

治験の安全性対応 シンポジウム

ICH E2F DSURガイドライン

—DSURガイドラインを理解するにあたって—

2013年12月16日

日本製薬工業協会医薬品評価委員会
臨床評価部会 渡部ゆき子

Agenda

- DSURをなんのために作成するのか？
- DSUR作成ルールに関する留意事項
- DSURの記載内容に関する留意事項
 - 国内運用通知で注釈のあるポイントを中心に
- DSURにおける評価

DSURをなんのために作成するのか？

ICH E2F (DSUR) ガイドライン

- DSUR; Development Safety Update Report
ICH三極における新たな治験薬安全性情報の
年次定期報告となる(2010年Step4合意)
→既存のEU、USの治験年次報告に代わるものとなる
- 日本では2012年12月に実装 (Step5)

DSUR: ICHでHarmonizeしたかったこと

Industry:

- 欧米規制当局に提出すべき年次報告書の内容・データロックのタイミングが異なった
- 年次報告作成と他の企業内活動(治験・申請準備等)が連携していなかった

Regulatory:

- 統一した年次報告書式が定められておらず、各社ばらつきがあった
- 治験依頼者による「包括的な治験安全性情報の評価」の指針がなかった

- ✓ 重複する業務負荷の削減
- ✓ ICH三極の規制当局へ同時に報告書を提出
- ✓ IB、RMP等と連携する、より効果的な治験安全性情報の評価

- ✓ 同一、高品質、包括的な報告書のICH三極規制当局の同時入手
- ✓ 治験依頼者が治験の安全確保を適切に行っていることを確認可能に

DSURを作成する目的

1. 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たな安全性上の問題を記述する。
 3. 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する。
 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。
- * 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。

DSUR作成ルールに関する留意事項

1. 緒言

1.3 DSURへのデータ掲載・考察の範囲

- 生物製剤を含む治験薬の介入臨床試験 (Interventional Clinical Trials)からのデータおよび所見を中心に記載する
 - － 市販後のデータも介入臨床試験(Ph-IV試験等)を行っていれば対象
- 治験薬に関わるその他の重要な安全性の所見
 - 市販後情報: 観察試験、疫学試験
 - 非臨床試験、文献情報等

1.緒言

1.4 DSURとPSURの関係

- 既承認薬剤において、臨床試験が継続実施されている場合、DSUR、PSUR*いずれも作成・提出することになる

* PSUR: 2013年にPBRER (Periodic Benefit Risk Evaluation Report) に改訂

- 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
- 世界のいずれかの国で医薬品として承認された後はDSURとPSURのデータロックポイントをIBDに合わせることができる。

1.緒言

1.5 DSURの提出先

- DSURは規制当局への年次報告として提出される
- 各国の規制要件に従いEthics Committee、IRBに提出する場合はExecutive Summaryを用いる

2.一般原則

2.1 有効成分毎のDSUR

- 1つの治験薬について1つのDSURを作成
 - 全ての剤型、用量、適応症、対象患者のデータを含む
 - 複数の治験依頼者が同一治験薬の開発を行っている場合も1つのDSURを提出し得る

2.一般原則

2.2 作成頻度および

DSURデータロックポイント

- DSURは開発国際誕生日 (Development International Birth Date)を起算日とする
 - 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
 - 臨床試験実施に関する正式な承認プロセスの無い地域で最初に治験が実施された場合は、治験依頼者はこれに相当する日を適切に定める(日本が世界で最初になった場合は初回治験届出日)。
 - 既承認の医薬品でIBDが存在する場合は、DSURのデータロックをIBDに合わせることが可能
- 1年間の調査期間を経たデータロックポイントから60暦日以内に作成し、規制当局に提出

2.一般原則

2.3 DSURの提出期間

- DSURの提出期間は各国の規制要件に従う
 - 米国: INDがOpenの間は提出継続
 - EU: EU圏内で実施中のCTAが存在する期間
 - 日本: 治験中の安全性報告義務期間(初回治験届提出～承認取得/開発中止届提出まで)

