

臨床試験の安全性帳票に関する 基本的考え方

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会 データサイエンス部会

2017年度 継続タスクフォース4 / 2022年度 継続タスクフォース9

2023年2月

目次

1.	はじめに.....	7
1.1.	背景.....	7
1.2.	本報告書の目的.....	8
1.3.	本報告書が取り扱う範囲.....	9
1.4.	引用文献と要約.....	9
1.5.	本報告書における検定の取り扱いについて.....	11
1.6.	内部一貫性と外部一貫性を評価する視点.....	12
2.	試験参加者の内訳、人口統計学的特性とその他のベースライン特性、併用薬/併用療法、服薬...	13
2.1.	導入.....	13
2.2.	試験参加者の内訳.....	13
2.2.1.	最小限含めるべき情報.....	13
2.2.2.	必要に応じて含める情報.....	15
2.2.3.	統合解析について.....	16
2.2.4.	解釈.....	16
2.3.	人口統計学的特性とその他のベースライン特性.....	17
2.3.1.	最小限含めるべき情報.....	17
2.3.2.	必要に応じて含める情報.....	19
2.3.3.	統合解析について.....	19
2.3.4.	解釈.....	19
2.4.	併用薬/併用療法.....	19
2.4.1.	最小限含めるべき情報.....	19
2.4.2.	必要に応じて含める情報.....	20
2.4.3.	解釈.....	20
2.5.	曝露情報.....	20
2.5.1.	最小限含めるべき情報.....	20
2.5.2.	必要に応じて含める情報.....	21
2.5.3.	統合解析について.....	21
2.5.4.	解釈.....	21
2.6.	Appendix.....	22
3.	臨床検査値・バイタルサイン・心電図パラメータ.....	25
3.1.	導入.....	25
3.2.	General Consideration.....	25
3.2.1.	統合解析の準備.....	25
3.2.2.	規定外来院 (Unscheduled Visit) での測定.....	25
3.2.3.	中心傾向の代表値.....	25
3.2.4.	測定値とベースラインからの変化.....	25

3.2.5.	臨床的に重要な検査値異常：増加傾向と減少傾向	26
3.2.6.	グラフの利用.....	26
3.3.	中心傾向.....	31
3.3.1.	最小限含めるべき情報.....	31
3.3.2.	必要に応じて含める情報.....	33
3.3.3.	解釈	34
3.4.	異常値.....	35
3.4.1.	最小限含めるべき情報.....	35
3.4.2.	必要に応じて含める情報.....	36
3.4.3.	臨床的に意味のある基準.....	37
3.4.4.	解釈	37
3.5.	Appendix	38
4.	有害事象.....	49
4.1	導入.....	49
4.2	General Considerations	49
4.2.1	用語の定義.....	49
4.2.2	有害事象の分類、コーディング	50
4.2.3	有害事象の重症度.....	51
4.2.4	有害事象発現リスクの比較指標	51
4.2.5	統合解析.....	51
4.3	個々の試験のための帳票.....	53
4.3.1	最小限含めるべき情報.....	53
4.3.2	必要に応じて含める情報.....	57
4.3.3	解釈.....	58
4.4	安全性の統合解析の帳票.....	60
4.4.1	最小限含めるべき情報.....	60
4.4.2	必要に応じて含める情報.....	65
4.4.3	解釈.....	66
4.5	Appendix.....	69
5.	終わりに.....	77
6.	参考文献.....	78

圖表一覽

Table 2-1 Study Participant Disposition	15
Table 2-2 Demographics	18
Table 2-3 Study Drug Exposure.....	21
Figure 2-A-1 Disposition of Study Participants	22
Table 2-A-2 Disposition of Dropouts (treatment group).....	23
Figure 2-A-3 Cumulative dropouts (treatment group)	23
Table 2-A-4 Study Participant Disposition (Study Discontinuation).....	24
Table 2-A-5 Study Drug Exposure.....	24
Table 3-1 Summary Statistics for Measurement Value.....	31
Table 3-2 Change from Baseline Value	32
Table 3-3 Summary of Category	33
Table 3-4 Study Participant with Abnormality	36
Table 3-5 Shift Table (Baseline vs. Maximum Post-baseline).....	36
Table 3-A-1 Summary Statistics for Measurement Value	38
Table 3-A-2 Change from Baseline Value	39
Table 3-A-3 Shift Table (Baseline vs. Last).....	40
Table 3-A-4 Summary of Liver Function Tests	40
Figure 3-A-5 Box plot of xxx measures over time.....	41
Figure 3-A-6 Mean of xxx measures over time	42
Figure 3-A-7 Box plot of xxx changes over time.....	43
Figure 3-A-8 Mean of xxx changes over time	44
Figure 3-A-9 Scatter plot of xxx measures baseline vs. last visit.....	45
Figure 3-A-10 Scatter plot of xxx baseline measures vs. min post baseline measures	46
Figure 3-A-11 Scatter plot of xxx baseline measures vs. max post baseline measures.....	47
Figure 3-A-12 xxx measures over time.....	48
Table 4-1 Overview of Adverse Events During Treatment Phase	53
Table 4-2 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term	53
Table 4-3 Summary of Common ($\geq 1\%$) Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term.....	54
Table 4-4 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum Severity and by Preferred Term	54
Table 4-5 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade and by Preferred Term.....	55
Table 4-6 All Deaths	55
Table 4-7 Summary of Serious Adverse Events by Preferred Term	56
Table 4-8 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by Preferred Term	56

Table 4-9 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to the Study Discontinuation by Preferred Term	57
Table 4-10 Overview of Adverse Events During Treatment Phase	61
Table 4-11 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term.....	61
Table 4-12 Summary of Common ($\geq 1\%$) Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term.....	62
Figure 4-1 Summary of Common ($\geq 1\%$) Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term.....	62
Table 4-13 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum Severity and by Preferred Term	63
Table 4-14 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade and by Preferred Term.....	63
Table 4-15 All Deaths	64
Table 4-16 Summary of Serious Adverse Events by Preferred Term	64
Table 4-17 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by Preferred Term	65
Table 4-18 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to the Study Discontinuation by Preferred Term	65
Table 4-A-1 Summary of [Adverse Events of Special Interest] Defined Using a Pre-Defined List of MedDRA Preferred Terms by Preferred Term	69
Table 4-A-2 Dashboard Summary of Anemia-Related Adverse Events of Special Interest and Results of Clinical Laboratory Evaluations.....	69
Table 4-A-3 Summary of [Adverse Events of Special Interest] Defined Using Standardized MedDRA Query [SMQs Name]	70
Table 4-A-4 Summary of Exposure-Adjusted Incidence Rates by Preferred Term.....	70
Figure 4-A-5 Kaplan-Meier Plot.....	71
Table 4-A-6 Summary of Common ($\geq 1\%$) Treatment-Emergent Adverse Events by Time to Onset and by Preferred Term	71
Table 4-A-7 Summary of Common ($\geq 1\%$) Treatment-Emergent Adverse Events by Median Time to Onset and Resolution and by Preferred Term.....	72
Table 4-A-8 Summary of [Adverse Events of Special Interest] Defined Using a Pre-Defined List of MedDRA Preferred Terms by Preferred Term	72
Table 4-A-9 Dashboard Summary of Anemia-Related Adverse Events of Special Interest and Results of Clinical Laboratory Evaluations.....	73
Table 4-A-10 Summary of [Adverse Events of Special Interest] Defined Using Standardized MedDRA Query [SMQs Name]	73
Figure 4-A-11 Treatment-Emergent Adverse Events by Subgroup	74
Table 4-A-12 Overview of Adverse Events by Age Category.....	75
Table 4-A-13 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All-Causality and Those Considered	

Related by the Investigator) by Preferred Term.....	76
---	----

1. はじめに

1.1. 背景

1995 年に ICH E1「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」[1] を嚆矢として、E2A「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」(1995)[2]、E2B (R3)「個別症例安全性報告の電子的伝送に係る実装ガイドの修正等について」(2017)[3]、M2「個別症例安全性報告を電子的に伝送するためのメッセージ仕様」(2001)[4]、E2C (R2)「定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER)」(2013)[5]、E2D「承認後の安全性情報の取り扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準」(2005)[6]、E2E「医薬品安全性監視の計画」(2005)[7]、E2F「治験安全性最新報告」(2012)[8] と、医薬品開発における安全性に関する ICH ガイドラインが陸続と通知・施行されてきた。このように、医薬品の安全性を開発段階から市販後まで一貫して明確かつ定量的に評価するため、安全性情報の収集方法の統一や報告項目の標準化に関するハーモナイゼーションの促進が 30 年に渡って図られてきた。しかしながら、医薬品開発でのリスク・ベネフィットの評価では有効性評価が優先され、安全性評価は後回しにされた傾向も見受けられる。そのような状況下で開発後期に十分な有効性が認められながらも安全性の問題で開発中止になるプロジェクトが少なくない*1。

医薬品開発において、安全性データの分析は有効性解析と同様に大きな意味を持つものでありながら、これまで有効性解析と同じレベルでの定量的な評価を実施せずに、漫然とお作法としてその意味や意義を理解することなく定型的な集計や解析を繰り返してきてはいなかったであろうか。時には、数千例ものデータをもって臨床検査値の基準値範囲内でのごくわずかな変動だけでも統計的に有意であると結論付けることなどが見受けられるが、このような P 値に関する誤った理解のもとでの使用は大きな問題である。ICH E9「臨床試験のための統計的原則」(1998)[9]では、さまざまな統計解析上の論点が述べられており、安全性に関する記載もあるが、主に有効性を対象として記載されている。

2017 年に最初のドラフト案が完成し、検討が開始された ICH E19「A Selective Approach to Safety Data Collection in Specific Late-Stage Pre-approval or Post-Approval Clinical Trials (邦題未定)」が 2022 年 9 月に Step4 に到達した [10]。E19 の検討に先立ち、2012 年に FDA から「Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late-Stage Premarket and Postapproval Clinical Investigations」draft が公表され、2016 年には正式なガイダンス [11] としてリリースされた。データサイエンス部会及び臨床評価部会 (当時) は、本ガイダンスの重要性を広く啓発することが必要と認識し、酒井、小宮山及び渡部は本ガイダンスの邦訳を 2017 年に医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌で発表した [12]。これまで E2A や E2D のように安全性情報取り扱いの概要や用語定義・考え方に関するガイドラインは存在したが、具体的なデータ収集方法に踏み込んだガイドラインは E19 が初めてである。E19 では、安全性データに対する試みとして開発後期あるいは製造販

*1 トルセトラピブが心血管系イベント、リモナバンが精神系イベントにより開発中止となった事例や、ロフェコキシブの心血管系イベントによる販売中止事例などが知られている。

売後臨床試験における選択的安全性データ収集の可能性を説明しており、選択的安全性データ収集にあたって必ず事前に考えておかねばならない重要事項である「Data that Should Generally be Collected (一般に収集すべきデータ)」と「Data that May be Appropriate for Selective Collection (選択的安全性データ収集に適したデータ)」が示されている。さらに、安全性プロファイルは (E19 には具体的な安全性プロファイルの確立条件などは示されていないが)、当該薬剤のライフサイクル全体で評価を続ける必要があり、情報の蓄積度合いにより適時更新されるべきものでもある。実際の選択的安全性データ収集では、開発後期の時点でこれ以上データを集積しても結論が変わらないという状況を医学的、統計学的に確認したうえで、選択的アプローチを適用する当該有害事象の取扱いを決定することになる。E19 に基づき選択的安全性データ収集を実施した場合の詳細な集計・解析上の論点对応については、データサイエンス部会の別のタスクフォースの検討に譲るが、E19 の施行が安全性データの収集・分析を実施するうえで一石を投じるものと考えられる。

E19 が Step4 に到達したことから、安全性プロファイル評価の重要性に関する認識が今後さらに高まっていくと想定される。本報告書では、安全性プロファイルを体系的に評価するために、試験参加者の構成 (中止・完了、中止理由)、参加者背景、併用薬・併用療法、曝露情報、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び有害事象に関する安全性帳票に含める標準的な安全性情報の検討を通じて、解析計画立案時から解析結果の報告までの基本的考え方を提案する。しかしながら、本報告書は安全性解析の **cook book** として無条件に利用されることを意図したものではない。漫然と定型的な集計や解析を繰り返し思考停止に陥る状況を打破すべく、安全性データを取り扱ううえで、思料の一端となれば幸甚である。

1.2. 本報告書の目的

本報告書の目的は、多くの臨床試験で共通して利用可能であり、主に CSR や CTD に含まれる安全性帳票の基本的考え方を提案することである。製薬企業が帳票に含める安全性情報を標準化することにより、試験や化合物の枠を越えた、効率的、多面的かつ探索的な安全性評価が可能となる。また、本報告書で提案した内容は、規制当局による審査においても同様に安全性評価の一助にもなることが期待される。

本タスクフォース (TF) では、国内外のガイダンス等を科学的視点で精査し、本質的に必要な安全性情報とは何かを検討した。その結果、安全性帳票に必ず含めることを推奨する情報を「最小限含めるべき情報」として整理した。一方、疾患の特殊性や各社の判断により安全性帳票に含めることを検討すべきと考えられる情報については「必要に応じて含める情報」とした。「必要に応じて含める情報」は、疾患や臨床試験の Phase 等に応じて情報を取捨選択あるいは追加して柔軟に利用されることを期待している。本報告書は試験参加者背景や服薬情報まで含めて安全性評価に必要な情報を網羅しており、また「最小限含めるべき情報」及び「必要に応じて含める情報」として情報に強弱を付けたうえで、安全性帳票を体系的に整理している。

「最小限含めるべき情報」及び「必要に応じて含める情報」に基づく帳票のテンプレート (以降、帳票サンプル) を本報告書に記載しているので、必要に応じて利用されたい。なお、出力形

式やレイアウトは、各社の表示スタイルに基づいたテンプレート（例えば rtf ファイルへの出力形式）に大きく依存すると考えられるため、本報告書では安全性帳票に関する出力形式やレイアウトの業界全体での標準化を目的としていない。同様に一覧表に含める情報も各社の判断に依存するところがあるため、出力形式やレイアウトの標準化を目的としない。

本報告書の読者は医薬品開発に携わる開発関連部署（主として解析、薬事、メディカルライティング）を想定しており、幅広い方に読んでいただけるように執筆を行った。多くの読者にとって安全性帳票に含めるべき情報を改めて考える出発点となることを願っている。

1.3. 本報告書が取り扱う範囲

本報告書では、無作為化比較試験における安全性データ及び安全性プロファイルを解釈するために必要な情報を取り扱っている。また、市販後を含む Phase 2～4 試験及び統合解析を対象としている。安全性所見は個々の試験の中で考察するだけでは不十分であり、複数の試験が統合され、客観的事実が集積されて初めて安全性の評価が可能になるケースもある。Phase 1 試験やオープンでの長期安全性試験、臨床薬理試験、その他医学研究もあるが、共通する部分は適応可能である。「最小限含めるべき情報」と「必要に応じて含める情報」として例示する帳票サンプルは、実薬群が 2 群（低用量、高用量）及びプラセボ群の計 3 群を前提にしている。統合解析は、実薬群とプラセボ群の計 2 群を想定している。

1.2 節で述べたように一覧表に含める情報や帳票サンプルは各社の判断に依存するところが多いため、本報告書の対象としない。ただし、参考とした引用文献に一覧表に関連する記載がある場合は、その旨を本文中に記載している。

さらに本報告書は、集団の特徴を捉えるためや経時的な変化を明らかにするために必要な平均値や中央値などの代表値の表示、要約、解析及び帳票に含める情報を提示したものであり、有効性に関するデータは対象外としている。

1.4. 引用文献と要約

安全性帳票で本質的に必要な情報を精査するにあたり、参考とすべきガイドラインや文書は海外には存在しているが、国内では試験参加者背景や服薬情報まで含めて体系的に整理されたものはなかった。そこで、本 TF では以下に示すガイドラインや文書を精査し、安全性帳票の標準化に対する検討を行った。

ICHE3「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」[13] は内容が完備・整理された、不明瞭な点がない、かつ審査が容易な報告書を作成するために、治験依頼者を支援することを目的として作成された。本ガイドラインでは安全性に関するデータの分析を三段階にわけて考えている。具体的には、1) 投与量、投与期間、治験に参加した患者数についての検討、2) 比較的発現頻度の高い有害事象や臨床検査値の変化などを明確にして妥当な方法で分類し、治療群間で比較を行うこと、3) さらに時間依存性、人口統計学的特性との関係や用量など有害事象の頻度に影響する可能性のある因子について適切に分析することが示されている。

国際医学団体協議会（Council for International Organizations of Medical Sciences、CIOMS）のワー

キンググループ VI が 2005 年に公表した Management of Safety Information from Clinical Trials (以降、CIOMS VI の報告書) [14] は、医学的解釈を適切に行えるよう、安全性情報を正しく収集し、解析していくための安全性情報の取り扱いに焦点を当てたものであり、リスクマネジメントの系統的取り組み、安全性データの収集、評価、解析 (統計解析)、報告などについて、我々に重要な示唆を与えている。5 章ではリスクの特定と評価についての重要な点が示されていて、個別症例及び集積データにおける安全性情報の評価や解釈に影響する因子、安全性評価を行う時期、因果関係評価における一貫性の重要性が述べられている。また、個別症例のレビューや臨床検査値の評価などそれぞれの評価の際に留意すべきポイントについても述べられている。6 章では臨床検査値の評価手法など臨床試験における安全性データの統計解析について、解析時に注意が必要な重要なポイントが述べられている。必要に応じて本報告書を読まれる際に参照されたい。

FDA が 2005 年に公表した FDA Reviewer Guidance [15] は、FDA の安全性を専門とする reviewer に対する手引きであり、reviewer が安全性を評価する上で重視すべきアプローチが示されている。Reviewer を対象とした手引きであるが、製薬企業が安全性情報を収集し、評価をする上で非常に参考になるものである。FDA Reviewer Guidance では、医薬品の使用に伴う重要な問題を示唆する可能性のある有害事象として、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、比較的発現頻度の高い有害事象 (common AE) に重点が置かれている。また、服薬情報や臨床検査値等に関しても言及されており、投与量又は投与期間は安全性を評価するために十分であるか、臨床検査値の変化が安全性に重要な影響を与えるかに関して、データを示す図表を作成し、医学的に重要な安全性シグナルを見つけていくことの重要性が示されている。他にもこれらの視点で安全性データを評価するために、図表のテンプレートも例示されている。このようなアプローチは、後に公表される Clinical Safety Review of an NDA or BLA of the Good Review Practice: Clinical Review Template (2010) [15] に受け継がれている。

PhUSE が 2013 年以降、Phase 2~4 及び統合解析における安全性帳票の標準化を目的として、推奨する帳票を含む white paper [16] ~ [20] を公表している。近年、臨床試験データの形式は、収集から解析までの過程を Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) 標準に準拠することで標準化が進んでいる。PhUSE は、このようなデータの標準化が定着した後の次のステップとして、帳票の標準化が注目されると述べている。PhUSE の white paper では安全性データの解析時に遭遇する多くのケースを想定し、ケースバイケースで帳票に示すべき情報を例示しており、データの標準化を念頭に置いた安全性帳票の標準化を示したおそらく初めての文書である。また、これまでに挙げたガイダンス等を参照しており、安全性データを解析する上で重視する視点や考慮すべき点も言及していることは、本 TF の目的と同じである。PhUSE の white paper では、安全性データの解析における統計学的検定の必要性 (背景因子の不均衡の評価、臨床検査値や有害事象の発現割合などの群間比較といった安全性データの解析に関する検定の是非) について、contravertial な問題であるとは指摘しながら深く議論しておらず、また帳票に提示の重要度の設定についても明示していない。

一方、国内では、2011 年に厚生労働省医薬食品局審査管理課から通知された「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る CTD のフォーマットについて」[21] の中で、品質と臨床的安全性

の情報に関して推奨する標準的なフォーマットが提示されている。この標準的なフォーマットは、新医薬品の全ての承認申請品目を対象としたという点では画期的である。この文書は PMDA として推奨する標準的なフォーマットを提示することで、承認申請後における CTD の大幅な修正・変更等を避け、効率的な審査に資することを目的としている。

「くすりの安全性を科学する (原著：Drug Safety Data)」[22] は、安全性のシグナルを見つけるために本質的な情報と本質的でない情報を明確にし、臨床的な重要性を見極めるために安全性データを解析し、提示し、要約し、解釈する方法を示している。

1.5. 本報告書における検定の取り扱いについて

FDA Safety Reviewer Guidance [15] では、P 値や信頼区間は得られた知見の強さに対する一定の証拠を与えると考えられるが、検証を目的とし、第 1 種及び第 2 種の過誤に注意をしながら例数設計された上で計算された場合以外の P 値は、記述的な値として考えるべきであると記載されている。CIOMS VI の報告書 [14] では、試験の結果を適切に要約するためには、仮説検定の P 値を利用するよりも、より情報量の多い信頼区間を示すことを推奨するという考え方が示されている。EMA が 2015 年に公表した Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials [23] では、無作為化と盲検化が適切に実施されている場合、ベースライン特性の不均衡を検出するための仮説検定に意味は無いと述べている。PhUSE の white paper [16]～[20] では、背景因子の不均衡の評価、臨床検査値や有害事象の発現割合などの群間比較といった安全性評価において P 値又は信頼区間を含めることに対する議論の解決を試みないという立場を取っており、P 値及び信頼区間に対して明確な考えを示していない。

