 薬剤の簡単な記述
 - 薬効分類、作用機序、投与経路、剤型
- 当該DSURの対象範囲
 - 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
 - 同一治験薬に関する全臨床試験を対象、または、ある適応症に関する臨床試験のみを対象等
- 試験対象の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

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 33



2.10 DSURの内容に関するガイダンス

2. 世界各国における販売承認状況

- 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記述
- 可能な範囲で累積情報を、各申請の状況を示す表にして提示
- ICH E2Cの表1でPSUR用に推奨されているものと同じ内容と様式を用いる

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 34



ICH E2C(PSUR) 表1

評1 世界における市販承認状況の記載例

国名	承認時期	発売時期	商標	備考
スウェーデン	A-90年7月 AR-95年10月	90年10月 -	Bacteroff	-
ブラジル	A-91年10月 A-93年1月	92年2月 93年3月	Actoff Bactoff-IV	静注製剤
英国	AQ-92年3月 A-94年4月	92年6月 94年7月	Bagone Bacgone-C (皮膚感染症)	高齢者(>65)除外 (PK) 局所クリーム
日本	LA-92年12月			再申請予定
フランス	V-92年9月			安全性には無関係
ナイジェリア	A-93年5月 A-93年9月	93年7月 94年1月	Bactoff Bactoff	- 新効能・公開
以下同様				

承認状況記号：

A=市販承認、AQ=条件付き承認、LA=不承認

200 V=企業による自発的な市販承認申請撤回、AR=承認更新

IA

2.10 DSURの内容に関するガイダンス

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

- 治験依頼者、規制当局、データ・安全性モニタリング委員会、または独立倫理委員会がとった、重大な安全性関連措置を記述
 - 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措置
 - 過去にとられた措置に関連するアップデート情報も要約する
- 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はここに記載。また、累積にして表にまとめ添付資料とする
- 販売承認を得ている薬剤については、安全性上の理由による市販後の重大な措置も含める

2.10 DSURの内容に関するガイダンス

4. 安全性参照情報の変更

■ 調査対象期間中の治験薬概要書における重要な安全性に関わる変更を記載

- 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、および非臨床試験からの重要な知見に関連した情報を含む
- 上記に関する具体的な情報については、DSURの適切な項に示す

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 37



2.10 DSURの内容に関するガイダンス

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

■ DSUR添付資料「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」のリストを作成

- 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
- 当該地域の規制当局が求める場合には、治験薬が臨床試験以外で治療的に使用された場合に関する情報も提供する

■ DSUR本文の本項では、リストに記載されている試験の簡単な説明を行う

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 38



調査対象期間中に継続および終了した 臨床試験の状況 一覧表内容

表には臨床試験ごとに以下の情報を含める(見出し例 P.22)

- 治験実施計画書番号または他の治験識別記号
- 試験相
- 状況:
 - 継続中
 - 終了
- 国/地域
- 臨床試験の略称
- 試験デザイン
- 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
- 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

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 39



2.10 DSURの内容に関するガイダンス

6.推定使用者数

使用被験者/患者数を推定
する際に用いた方法をDSUR
中で説明する

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
- 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について、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
- 可能であれば年齢層、性別、および民族別にその内訳も明らかにする。(例:P.24)

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、当該製品を市販薬として使用した推定患者数を、PSURまたはそれ以外の適切なデータに基づいて提示する

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 40



2.10 DSURの内容に関するガイダンス

7.臨床試験からの安全性データの提示

- 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
 - 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
 - DIBD以降報告を受けた重篤な有害事象の累積表

- 事象のコーディングにMedDRAを使用する場合は、基本語レベルを提示
- 重篤な有害事象の表には、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／有害事象を含める。これらの事象を選択した根拠を説明する
- 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

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 41



7.1 一般的注意事項

- コーディングに使用した辞書(MedDRA等)の版
- 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

7.3サマリーテーブルの項参照

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 42



7.2 期間中の重篤な副作用ラインリスト

- ラインリストの作成方法（事例:P.25）
 - 調査対象期間中に報告された全ての重篤な副作用に関する重要な情報を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。または、治験実施計画、適応症、またはその他の分類別に重篤な副作用をリストすることも可
 - 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
 - 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を加えて使用することができる
- DSUR本文の7.2項には、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

