
治験の安全性対応 シンポジウム

DSUR運用上のポイント

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 増田育也

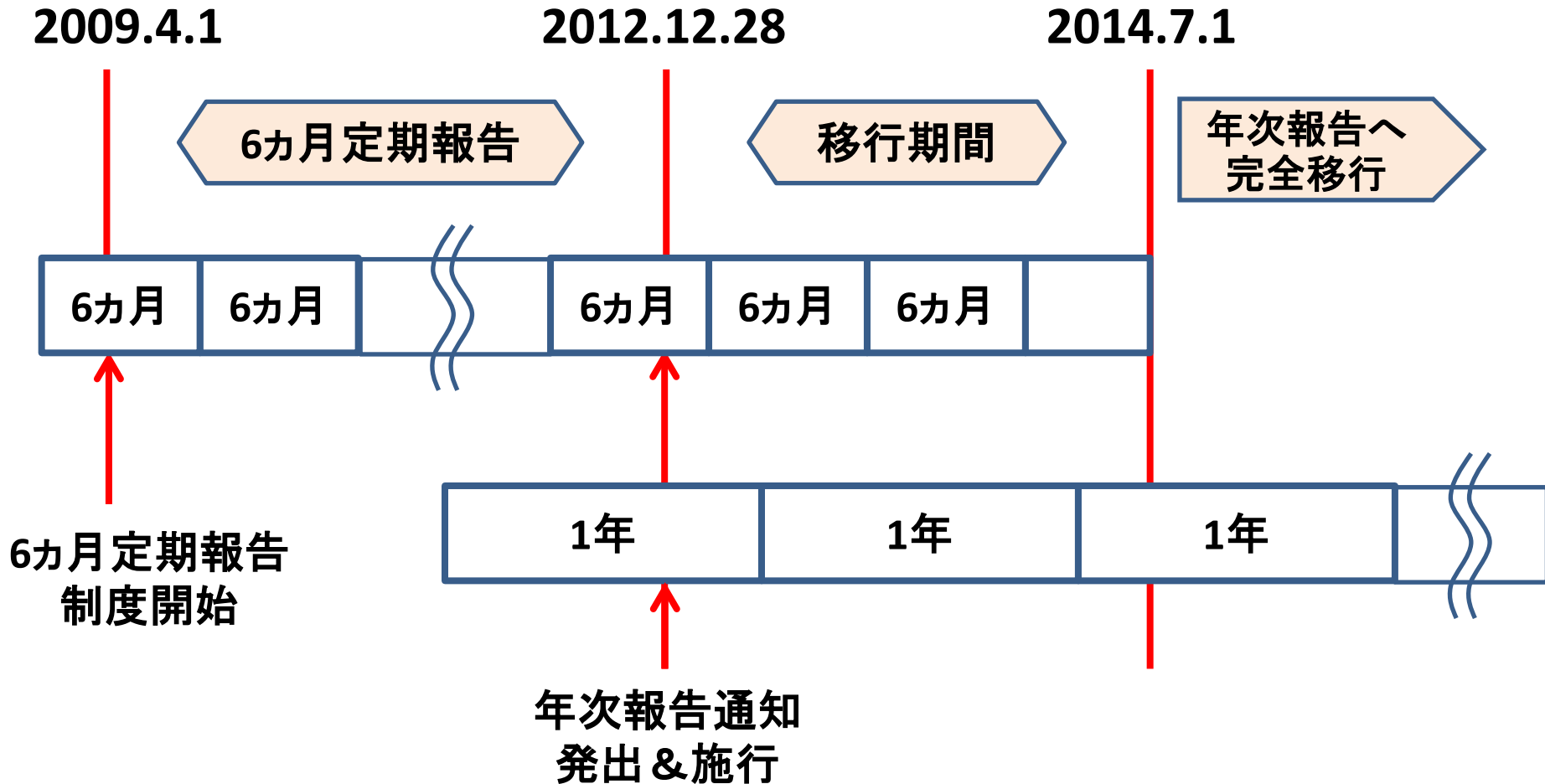
通知・事務連絡

- ◆ 平成24年12月28日薬食審査発1228第11号
「薬事法施行規則等の一部を改正する省令
の施行に関する留意事項について」
(DSUR運用通知)
- ◆ 平成24年12月28日薬食審査発1228第1号
「治験安全性最新報告について」
(DSURガイドライン通知)
- ◆ 平成25年7月1日付事務連絡
「治験副作用等症例の定期報告に関する質
疑応答集(Q&A)について」