これらを踏まえて本報告書では、群間の比較可能性の確認、すなわち背景因子やベースライン特性の群間における不均衡の検出を目的とした仮説検定を含めないこととした。

また、本報告書は安全性の評価における有害事象の発現割合等の群間比較に対しても P 値を表示していない。安全性の評価 (例えばある AE が ADR (Adverse Drug Reaction) であると結論づける決定) は P 値や信頼区間だけで判断すべきではなく、医学的判断が常に用いられるべきである。これは米国統計協会 (American Statistical Association、ASA) による声明「ASA Statement on Statistical Significance and P-values」[24] 内の P 値に対する原則からも読み取ることができる。本声明には P 値は調べている仮説が正しい確率や、データが偶然のみで得られた確率を測るものではなく、適正な推測のためには P 値だけでなく得られている情報のすべてを報告する透明性が必要であると記載されている。

一方で ICH E9 [9] では、安全性及び忍容性関連事項を扱うには、記述統計の手法でデータを整理し、信頼区間が解釈の助けとなる場合にはその計算を加えることが最善であると記載されている。さらに P 値の計算は関心のある特定の差を評価する補助として、又は多数の安全性及び忍容性変数に対して注目するだけの価値のある差を際立たせるための目印として、有用な場合があると記載されている。このことは P 値が記述統計の手法の一つとして算出される値であり、目印として使われることがあることを示していると読み取れる。要約の方法としてこのような考え方もある点を留意されたい。

1.6. 内部一貫性と外部一貫性を評価する視点

安全性に関わる仮説を検証することを目的とした試験以外の臨床試験において得られた安全性データは、安全性所見 (safety findings) の種類によらず、一般に何かを結論できるほどのエビデンスを有していない。ある医薬品の安全性プロファイルを描くための構成要素が得られたと考えたほうがよい。この考え方を実践するためには、ある試験で得られたいかなる安全性データも、それだけを切り取って解釈するのではなく [22]、他の情報との整合性あるいは一貫性を確認することが重要であるという視点を忘れないようにしたい。このようなアプローチを明示的に示したガイドラインはあまりないが、ICH E17「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則」(2018)[25] では、地域間の一貫性評価の文脈で、内部一貫性 (internal consistency) と外部一貫性 (external consistency) の重要性が述べられている。これらは国際共同治験での探索的な評価である地域間の一貫性評価について、エビデンスを強化するためのアプローチとして紹介されているが、国際共同治験に限らず、安全性評価を含めたあらゆる探索的解析において考慮すべき指針を示していると言える。安全性評価において、内部一貫性は、ある試験で報告・観察された関連する安全性所見が同じ結論を支持するかの検討、外部一貫性は複数の試験での一貫性あるいは既知の知見との一貫性の評価を意味する。また、FDA の Good Review Practice: Clinical Review Template [15] では、安全性評価の探索的側面を述べた部分 (1.4 Differences in Approach to Safety and Effectiveness Data) で、外部一貫性の評価の重要性が述べられている。

2. 試験参加者の内訳、人口統計学的特性とその他のベースライン特性、併用薬/併用療法、服薬

2.1. 導入

試験参加者の内訳は臨床試験に参加した参加者のうち、どの程度の割合の参加者が計画された治療、観察スケジュールを完了したか、どの程度の割合の参加者が中止し、その理由は何であったかを明らかにするための情報である。治療が中止されている場合、有効性不十分が原因なのか、安全性の問題なのか、その他の理由が原因なのかを考察することは重要である。また計画された治療、観察が参加者にとって実施可能なものであったかを知ること重要である。中止理由を詳細に収集することは、欠測メカニズムの特定や欠測を含むデータ解析にとって有用な情報を与える [26]。

本報告書の主な対象である無作為化比較対照試験において、人口統計学的特性とその他のベースライン特性は、これらの特性について治療群間に違いがあるかどうか、試験の対象集団が市販後に服用する実際の集団を代表しているかを検討するための情報である。治療群間の人口統計学的特性とその他のベースライン特性に不均衡があり、さらに治療群間で安全性所見の差がある場合、安全性所見の差は人口統計学的特性とその他のベースライン特性の不均衡による影響なのか薬効の影響なのか判断することが難しく、安全性所見の解釈を混乱させてしまう。したがって、安全性情報の解析前に、人口統計学的特性とその他のベースライン特性にどの程度の不均衡があるかを調べ、不均衡が安全性評価に影響を与えるかを考慮しておくことが重要である。

併用薬/併用療法の情報は、併用が禁止あるいは制限された治療の使用状況を把握することにより、併用治療に関する規定がどの程度遵守可能であったかの確認や試験の管理状況の確認に用いられる。安全性評価においては、有害事象と関連付けられる併用治療の情報の利用価値が高い。すなわち、併用薬/併用療法が有害事象の原因候補であるならば、その情報は因果関係評価において考慮されるであろう。また、発現した有害事象の治療目的で新たな併用治療が必要になる場合、そのような有害事象は臨床的に重要と扱われる [15]。併用薬/併用療法の情報は、そのような有害事象の詳細な把握のためにも用いられる。

服薬の情報は、プロトコールで規定された用法・用量がどの程度遵守可能であったかの確認、試験の管理状況の確認に用いられる。服薬遵守状況が被験薬の有効性、安全性に関係する場合もある。

2.2. 試験参加者の内訳

2.2.1. 最小限含めるべき情報

ICH E3 [13] では、臨床試験に組み入れられた全ての参加者の内訳を明確にする必要があると述べられている。臨床試験への登録から完了（又は中止）するまで参加者を追跡する必要がある。

最小限含めるべき情報は、ITT などの各解析対象集団の参加者数（割合）、試験治療を完了した参加者数（割合）、試験治療を中止した参加者数（割合）、試験治療中止理由で分類した参加者数（割合）、試験を完了した参加者数（割合）、試験を中止した参加者数（割合）、及び試験中止理由で分類した参加者数（割合）である。試験治療を中止した理由は、あらゆる状況に対応するカテゴリと

して、有効性不十分、有害事象 (死亡を含む)、追跡不能、その他、に分類できる。参加者の内訳で示す参加者数 (割合) は治療群ごとの表示を推奨する。中止の理由について、有効性不十分が原因なのか、又は安全性が原因なのかを知ることは重要である。中止の理由を知ることは **estimand** の観点でも中間事象や欠測データの取り扱いに関連するため、重要である [26]。死亡を追跡不能に分類するのではなく、有害事象 (死亡を含む) に分類されるべきか否かを検討するために治験薬に起因する本当の理由を収集することが重要である。中止した参加者について詳細な考察をするために中止理由以外の情報も併せて一覧表で示すことが有用である。ICH E3 [13] では、中止した参加者を中止理由とともに一覧表に示す必要があると述べられている。

また、最終的に安全性統合解析で個々の試験から得られるデータを統合することを想定し、各試験には共通の中止理由のカテゴリを設定することは有用である。カテゴリ選択には、どのような中止理由をどのカテゴリに分類させるかの基準を各社で設定しておくことを推奨する。例えば、疾患の進行は中止理由「有効性不十分」に分類する可能性もあるが、中止理由「有害事象」として取り扱う可能性もある。また、中止理由を一貫性なく集計してしまうことを避けるため、試験計画時に試験治療中止の取り扱いルールを定めておくことが望ましい。試験が完了しても有害事象により試験治療が中止されている場合が考えられることから、試験中止と治療中止 (投与中止) を区別して参加者をカウントすることも重要である。

中止理由の用語は CDISC の **terminology list** に用意されている **controlled terminology** に基づく表現が望ましい [27]。ここでは試験中止と治療中止を区別した帳票サンプルを示す (Table 2-1)。

Table 2-1 Study Participant Disposition

Randomized Population

	Trt D1	Trt D2	PL
Participant Disposition	N=**	N=**	N=**
	n (%)	n (%)	n (%)
ITT/mITT population	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Safety population	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Per-protocol population	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Treatment Discontinuation			
Completed	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Withdrawn	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
-Lack of efficacy	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
-Adverse event	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
-Lost to follow-up	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
-Other	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Study Discontinuation			
Completed	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Withdrawn	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
-Lack of efficacy	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
-Adverse event	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
-Lost to follow-up	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
-Other	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

ITT=intention-to-treat; mITT=modified intention-to-treat; N=number of participants; n=number of participants in the specified category . Percentages are calculated relative to the treatment group N.

2.2.2. 必要に応じて含める情報

薬剤使用に対する適切な試験参加者の母集団を明確にするために、Table 2-1 と同様の形式 (治療群情報を除く) で、スクリーニングした参加者数及びスクリーニング中に参加者を除外した理由の内訳を示すことが適切である場合もある。 日常診療に基づき参加者としての適格性を満たす可能性があるとは判断しているにもかかわらず、同意取得後のスクリーニングで除外基準に抵触する場合がある。 スクリーニングでの中止は、参加者選択が困難であることや企業から医師に対する選択・除外基準の説明不足を反映している可能性がある。 また、中止が多い場合、試験の対象集団が市販後にその薬を投与すると考えられる実際の集団と乖離することになり、試験結果の一般化可能性の問題にもなり得る。

試験治療を中止した理由について、最小限含めるべき情報に示した理由以外の区分があれば、それぞれの中止理由に対する参加者数 (割合) を示す。 加えて、参加者の内訳をフローチャート

で示すことが役立つこともある (Figure 2-A-1)。また、中止理由を期間別に集計することで、どの時期にどのような中止理由が多いかを評価できる (Table 2-A-2)。このような場合、累積中止をグラフで示すことも有用である (Figure 2-A-3)。ICH E3 [13] では、中止症例を中止理由とともに一覧表に示す必要があると述べられている。

また、中止理由がその他の理由 (例 ; 参加者の申し出、親又は保護者による申し出) として記載された参加者が、有効性不十分や有害事象と無関係な理由で中止したという情報を提供するために、中止した参加者を中止理由とともに一覧表で示すことも推奨する。

2.2.3. 統合解析について

複数試験を統合する場合にも、Table 2-1、Table 2-A-2 に示す帳票サンプルが利用可能である。

2.2.4. 解釈

試験参加者の内訳では、試験に組み入れられた参加者における試験中止と試験治療の中止の理由をそれぞれ考察することが重要である。特に、安全性評価の観点では、「治療の中止や用量変更の原因となる有害事象」は臨床的に重要な安全性データであることから、試験治療の中止の理由が重視される。試験治療を完了又は中止した割合を把握し、中止割合が治療群間で異なるかどうか確認する。中止割合が治療群間で異なる場合、治療との関連性を示唆する情報となる。中止割合を期間別に算出し、治療の早期あるいは後期での中止のパターンを評価することも有用である。早期中止が治療薬群に多い場合は、その治療を継続することが困難ということになる。治療期間の後期に中止が増える場合は、長期投与による影響を説明する必要がある。治療期間に因らず中止が発生する場合は、治療との関連性が低いことが考えられる。

Estimand の観点でも、試験中止と試験治療の中止を区別する必要がある [26]。試験治療の中止では、試験の途中で試験治療を中止したにもかかわらず、試験自体は継続された場合、計画された時点のデータを得ることができる。試験中止では、試験を中止したために中止以降のデータを得ることができない。これらは推測したい治療効果へ及ぼす影響が異なる。

また、治療中止の理由として有効性不十分と有害事象の両方が記録されていた場合は、そのような参加者をカウントするための取扱いルールを示すことが必要である。FDA Reviewer Guidance [15] では、有効性不十分と有害事象の両方で中止した参加者は、有害事象のカテゴリでカウントするように推奨している。

中止理由が有害事象である例数と中止に至った有害事象に該当する例数は一致すべきである。これらの情報は症例報告書では異なるページ (試験終了情報のページと有害事象のページ) で収集される。症例報告書 (Case Report Form、CRF) の異なるページに記録される有害事象関連情報と整合性が正しく取れるように、データを収集することを推奨する。

【Column】中止理由の再分類

中止理由が試験参加者の申し出や医師判断である場合、その申し出の内容や判断の根拠が重要である。これらが曖昧である場合、臨床試験中に中止理由を再調査する可能性も起こり得る。臨床試験の中止理由を再分類する際には、再分類項目の適切性を確認しておく必要がある。FDA Reviewer Guidance [15] には、reviewer は申請者が特定した中止理由を調査することと述べられており、臨床試験の管理上の追跡不能あるいは類似の用語で分類されている場合や医師判断の理由を変更する場合は注意が必要である。

2.3. 人口統計学的特性とその他のベースライン特性

2.3.1. 最小限含めるべき情報

最小限含めるべき情報として年齢、性別、人種、民族、体重及び BMI を推奨する。年齢、体重及び BMI は連続データであり、要約統計量 (例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値) を表示する。性別及び人種はカテゴリカルデータであり、各カテゴリの該当例数と解析対象集団に占める割合を表示する。

また、試験の主目的に直結する解析対象集団に対して集計を実施すべきである。例えば有効性を検証する一般的な Phase 3 試験の場合は主たる解析対象集団 (FAS、ITT など) に対して集計すべきである。Table 2-2 に帳票サンプルを示しており、治療群ごと及び解析対象集団全体に対して集計することを推奨する。

Table 2-2 Demographics

Safety Population

FAS		Trt D1	Trt D2	PL	Total
		N=**	N=**	N=**	N=**
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Female	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Race	American Indian or Alaska Native	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Asian	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Black or African American	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	White	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Other	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Ethnicity	Hispanic or Latino	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Not Hispanic or Latino	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Not reported	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Unknown	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Age (years)	n	**	**	**	**
	Mean	**.*	**.*	**.*	**.*
	SD	**.*	**.*	**.*	**.*
	Min	**	**	**	**
	Median	**.*	**.*	**.*	**.*
	Max	**	**	**	**
Weight (kg)	n	**	**	**	**
	Mean	**.*	**.*	**.*	**.*
	SD	**.*	**.*	**.*	**.*
	Min	**	**	**	**
	Median	**.*	**.*	**.*	**.*
	Max	**	**	**	**
BMI (kg/m ²)	n	**	**	**	**
	Mean	**.*	**.*	**.*	**.*
	SD	**.*	**.*	**.*	**.*
	Min	**	**	**	**
	Median	**.*	**.*	**.*	**.*
	Max	**	**	**	**

2.3.2. 必要に応じて含める情報

必要に応じて含める情報として、年齢のカテゴリ区分 (順序カテゴリカルデータ)、国、地域及び身長を挙げる。例えば国際共同治験 (Multi-regional Clinical Trial、MRCT) では国や地域の情報を含めることが必要である。また、年齢のカテゴリ区分は試験の対象集団 (成人集団や小児集団) に基づき、適切な区分を設定することが望ましい。例えば成人対象の試験においては、65歳や75歳を区分とすることが考えられる (ICH M4E (R2) [28], Table 2.7.4.2)。また、身長 (連続データ) は小児等を対象とした成長ホルモンが関与する試験等で有用な情報となる。

連続データに対する要約統計量については、「2.3.1. 最小限含めるべき情報」で述べた内容に加えて、分布の形状をより明らかにするために四分位点 (25%点、75%点) を表示することも有用である。

治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) 又は安全性解析対象集団に対する集計も、これらに対する人口統計学的特性とその他のベースライン特性を把握するために必要に応じて実施することを推奨する。また、背景因子の不均衡を検討するための仮説検定は Table 2-2 の帳票サンプルに含めていない。なお、これらに関する表形式は Table 2-2 と同様であるため、本節に対応する帳票サンプルは含めていない。

2.3.3. 統合解析について

複数試験を統合する場合にも、Table 2-2 に示す帳票サンプルがそのまま利用可能である。カテゴリ区分は各試験で共通のカテゴリを予め設定し、統合解析で利用することが望ましいが、統合する際に必要に応じてカテゴリ区分を再検討することも可能である。

2.3.4. 解釈

人口統計学的特性とその他のベースライン特性の評価では、試験に組み込まれた集団が市販後にその薬を服薬すると考えられる実際の集団と乖離していないか (一般化可能性) について確認することが重要である。

さらに、人口統計学的特性とその他のベースライン特性について、治療群間の違いを確認することが重要である。治療群間でこれら情報に不均衡があると、安全性所見の解釈が困難になる恐れが生じる。例えば、実薬群はプラセボ群と比べて女性が多く、安全性所見として血圧低下の発現割合がプラセボ群に比べて実薬群で高い場合に、このことが性別に起因するのか薬効に起因するのか、性別と薬剤の交互作用に起因するのか判断が困難となる。ただし通常、無作為化比較試験では、人口統計学的特性とその他のベースライン特性は治療群間で均衡が取れていることが期待される。

2.4. 併用薬/併用療法

2.4.1. 最小限含めるべき情報

最小限含めるべき情報として、併用薬及び併用療法の情報を一覧表で示すことを推奨する。一

覧表に示す情報は事前に各社で取り決めておくことが望ましい。

併用薬及び併用療法の情報は、個別症例の解釈の際に必要である。例えば、重篤な有害事象の発現が併用薬又は併用療法に関連している可能性を調査する際に利用できる。

2.4.2. 必要に応じて含める情報

併用薬の使用目的を確認するために併用薬を集計することが有用である。有害事象の治療目的で使った併用薬を集計することが有用な場合もある。

2.4.3. 解釈

安全性評価において併用薬及び併用療法の情報は、有害事象の原因が併用薬又は併用療法である可能性が高いときに、治験薬との因果関係の合理的な可能性を示す補助的な情報として利用価値がある。特に、安全性プロファイルを特徴づける情報が十分に集まりつつある開発後期及び市販後の試験では、臨床的に重要な有害事象に関連付けて収集するため、CRFの有害事象のページで収集することも一つの方法として挙げることができる。

有害事象の治療目的で使った併用薬を集計する場合や、薬剤の効果を隠してしまう可能性のある併用制限薬の使用を集計する場合において、併用薬を使用した試験参加者数や同じ参加者でも複数回使用した併用薬の種類など、参加者や併用薬をカウントするルールを定める必要がある。その際、使用する目的に応じて WHO Drug Dictionary の preferred name、ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) 分類、成分名の単位で集計することが考えられる。

2.5. 曝露情報

2.5.1. 最小限含めるべき情報

各試験に対しては Table 2-3 のように治療群ごとの投与期間 (カテゴリーカルデータ) の要約を含めるべきである。投与期間のカテゴリ区分はあくまでも一例であり、試験のデザインに依存して決定される。また、投与に関する量的な情報 (総投与量、一日平均投与量など) のいずれかも疾患、薬剤、及び試験デザイン等に応じて含めることを検討されたい。

Table 2-3 Study Drug Exposure

Safety Population

	Trt D1	Trt D2	PL
Week	N=**	N=**	N=**
	n (%)	n (%)	n (%)
>=0 to <1	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
>=1 to <4	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
>=4 to <12	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
>=12 to <24	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

2.5.2. 必要に応じて含める情報

各試験の投与期間 (連続データ)、総投与量、曝露人年、最高用量、平均曝露用量等を必要に応じて含めるべきである。これらは試験デザインに依存するところが大きく、また表形式は Table 2-3 と同様であるため、帳票サンプルは含めていない。

2.5.3. 統合解析について

Table 2-A-5 のように試験ごと、治療群ごと、試験の Phase ごとに曝露例数を整理することが望ましい。

2.5.4. 解釈

当該医薬品の承認を得るために必要な例数が十分な期間、推奨用量で曝露されたかが説明可能であるように結果を示す必要がある。そのため、複数の臨床試験の曝露情報を統合して Table 2-3、Table 2-A-5 のように示すことは有益である。また、人口統計学的特性とその他のベースライン特性の集計結果と合わせて解釈することで、市販後にその薬を投与すると考えられる試験参加者集団においてどの程度曝露されたのかについて、考察することが可能である。

ICH E1 [1] では、非致死性の疾患に対する長期間の治療について、開発段階では 500~1500 例程度の実薬群に対する曝露が推奨されており、このうち 300 例に対して 6 ヶ月、さらに 100 例に対して 12 ヶ月の推奨用量での曝露が求められている。有害事象の特性 (重症度、遅発性の有害事象の発現頻度等) を説明できるように Table 2-3 を用いて、カテゴリ区分を適切に設定したうえで結果を示すことが長期試験等では必要である。