7.3 累積サマリーテーブル

- サマリーテーブルの作成方法(例:P.26)
 - 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
 - 重篤な有害事象の数をSOC別に当該治験薬および比較対照群(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。または、治験実施計画、適応症、またはその他の分類別にSAEを提示することも可
- DSUR本文の7.3項には、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

7.3 累積サマリーテーブル(脚注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
 - 重篤な副作用の累積サマリーテーブルを作成する
 - 重篤な副作用数をa) SOC、b) 副作用用語、c) 投与群別に提示する
 - 安全性参照情報(RSI)に基づき、予測不可能な副作用用語を特定する

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 45



7.4 調査対象期間中の死亡例

- 当該調査対象期間中の死亡例(因果関係に関わらず)について簡潔に記載する
- 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
 - 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

米国の年次報告で求められている情報

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 46



7.5 調査対象期間中の有害事象による脱落例

- 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
- 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

米国の年次報告で求められている情報

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 47



2.10 DSURの内容に関するガイダンス

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

- 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

□ 情報を叙述、またはシノプシス様式で提示

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 48



CIOMSシノプシス様式

(CIOMS Working Group VII の報告の添付資料 5)

1. Study Title	12. Demographics of Population
2. Clinical Study Type	13. Main Criteria for Inclusion
3. Study Status	14. Main Criteria for Exclusion
4. Study Rationale	15. Duration of Subject Participation
5. Indication(s) Treated and Study Objective	16. Duration of Study
6. Number and Location(s) of Study Centres	17. Methods of Evaluation
7. Study Design	18. Pharmacokinetics Results
8. Dosage Form / Formulation for Investigational Drug	19. Efficacy Results
9. Investigational Drug	20. Safety Results
10. Reference Therapy(ies)	21. Conclusion
11. Number of Subjects	

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 49



8.2 継続中の臨床試験

■ 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

- 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
- 臨床的に重大な新たな安全性上のシグナルを示唆するエビデンス