これまでの経緯

- 1997.3 ICH E2Aガイドラインの導入
→ 個別症例報告(7/15日報告)
- 2007.9 治験のあり方に関する検討会
→ 集積情報に基づく安全性評価の必要性
- 2008.10 薬食審査発第1001005号課長通知(6ヵ月報告)
- 2009.4 6ヵ月治験定期報告制度開始
- 2010.8 ICH E2F DSURガイドライン Step4 到達
- 2012.12** **年次報告の国内導入に関する通知**
- 2014.7 年次報告へ完全移行

6カ月定期報告から年次報告への移行



6か月定期報告から年次報告への移行

＜最後の6か月定期報告から最初の年次報告への移行例＞

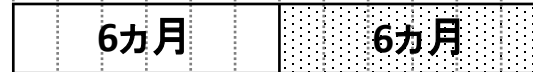
2014/06/30

オプション 1

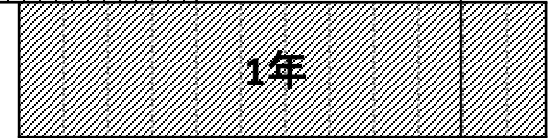
最終6か月定期報告の期間調整せず、初回年次報告と重複期間を設ける。

6か月

11 12 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



年次



オプション 2

最終6か月定期報告を、6か月超え1年以下に調整して、初回年次報告に引き継ぐ。

6か月



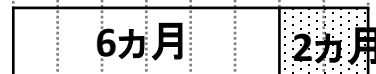
年次



オプション 3

最終6か月定期報告を、6か月未満に調整して、初回年次報告に引き継ぐ。右に示した図は6か月を2か月に短縮した例。

6か月



年次



6カ月定期報告から年次報告への移行

- 移行時、6カ月定期報告と年次報告の調査単位期間に乖離が生じてはならない。調査単位期間の重複は差し支えないが、初回年次報告の別紙様式1の備考欄に、年次報告へ切り替えた旨及び重複した期間がわかるように記載する。
- 6カ月定期報告の起算日と開発国際誕生日が異なる場合、最終の6カ月定期報告における調査単位期間は1年を超えなければ6カ月を超えて調整してもよい。

6カ月定期報告から年次報告への移行

- **2013.4.11 PMDA web site 掲載事項:**
調査単位期間が半年を超える(1年未満)又は半年未満の場合、最終の6カ月定期報告の鑑様式の「備考」欄に調査単位期間が変更された旨を記載する。また、報告起算日を開発国際誕生日等に合わせるため調査期間を調整した場合には、「備考」欄にその旨記載する。
- **6カ月定期報告の起算日と開発国際誕生日が異なる場合、年次報告の起算日を開発国際誕生日とするための起算日の変更願は提出不要。**

年次報告の内容と留意点

はじめに

- 1 年次報告を含む副作用報告等関連規制改正の経緯及びポイント
- 2 規制当局への年次報告に関する留意事項と補足
 - 2-1 年次報告の範囲と構成
 - 2-2 「報告起算日」の取り扱い
 - 2-3 報告義務期間
 - 2-4 報告時期
 - 2-5 報告留保届時及び留保解除時の対応
 - 2-6 複数の開発がおこなわれている場合の対応
 - 2-7 提出部数及び提出先
 - 2-8 定期報告から年次報告への移行
 - 2-9 年次報告の実施医療機関への通知
 - 2-10 承認後の年次報告再開
 - 2-11 製造販売後臨床試験の取り扱い
 - 2-12 別紙様式 1：治験安全性最新報告概要
 - 2-13 別紙様式 2：国内重篤副作用等症例の発現状況一覧
 - 2-14 治験安全性最新報告（DSUR）
- 3 改正二課長通知に関する留意事項と補足
 - 3-1 未承認対照薬等の取り扱い
 - 3-2 特殊な報告対象（対象疾患悪化等）の取り扱い