2.6. Appendix

Figure 2-A-1 Disposition of Study Participants

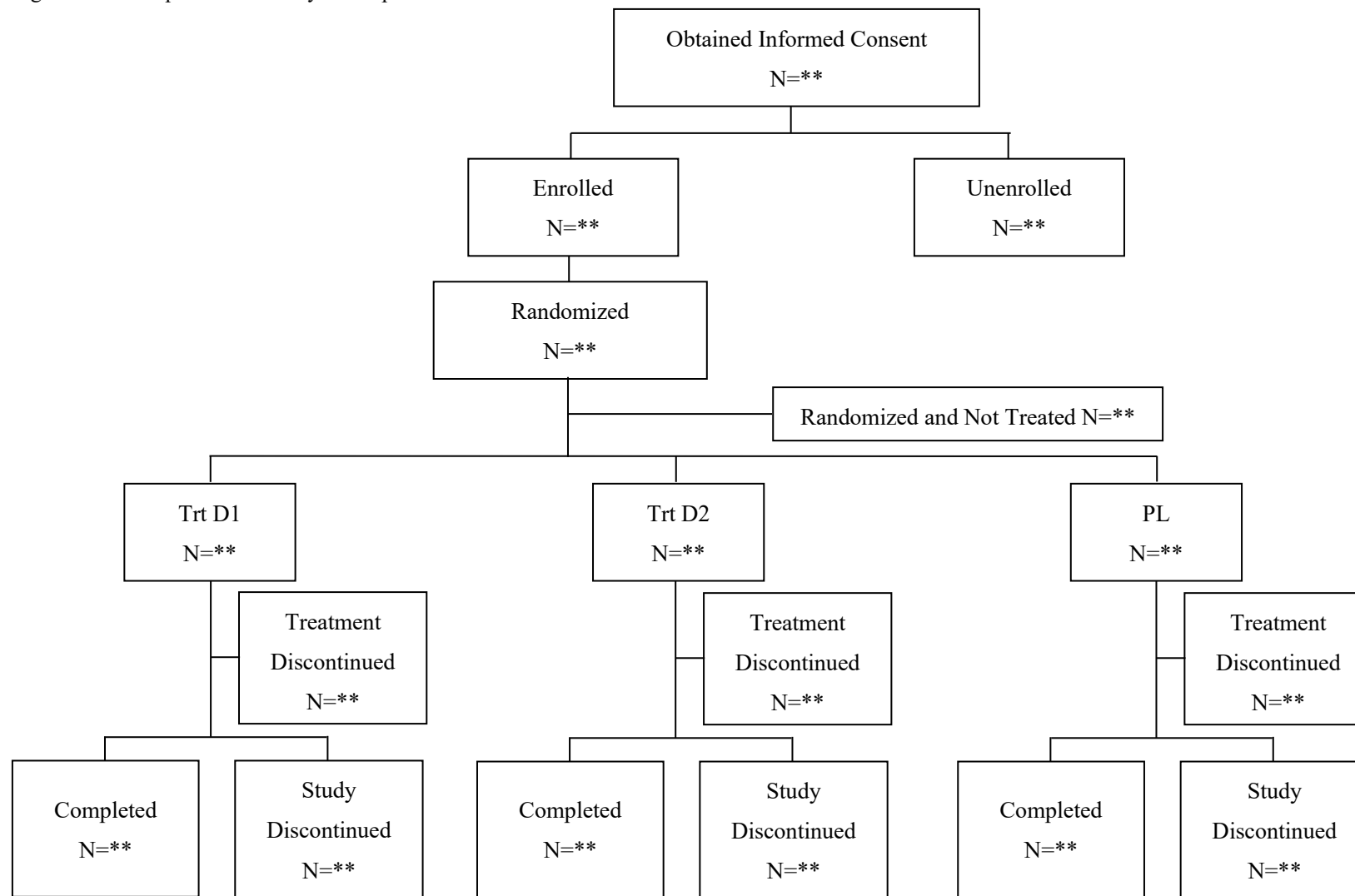


Table 2-A-2 Disposition of Dropouts (treatment group)

Safety Population

Reasons for Withdrawal	N=**	Discontinuation Time		
	n (%)	< A months	A – B months	B months =<
Lack of efficacy	** (**.*)	**	**	**
Adverse event	** (**.*)	**	**	**
Lost to follow-up	** (**.*)	**	**	**
Other	** (**.*)	**	**	**
Total	** (**.*)	**	**	**

N=number of participants; n=number of participants with row reasons. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

Figure 2-A-3 Cumulative dropouts (treatment group)

Safety Population

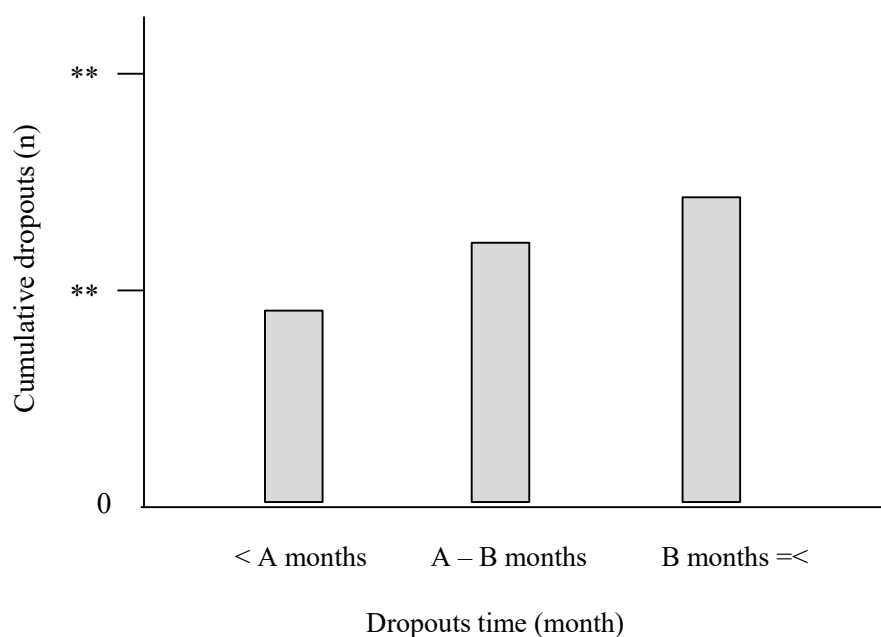


Table 2-A-4 Study Participant Disposition (Study Discontinuation)

Safety Population

	Trt D1	Trt D2	PL
Participant Disposition	N=**	N=**	N=**
	n (%)	n (%)	n (%)
Completed	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Withdrawn	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
- Lack of efficacy	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
- Adverse event	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Adverse event	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Progressive disease	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
- Lost to follow-up	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
- Death	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
- Pregnancy	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
- Withdrawal by Participant	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
- Other	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

Table 2-A-5 Study Drug Exposure

Safety Population

	Trt	PL	Active Control
Study	N=**	N=**	N=**
	n (%)	n (%)	n (%)
Phase 1			
- Study 1	** (**.*)	** (**.*)	N/A
- Study 2	** (**.*)	** (**.*)	N/A
- Study 3	** (**.*)	** (**.*)	N/A
Double-Blind Study (Phase 2 and 3)			
- Study 4	** (**.*)	** (**.*)	N/A
- Study 5	** (**.*)	** (**.*)	N/A
- Study 6	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
- Study 7	** (**.*)	N/A	** (**.*)
Long-Term Open Label Study (Phase 3)			
- Study 8	** (**.*)	N/A	N/A
- Study 9	** (**.*)	N/A	N/A

N/A=not applicable

3. 臨床検査値・バイタルサイン・心電図パラメータ

3.1. 導入

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータ (以下、臨床検査値等) データは、組織毒性や身体機能・心機能の異常など、治験薬の生理学的副作用や潜在的な毒性などのリスクを検出するために収集・分析される [14],[22]。これらは以下の共通した特徴があることから、本章でまとめて議論する。

- ・ 治療開始前から治療後にかけて経時的に測定される。
- ・ 連続データ又は順序カテゴリカルデータとして客観的な測定値が得られる。
- ・ 得られた測定結果がそのまま分析される他、一定の基準を適用して順序カテゴリカルデータや二値データに変換しても分析される。

本報告書では、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータについて「中心傾向」「外れ値又は異常値へのシフト」の 2 つの観点から検討する。測定対象となるパラメータ (例：赤血球数、白血球数等) は薬剤の特性により異なることから、検討対象外とする。

3.2. General Consideration

3.2.1. 統合解析の準備

規模が小さい試験や短期間の試験だけでは検出できない安全性所見の検出や、中心傾向の精査のため、試験レベルだけでなく統合データパッケージレベルでの安全性検討が重要である。

試験レベルでのデータプロセッシングでは、最終的にデータ統合することを意識し、臨床試験の初期段階から検査値の単位や測定方法を定め、統合を意識したデータ整備を推奨する。

3.2.2. 規定外来院 (Unscheduled Visit) での測定

有害事象発現時の治療継続の可否の検討など、治験実施計画書に規定した時点以外に臨床検査値等が測定される場合がある。これらの規定外来院時の測定結果が得られている場合には、異常値の検討に含めることを推奨する。

規定外の測定値に異常値がある場合、ICH E3 [13] で求められている「試験参加者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表」を作成する際にも留意する。

3.2.3. 中心傾向の代表値

中心傾向の代表値として平均値が最も多く用いられている。外れ値を含む場合やデータの分布が歪む場合には、本報告書では頑健な指標である中央値を代表値に含めることを推奨する。なお、平均値を利用する場合にはばらつきに対する指標である標準偏差 (SD) も併せて提示することを推奨する。

3.2.4. 測定値とベースラインからの変化

臨床検査値等には測定値自体に臨床的な意味がある場合も、ベースラインからの変化 (例：変化量・変化率) に注目する場合もある。より妥当な安全性評価のためにどちらの表示を用いるのかは、臨床専門家と十分に吟味する必要がある。

3.2.5. 臨床的に重要な検査値異常：増加傾向と減少傾向

臨床的に重要な検査値異常は、個々のパラメータの増加又は減少から評価される。特に異常値の検討では、治療開始後の最大値（増加傾向）や最小値（減少傾向）の双方に注目する。

3.2.6. グラフの利用

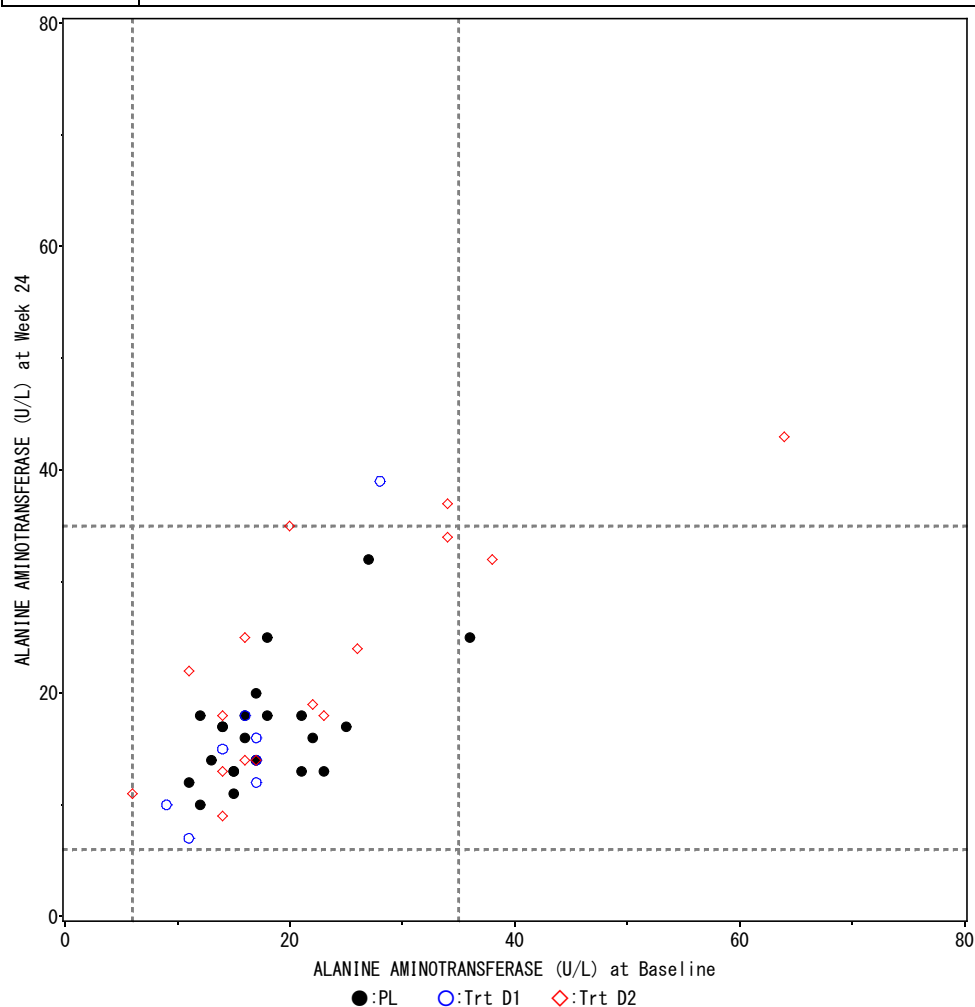
臨床検査値等は要約統計量、集計表や一覧表で示されるが、これら別々の帳票から潜在的なデータのパターンやパターンからの逸脱などの全体的な安全性の傾向を把握するのは難しく、労力を要する。

そこでグラフを用いてデータを系統立てて表示した上で視覚的に全体像を把握し、着目する箇所を特定してから詳細な分析を進めることで効率的な安全性評価が可能となる。

以下に臨床検査値等の分析に用いる代表的なグラフとその長所及び短所を示す。なお、近年は安全性の図表を印刷せず、画面上でのみ確認する機会も増えてきている状況を鑑み、2 群以上を含むグラフに対してはカラー表示とすることを本報告書では提案する。

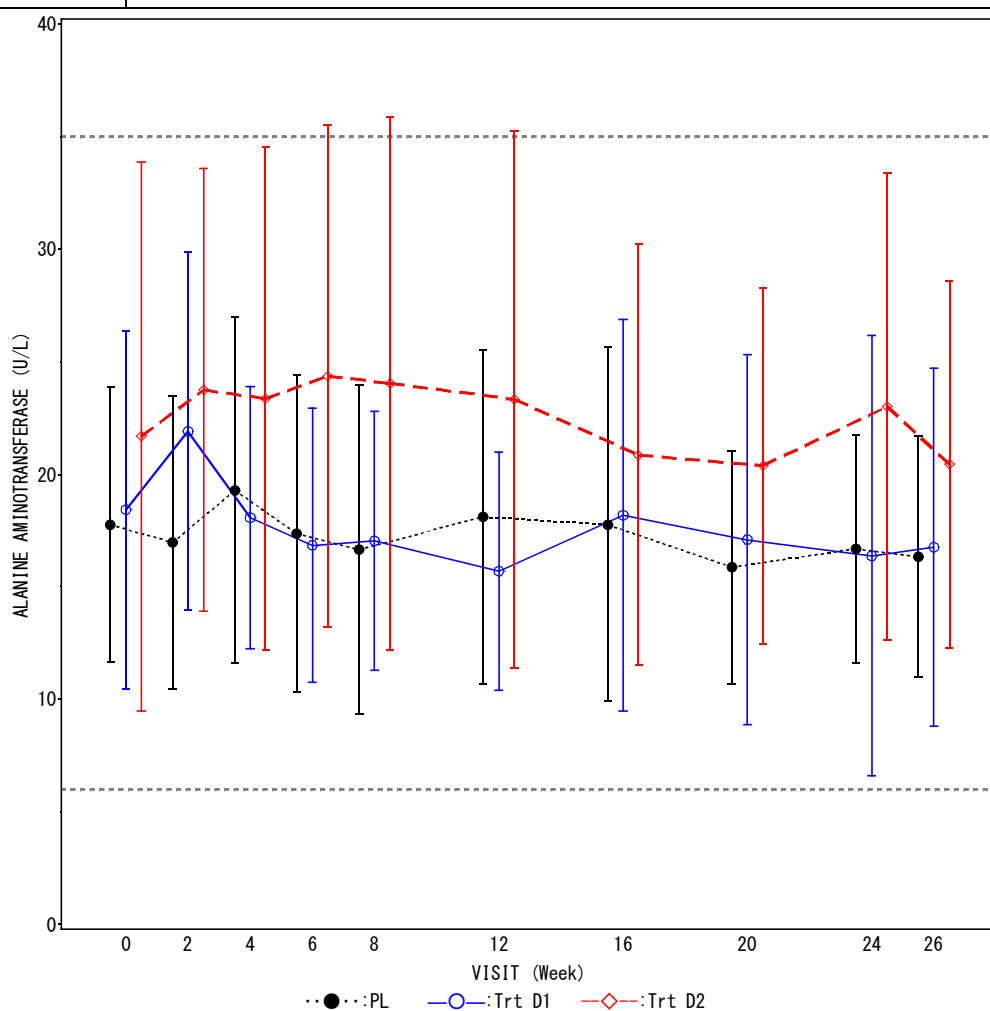
(1) 散布図

長所	・ 簡単に作成でき、一目で全体像を理解しやすい ・ 表示する 2 時点において測定されたすべての値を示すことから、おおまかな例数を把握できる ・ 点の密度分布から中心のおおまかな位置を把握できる ・ 基準値を参照線として追加することで異常値が確認しやすい
短所	・ 縦軸×横軸の 2 次元で表示する場合には、Baseline に対する Post 値は 1 時点しか表示できない
特徴 / 留意点	・ すべてのデータが点として表示される ・ 用いる点の種類により治療群などの条件を区別できる ・ 誤読を防ぐため、縦軸と横軸のスケールを等しくした正方形の図を作成することを推奨する ・ 中心傾向を示す代表値を示すものではない



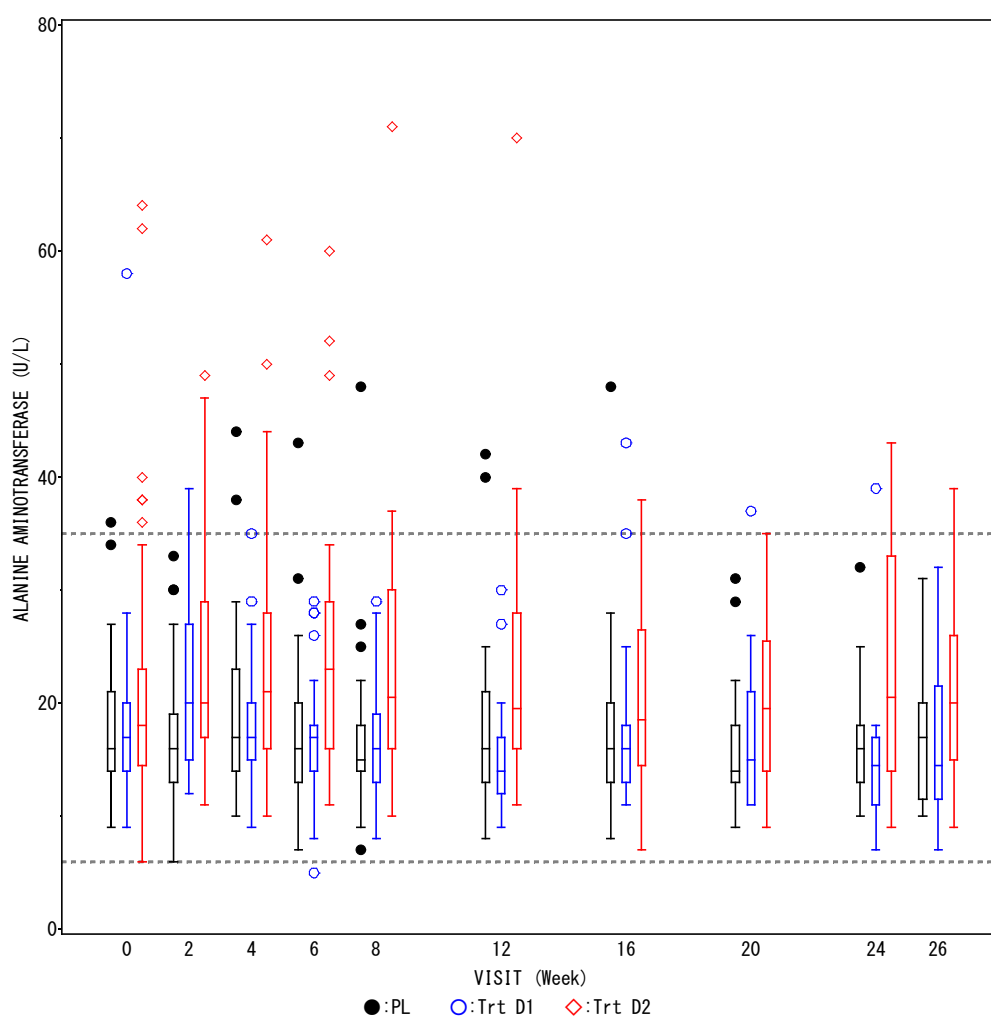
(2) 平均値±標準偏差の経時推移

長所	・ 複数群を1つのグラフに表示しても、データの代表値の変動がわかりやすい ・ データの代表値とばらつきを同時に把握できる ・ 経時的なデータを1つのグラフで表示できる
短所	・ 外れ値が存在するなどデータの分布が歪んでいる場合、解釈にバイアスが生じやすい ・ 最大値や最小値、外れ値などを把握できない ・ 時点数や群の数の多い場合、1つのグラフに表示しようとするとやや煩雑になる
特徴/留意点	・ 複数群を1つのグラフに表示する場合には、線の種類を変更・色分けし、代表値を示す点を横に若干ずらすことにより見やすく工夫できる