2. 一般原則

2.6 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)
 - － 外国の治験依頼者が作成するDSURをPMDAに提出する場合にRSIとして使用する治験薬概要書が国内のものと異なる場合がある。DSURのRSIが国内IBと異なる場合、治験安全性最新報告概要にその旨記載する。

DSURの記載内容に関する留意事項

2.7 DSURの様式と表示

2.7.1 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
(項を削除しないこと)

原則として治験依頼者が報告の項目に記載すべき情報を何らかの理由で入手することが困難な場合、その旨をDSURに記載すること。

DSURの構成

表紙

エグゼクティブサマリー

目次

製品情報

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. 累積推定使用者数

データ

7. ラインリストおよび一覧表によるデータ表示
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. 非臨床データ
13. 文献情報
14. その他のDSURの情報
15. 有効性欠如
16. 特定の地域で求められる情報
17. データロックポイント後に入手した情報

評価・考察

18. 安全性総合評価
19. 重要なリスクの要約
20. 結論

DSURの添付資料

3. DSUR記述内容に関する留意事項

エグゼクティブサマリー

- 緒言
 - 報告書の番号、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、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(第19項に基づく)
- 安全性上の理由でとられた措置；IB改訂を含む
- 結論

3. DSUR記述内容に関する留意事項

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
 - その措置の理由が分かれば記述する
 - 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
- 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
- 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

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本文の本項では、調査期間中に継続および終了した臨床試験に関する概略を記載する。
- 試験詳細については、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」のリストで示す
 - 試験終了＝総括報告書が作成されている

原則として治験依頼者が実施した臨床試験の状況を記載する。

→他の治験依頼者が実施した臨床試験の重大な知見は「8. 調査対象期間中に臨床試験で見られた重大な知見」に記載

3. DSUR記述内容に関する留意事項

6. 推定使用者数

6.1 臨床開発計画中の累積使用被験者数

- DIBD以降に実施された継続中／終了した臨床試験における累積使用被験者数を、治験薬／プラセボ／実薬対照別に記載（盲検下の臨床試験の場合は割り付け方法から投与人数を推定する）

治験依頼者が使用した推定使用被験者数の算出方法とその限界についても説明する

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、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

原則として治験依頼者が実施する臨床試験の推定累積使用者数を掲載する。
DIBDからの推定累積使用者数の算出が困難な場合は、どのような方法で算出した数を提示しているか、または欠落したデータの概要等を示す。

7. ラインリストおよび一覧表によるデータ表示 JPMA

- 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一覧表
- すでに盲検解除されている個別症例については、解錠情報を掲載するが、DSUR作成のために盲検解除を行う必要はない

外国の治験依頼者が作成するDSURにおいて、特定の有害事象の取り扱いが外国と国内で異なる場合、L-LやSumTableへの有害事象掲載基準が異なることがある。国内で別途収集した中で特に懸念すべき安全性情報が認められたときは、これを治験安全性最新報告概要に記載すること。

その他の情報源からの安全性情報

9. 非介入試験からの安全性知見
10. 他の臨床試験からの情報
11. 市販後の使用経験からの安全性情報
12. 非臨床データ
13. 文献
14. 他のDSUR
15. 有効性の欠如

DSURガイドラインでは学会抄録として発表された重大な安全性情報は、抄録の写しを添付するよう求めているが、PMDAにDSURを提出する場合、すでに研究・措置報告等でPMDAに提出済みの文献・抄録等の写しの添付は不要。

16. 特定の地域で求められる情報

- DSURを提出する国・地域で特別に求められる情報を添付資料として提出する(各国・地域の規制を参照する)
 - 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
 - 調査対象期間中に有害事象に関連した脱落被験者リスト
 - 第 I 相治験実施計画書の重大な変更
 - 製造上の重大な変更
 - (US IND)翌年の治験計画概要
 - US INDにおける未解決問題の記録