**11月発行の部会資料
第2章の各項について、
説明させていただきます。**

年次報告の範囲と構成

年次報告にはDSUR本体が必須であり、国内のみで治験を実施している場合にも提出が求められる。

提出書類は以下の3点である。

別紙様式1

治験安全性最新報告
概要

DSURのエグゼクティブサマリーの内容及び日本の状況

別紙様式2

国内重篤副作用等症例の発現状況一覧

国内における重篤副作用等の集積

DSUR

治験安全性最新報告

ICH STEP4ガイドラインに基づく治験安全性最新情報

* 医師主導治験でDSUR対応が求められるのは、治験依頼者である企業が当該有効成分について国内で治験を実施していない場合（医師が新有効成分の治験を実施する場合等）

年次報告の範囲と構成

- DSURを作成する際は、
「治験安全性最新報告について」(平成24年12月28日付薬食審査発
1228第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
に準拠する。英文で記載する場合、邦文の添付は要しないが、添付して
も差し支えない。

「報告起算日」の取り扱い

- 報告起算日となりうる日:

- ① 開発国際誕生日 (DIBD)
- ② 国際誕生日
- ③ 初回治験計画届の届出日

上記①②③以外の日を報告起算日に設定したい場合、「報告起算日の変更願(案)」を審査マネジメント部審査企画課に提出する。

- 6ヵ月定期報告を年次報告に切り替える場合、6ヵ月定期報告の最終報告における調査単位期間の終了日と年次報告の初回報告における調査単位期間の開始日に乖離が生じないようにする。

報告義務期間

いつから？ → 初回の治験計画届書提出

いつまで？ → 承認取得 または 開発中止届提出

- 承認取得または開発中止時の最終年次報告では、DSUR本体は不要であり、別紙様式1及び別紙様式2のみを提出する。
- 自ら治験を実施する者による治験又は後発医薬品の開発のための試験において、各試験の実施期間が1年未満の場合、年次報告の提出は不要である。