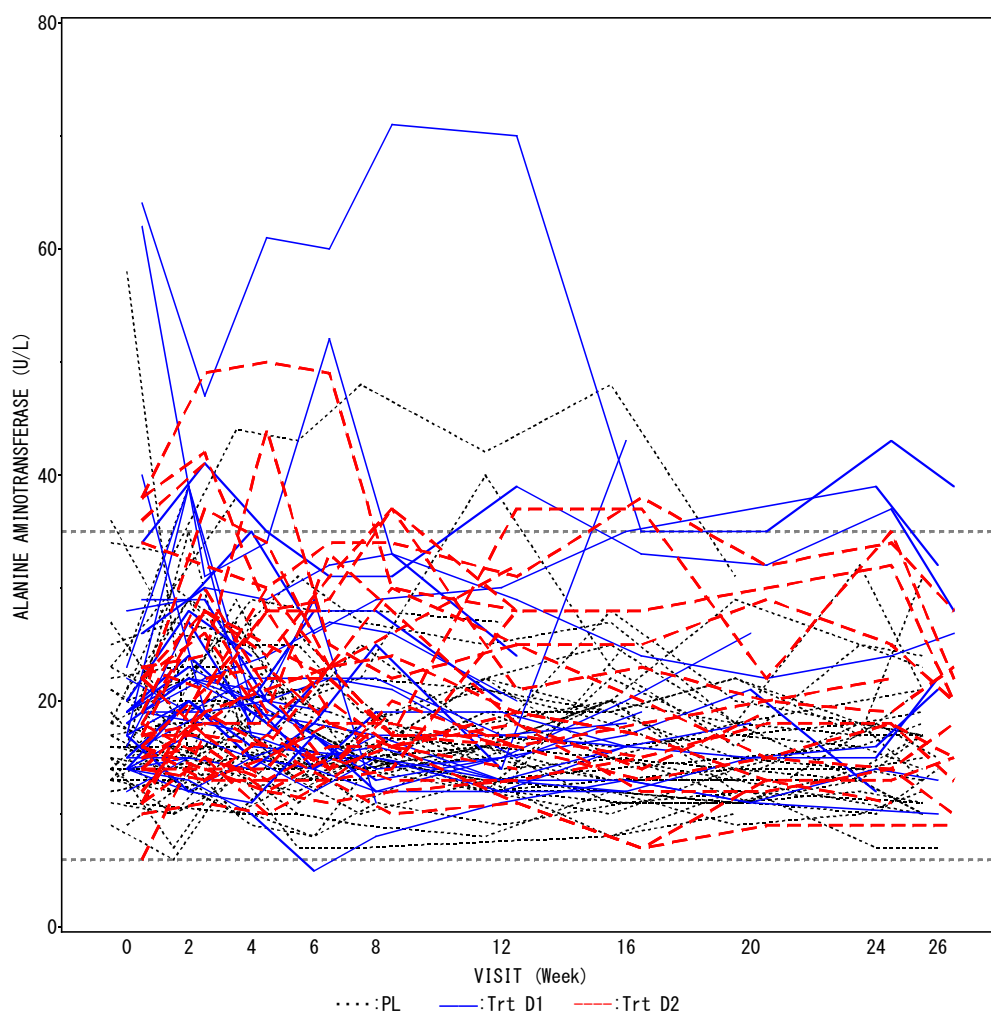
(3) 箱ヒゲ図

長所	・ 分布についての情報量が多い ・ データの代表値とばらつきを同時に把握できる ・ データの分布が歪んでいる場合でも、解釈にバイアスが生じにくい ・ 経時的なデータを1つのグラフで表示できる
短所	・ 時点数や群の数が多く場合、1つのグラフに表示しようとすると煩雑になる
特徴 / 留意点	・ 箱とヒゲの定義が複数存在する 定義の例 (Schematic Box-and-Whiskers Plot [29]) ・ 下側四分位点 (Q1) と上側四分位点 (Q3) で箱を作る ・ 中央値を箱の間に示す ・ 四分位点から四分位範囲 (Q3-Q1) の1.5倍の範囲内に存在するデータの最小値、最大値をヒゲで示す ・ ヒゲの外側にある値を外れ値として示す



(4) 個別推移図 (スパゲティプロット)

長所	- 参加者ごとの詳細な変動が分かり、詳細な探索に有用である - 各参加者の経時的なデータを1つのグラフで表示できる
短所	参加者数が多い場合、各々の推移が重なり判別が難しくなる
特徴 / 留意点	- インタラクティブな描画が可能なソフトウェアを用いて、参加者を特定した推移を探索的に検討することに適している - 中心傾向を測るための代表値を表示するものではない



3.3. 中心傾向

3.3.1. 最小限含めるべき情報

治験期間を通して各時点の値がどのように推移したかを示すための手法として、「各来院時における測定値の推移」、「ベースライン値からの変化の推移」及び「治療後におけるカテゴリ値の推移」の 3 つが挙げられる。いずれも各データ集団での代表値 (平均値や中央値等、分布の中心付近のデータ) の挙動を表すもので、以下に 3 つの手法ごとに最小限含めるべき情報を挙げる。

(1) 各来院時における測定値の推移

表示方法	時点	情報
集計表	Baseline Post (各規定来院) Last	要約統計量 (例数、平均値&SD and/or 中央値)

Table 3-1 Summary Statistics for Measurement Value

Safety Population

Parameter	Time Point	Statistic	Trt D1 N=**	Trt D2 N=**	PL N=**
[Category #1]					
- [Parameter #1] (unit)	Baseline	N	**	**	**
		Mean	***	***	***
		SD	***	***	***
		Median	***	***	***
	[Visit #1]	N	**	**	**
		Mean	***	***	***
		SD	***	***	***
		Median	***	***	***
	Last	N	**	**	**
		Mean	***	***	***
		SD	***	***	***
		Median	***	***	***

N=number of participants

(2) ベースライン値からの変化の推移

表示方法	時点	情報
集計表	Post (各規定来院) Last	要約統計量 (例数、平均値&SD and/or 中央値)

Table 3-2 Change from Baseline Value

Safety Population

Parameter	Time Point	Statistic	Trt D1 N=**	Trt D2 N=**	PL N=**
[Category #1]					
- [Parameter #1] (unit)	[Visit #1]	N	**	**	**
		Mean	**,*	**,*	**,*
		SD	**,*	**,*	**,*
		Median	**,*	**,*	**,*
	Last	N	**	**	**
		Mean	**,*	**,*	**,*
		SD	**,*	**,*	**,*
		Median	**,*	**,*	**,*

N=number of participants

(3) 治療後におけるカテゴリ値の推移

表示方法	時点	情報
集計表	Baseline Post (各規定来院) Last	カテゴリ値※毎の例数、割合

※ カテゴリ値の例 (疾患等に応じて設定) :

定性値 (-/+/-+/++/+++/++++) 、基準範囲 (H/N/L) 、CTCAE グレード

Table 3-3 Summary of Category

Safety Population

Parameter	Time Point	Category	Trt D1	Trt D2	PL
			N=**	N=**	N=**
			n (%)	n (%)	n (%)
[Category #1]					
- [Parameter #1]	Baseline	[#1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#3]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	[Visit #1]	[#1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#3]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Last	[#1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#3]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

N=number of participants; n=number of participants in each category. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

3.3.2. 必要に応じて含める情報

データにばらつきがあり代表値のみで集団の中心傾向を把握しにくい場合は、各集団のばらつきの度合いを表す情報 (例：標準偏差、最大値、最小値等) を含めることが望ましい。また、代表値やばらつきの度合いを視覚的にまとめて捉えるために箱ヒゲ図や推移図の活用を推奨する。なお、「(3) 治療後におけるカテゴリ値の推移」のシフトテーブルについては、治療前後で集団としてカテゴリ値がどのように推移したかを見る場合に利用する。

(1) 各来院時における測定値の推移

表示方法	時点	情報
集計表 (Table 3-A-1)	Baseline Post (各規定来院) Last	要約統計量 (例数、平均値、SD、最小値、25%点 (Q1)、中央値、75%点 (Q3)、最大値)
箱ヒゲ図 (Figure 3-A-5)	Baseline Post (各規定来院) Last	最小値、Q1、中央値、Q3、最大値
推移図 (Figure 3-A-6)	Baseline Post (各規定来院) Last	平均値±SD

(2) ベースライン値からの変化の推移

表示方法	時点	情報
集計表 (Table 3-A-2)	Post (各規定来院) Last	要約統計量 (例数、平均値、SD、最小値、Q1、中央値、Q3、最大値)
箱ヒゲ図 (Figure 3-A-7)	Post (各規定来院) Last	最小値、Q1、中央値、Q3、最大値
推移図 (Figure 3-A-8)	Post (各規定来院) Last	平均値±SD

(3) 治療後におけるカテゴリ値の推移

表示方法	時点	情報
シフトテーブル (Table 3-A-3)	Baseline × Post (各規定来院)、Last	カテゴリ値※毎の例数、割合

※ カテゴリ値の例 (疾患等に応じて設定) :

定性値 (-/+/-+/++/+++ /++++)、基準範囲 (H/N/L)、CTCAE グレード (腫瘍領域の場合)

3.3.3. 解釈

経時推移の図表から、各治療群の集団としての中心傾向を把握する。個別症例では治療の影響が見えにくい場合でも、集団として傾向を把握することで潜在的に重要な治療の影響が明らかになる場合がある。そして、全ての検査項目に対して中心傾向を把握することにより、臨床検査値等に関する安全性を網羅的に評価する。

中心傾向を治療群間で比較することは、治療による影響の有無を判断する時に有用である。特にベースラインからの変化について治療群間で臨床的に意味のある差を示した場合は潜在的なリスクの存在が示唆される。

(1) 各来院時における測定値の推移

各来院時における測定値の平均値又は中央値の推移について治療群間で差がないか確認する。治療開始後の治療群間の差がベースライン値の差によるものである可能性も考慮する。

(2) ベースライン値からの変化の推移

各来院時におけるベースライン値からの変化の推移について治療群間で差がないか確認する。各来院時における測定値の推移とは異なり、治療により生じた変化を把握しやすい。

(3) 治療後におけるカテゴリ値の推移

カテゴリ値毎に試験参加者割合の治療後の変化について治療群間で差がないか確認する。

3.4. 異常値

3.4.1. 最小限含めるべき情報

中心傾向が集団としての挙動を把握することが目的であるのに対し、異常値は個々の値の挙動の把握が目的である。重要な異常値は平均値や中央値では検知できない可能性があるため、予め設定した基準（具体例は「3.4.3 臨床的に意味のある基準」参照）から外れた試験参加者の割合や、図（例：散布図等）に示した値の分布から外れ値を視覚的に把握する。

表示方法は、基準やカテゴリ値の設定によって集計表又はシフトテーブルを選択する。明確な基準が設定できる場合は集計表が分かりやすいが、カテゴリ値に対してベースラインからどのようにシフトしたかを網羅的に確認する場合は、シフトテーブルが分かりやすい。

臨床検査値の異常値一覧の帳票サンプルは ICH E3 [13] に存在する。

表示方法	時点	情報
集計表 (Table 3-4)	Post (治療後の全ての値を対象とする)	基準*から外れた例数、割合
シフトテーブル (Table 3-5)	Baseline × Post (治療後のいずれかの値)	カテゴリ値***毎の例数、割合

※ 臨床的に意味のある基準（「3.4.3 臨床的に意味のある基準」参照）

※※ カテゴリ値の例（疾患等に応じて設定）：

定性値 (-/+/-+/++/+++ /++++)、基準範囲 (H/N/L)、CTCAE グレード（腫瘍領域の場合）

(1) シフトテーブルにおけるポイント

シフトテーブルは、ベースラインから治療後に異なるカテゴリへ推移した参加者数と推移しなかった参加者数を示すものである。治療の途中で生じた異常も含まれ保守的であるため、治療後における最悪の値（最大値、最小値）を対象とすることを推奨する。曝露期間に応じて安全性に対するリスクが高まる場合は最終時点（治療後の最後の測定値が得られた時点）を対象とすることも推奨する。また、各参加者の治療後の最大値を対象とした表と、最小値を対象とした表をそれぞれ分けて作成すると、増加異常と減少異常を各々把握できて有用である。

(2) 参加者数のカウントにおけるポイント

重要な異常値における参加者のカウントールは、特に試験特有の理由がない限りは以下の取り決めを推奨する。また、この取り決めは解析計画書や総括報告書に明示する。

- ・ 治療後に複数回の異常値を示した場合、カテゴリやベースラインからの変化の方向が同じであれば、その参加者は1度だけカウントする。
- ・ 治療後に方向の異なる異常（又は高値異常と低値異常）の両方を示した場合、その参加者は変化の方向（又は異常の種類）毎にそれぞれカウントする。

Table 3-4 Study Participant with Abnormality

Safety Population

Parameter	Abnormal Criteria	Trt D1	Trt D2	PL
		N=**	N=**	N=**
		n (%)	n (%)	n (%)
[Category #1]				
- [Parameter #1]	>XX	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

N=number of participants; n=number of participants with abnormality after administration. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

Table 3-5 Shift Table (Baseline vs. Maximum Post-baseline)

Safety Population

			Max. Post-baseline Result (Shift from Baseline)		
			[#1]	[#2]	[#3]
			n (%)	n (%)	n (%)
[Category #1]					
- [Parameter #1]	Trt D1 (N=**)	Baseline Result			
		[#1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#3]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Trt D2 (N=**)	[#1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#3]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	PL (N=**)	[#1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#3]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

N=number of participants; n=number of participants in each category. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

3.4.2. 必要に応じて含める情報

薬剤性肝障害を懸念する場合は、Hy の法則 [30] に合致した症例について把握しておくことを推奨する。この例では異常値を視覚的に捉えるために散布図も有用である。探索的な意味合いが強くなるが、個別推移図は異常値と併せて特定の症例の推移も把握することが可能であり、結果を考察する上で一助となる。

表示方法	時点	情報
集計表 (Table 3-A-4)	Post (治療後の全ての値を対象とする)	Hy の法則に合致した例数
散布図 (Figure 3-A-9)	Baseline × Last	Baseline vs. Last の分布
散布図 (Figure 3-A-10) (Figure 3-A-11)	Baseline × Post (治療後の最小値、最大値を対象とする)	Baseline vs. Min、Baseline vs. Max の分布
個別推移図 (Figure 3-A-12)	Baseline Post (各規定来院)	症例ごとの推移

3.4.3. 臨床的に意味のある基準

重要な異常値を把握するため、測定値に対する基準やベースライン値からの変化の程度等のアプローチにより、臨床的に意味のある基準を設定する。ベースライン値と治療後の測定値に応じて基準を設定する場合もある。いずれの場合でも、基準の設定には臨床専門家による判断が必要である。また、設定した基準は試験途中や臨床開発プログラムの途中で変更しないことが望ましい。

一般的に使用される基準を以下に示す。また、独自の基準が設定されることも多い。

- ・ 有害事象共通用語基準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)
- ・ ICH E14 (非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価) [31]
- ・ Hy の法則
薬剤性肝障害 (Drug-Induced Liver Injury, DILI) の FDA ガイダンス [15] に基づくルール
- ・ その他
例えば、「くすりの安全性を科学する」[22] には、臨床検査値に対する臨床的に重要な基準が提案されている。また、日本臨床検査標準協議会 基準範囲共用化委員会から 2019 年に「日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲」が公開されている [32]。

3.4.4. 解釈

異常値を様々な切り口を用いて把握することにより、ICH E3 [13] に記載されている「個々の参加者の変化」及び「臨床的に重要な異常」について考察する。増加及び減少方向の異常値に着目し、予め設定した基準から外れた試験参加者の割合が治療群間で異なる場合、潜在的なリスクの存在が示唆されるため、更なる考察を要する。なお、臨床検査値等が注目すべき有害事象(「4.2.1.3 特に注目すべき有害事象」参照)と関連がある場合には、その有害事象と関連する臨床検査値等を併せて解釈することが有用であり、その方法は「4.3 個々の試験のための帳票 (必要に応じて含める情報)」を参照されたい。その際にまとめて「ダッシュボード型表示」[22] がしやすいよう、中心傾向や異常値も形式を揃えておくことを推奨する。

3.5. Appendix

Table 3-A-1 Summary Statistics for Measurement Value

Safety Population

Parameter	Time Point	Statistic	Trt D1 N=**	Trt D2 N=**	PL N=**
[Category #1]					
- [Parameter #1] (unit)	Baseline	N	**	**	**
		Mean	***	***	***
		SD	***	***	***
		Min	***	***	***
		Q1	***	***	***
		Median	***	***	***
		Q3	***	***	***
		Max	***	***	***
	[Visit #1]	N	**	**	**
		Mean	***	***	***
		SD	***	***	***
		Min	***	***	***
		Q1	***	***	***
		Median	***	***	***
		Q3	***	***	***
		Max	***	***	***
	Last	N	**	**	**
		Mean	***	***	***
		SD	***	***	***
		Min	***	***	***
		Q1	***	***	***
		Median	***	***	***
		Q3	***	***	***
		Max	***	***	***

N=number of participants

Table 3-A-2 Change from Baseline Value

Safety Population

Parameter	Time Point	Statistic	Trt D1 N=**	Trt D2 N=**	PL N=**
[Category #1]					
- [Parameter #1] (unit)	[Visit #1]	N	**	**	**
		Mean	***	***	***
		SD	***	***	***
		Min	***	***	***
		Q1	***	***	***
		Median	***	***	***
		Q3	***	***	***
		Max	***	***	***
	Last	N	**	**	**
		Mean	***	***	***
		SD	***	***	***
		Min	***	***	***
		Q1	***	***	***
		Median	***	***	***
		Q3	***	***	***
		Max	***	***	***

N=number of participants

Table 3-A-3 Shift Table (Baseline vs. Last)

Safety Population

			Last Result (Shift from Baseline)		
			[#1]	[#2]	[#3]
Baseline					
	Result		n (%)	n (%)	n (%)
[Category #1]					
- [Parameter #1]	Trt D1 (N=**)	[#1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#3]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Trt D2 (N=**)	[#1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#3]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	PL (N=**)	[#1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
		[#3]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

N=number of participants; n=number of participants in each category. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

Table 3-A-4 Summary of Liver Function Tests

Safety Population

		Trt D1 N=**	Trt D2 N=**	PL N=**
Parameter	Abnormal Criteria	n (%)	n (%)	n (%)
1. AST	≥*3 ULN	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
2. ALT	≥*3 ULN	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
3. BILI	≥*2 ULN	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
1 and 3		** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
2 and 3		** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
1 and 2 and 3		** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

N=number of participants; n=number of participants with abnormality after administration. Percentages are calculated relative to the treatment group N.; ULN= Upper limit of normal