DSURにおける評価

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、簡潔かつ包括的に述べる
- 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、投与経路、剤型および／または適応症ごとに分けて評価を提示する

18.1 リスク評価

- 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規情報の提示を特に重視
 - 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

18.2 ベネフィット・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

19. 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
 - 重要のレベル＝ 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
 - 本リストは毎年継続的に評価、更新する。新しい情報はハイライトする。
 - 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
 - 解決済みの安全性上の懸念についても簡潔に記載する

19. 重要なリスクの要約の例

リスク	非臨床データ	臨床データ	リスクへの対応
腎毒性*	<p>ラット、ウサギにおいてそれぞれ20mg、60mg/kg/日投与時に腎特性が確認された。</p>	<p>本治験薬と構造の類似している医薬品Zで、腎毒性はよく知られている。</p> <p>Phase 1: 100mg投与の健康被験者1例がクレアチニン、蛋白尿を発現し、治験を脱落した。</p> <p>Phase 2: Creが1.25以上になったが、ベースラインの1.5倍にはならない症例が、各群7.8%、6.8%、5.8%で見られた</p> <p><後略></p>	<p>Phase III試験では、血清Cre、eGFR、血中尿素窒素、尿検査を治験開始時、第1週、4週、12週、48週に実施する。</p> <p>ディップスティックで蛋白尿が2+であった場合、24時間蓄尿でタンパク排出量を確認する。</p>

20. 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

ICH DSURとPBRER*ガイドライン

* PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT

PBRER、PVプラン、DSURにおける モジュールアプローチの採用



- PBRERガイドラインが2012年11月にICH 合意された。
- PBRERの各セクションをモジュールと考え、PVプラン（主にSafety Specification）、DSURと重複するデータ・情報については相互に利用可能にすることを検討中
- ICHのPBRER検討チームの検討対象外ではあるが、将来的にPBRERの電子化報告を目的にしている（EUでは2012年規制改定にてPSURを電子的に報告することが規制上は求められている）。
- 電子化フォーマットについてはHL7 working teamが検討中

PBRERガイドラインの中でも、モジュールシステムの詳細について十分に具体的な検討はできていないのが実情。

Modules Common to E2C, E2E & E2F

- **Product details**
- Patient Exposure
- ~~Actions taken for Safety Reasons~~
- Non Clinical Findings
- **Benefit Risk Analysis (post authorisation)**

Future E2C

- Title Page
- Table of Contents
- **Executive Summary**
- Conclusions & Action Plan
- Appendices (if applicable)

Modules Common to E2C & E2F

- WW Authorisation Status summary
- Changes to RSI
- Summary tabulations
- Literature
- Findings from CTs/studies
- Safety summaries from marketing experience
- Other information
- Combinations (if relevant)
- Overall Evaluation (licensed indications only)



- **Executive Summary**
- Populations not studied
- Epidemiology of Indication(s)
- Class Effects
- Important Risks
- Important Missing Information
- Appendices (if applicable)

E2E
(Safety Specification)

- Title page
- Table of Contents
- Executive Summary
- Inventory of CTs
- Important Risks
- Overall safety evaluation (pre authorisation development only)
- Conclusion
- Appendices

E2F
(DSUR)

Text in red =
New proposals



モジュールアプローチ導入により、 治験データ取りまとめ作業に影響がある項目

- DSURは1年ごとに報告であるが、PBRERが半年ごとに報告が必要な場合は、原則的に、治験に関する以下の項の情報を半年ごとにまとめてPBRERに掲載する必要あり。
 - 安全性上の理由で調査対象期間内に実施された措置
 - 臨床試験における累積仕様被験者数
 - 臨床試験に基づく重篤有害事象の累積サマリーテーブル
 - 調査期間中の臨床試験からの重大な安全性情報の要約

ありがとうございました。