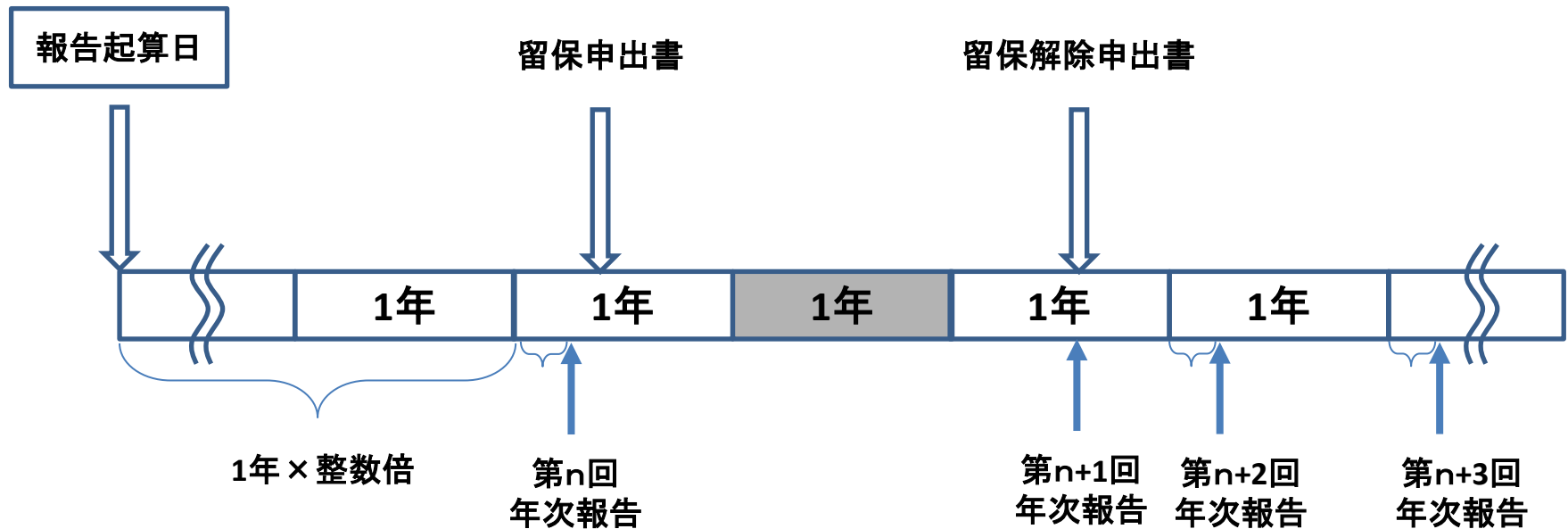
報告時期

報告期限：調査単位期間の満了した日から2カ月以内

- 2カ月が60日に満たない場合、60日以内に報告する。
郵送する場合は報告期限内に審査マネジメント部に到着する必要がある。
- 承認取得または開発中止時の最終回の年次報告では、承認取得日又は開発中止日までを調査単位期間とする。
- 最終回の年次報告では、別紙様式1の備考欄に承認日または開発中止年月日を記載する。

報告留保届時及び留保解除時の対応

- 留保解除申出書を提出する際、直近の調査期間(図のグレーの1年間)に対するDSURを提出する。
別紙様式2の発現状況一覧には当該調査期間のデータロックポイントまでの累計を掲載する。



同一成分での複数の開発

- 年次報告は、原則として有効成分ごとに行う。
- 治験成分記号ごとに年次報告を行う場合（同一成分であっても投与経路が静脈内投与と局所投与（外用）で安全性プロファイルが異なる場合など）も想定される。
- 配合剤の場合、1つのDSURを作成してもよい。配合剤の個々の有効成分の臨床試験も別途実施している場合、これに関する有効成分ごとのDSURを提出する。
- DSURガイドラインには多剤療法に対するDSUR作成のための例が載せられている。

同一成分での複数の開発

参考: 多剤療法に対するDSURの作成例 (配合剤にも応用できると考えられる)

平成24年12月28日薬食審査発1228第1号「治験安全性最新報告について」2.5項からの引用

臨床試験の対象となる多剤療法	DSUR作成のオプション
治験薬 (A) + 市販薬 (X, Y, Z)	<ul style="list-style-type: none"> ・ (A+X+Y+Z) に焦点を当てた1つのDSUR ・ (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)	<ul style="list-style-type: none"> ・ (A + B) に焦点を当てた1つのDSUR ・ 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)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 多剤療法 (X + Y + Z) に焦点を当てた1つのDSUR

提出部数及び提出先

- 正本1部、正本の写し1部(計2部)を審査マネジメント部審査企画課に持参又は郵送する。郵送する場合は、提出期限内に審査マネジメント部に到着していなければならない。
- 以下、製薬協 web site における注意喚起事項である。
「PMDA受付担当者はPMDA側の記録と照合して報告起算日の確認を行うため、受領印付きの年次報告の返送はPMDAの確認後となり、提出当日ではないことに留意が必要である。」
- PMDA web site に掲載された注意事項にも留意する。
「正本1部、正本の写し1部(計2部)を審査マネジメント部審査企画課に直接持参又は郵送してください。提出書類はファイル等に綴り、提出者名、書類名(DSUR)、治験成分記号、提出年月日を記載したラベルを付けてください。」

年次報告の実施医療機関への通知

データロックポイントから3カ月以内に通知

PMDAへの2カ月以内に対し、医療機関へは通知文書等の発出日がデータロックポイントより起算して3カ月以内となるよう留意する。

別紙様式1及び2のみとし、DSUR本体は伝達資料に含めない

DSUR本体は開発状況、製造方法変更等の機密情報を含む可能性があり、ICHガイドラインでも提出先は規制当局のみとされている。Ethics Committee、IRBにはExecutive Summaryを提供する。