Figure 3-A-5 Box plot of xxx measures over time

Safety Population

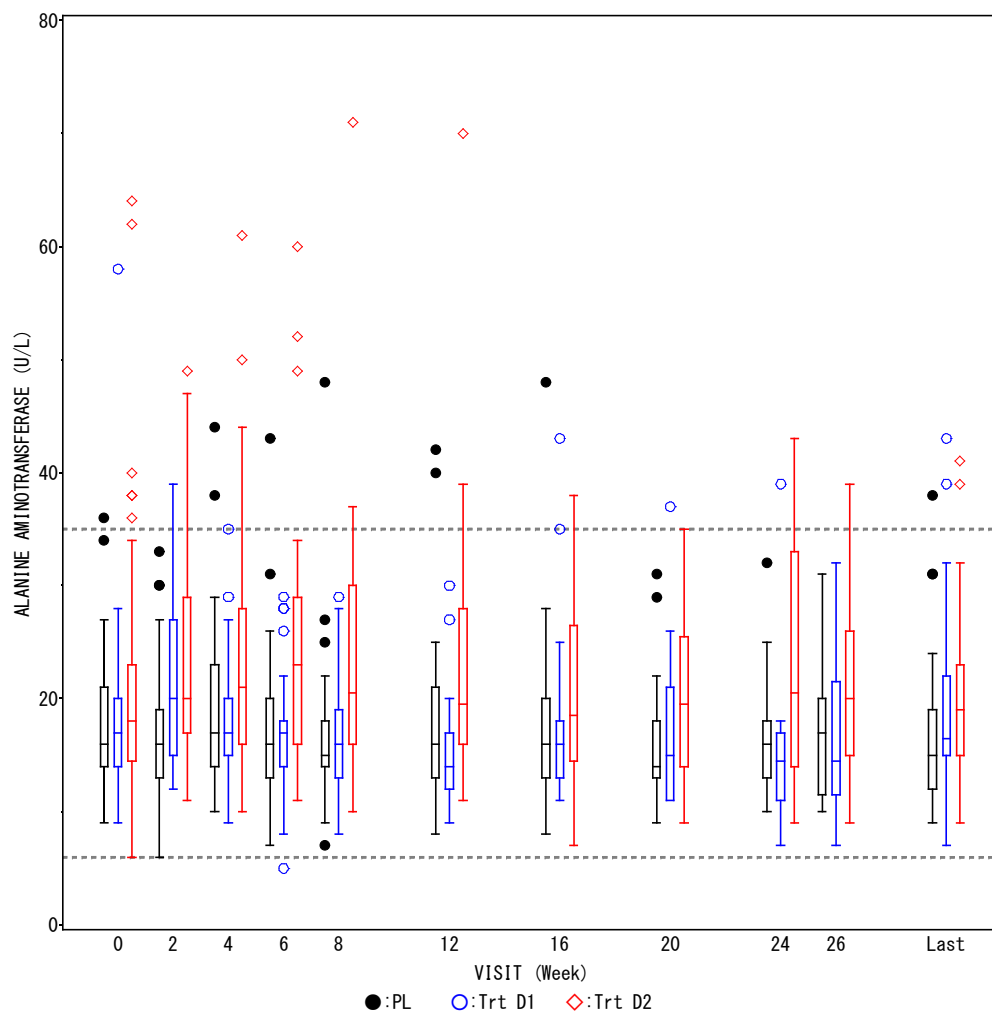


Figure 3-A-6 Mean of xxx measures over time

Safety Population

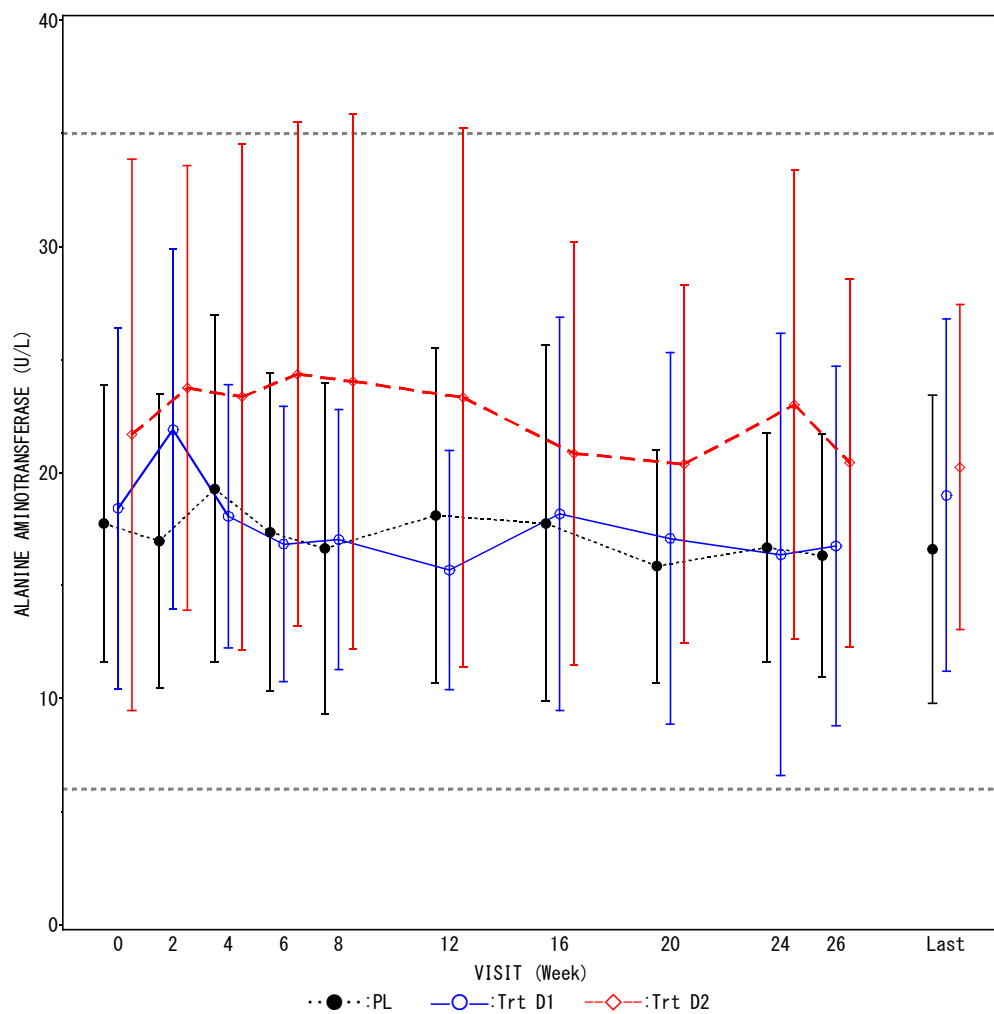


Figure 3-A-7 Box plot of xxx changes over time

Safety Population

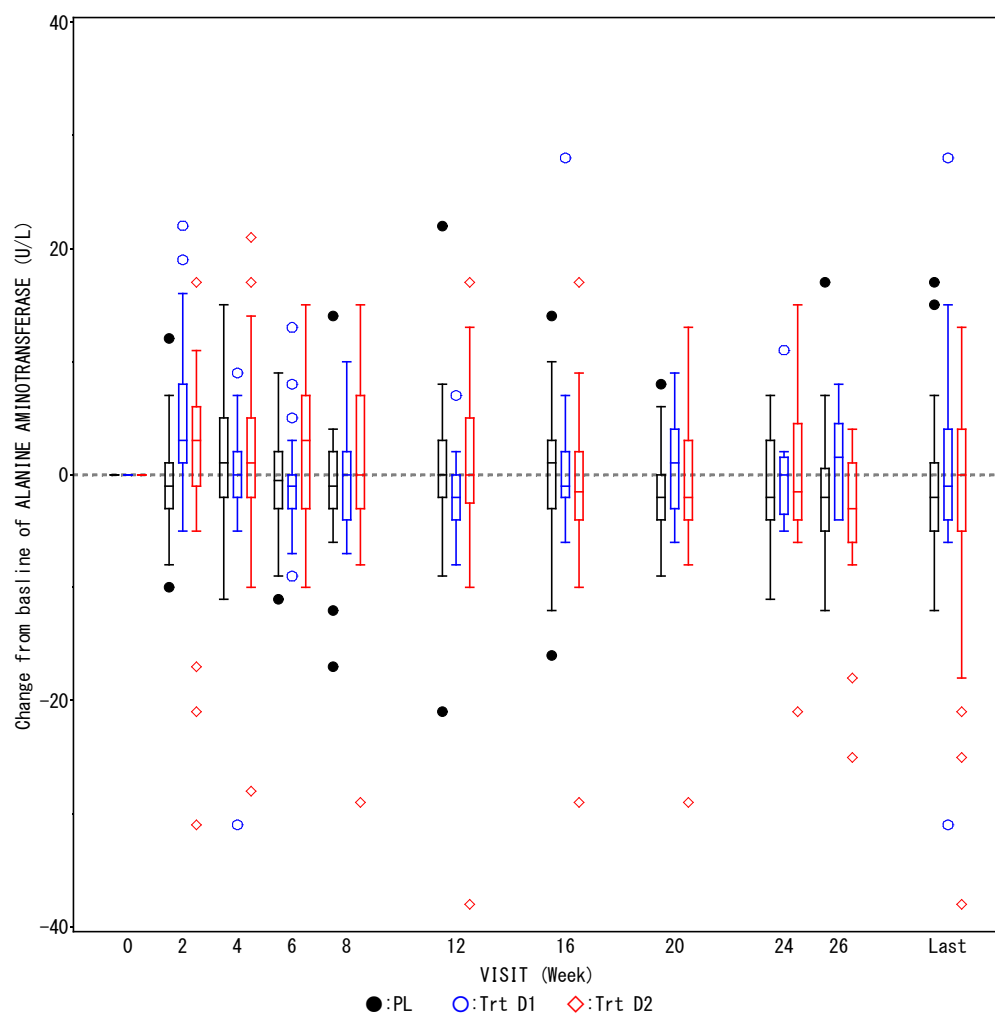


Figure 3-A-8 Mean of xxx changes over time

Safety Population

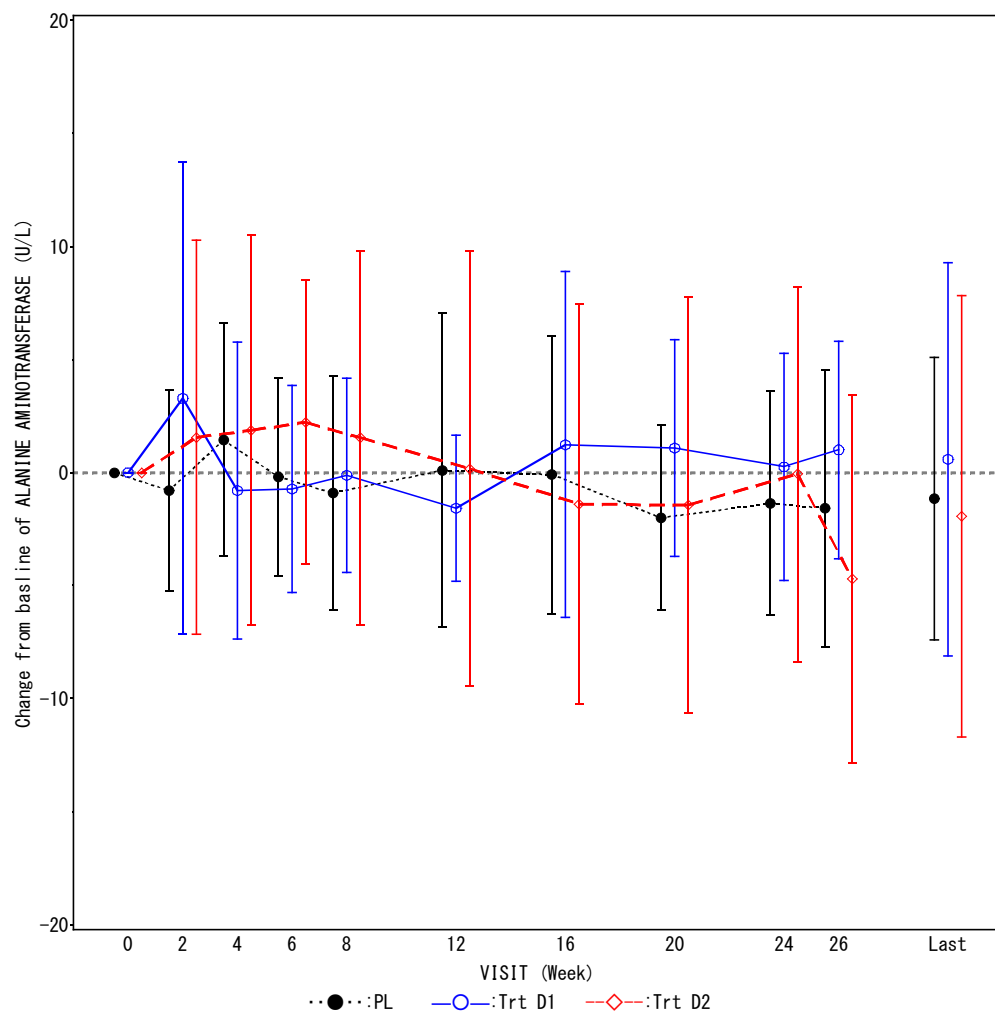


Figure 3-A-9 Scatter plot of xxx measures baseline vs. last visit

Safety Population

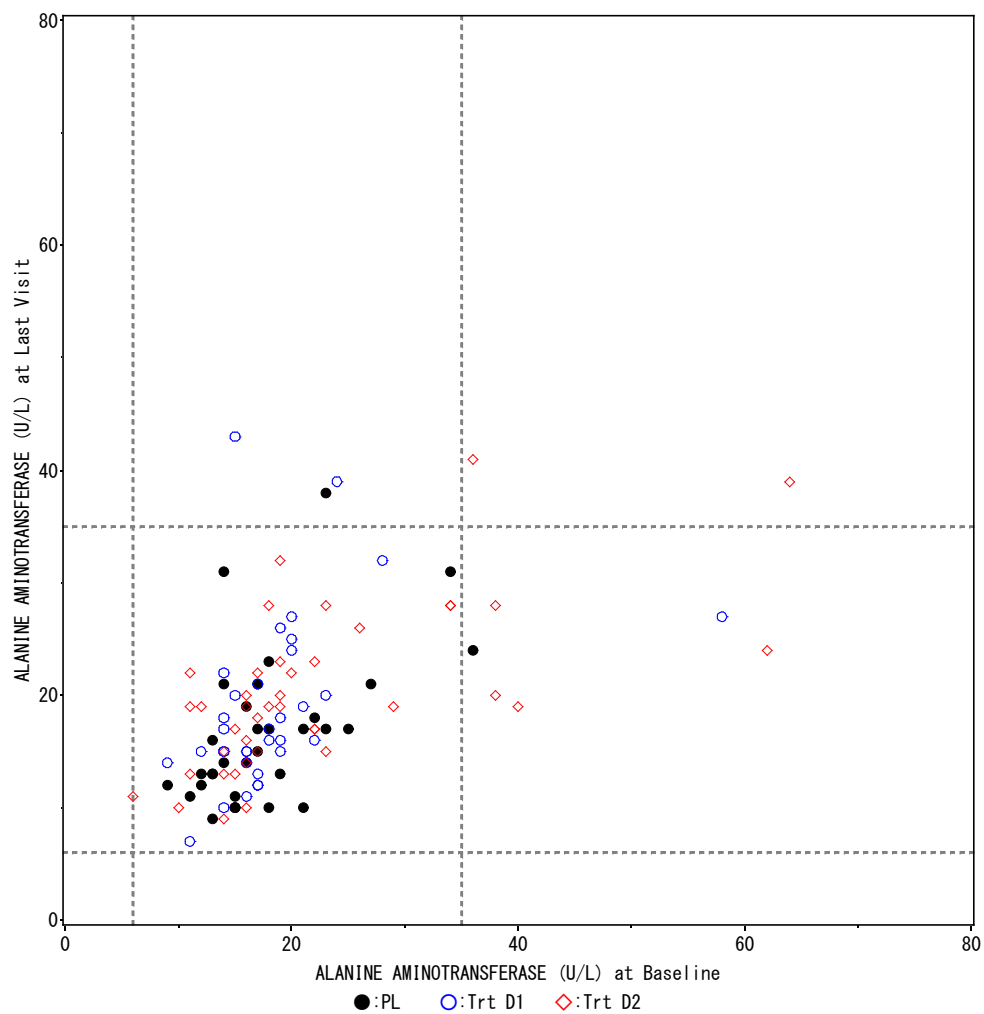


Figure 3-A-10 Scatter plot of xxx baseline measures vs. min post baseline measures

Safety Population

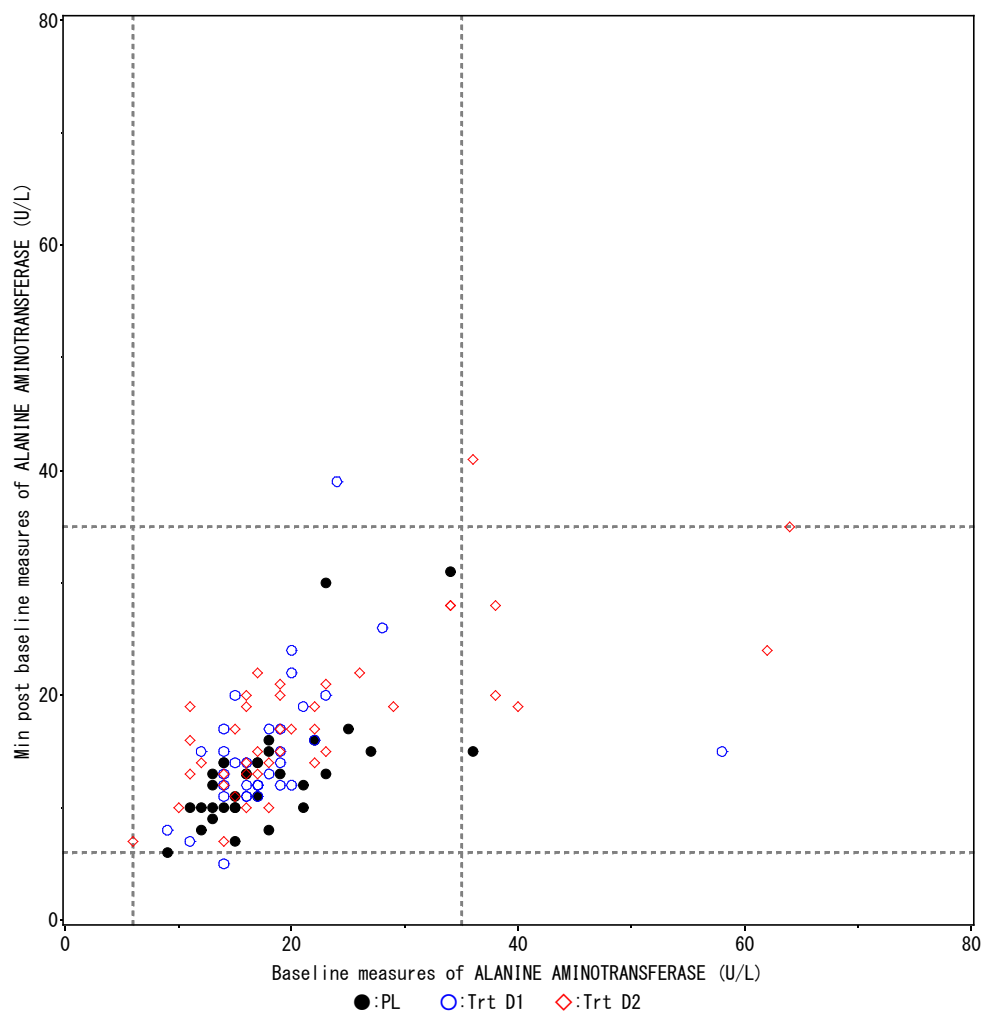


Figure 3-A-11 Scatter plot of xxx baseline measures vs. max post baseline measures

Safety Population

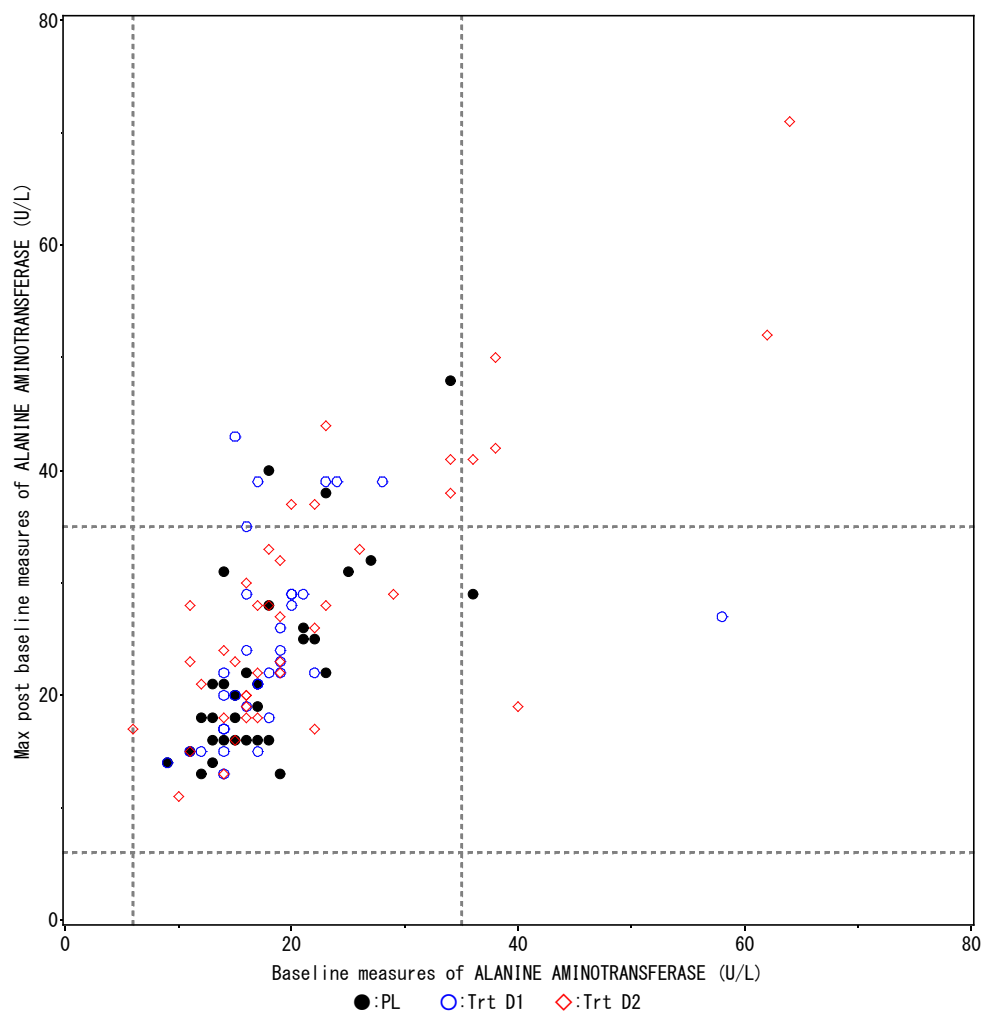
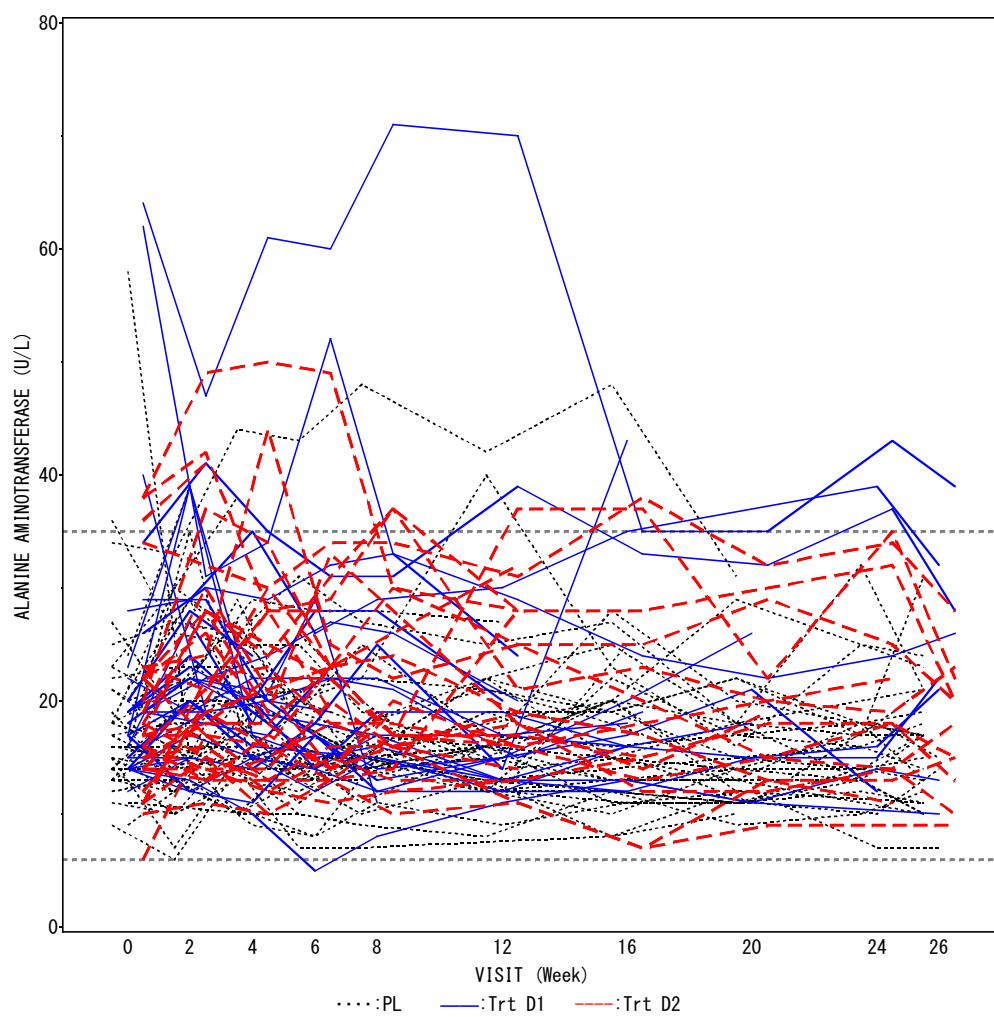