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 50



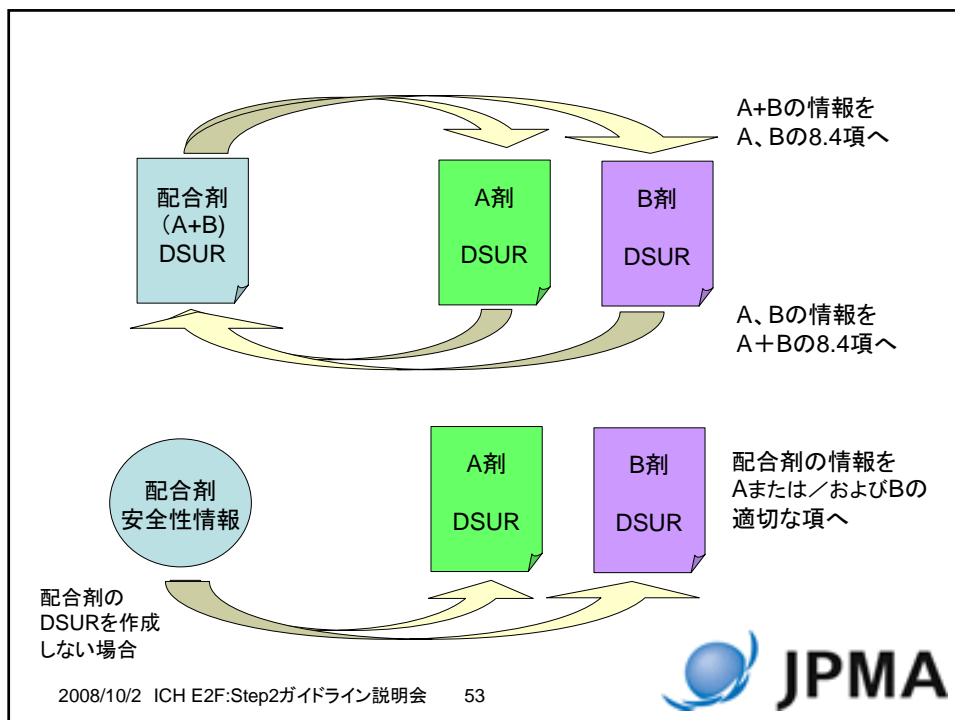
8.3 治験薬の臨床試験以外での治療的使用

- 治験薬拡大利用プログラム、コンパッションエッセイプログラムおよび治験薬有償利用制度に由来する安全性情報を提示する

欧米において実施されている、実施計画書および治験届等の必要なプログラムが該当します

8.4 配合剤／併用療法に関連する 新たな安全性データ

- 当該DSURの対象となる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



2.10 DSURの内容に関するガイダンス

9.非介入試験からの関連情報

- 調査対象期間中に非介入試験から明らかになった関連安全性情報を要約する
 - 観察試験
 - 登録制度
 - 積極的サーベイランスプログラム
 - 疫学研究

2.10 DSURの内容に関するガイダンス

10.他の情報源からの関連情報

■他の情報源からの関連安全性情報についても考察する

- 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における有効性の欠如
- ワクチン臨床試験における有効性の欠如

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 55



2.10 DSURの内容に関するガイダンス

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

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 56



2.10 DSURの内容に関するガイダンス

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相試験実施計画書の変更

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 57



12.1 非臨床データ

- 調査対象期間中に開始されたか、終了した試験に由来する安全性情報を要約
- 治験薬の臨床安全性への影響について考察する

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 58



12.2 長期追跡結果

- 先進的な治療薬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
 - 遺伝子治療用薬、細胞治療用薬、組織工学製品等
 - 長期追跡調査を臨床試験計画に定めている試験については、そこから得られたデータをDSURの本項に含める

12.3 文献

- 調査対象期間中に入手した科学文献について、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
- 同一系統の薬剤についての新しい関連情報も含む
- 学会抄録として発表された安全性情報はこれを要約し、可能であれば写しを一部添付する

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の提供を受けた治験依頼者はそのDSURの重大な情報を要約する

『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』参照

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／または剤形の重大な変更を本項で要約する
- 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

米国の年次報告で求められている情報

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について、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

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 63



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

米国の年次報告で求められている情報

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 64



2.10 DSURの内容に関するガイダンス

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
- 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等

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 65



2.10 DSURの内容に関するガイダンス

14. 安全性総合評価

安全性総合評価のポイント

- 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、簡潔かつ包括的に評価を行う
- 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

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 66



14.1 リスク評価

- 既に特定されている副作用における重要な変化
- 新たに特定された安全性上の問題
 - ガイドラインに評価ポイント事例をあげる
 - 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

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 67



14.2 ベネフィットーリスクの検討

- 論理上のベネフィット(theoretical benefit)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からの変化の有無に焦点をあて簡潔に述べる
- 変化があった場合、それが当該臨床開発計画に及ぼす影響を評価する

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 68



14.3 結論

- 調査期間中に新たに入手した情報が、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、簡潔に結論づける
- 臨床試験中のリスク管理手法を説明し、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

2.10 DSURの内容に関するガイダンス

15.重要なリスクの要約

- 重要な特定されたリスクおよび潜在的リスクに関する簡潔で累積的なリストを提示
 - 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
 - ここに示す情報はリスクマネジメントプランの安全性検討事項(ICH E2E)の基礎になる
 - 本リストは継続的に評価、更新し、今後更なる評価を要するリスクに加え、解決済みの安全性上の懸念も含む

エグゼクティブサマリーにも
本リストに基づく情報を掲載

2.10 DSURの内容に関するガイダンス DSUR添付資料

- DSUR添付資料 (*必要に応じて)
 - 1 治験薬概要書*
 - 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*
- 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

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 71



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: 表の例示
 - 表1－臨床試験の状況一覧表
 - 表2－人口学的データに関する表
 - 表3－期間中の重篤な副作用ラインリスト
 - 表4－重篤な有害事象の累積表

2008/10/2 ICH E2F:Step2ガイドライン説明会 72