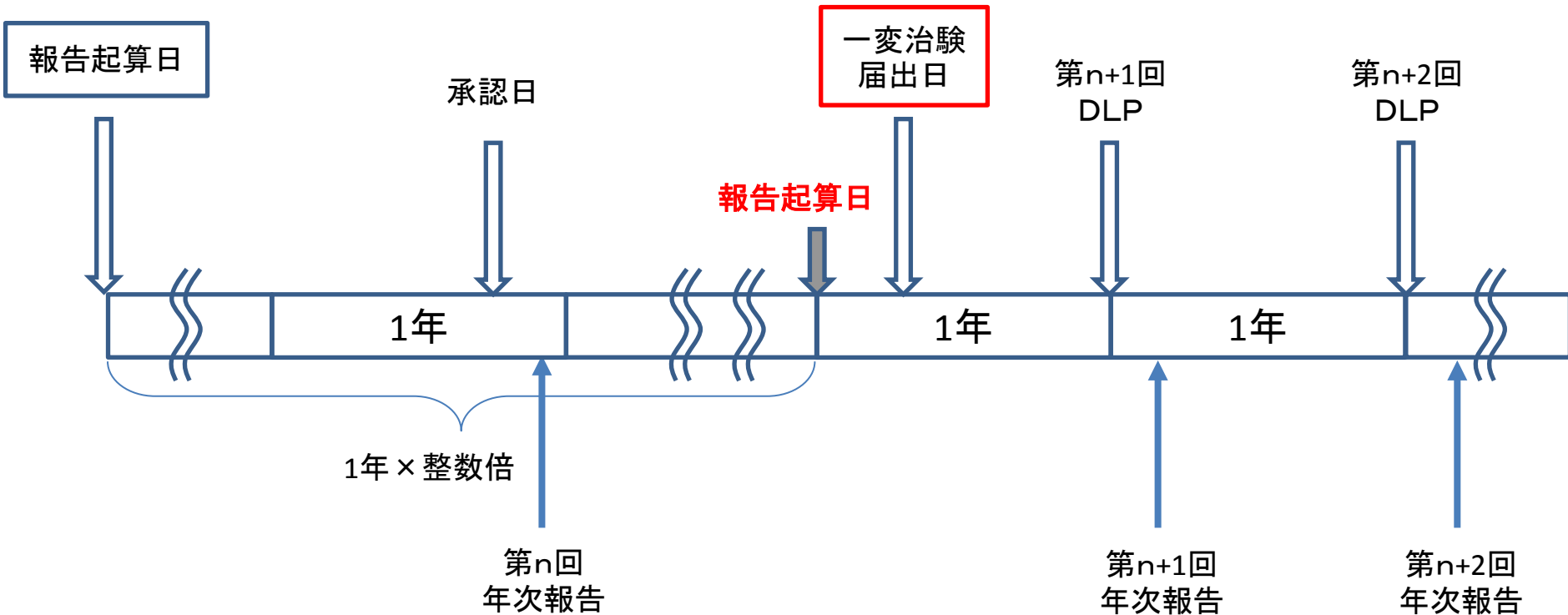
PMDAへ提出する別紙様式2に開鍵情報が含まれる場合、盲検性を維持する上で必要なときは未開鍵情報に基づく別紙様式2を別途作成し、実施医療機関への通知に使用することができる。

統一書式16に代わる“参考様式”を使用

別紙様式1及び2を、年次報告通知の別添“参考様式”に添付する。重篤副作用症例等がない場合は別紙様式1のみを添付する。

承認後の年次報告再開

効能追加等による再開前で、年次報告の起算日から起算して1年の整数倍を経過した日のうち、開発の再開となる治験計画届を提出する日の直前の日を起算日とする。



承認後の年次報告再開

- 年次報告は有効成分ごとに行うことから、当該有効成分の直近の報告回数に1を加えた回数から年次報告を再開する。
- 承認後に当該有効成分を用いて別の治験成分記号で新たな治験を開始する場合は、事前に審査マネジメント部に相談する。
- 別紙様式2における累計の始点は、原則として国内における初回治験計画届を提出した日とする。累計の考え方については、DSURガイドラインに以下の記載がある。

平成24年12月28日薬食審査発1228第1号「治験安全性最新報告について」より引用

3.6 推定累積使用者数

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。

3.7.3 重篤な有害事象の累積サマリーテーブル

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)。

製造販売後臨床試験の取り扱い

- ICHガイドラインに従って作成するDSURは、
介入臨床試験 (Interventional Clinical Trials)
が対象とされており、日本における製造販売後臨床試験もこれに含まれる。
＜一変治験と同時に製造販売後臨床試験が実施されている場合＞
 - 製造販売後臨床試験から得られたデータ及び所見はDSUR本体と別紙様式1の該当箇所に記載される。
 - 別紙様式2には治験からの重篤副作用情報のみを掲載するため、製造販売後臨床試験のデータは含めない。
- 承認取得後、一変治験が行われておらず、製造販売後臨床試験のみ実施している場合、年次報告の提出は不要である。