Figure 3-A-12 xxx measures over time

Safety Population



4. 有害事象

4.1 導入

有害事象の解析は、薬剤の安全性プロファイルを検討するために行われ、発現頻度の高い有害事象、死亡、重篤な有害事象 (Serious adverse event、SAE) 及びその他の重要な有害事象 (特に注目すべき有害事象や試験治療の中止に至った有害事象など) に焦点を当てるのが典型的なアプローチである。また、対照群との比較や用量反応関係の検討により、臨床的に重要な副作用を明らかにすることも行われる。

評価対象試験が複数ある場合、複数試験データを統合した解析は、より詳細な薬剤の安全性プロファイル検討に役立てられる。その際には、バイアスを最小化するための解析手法を適用した上で、試験間の一貫性や既知の知見との整合性に注意を払う必要がある (「4.4.3.1 統合解析における統計解析の手法」参照)。

本章では、有害事象の要約及び表示方法に関する標準的な帳票を提案する。

4.2 General Considerations

4.2.1 用語の定義

本章では、CIOMS VI の報告書 [14] の Appendix 1、ICH E6 (R2) [33] 及び ICH E9 [9] に基づき、下記のように用語を定義する。

4.2.1.1 有害事象 (Adverse event、AE)

治験薬が投与された試験参加者に生じた全ての好ましくないあるいは意図しない疾病又はその徴候 (臨床検査値の異常を含む) のことであり、必ずしも当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

4.2.1.2 副作用 (Adverse drug reaction、ADR)

投与量にかかわらず、投与された治験薬に対するあらゆる有害で意図しない反応。「治験薬に対する反応」とは、当該治験薬と有害事象との因果関係について少なくとも合理的な可能性があると考えられるもの*2。

4.2.1.3 特に注目すべき有害事象 (Adverse events of special interest、AESI)

製薬企業が科学・医学の観点から特に関心を寄せる、治験薬又はプロトコル固有の有害事象。

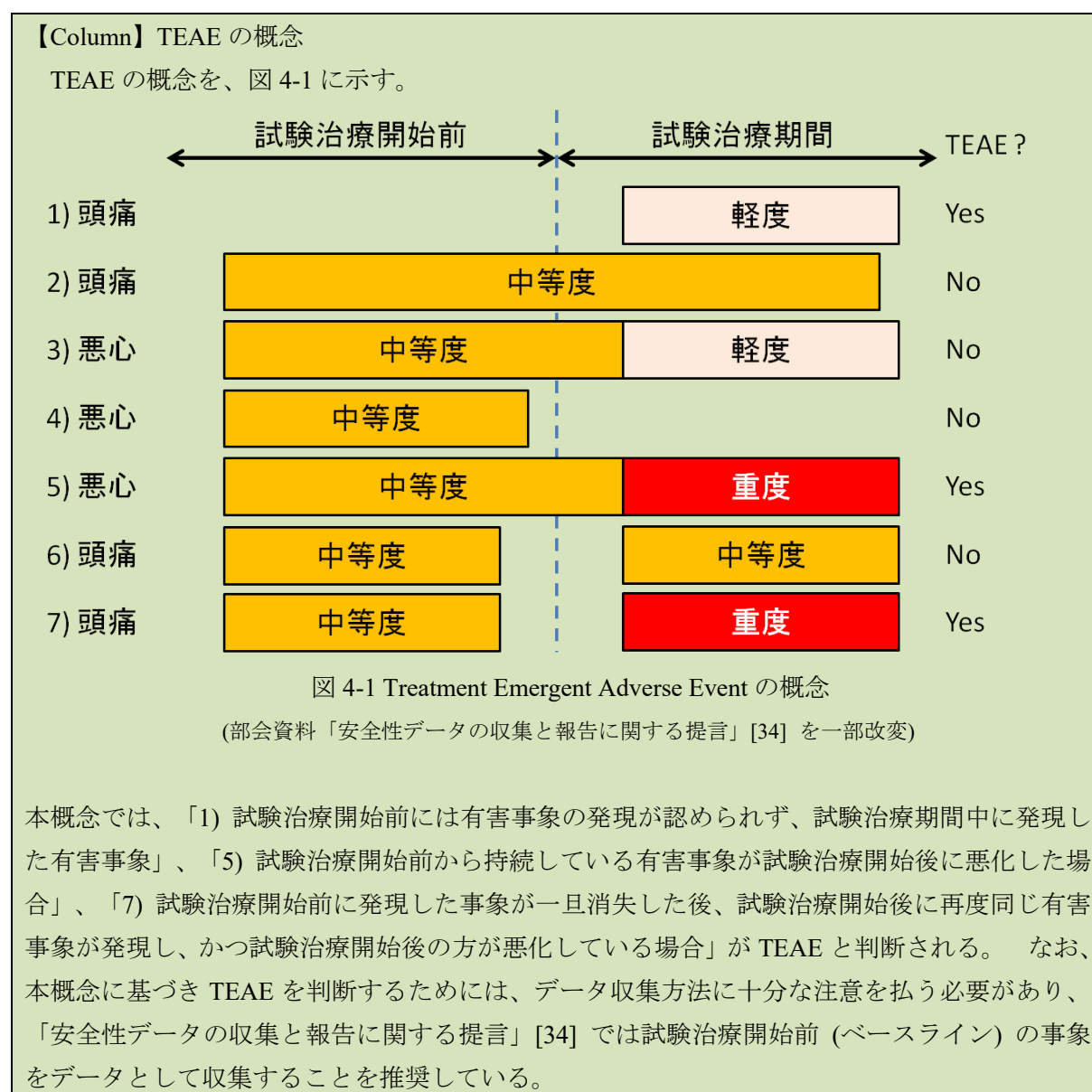
4.2.1.4 重篤な有害事象 (Serious adverse event、SAE)

死亡・入院など、規制当局が示した重篤度判定基準を満たす有害事象。

*2 「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて (平成 7 年 3 月 20 日 薬審第 227 号)」で定義されている、『有害事象のうち当該治験薬との因果関係が否定できないもの』とは異なる定義をしている。

4.2.1.5 試験治療下での有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Event、TEAE)

試験治療前には存在しておらず試験治療期間*3に発現した有害事象、又は試験治療前の状態に比べて悪化した事象。



4.2.2 有害事象の分類、コーディング

有害事象は報告者 (治験責任医師) の用語そのままに報告されるため、医学的に同じ概念であっても様々な名称で報告される可能性がある。そのため、有害事象の解析に際しては事象名を標準化する必要があり、一つの共通したアプローチとして、ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA) を用いて報告事象名を標準用語にコーディングすることが挙げられる。

*3 試験治療期間として、ここでは「試験治療開始時から試験治療終了後 (又は試験治療中止後) で事前に決定された期間」を想定している。

MedDRA には下層語 (Lowest Level Term、LLT)、基本語 (Preferred Term、PT)、高位語 (High Level Term、HLT)、高位グループ語 (High Level Group Term、HLGT)、器官別大分類 (System Organ Class、SOC) と 5 つの階層がある。ICH E9 [9] では有害事象を要約する通常の水準を PT とし、同一の SOC に属している PT をデータの記述的提示の際にまとめることができるとしている。PT で要約した有害事象を SOC ごとにまとめることにより、安全性プロファイルの全体像を把握しやすくなる。CIOMS VI の報告書 [14] でも有害事象データの表示には PT を用いることが推奨されており、PT と SOC を用いて分類することが業界のデファクトスタンダードとなっている。一方、PT の分類は細かい (用語数が多い) ことから、一つの SOC の中で同じ医学概念 (同質の事象) を示す複数の PT が含まれることがある。さらに、同じ医学概念を示す複数の PT が複数の SOC にまたがって存在することもある。そのため、状況に応じて MedDRA 標準検索式 (Standardised MedDRA Queries、SMQs) で分類することも可能である。SMQs は、特定の医学概念に関連する、一つかそれ以上の SOC からなる PT の集合体であり、特にシグナル検出において有用な分類である。なお、SMQs が利用可能でない状況下では、目的に応じて製薬企業が個別対応検索式 (Custom MedDRA Query、CMQ) を設定して有害事象を分類することもできる。

4.2.3 有害事象の重症度

有害事象の重症度は、非腫瘍領域では軽度、中等度、重度の分類、腫瘍領域では CTCAE グレード (Grade 1~5) で収集することが多い。本報告書では非腫瘍領域と腫瘍領域の両方のパターンを提供する。

4.2.4 有害事象発現リスクの比較指標

治療群間で有害事象を比較するための指標として、絶対的な指標の代表としてリスク差、相対的な指標の代表としてリスク比及びオッズ比がある。リスクの増加 (又は減少) を正確に定量化して評価するためには、目的に応じて適切な指標を選択することが重要となる。

絶対的な比較指標であるリスク差は、リスクの影響を受ける可能性のある患者の規模を直接的に反映することができる。一方、相対的な指標であるリスク比又はオッズ比は、さらなる調査が必要な可能性のあるイベントを特定するためのフラグとして使用できる (プラセボに比べて実薬で 2 倍以上の頻度で発生する有害事象を特定するなど) [20]。

本章で提案している有害事象の統合解析の帳票サンプルには、リスクの比較指標としてリスク差を示しているが、これは安全性評価における指標としてリスク差の利用を推奨することを意図したものではない。安全性評価では、目的に応じて適切なリスクの比較指標を選択することが重要であり、場合によっては絶対的な指標と相対的な指標の両方を示すことが有用であることも考えられる。

4.2.5 統合解析

規模が小さい試験や短期間の試験で見逃される可能性がある安全性所見を検出、あるいは特徴を調べるため、統合解析では試験結果を統合して複数試験を横断的にレビューする。ここで、統合解析とは各試験のデータをプールした単純な解析ではなく、各試験の study-size (安全性評価可能例数) の違いを適切に調整した解析とする (「4.4.3.1 統合解析における統計解析の手法」参

照)。 統合解析を実施する際は、以下のような取扱いルールを事前に決めることが望ましい [22]。また、統合解析を実施する上では、試験間における試験参加者の背景等の異質性について確認することも重要である。

- ・ TEAE の定義
- ・ 因果関係の判定
- ・ 欠測データの取扱いルール*⁴
- ・ 有害事象のカウントルール
- ・ 統合解析に利用するデータの決定
- ・ 発現頻度の高い副作用 (治療に関連した有害事象) の検討に用いる方法*⁵

【Column】 有害事象の収集

有害事象は様々な方法で収集される。 収集方法は本報告書の範囲外であるが、以下に幾つかの課題を取り上げる。 これらの点については、臨床試験を開始する前に対応方法を取り決めておくことが望ましい。

- ・ 同意取得後の治療開始前に発生したイベントの取り扱い
ほとんどの場合、同意取得後、治療開始前に発生したイベントは収集しているが、治療開始後から収集することもある。
- ・ 治療開始前に発現して治療開始後に悪化したイベントの取り扱い
重症度の変化の程度、因果関係の変化、重篤性の変化をどのように扱うか。
- ・ 治療終了後に発生した重篤なイベントの取り扱い
臨床試験データベースに格納されることもあれば、別のデータシステムに格納されることもある。
- ・ 間欠的なイベントの取り扱い
期間を通じて複数回発現するイベントを 1 回だけカウントするか、それぞれカウントするか。
- ・ 開発フェーズごとの収集方法
FDA Guidance on Safety Data Collection [11] 及び ICH E19 (2022 年 9 月現在 Step4) [10] では、医薬品の安全性情報がかなり蓄積されている状況下で、臨床試験を含めた臨床研究における安全性データを網羅的に収集し続けるアプローチから、知見の蓄積に伴い、選択的に収集することを許容するアプローチに変更することについて助言を与えている。

*⁴ 取扱いルールで事前に決めることなく解析から欠測データを除外すると、都合が悪く、好ましくないデータを最小化しようとしていると疑われる可能性がある。

*⁵ 統計的手法、経験則 (例、被験薬群で 5%以上かつプラセボ群と比較して 2 倍以上など)、データのパターン (例、潜在的薬剤関連性が示唆される用量反応性)、あるいはこれらを組み合わせた方法。

4.3 個々の試験のための帳票

本節では、個々の試験における有害事象を要約するための帳票サンプルを提示する。

4.3.1 最小限含めるべき情報

【有害事象の簡潔な要約】

ICHE3 [13] では、TEAE を叙述形式で簡潔に述べるのが推奨されている。簡潔な要約を提示するには、Table 4-1 のように全ての TEAE、重篤な TEAE、試験治療中止の原因となった TEAE、及び致死的な TEAE 等の集計結果を示した要約表が利用できる。

Table 4-1 Overview of Adverse Events During Treatment Phase

Safety Population

	Trt D1 N=** n (%)	Trt D2 N=** n (%)	PL N=** n (%)
Treatment Emergent Adverse Events	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Serious Adverse Events	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Adverse Events Leading to Discontinuation of Treatment	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Fatal Adverse Events	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

Serious Adverse Events are counted regardless of whether or not severity increases relative to baseline.

【有害事象の要約】

全ての TEAE について、個々の有害事象の名称及び各治療群の試験参加者数と、TEAE 発現数及び発現割合を示すことを推奨する (Table 4-2)。この表では、有害事象名を MedDRA の SOC 及び PT で分類して示す。

Table 4-2 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term

Safety Population

	Trt D1 N=** n (%)	Trt D2 N=** n (%)	PL N=** n (%)
System Organ Class			
Preferred Term			
Number of Participants Reporting at Least One Treatment-Emergent Adverse event	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[System Organ Class #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[System Organ Class #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

【比較的発現頻度の高い有害事象の要約】

ICH E3 [13] や FDA Reviewer Guidance [15] では、比較的発現頻度の高い有害事象 (common TEAE) の要約が推奨されている (Table 4-3)。なお、Table 4-3 では 1%以上の発現割合を common TEAE として示したが、数値の定義は状況によって異なる (「4.3.3.2 比較的発現頻度の高い有害事象」参照)。

Table 4-3 Summary of Common ($\geq 1\%$) Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term

Safety Population

Preferred Term	Trt D1 N=** n (%)	Trt D2 N=** n (%)	PL N=** n (%)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #3]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #4]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #5]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #6]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

Common is defined as an incidence of $\geq 1\%$ in any group (Trt D1, Trt D2, or PL).

【重症度別での有害事象の要約】

全ての TEAE について、重症度 (軽度、中等度、重度) 又は CTCAE グレード (Grade 3、4、5、3 以上) 別での要約を示す (Table 4-4、Table 4-5)。なお、一人の参加者に同一の PT にコーディングされた TEAE が複数発現していた場合には、最悪の重症度を対象として集計する。

Table 4-4 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum Severity and by Preferred Term

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Maximum Severity	Trt D1 N=** n (%)	Trt D2 N=** n (%)	PL N=** n (%)
Number of Participants	Mild	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Reporting at Least One	Moderate	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Treatment-Emergent	Severe	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Adverse event	Moderate/Severe	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[System Organ Class #1]	Mild	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Moderate	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Severe	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Moderate/Severe	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #1]	Mild	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Moderate	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Severe	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Moderate/Severe	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #2]	Mild	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Moderate	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Severe	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Moderate/Severe	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

Table 4-5 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade and by Preferred Term

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Maximum CTCAE Grade	Trt D1 N=** n (%)	Trt D2 N=** n (%)	PL N=** n (%)
Number of Participants Reporting at Least One Treatment-Emergent Adverse event	Grade 3	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Grade 4	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Grade 5	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Grade ≥3	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Any Grade	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[System Organ Class #1]	Grade 3	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Grade 4	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Grade 5	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Grade ≥3	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Any Grade	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #1]	Grade 3	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Grade 4	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Grade 5	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Grade ≥3	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Any Grade	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #2]	Grade 3	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Grade 4	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Grade 5	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Grade ≥3	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	Any Grade	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

【死亡】

ICH E3 [13] と FDA Reviewer Guidance [15] では、試験中に発生した死亡の情報を一覧表で示すことが推奨されている。なお、死亡例が多い場合には要約表も有用である (Table 4-6)。

Table 4-6 All Deaths

Safety Population

	Trt D1 N=** n (%)	Trt D2 N=** n (%)	PL N=** n (%)
All Deaths	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
During the <<Treatment>> Phase	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
During the <<Long Term Follow Up>> Phase	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with a row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

【重篤な有害事象】

FDA Reviewer Guidance [15] では、重篤な TEAE の情報を一覧表で示すことが推奨されている。なお、重篤な TEAE が多い場合には要約表も有用である (Table 4-7)。試験治療開始前から重症度が変わらない有害事象であっても、重篤と判断されたものは集計に含めることを推奨する。

Table 4-7 Summary of Serious Adverse Events by Preferred Term

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Trt D1 N=** n (%)	Trt D2 N=** n (%)	PL N=** n (%)
Number of Participants Reporting at Least One Treatment-Emergent Adverse event	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #3]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #4]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #5]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #6]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

Serious Adverse Events are counted regardless of whether severity increases relative to baseline.

【試験治療中止に関連した有害事象】

試験治療に対する忍容性の確認を行うために、試験治療中止に関連した TEAE の要約表が利用できる (Table 4-8)。

Table 4-8 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by Preferred Term

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Trt D1 N=** n (%)	Trt D2 N=** n (%)	PL N=** n (%)
Number of Participants Reporting at Least One Treatment-Emergent Adverse event	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[System Organ Class #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[System Organ Class #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

【試験中止に関連した有害事象】

FDA Reviewer Guidance [15] では、試験中止に関連した TEAE の情報を一覧表で示すことが推奨されている。なお、試験中止に関連した TEAE が多い場合には要約表も有用である (Table 4-9)。

Table 4-9 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to the Study Discontinuation by Preferred Term

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Trt D1 N=** n (%)	Trt D2 N=** n (%)	PL N=** n (%)
Number of Participants Reporting at Least One Treatment-Emergent Adverse event	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[System Organ Class #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[System Organ Class #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

4.3.2 必要に応じて含める情報

【有害事象の要約】

重篤ではないが特定の医薬品や薬効分類等に対して特別な意味を持つ重要な有害事象、又は非重篤と報告されても、より重篤な病態の前兆 (前駆症状) である可能性がある有害事象は、AESI と定義して要約することが有用である (Table 4-A-1)。ただし、AESI が他の有害事象と異なった方法 (チェックリスト、直接的質問、特別な書式等) で収集された場合、AESI を同一試験内の他の有害事象とプールして評価すべきではない。

また、CIOMS VI の報告書 [14] では、AESI を明確に定義し、たとえ通常の規制基準で非重篤と考えられたとしても、詳細にモニターし製薬企業へ迅速に報告することをプロトコールで規定することの重要性が示されている。

AESI と関連する全てのデータ (有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図を含む全ての関連する安全性データ) を「ダッシュボード型表示」で示すことは、治験薬に関連した傾向やパターンを見つけてエビデンスの重みを強化するために有用である (Table 4-A-2)。

MedDRA PT の分類が細かいために過小評価となることで重要な事象を見落とさないように (「4.2.2 有害事象の分類、コーディング」参照)、CIOMS VI の報告書 では SMQs で定義された有害事象での集計を提案している (Table 4-A-3)。

【有害事象の発現時期】

CIOMS VI の報告書 [14] では、有害事象と薬剤投与期間との関連性に注意深い検討が必要であり、単純な有害事象発現割合の計算だけでは適切な評価ができない可能性がある」と述べられている。

る。例えば、長期試験の試験参加者の1名は治療開始後1日目で、もう1名は1年後に有害事象を発現した場合、発現時期を考慮しない単純な発現率の計算では、薬剤投与期間による影響を適切に考慮できない。このような時間依存性の課題に対して、人年法に基づく集計 (Table 4-A-4) と Kaplan-Meier 曲線 (Figure 4-A-5) の利用が提案されている。さらに、発現時期別の common TEAE の要約 (Table 4-A-6) や、common TEAE 発現時期の中央値 (Table 4-A-7) により有害事象と薬剤投与期間との関連性を評価することが可能である。

4.3.3 解釈

4.3.3.1 有害事象の概括

有害事象の概括を CSR へ示すために「Table 4-1 Overview of Adverse Events During Treatment Phase」で示した要約表を推奨するが、安全性プロファイルを深く理解するためには、「Table 4-2 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term」～「Table 4-9 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to the Study Discontinuation by Preferred Term」で推奨する帳票の活用がより有用である。

4.3.3.2 比較的发現頻度の高い有害事象

全ての TEAE の要約、特に、common TEAE の要約が必要であることが、あらゆるガイダンスで述べられている。Common TEAE の特定は、臨床的に重要なデータに焦点を絞って要約するという意味で重要である。「比較的发現頻度の高い」という言葉の定義は曝露される試験参加者の数に依存するため、特定の閾値は存在しない。例えば、一群 50 例の小規模な試験では、「比較的发現頻度の高い」とは 10%以上と定義されるかもしれないが、安全性統合解析のように 1,500 例の曝露参加者がいる場合、「比較的发現頻度の高い」とは 1%以上かもしれない。すなわち、「比較的发現頻度の高い」とは主観的に選ばれる閾値であり、総括報告書で定義するものである。例えば、「本総括報告書では発現頻度の高い有害事象とは頻度 5%以上のものとする」というように定義して用いる。

4.3.3.3 有害事象の因果関係判断

一般に有害事象の因果関係判断では、有害事象の発生が報告された個々の試験参加者に対する評価よりも、薬剤を投与された参加者集団を対象とした評価に強い関心が持たれる。しかしながら、このアプローチは、common TEAE と稀で重篤な有害事象 (uncommon SAE) の間では明確に異なることに注意が必要である。

Common TEAE において、薬剤と有害事象との因果関係を示すために最も説得力のある根拠は、集積情報を用いて、複数の試験を通じて対照群との差や用量反応関係が認められることである。これにより、治験責任医師による個別症例での因果関係評価から、集積情報に基づく因果関係評価が段階的に行われることで、薬剤と有害事象の因果関係が重層的に評価されることとなる。

一方、uncommon SAE は発現頻度が少ないことから集積情報による評価が困難であるため、個々の参加者における薬剤との因果関係の評価に基づき判断することとなる。なお、FDA Reviewer Guidance [15] には、uncommon SAE の因果関係を評価する際に注目すべき事項が詳しく解説されている。

【Column】 個別症例の有害事象が副作用になるまでの流れ

個別症例の有害事象が副作用と判定されるまでの流れを、図 4-2 に示す。

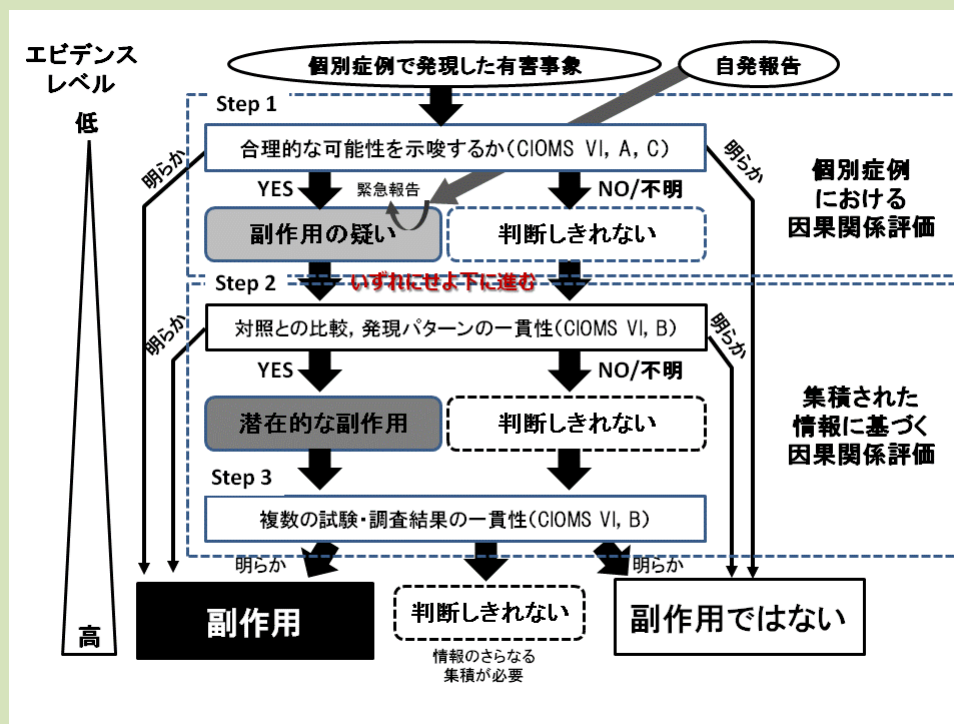


図 4-2 個別症例の有害事象が副作用になるまでの流れ

因果関係の判断にあたり、CIOMS VI の報告書 [14] の別添 7 では「A: 個別症例に基づくエビデンス」、「B: 複数の症例に基づくエビデンス」、及び「C: 有害事象、薬剤 (薬効群) についての既知の知見」という三つの分類のもとで複数の判断材料が提案されている。

図 4-2 において、Step 1 が「個別症例における因果関係評価」、Step 2 及び Step 3 が「集積された情報に基づく因果関係評価」に該当する。Step 1 では、CIOMS VI の判断材料 A 及び C について「合理的な可能性を示唆する」ものが「副作用の疑い」と判断される。Step 2 では、CIOMS VI の判断材料 B について、対照 (群) との比較や同一有害事象を発現した試験参加者における発現パターンの一貫性を検討し、これに該当するものが「潜在的な副作用」と判断される。さらに Step 3 では複数の試験、調査、研究の結果で同様な傾向が認められているかを評価し、明らかな一貫性が存在する場合に「副作用」と判断する。

4.3.3.4 重篤な有害事象、中止に至った有害事象、注目すべき有害事象

発現頻度は高くないが臨床的に重要である事象を抽出するために、重篤な有害事象や中止に至った有害事象に焦点を当てて評価する。これらの全ての症例は「因果関係があるかもしれない」と考えながら精査する (the “prepared mind” approach) ことが探索的な解析に有用である。

注目すべき有害事象の解析は、SMQs のような有害事象の分類だけでなく、臨床検査値やバイタルサインを含む全ての関連する安全性データを、「Table 4-A-2 Dashboard Summary of Anemia-Related Adverse Events of Special Interest and Results of Clinical Laboratory Evaluations」のようなダッ

シュボード型で提示することによって、データの傾向やパターンが発見しやすくなる。

4.3.3.5 交互作用の確認

交互作用を確認するために、サブグループ間における潜在的な安全性プロファイルを探索的に検討するアプローチがある。特に、有害事象の発現に影響を与えることが疑われる因子（人口統計学的特性、併用薬、施設又は地域）に関する潜在的交互作用の確認は、安全性に関する詳細な情報を与えることとなる。例えば、急性心筋梗塞の患者における血栓溶解剤の使用に関連する主要なリスクである「出血」は、男性よりも女性で高く発現することが知られている。

4.3.3.6 割合の比較で問題がある場合の代替手段

有害事象の発現頻度の比較は、通常は割合を用いて行われるが、過小・過大評価になる場合がある。例えば、ある有害事象について実薬群とプラセボ群で同程度の数が発現したものの、その発現時期に違いがある場合にはバイアスのある結果をもたらすおそれがある。このような場合には、競合リスク^{*6}の存在に十分留意のうえ、曝露期間で調整した発現率（人年法）や、time-to-event (Kaplan-Meier 曲線) 等の適切な指標を慎重に選択する必要がある。

4.4 安全性の統合解析の帳票

試験を統合した場合に推奨する帳票は、基本的に個々の試験の帳票と同じである。ただし、統合解析に含める試験と含めない試験の判断には、用量、投与期間、試験デザイン及び適応症など、解析結果に影響を及ぼす可能性のある様々な要因についての考慮が伴う。また、統合解析の実施前には、試験間で異質性を示す要因を確認することも重要である（「4.4.3.1 統合解析における統計解析の手法」参照）。そこで、本節で取り扱う帳票は、以下を前提としている。

- ・ 投与量の異なる試験が存在する
- ・ 実薬群とプラセボ群の割付比率は個々の試験で異なる
- ・ Study-size 調整発現割合及びリスク差の列を表示する（「4.4.3.1 統合解析における統計解析の手法」参照）

4.4.1 最小限含めるべき情報

【有害事象の簡潔な要約】

統合解析における有害事象の簡潔な要約は、基本的に個々の試験のための帳票と同様の内容である。Table 4-10 のように、全ての TEAE、重篤な TEAE、試験治療中止の原因となった TEAE、及び死亡に至った TEAE 等の集計結果を示す要約表が利用できる。

^{*6} 対象とする主要なイベントの発生を妨げるイベントを、競合リスクと呼ぶ。例えば、対象とする主要なイベントが心筋梗塞の場合、他の原因による死亡は競合リスクとみなされる。競合リスクの要因が存在する場合、Kaplan-Meier 推定量にはバイアスが入ることが知られている。

Table 4-10 Overview of Adverse Events During Treatment Phase

Safety Population

	Trt N=**		PL N=**		Risk Difference ^b Trt-PL (95% CI)
	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	
Treatment-Emergent Adverse Events	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
Serious Adverse Events	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
Adverse Events leading to Discontinuation of Treatment	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
Fatal Adverse Events	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N. Serious Adverse Events are counted regardless of whether severity increases relative to baseline.

^a Study-size adjusted incidence proportion.

^b Mantel-Haenszel risk difference stratified by study.

【有害事象の要約】

全ての TEAE について、個々の有害事象の名称及び各群の試験参加者数と、TEAE 発現数及び発現割合を示すことを推奨する (Table 4-11)。この表では、有害事象名を MedDRA の SOC 及び PT で分類して示す。

Table 4-11 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Trt N=**		PL N=**		Risk Difference ^b Trt-PL (95% CI)
	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	
Number of Participants Reporting at Least One Treatment-Emergent Adverse Event	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
[System Organ Class #1]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
[System Organ Class #2]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

^a Study-size adjusted incidence proportion.

^b Mantel-Haenszel risk difference stratified by study.

【比較的発現頻度の高い有害事象の要約】

ICH E3 [13] や FDA Reviewer Guidance [15] では、common TEAE の要約が推奨されている (Table 4-12)。なお、Table 4-12 では 1%以上の発現割合を common TEAE として示したが、数値の定義は状況によって異なる (「4.3.3.2 比較的発現頻度の高い有害事象」参照)。

また、PT ごとの common TEAE 発現割合とリスク差及びその信頼区間を図で示すことが効果的

である (Figure 4-1)。 Sakai ら [35] は、このような状況を考慮した統合解析の手法を提案している。

Table 4-12 Summary of Common ($\geq 1\%$) Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term

Safety Population

Preferred Term	Trt N=**		PL N=**		Risk Difference ^b Trt-PL (95% CI)
	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	
[Preferred Term #1]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
[Preferred Term #3]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.
Common is defined as an incidence of $\geq 1\%$ in any group (Trt or PL).

^a Study-size adjusted incidence proportion.

^b Mantel Haenszel risk difference stratified by study.

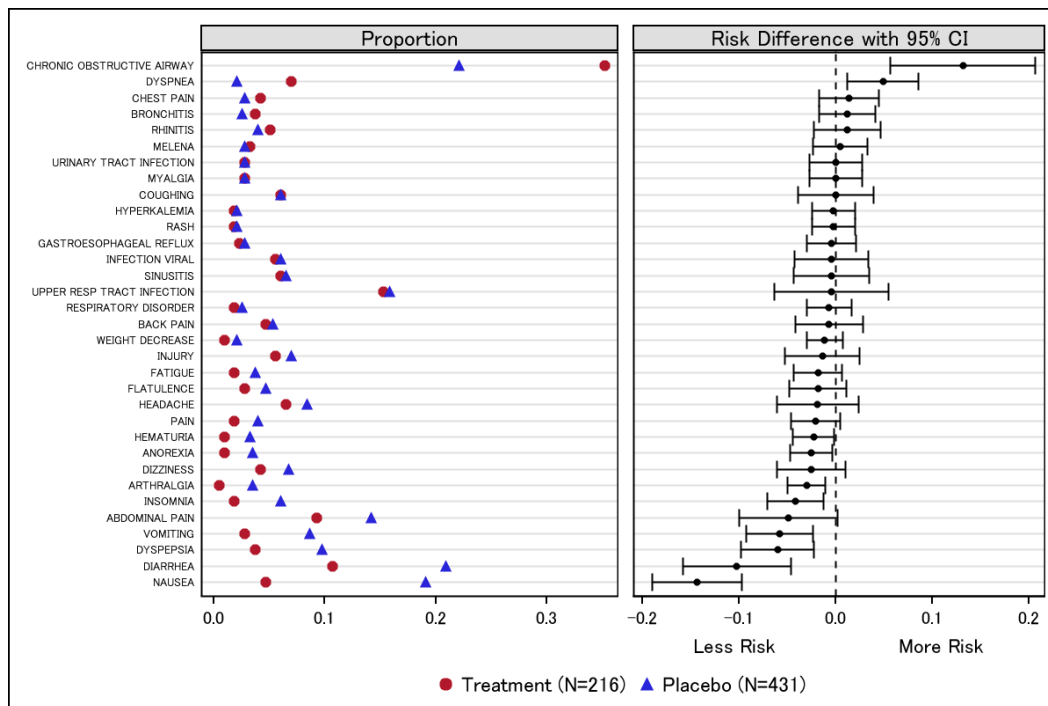


Figure 4-1 Summary of Common ($\geq 1\%$) Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term
Safety Population;

Mantel-Haenszel risk difference stratified by study and 95% confidence interval were displayed.

【重症度別での有害事象の要約】

全てのTEAEについて、最大の重症度 (軽度、中等度、重度) 又は最大のCTCAE グレード (Grade 3、4、5、3以上) 別での要約を示す (Table 4-13、Table 4-14)。 なお、一人の参加者で同一のTEAEが複数発現していた場合には、最悪の重症度を対象として集計する。

Table 4-13 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum Severity and by Preferred Term
Safety Population

Preferred Term	Maximum Severity	Trt N=**		PL N=**		Risk Difference ^b Trt-PL (95% CI)
		n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	
Number of Participants	Mild	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
Reporting at Least One	Moderate	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
Treatment-Emergent	Severe	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
Adverse Event	Moderate/Severe	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Any Severity	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
[System Organ Class #1]	Mild	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Moderate	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Severe	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Moderate/Severe	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
[Preferred Term #1]	Any Severity	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Mild	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Moderate	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Severe	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
[Preferred Term #2]	Moderate/Severe	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Any Severity	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Mild	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Moderate	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Severe	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Moderate/Severe	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Any Severity	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

^a Study-size adjusted incidence proportion.

^b Mantel Haenszel risk difference stratified by study.

Table 4-14 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade and by Preferred Term
Safety Population

Preferred Term	Maximum CTCAE Grade	Trt N=**		PL N=**		Risk Difference ^b Trt-PL (95% CI)
		n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	
Number of Participants	Grade 3	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
Reporting at Least One	Grade 4	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
Treatment-Emergent	Grade 5	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
Adverse Event	Grade ≥ 3	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Any Grade	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
[System Organ Class #1]	Grade 3	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Grade 4	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Grade 5	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Grade ≥ 3	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
[Preferred Term #1]	Any Grade	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Grade 3	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Grade 4	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Grade 5	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
[Preferred Term #2]	Grade ≥ 3	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Any Grade	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Grade 3	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Grade 4	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Grade 5	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Grade ≥ 3	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)
	Any Grade	** (***)	***	** (***)	** *	** * (***, ***)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

^a Study-size adjusted incidence proportion.

^b Mantel-Haenszel risk difference stratified by study.

【死亡】

ICH E3 [13] と FDA Reviewer Guidance [15] では、試験中に発生した死亡の情報を一覧表で示すことが推奨されている。なお、死亡例が多い場合には要約表も有用である (Table 4-15)。

Table 4-15 All Deaths

Safety Population

Preferred Term	Trt N=**		PL N=**		Risk Difference ^b Trt-PL (95% CI)
	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	
All Deaths	** (**.*)	**.*	** (**.)	**.*	**(**.*, ***)
During the <<Treatment>> Phase	** (**.*)	**.*	** (**.)	**.*	**(**.*, ***)
During the <<Long Term Follow Up>> Phase	** (**.*)	**.*	** (**.)	**.*	**(**.*, ***)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with a row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

^a Study-size adjusted incidence proportion.

^b Mantel-Haenszel risk difference stratified by study.

【重篤な有害事象】

FDA Reviewer Guidance [15] では、重篤な TEAE の情報を一覧表で示すことが推奨されている。また、重篤な TEAE が多い場合には要約表も有用である (Table 4-16)。なお、試験治療開始前から重症度が変わらない有害事象であっても、重篤と判断されたものは集計に含めることを推奨する。

Table 4-16 Summary of Serious Adverse Events by Preferred Term

Safety Population

Preferred Term	Trt N=**		PL N=**		Risk Difference ^b Trt-PL (95% CI)
	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	
Number of Participants Reporting at Least One Serious Adverse Event	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**(**.*, ***)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**(**.*, ***)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**(**.*, ***)
[Preferred Term #3]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**(**.*, ***)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N. Serious Adverse Events are counted regardless of whether severity increases relative to baseline.

^a Study-size adjusted incidence proportion.

^b Mantel-Haenszel risk difference stratified by study.

【試験治療中止に関連した有害事象】

TEAE の重症度の理解を深めるため、特に忍容性の確認を行うために、試験治療中止に関連した TEAE の要約表が有用である (Table 4-17)。

Table 4-17 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by

Preferred Term

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Trt N=**		PL N=**		Risk Difference ^b Trt-PL (95% CI)
	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	
Number of Participants Reporting at Least One Treatment-Emergent Adverse Event Leading to Discontinuation of Treatment	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
[System Organ Class #1]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
[System Organ Class #2]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

^a Study-size adjusted incidence proportion.^b Mantel-Haenszel risk difference stratified by study.

【試験中止に関連した有害事象】

FDA Reviewer Guidance [15] では、試験中止に関連した TEAE の情報を一覧表で示すことが推奨されている。なお、試験中止に関連した TEAE が多い場合には要約表も有用である (Table 4-18)。

Table 4-18 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to the Study Discontinuation by Preferred

Term

Safety Population

Preferred Term	Trt N=**		PL N=**		Risk Difference ^b Trt-PL (95% CI)
	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	
Number of Participants Reporting at Least One Adverse Event Leading to the Study Discontinuation	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*, **.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

^a Study-size adjusted incidence proportion.^b Mantel-Haenszel risk difference stratified by study.

4.4.2 必要に応じて含める情報

【有害事象の要約】

個々の試験での帳票と同様に、必要に応じて以下の帳票が有用となることがある。

- ・ AESI を定義した要約 (Table 4-A-8)
- ・ AESI と関連する全てのデータを示した「ダッシュボード型表示」 (Table 4-A-9)

- ・ SMQs を定義した要約 (Table 4-A-10)

さらに、CIOMS VI の報告書 [14]、ICHE3 [13] 及び FDA Reviewer Guidance [15] のいずれでも、性別、年齢、人種のような人口統計学的特性等の情報に基づくサブグループ別での有害事象の要約が推奨されている。ただし、個々の試験は規模が大きいことから、試験を統合した上での実施が提案されている (Figure 4-A-11)。なお、EMA のガイダンス [36] では、Table 4-A-12 に示した年齢カテゴリ別での解析を推奨している。また、日本の規制「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る CTD のフォーマットについて」[21] では、因果関係判定に基づく有害事象の要約を推奨している (Table 4-A-13)。

4.4.3 解釈

4.4.3.1 統合解析における統計解析の手法

統合解析では、study-size の違いが解析結果に与える影響を調整する study-size 調整発現割合と Mantel-Haenszel リスク差を用いることができる。FDA Reviewer Guidance [15] では、このような解析手法を利用した場合には、それを利用する理由について記載することを推奨している。また、CIOMS VI の報告書 [14] は、統合解析を実施する上で考慮すべき要因として、用法・用量、対照薬の内容、治療期間、プロトコル内容及び試験参加者集団を挙げており、解析の実施前に試験間で異質性を示す要因を確認することも重要である。

4.4.3.1.1 Study-size 調整発現割合

一般に、統合解析は複数の試験から得られたデータに基づき実施する。この際、各臨床試験間で実薬群とプラセボ群の割付比率が異なる場合、各試験のデータを合算した単純な発現割合は誤った解釈を招く恐れがある (シンプソンのパラドックス)。このような問題を避けるため、複数の臨床試験における有害事象の発現割合を統合する際には、study-size を調整した発現割合が利用できる [37]。このような現象の例を表 4-1 に示す。表 4-1 の個々の試験では、有害事象発現割合が等しくなっている。しかしながら、試験のデータをプールしたとき、実薬群での有害事象発現割合は 24%、プラセボ群は 29%となっている。一方、study-size を調整した有害事象発現割合は実薬群とプラセボ群で大きく異ならず、各試験の安全性プロファイルを正確に反映できている。

表 4-1 3 つの臨床試験における実薬群とプラセボ群での特定の有害事象の発現割合 [37]

	New Treatment, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Total Participants in the Study
Phase 2 Study	30/300 (10.0%)	10/100 (10.0%)	400
Phase 3 Study	133/700 (19.0%)	67/350 (19.1%)	1050
Phase 3 Study in Refractory Participants	200/500 (40.0%)	200/500 (40.0%)	1000
Percentages from Crude Pooling	363/1500 (24.0%)	277/950 (29.0%)	2450
Study-Size Adjusted Percentages	$(400/2450) \times (30/300)$ $+(1050/2450) \times (133/700)$ $+(1000/2450) \times (200/500)$ = 26.1%	$(400/2450) \times (10/100)$ $+(1050/2450) \times (67/350)$ $+(1000/2450) \times (200/500)$ = 26.2%	

4.4.3.1.2 Mantel-Haenszel リスク差

各臨床試験のリスク差を統合する方法として、各臨床試験を層として取り扱う Mantel-Haenszel リスク差がある [38]。

表 4-2 臨床試験 j ($j = 1, \dots, J$) における実薬群とプラセボ群での特定の有害事象発現に関する 2×2 分割表

		Treatment Group	Placebo Group
Outcome	Case	$x1j$	$x2j$
	Non-case	$n1j - x1j$	$n2j - x2j$
Total		$n1j$	$n2j$

Mantel-Haenszel リスク差は表 4-2 の内容に基づき、以下の式で算出される。

$$RD_{MH} = \frac{\sum_{j=1}^J w_j d_j}{\sum_{j=1}^J w_j}$$

$$d_j = \frac{x_{1j}}{n_{1j}} - \frac{x_{2j}}{n_{2j}},$$

$$w_j = \frac{n_{1j}n_{2j}}{n_{1j} + n_{2j}}$$

4.4.3.2 有害事象の因果関係判断

因果関係を示すために最も説得力のある根拠は、「4.3.3.3 有害事象の因果関係判断」でも述べたように、複数の試験を通じて対照群との差や用量反応関係が認められることである。しかし、統合解析で用量反応関係の確認を行う際に、各臨床試験で設定された用量が異なることがある。このような状況を考慮する統計手法として、Fu らは非直接的なベイズ法にもとづいた方法を提案している [39]。

【Column】 治験責任医師による有害事象の因果関係の評価

治験責任医師による有害事象の因果関係の評価について、FDA Guidance on Safety Reporting Requirements [40] では「規制当局は、非重篤な有害事象に対しての治験責任医師による因果関係評価を要求しない」と記載されている。また、FDA Reviewer Guidance [15] では「多くの場合、有害事象の評価において、治験責任医師による因果関係評価については重視しないことを推奨する」と記している。さらに、CIOMS VI の報告書 [14] は、規制当局への緊急報告要否判断に用いる目的で、重篤な有害事象に対してのみ因果関係評価の情報を収集することを推奨している。一方、日本の規制「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る CTD のフォーマットについて」[21] では、「因果関係を問わない全ての有害事象と因果関係が否定できない有害事象で集計した結果を提示する」ことを推奨しており、海外で報告される因果関係評価のスタンスとは相違がある。

4.4.3.3 サブグループ解析

サブグループ解析では図を利用することにより、サブグループ間の潜在的な安全性プロファイルの特定が容易になることが期待できる。

【Column】 統合解析で考慮すべき事項

CIOMS VI の報告書 [14] には、統合解析を実施する上で考慮すべき幾つかの事項が示されている。

統合解析の際に考慮すべき事項

- a) 全ての試験で試験薬は同一か？
 - ・ 用量は同一か？用法は同一か？
 - ・ 剤型は同一か？
 - ・ 投与経路は同一か？
- b) 対照薬は同一か？
 - ・ プラセボ又は実薬対照のどちらか？
 - ・ 実薬対照の用量は？
- c) 試験治療期間は同一か？
- d) プロトコールは類似しているか？
 - ・ 有害事象は類似した方法で調査されているか？
 - ・ 採用規準と除外規準は？

組み入れられた特定の試験参加者集団に関連した事項

- e) 試験参加者集団は類似しているか？
 - ・ 年齢、性別、人種、合併症？
 - ・ 疾患の状態、罹患期間、重症度？

これら事項が結果に与える影響について考察することが重要となるが、全て満たしていなければ統合解析が不適切となるものではない。

4.5 Appendix

Table 4-A-1 Summary of [Adverse Events of Special Interest] Defined Using a Pre-Defined List of MedDRA

Preferred Terms by Preferred Term

Safety Population

Preferred Term	Trt D1 N=** n (%)	Trt D2 N=** n (%)	PL N=** n (%)
Number of Participants Reporting At Least One [AESI] Adverse Event	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #3]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #4]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

Table 4-A-2 Dashboard Summary of Anemia-Related Adverse Events of Special Interest and Results of Clinical

Laboratory Evaluations

Safety Population

Standard MedDRA Query Related in Anemia	Trt D1 N=** n (%)	Trt D2 N=** n (%)	PL N=** n (%)
[Standard MedDRA Query #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Standard MedDRA Query #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Standard MedDRA Query #3]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Standard MedDRA Query #n]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Clinical Test Related in Anemia			
Hb (g/L)			
n	**	**	**
Mean in Baseline	***.*	***.*	***.*
Mean Difference from Baseline	***.*	***.*	***.*
n ^a	**	**	**
High/Normal from Low	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
n ^b	**	**	**
Clinically Significant Decreases ^c	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

^a The number of participants of normal or above normal range value at baseline.