製造販売後臨床試験の取り扱い

- 製造販売後臨床試験の実施医療機関へは別紙様式2の形式で通知する。
 - 平成16年12月21日付薬食発第1221001号厚生労働省医薬食品局長通知により、当該医療機関へ通知すべき対象は当該臨床試験における情報とされていることから、該当する重篤副作用を別紙様式2の形式で作成する。
 - 年次報告の別紙様式1は不要。

別紙様式1: 治験安全性最新報告概要

(別紙様式1)

治験安全性最新報告概要

治験成分記号		初回届出年月日	
成分名		開発国際誕生日	
販売名		国際誕生日	
		承認年月日	
分量及び剤型		報告回数	
予定される 効能又は効果			
予定される 用法及び用量			
調査単位期間			
開発の相			
主要先進国における 承認状況			
重篤副作用等 発現発症状況			
重篤副作用及びその他の安全 性情報の集積評価（非臨床 試験データ、外国臨床試験デ ータ及び市販後データ等）を 踏まえた見解及び安全対策			
備考			

上記により治験安全性最新報告を行います。

年 月 日

住所：(法人にあっては、主たる事務所の所在地)

氏名：(法人にあっては、名称及び代表者の氏名) 印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

(注意)
用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

- 「重篤副作用等症例発現状況」欄には、“別添のとおり”と記載の上、別紙様式2を添付する。また、別紙様式2の副作用等症例の集積方法(ブラインド症例の取り扱いなど)について明記する。
- 二重盲検試験のブラインド症例の集積方法については、例えば「ブラインド症例は未開鍵であり、被験者概数は実薬投与群と対象薬投与群の合算とする」のように記載する。

別紙様式1: 治験安全性最新報告概要

(別紙様式1)

治験安全性最新報告概要

治験成分記号		初回届出年月日	
成分名		開発国際誕生日	
販売名		国際誕生日	
		承認年月日	
分量及び剤型		報告回数	
予定される 効能又は効果			
予定される 用法及び用量			
調査単位期間			
開発の相			
主要先進国における 承認状況			
重篤副作用等 症例発現状況			
重篤副作用及びその他の安全 性情報の集積評価（非臨床 試験データ、外国臨床試験デ ータ及び市販後データ等）を 踏まえた見解及び安全対策			
備考			

上記により治験安全性最新報告を行います。

年 月 日

住所：(法人にあっては、主たる事務所の所在地)

氏名：(法人にあっては、名称及び代表者の氏名) 印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

(注意)

用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

- 「重篤副作用及びその他の安全性情報の集積評価を踏まえた見解及び安全対策」欄には、国内治験における重篤副作用の集積評価(別紙様式2)及びその他の安全性情報(非臨床試験データ、外国臨床試験データ及び市販後データ等)に基づいて、治験依頼者の見解を述べる。DSURの内容(特にエグゼクティブサマリー)を基本とし、国内における状況、治験依頼者の見解等を追加して記載する。

別紙様式1: 治験安全性最新報告概要

(別紙様式1)

治験安全性最新報告概要

治験成分記号		初回届出年月日	
成分名		開発国際誕生日	
販売名		国際誕生日	
		承認年月日	
分量及び剤型		報告回数	
予定される 効能又は効果			
予定される 用法及び用量			
調査単位期間			
開発の相			
主要先進国における 承認状況			
重篤副作用等 症例発現状況			
重篤副作用及びその他の安全性情報の集積評価（非臨床試験データ、外国臨床試験データ及び市販後データ等）を踏まえた集積及び安全対策			
備考			

上記により治験安全性最新報告を行います。

年 月 日

住所：(法人にあっては、主たる事務所の所在地)

氏名：(法人にあっては、名称及び代表者の氏名) 印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

(注意)

用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

- DSURのエグゼクティブサマリーにおいて、研究報告、措置報告に該当するような文献情報について言及された場合、必要に応じて集積評価欄に反映する。

別紙様式1: 治験安全性最新報告概要

(別紙様式1)

治験安全性最新報告概要

治験成分記号		初回届出年月日	
成分名		開発国際誕生日	
販売名		国際誕生日	
		承認年月日	
分量及び剤型		報告回数	
予定される 効能又は効果			
予定される 用法及び用量			
調査単位期間			
開発の相			
主要先進国における 承認状況			
重篤副作用等 症例発現状況			
重篤副作用及びその他の安全性情報の集積評価（非臨床試験データ、外国臨床試験データ及び市販後データ等）を踏まえた見解及び安全対策			
備考			

上記により治験安全性最新報告を行います。

年 月 日

住所：(法人にあっては、主たる事務所の所在地)

氏名：(法人にあっては、名称及び代表者の氏名) 印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

(注意)
用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

- 6カ月定期報告から年次報告へ切り替える際に調査期間が重複する場合、初回年次報告の備考欄に切り替えた旨及び重複した期間がわかるように記載する。
- 報告起算日を変更した場合、備考欄に変更理由とともにその旨を記載する。
- 最終報告においては、備考欄に以下を記載する。
 - 承認日または開発中止年月日
 - 主要先進国で実施中の臨床試験の有無

別紙様式2: 国内重篤副作用等症例の発現状況一覧

(別紙様式2)

国内重篤副作用等症例の発現状況一覧

副作用等症例の種類	副作用等症例の種類別件数	
	調査単位期間	累計
器官別大分類		
器官別大分類		
備考		

当該調査単位期間： 年 月 日 ~ 年 月 日

累積被験者概数：

副作用等の用語： MedDRA/J version()を使用

(注意)

用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

- 「副作用等症例の種類別件数」欄には、副作用等症例の種類ごとに、器官別大分類(SOC)は症例数で、基本語(PT)は件数で集計する。
- 前の調査単位期間で集計した個別症例が次の期間で取り下げや報告対象外となった場合、件数には含めず、最新の発現状況一覧として累計する。

別紙様式2: 国内重篤副作用等症例の発現状況一覧

(別紙様式2)

国内重篤副作用等症例の発現状況一覧

副作用等症例の種類	副作用等症例の種類別件数	
	調査単位期間	累計
器官別大分類		
器官別大分類		
備考		

当該調査単位期間: 年 月 日 ~ 年 月 日
 累積被験者概数:
 副作用等の用語: MedDRA/J version()を使用

(注意)
 用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

- 被験者概数、重篤副作用等症例の件数を被験薬別、剤型別、投与経路別に分けて集計する場合、その旨を備考欄に記載する。
- <承認後の一変治験>
 当該被験薬がすでに販売されており、既承認の適応症にかかる治験からの重篤副作用等症例の件数等を安全性プロファイル検討の観点より除外している場合等、掲載対象について説明を要するときは備考欄にその旨記載する。

別紙様式2：国内重篤副作用等症例の発現状況一覧

(別紙様式2)

国内重篤副作用等症例の発現状況一覧

副作用等症例の種類	副作用等症例の種類別件数	
	調査単位期間	累計
器官別大分類		
器官別大分類		
備考		

当該調査単位期間： 年 月 日 ~ 年 月 日

累積被験者概数：

副作用等の用語： MedDRA/J version()を使用

(注意)
用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

- 「被験者概数」欄には、終了した臨床試験における被験者数と実施中の臨床試験における登録被験者の概数を記載する。有効成分が同一である複数の被験薬について一つの年次報告により報告する場合、国内における初回治験計画届を最も早く提出している有効成分の臨床試験からの累積を記載する。

別紙様式2: 国内重篤副作用等症例の発現状況一覧

(別紙様式2)

国内重篤副作用等症例の発現状況一覧

副作用等症例の種類	副作用等症例の種類別件数	
	調査単位期間	累計
器官別大分類		
器官別大分類		
備考		

当該調査単位期間： 年 月 日 ~ 年 月 日

累積被験者数：

副作用等の用語： MedDRA/J version()を使用

(注意)

用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

- MedDRAバージョンは、一つの調査単位期間内では同一とする。他の調査単位期間において別のバージョンを使用してもよいが、使用したバージョンがわかるように記載する。

治験安全性最新報告 (DSUR)

- 安全性参照情報については、DSURにおける安全性参照情報が国内で使用されている治験薬概要書と異なる場合(例:国内外での開発中の剤型・適応症等の違いにより、治験薬概要書の治験責任医師へのガイダンス等で注意喚起される内容に相違がある場合など)、別紙様式1またはその別紙に記載する。

ご清聴

ありがとうございました