^b The number of participants of normal value at baseline.

^c Normal baseline value and a clinically significant value

Table 4-A-3 Summary of [Adverse Events of Special Interest] Defined Using Standardized MedDRA Query

[SMQs Name]

Safety Population

Preferred Term	Trt D1 N=** n (%)	Trt D2 N=** n (%)	PL N=** n (%)
Number of Participants Reporting At Least One Narrow Scope PT	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Number of Participants Reporting At Least One Narrow or Broad Scope PT	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Narrow Scope PTs			
[Preferred Term #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #n]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Broad Scope PTs			
[Preferred Term #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #n]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

Footnotes:

Broad and narrow scope preferred terms (PTs) are defined by a standardized MedDRA SMQs [or if not by MedDRA, provide appropriate detail, eg, sponsor defined custom search].

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

Table 4-A-4 Summary of Exposure-Adjusted Incidence Rates by Preferred Term

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Trt D1 N=** n (%) / e [r]	Trt D2 N=** n (%) / e [r]	PL N=** n (%) / e [r]
Number of Participants Reporting at Least One Treatment-Emergent Adverse Event	** (**.*) / **.* [**.*]	** (**.*) / **.* [**.*]	** (**.*) / **.* [**.*]
[System Organ Class #1]	** (**.*) / **.* [**.*]	** (**.*) / **.* [**.*]	** (**.*) / **.* [**.*]
[Preferred Term #1]	** (**.*) / **.* [**.*]	** (**.*) / **.* [**.*]	** (**.*) / **.* [**.*]
[Preferred Term #2]	** (**.*) / **.* [**.*]	** (**.*) / **.* [**.*]	** (**.*) / **.* [**.*]
[System Organ Class #2]	** (**.*) / **.* [**.*]	** (**.*) / **.* [**.*]	** (**.*) / **.* [**.*]
[Preferred Term #1]	** (**.*) / **.* [**.*]	** (**.*) / **.* [**.*]	** (**.*) / **.* [**.*]

Footnotes:

n = Number of participants. Percentages are based on N

e = Sum across all participants, the total time to first event or total exposure if no event (years).

r = Exposure-adjusted participant rate per XXX participant years (n/e*XXX).

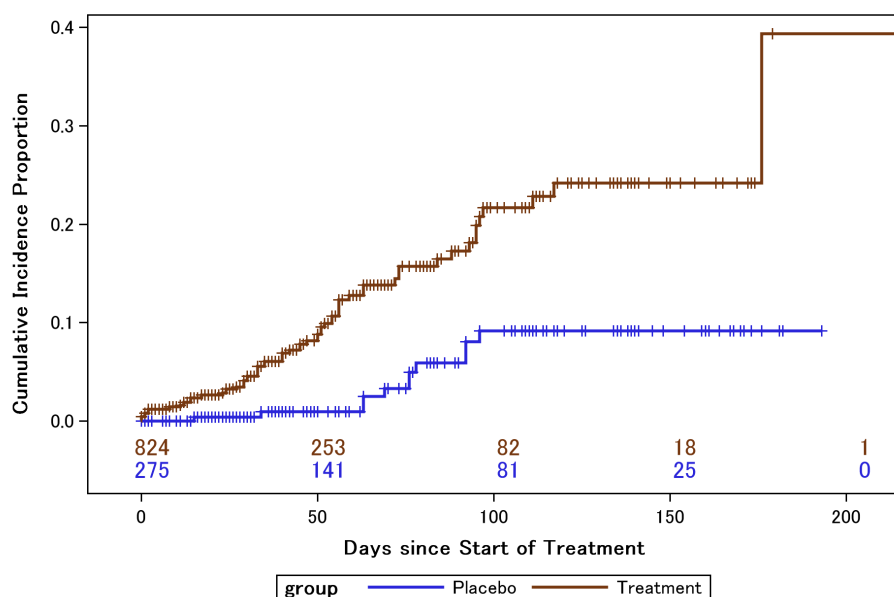


Figure 4-A-5 Kaplan-Meier Plot

Safety Population

Table 4-A-6 Summary of Common ($\geq 1\%$) Treatment-Emergent Adverse Events by Time to Onset and by

Preferred Term

Safety Population

Preferred Term	Time to Onset	Trt D1 N=** n (%)	Trt D2 N=** n (%)	PL N=** n (%)
[Preferred Term #1]	<A months	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	A to B months	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	B to C months	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	C months= $\leq$	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #2]	<A months	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	A to B months	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	B to C months	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	C months= $\leq$	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #3]	<A months	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	A to B months	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	B to C months	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	C months= $\leq$	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Preferred Term #4]	<A months	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	A to B months	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	B to C months	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
	C months= $\leq$	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

Table 4-A-7 Summary of Common ($\geq 1\%$) Treatment-Emergent Adverse Events by Median Time to Onset and Resolution and by Preferred Term

Safety Population

Preferred Term	Trt D1 N=**	Trt D2 N=**	PL N=**
[Preferred Term #1]			
Median time to onset (days)	***.*	***.*	***.*
Median time to resolution (days)	***.*	***.*	***.*
[Preferred Term #2]			
Median time to onset (days)	***.*	***.*	***.*
Median time to resolution (days)	***.*	***.*	***.*
[Preferred Term #3]			
Median time to onset (days)	***.*	***.*	***.*
Median time to resolution (days)	***.*	***.*	***.*
[Preferred Term #4]			
Median time to onset (days)	***.*	***.*	***.*
Median time to resolution (days)	***.*	***.*	***.*

Footnotes:

N=number of participants.

Table 4-A-8 Summary of [Adverse Events of Special Interest] Defined Using a Pre-Defined List of MedDRA Preferred Terms by Preferred Term

Safety Population

Preferred Term	Trt N=**		PL N=**		Risk Difference ^b Trt-PL (95% CI)
	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	
Number of Participants Reporting at Least one [AESI] Adverse Event	** (**.*)	***.*	** (**.*)	***.*	***.* (**.*, ***)
[Preferred Term #1]	** (**.*)	***.*	** (**.*)	***.*	***.* (**.*, ***)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	***.*	** (**.*)	***.*	***.* (**.*, ***)
[Preferred Term #3]	** (**.*)	***.*	** (**.*)	***.*	***.* (**.*, ***)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N. Serious Adverse Events are counted regardless of whether severity increases relative to baseline.

^a Study-size adjusted incidence proportion.

^b Mantel-Haenszel risk difference stratified by study.

Table 4-A-9 Dashboard Summary of Anemia-Related Adverse Events of Special Interest and Results of Clinical Laboratory Evaluations
Safety Population

Preferred Term	Trt N=**		PL N=**		Risk Difference ^b Trt-PL (95% CI)
	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	
[Standard MedDRA Query #1]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	**.* (**.*,**.*)
[Standard MedDRA Query #2]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	**.* (**.*,**.*)
Clinical Test Related in Anemia					
Hb (g/L)					
n	**	**	**	**	—
Mean in Baseline	***.*	***.*	***.*	***.*	—
Mean Difference from Baseline	***.*	***.*	***.*	***.*	—
Baseline					
n ^c	**	**	**	**	—
High/Normal from Low	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	—
n ^d	**	**	**	**	—
Clinically Significant Decrease ^e	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	—

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

^a Study-size adjusted incidence proportion.

^b Mantel-Haenszel risk difference stratified by study.

^c The number of participants of normal or above normal range value at baseline.

^d The number of participants of normal value at baseline.

^e Normal baseline value and a clinically significant value

Table 4-A-10 Summary of [Adverse Events of Special Interest] Defined Using Standardized MedDRA Query [SMQs Name]
Safety Population

Preferred Term	Trt N=**		PL N=**		Risk Difference ^b Trt-PL (95% CI)
	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	n (%)	Study-Size Adjusted %	
Number of Participants Reporting at Least One Narrow Scope PT	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*,**.*)
Number of Participants Reporting at Least One Narrow or Broad Scope PT	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*,**.*)
Narrow Scope PTs					
[Preferred Term #1]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*,**.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*,**.*)
[Preferred Term #3]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*,**.*)
Broad Scope PTs					
[Preferred Term #1]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*,**.*)
[Preferred Term #2]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*,**.*)
[Preferred Term #3]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	**.* (**.*,**.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N. Broad and narrow scope preferred terms (PTs) are defined by a standardized MedDRA SMQs [or if not by MedDRA, provide appropriate detail, eg, sponsor defined custom search].

^a Study-size adjusted incidence proportion.

^b Mantel-Haenszel risk difference stratified by study.

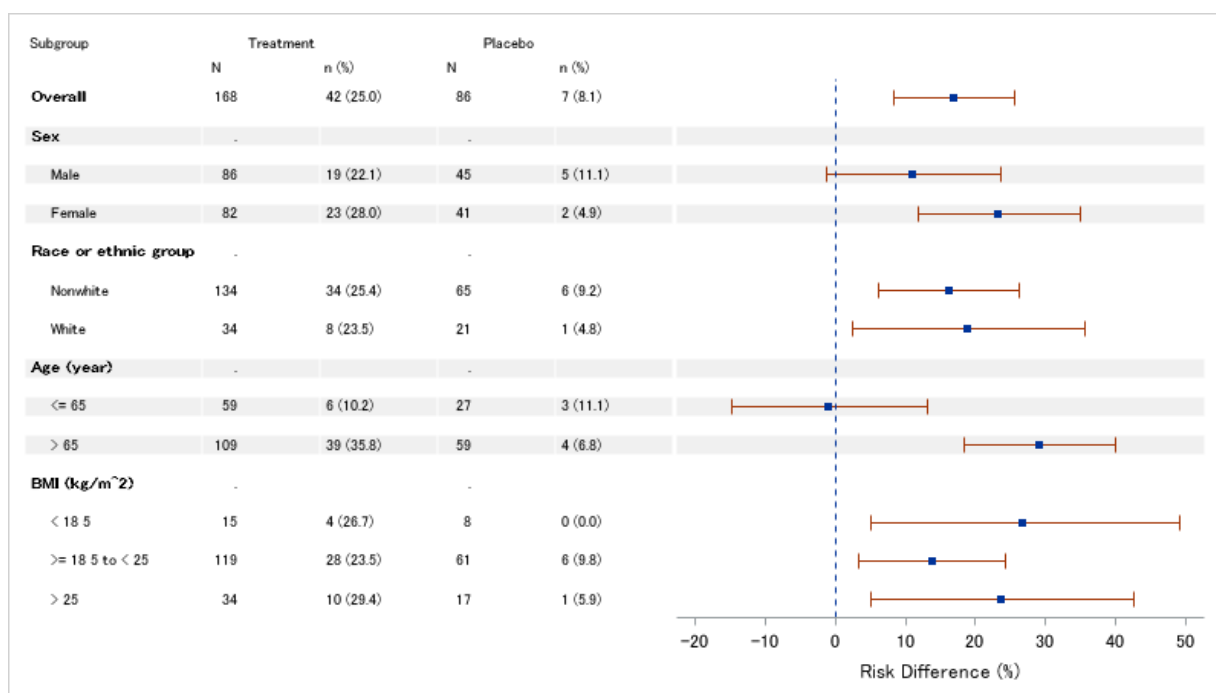


Figure 4-A-11 Treatment-Emergent Adverse Events by Subgroup
Safety Population

Table 4-A-12 Overview of Adverse Events by Age Category

Safety Population

Event Category	Age: < 65 years	Age: 65-74 years	Age: 75-84 years	Age: ≥85 years
	N=** n (%)	N=** n (%)	N=** n (%)	N=** n (%)
Total TEAEs	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
SAEs	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Fatal	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Hospitalization	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Life-Threatening	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Disability	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Other	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
AEs leading to study drug discontinuation	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Accidents and injuries (SMQs)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Cardiac disorders (SOC)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Infections and infestations (SOC)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Nervous system disorders (SOC)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Psychiatric disorders	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Vascular disorders	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
Hypotension, falls, fractures ^a	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
QOL decreased (PT)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)
[Add other topics per compound]	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)	** (**.*)

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

^a Hypotension, falls, fractures is defined by: Any MedDRA PT that is included in the “Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock” HLT, the “Fractures and dislocations NEC” HLT, the “Limb fractures and dislocations” HLT, the “Pelvic fractures and dislocations” HLT, the “Skull fractures, facial bone fractures and dislocations” HLT, the “Spinal fractures and dislocations” HLT, the “Thoracic cage fractures and dislocations” HLT, or the “Fall” PT.

Table 4-A-13 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All-Causality and Those Considered Related by the Investigator) by Preferred Term

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	All				Treatment-Related by Investigator			
	Trt N=**		PL N=**		Trt N=**		PL N=**	
	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a	n (%)	Study-Size Adjusted % ^a
Number of Participants Reporting at Least One Treatment-Emergent Adverse Event	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*
[System Organ Class #1]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*
[Preferred Term #1]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*
[Preferred Term #2]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*
[System Organ Class #2]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*
[Preferred Term #1]	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*	** (**.*)	**.*

Footnotes:

N=number of participants; n=number of participants with at least one row event. Percentages are calculated relative to the treatment group N.

^a Study-size adjusted incidence proportion.

5. 終わりに

本報告書は試験参加者構成 (中止・完了、中止理由)、参加者背景、併用薬・併用療法、曝露情報、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び有害事象の帳票を対象に、多くの臨床試験に共通して含めるべき情報について、本 TF の考えを提案している。各製薬企業において、安全性情報の処理については、例えば、同一薬剤でもフェーズや試験単位で扱いが異なったり、会社間でも必要と思われる情報が欠落したり、不要と思われる情報が集計されていたりと安全性情報の取り扱いに差が認められることがある。さらに、今後はマスタープロトコルに基づく複数の臨床試験が複数の製薬企業により実施されることも想定される。そこで、臨床試験の安全性帳票に関する基本的考え方の共有により、共通の枠組みに基づいた適切なリスク評価が可能となることで、患者に対して医薬品がより適切に使用されていくことが期待される。

本 TF では、帳票に必ず含めるべきと考えた情報を「最小限含めるべき情報」として整理している。また、疾患の特殊性や各社の判断により検討すべきと考えた情報を「必要に応じて含める情報」として整理している。本 TF が整理した情報は、読者の想定とは一部異なる内容が含まれているかもしれないが、本報告書が読者にとって安全性データ及びそれらを評価し、解釈するために本質的に必要な情報は何なのかを考えるきっかけとなれば幸甚である。

本報告書は日米欧の規制当局が公開しているガイダンス等の文書や CIOMS、PhUSE などの提言を参照した上で、帳票に含める情報に関して参加者背景や服薬情報までも対象として体系的に整理したおそらく国内で初めての文書である。多くの臨床試験で共通して利用可能であり、主に CSR や CTD に含まれる安全性帳票の基本的考え方を提案している。一方、安全性評価を探索的に行う場合、データを探索的にレビューできるインタラクティブな可視化ツールも有用である。読者は安全性帳票に含めるべき情報を改めて考え、業務で参考にさせていただきたい。繰り返しとなるが、cook book のように本報告書の内容をそのまま踏襲すればよいということではなく、安全性情報の取り扱いや安全性帳票の出力様式を各々で検討するにあたり、本報告書が出発点となることを願っている。

6. 参考文献

- [1] International Conference on Harmonization. (1994). ICH E1 THE EXTENT OF POPULATION EXPOSURE TO ASSESS CLINICAL SAFETY FOR DRUGS INTENDED FOR LONG-TERM TREATMENT OF NON-LIFE-THREATENING CONDITIONS. https://database.ich.org/sites/default/files/E1_Guideline.pdf. Accessed on Jan 31, 2023. 致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について. (1995). <https://www.pmda.go.jp/files/000156199.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [2] International Conference on Harmonization. (1994). ICH E2A CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING. https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf. Accessed on Jan 31, 2023. 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて. (1995). <https://www.pmda.go.jp/files/000156127.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [3] International Conference on Harmonization. (2016). Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) E2B(R3) Data Elements and Message Specification. <https://www.pmda.go.jp/files/000219341.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023. 個別症例安全性報告の電子的伝送に係る実装ガイドの修正等について. (2017). <https://www.pmda.go.jp/files/000217358.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [4] International Conference on Harmonization. (2001). ICH M2 Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification. <https://www.pmda.go.jp/files/000156376.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023. 個別症例安全性報告を電子的に伝送するためのメッセージ仕様. (2001). <https://www.pmda.go.jp/files/000156171.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [5] International Conference on Harmonization. (2012). ICH E2C (R2) PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT (PBRER). https://database.ich.org/sites/default/files/E2C_R2_Guideline.pdf. Accessed on Jan 31, 2023. 定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER) について. (2013). <https://www.pmda.go.jp/files/000156873.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [6] International Conference on Harmonization. (2003). ICH E2D POST-APPROVAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING. https://database.ich.org/sites/default/files/E2D_Guideline.pdf. Accessed on Jan 31, 2023. 承認後の安全性情報の取扱い : 緊急報告のための用語の定義と報告の基準について. (2005). <https://www.pmda.go.jp/files/000156940.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [7] International Conference on Harmonization. (2004). ICH E2E PHARMACOVIGILANCE PLANNING. https://database.ich.org/sites/default/files/E2E_Guideline.pdf. Accessed on Jan 31, 2023. 医薬品安全性監視の計画について. (2005). <https://www.pmda.go.jp/files/000156059.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [8] International Conference on Harmonization. (2010). ICH E2F DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT. https://database.ich.org/sites/default/files/E2F_Guideline.pdf. Accessed on Jan 31, 2023. 治験安全性最新報告について. (2012). <https://www.pmda.go.jp/files/000156366.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [9] International Conference on Harmonization. (1998). ICH E9 STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS. https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf. Accessed on Jan 31, 2023. 「臨床試験のための統計的原則」について. (1998). <https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [10] International Conference on Harmonization. (2022). ICH E19 A SELECTIVE APPROACH TO SAFETY DATA

COLLECTION IN SPECIFIC LATE-STAGE PRE-APPROVAL OR POST-APPROVAL CLINICAL TRIALS.

- https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E19_Guideline_Step4_2022_0826_0.pdf. Accessed on Jan 31, 2023.
- [11] U.S. Food and Drug Administration. (2016). Guidance for industry: Determining the extent of safety data collection needed in late-stage premarket and postapproval clinical investigations. <https://www.fda.gov/media/82664/download>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [12] (翻訳) 酒井弘憲, 小宮山 靖, 渡部ゆき子 (2017). 業界への指針：開発後期及び市販後の臨床研究において必要とされる安全性データ収集の程度の決定, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 48(9), 608-614.
- [13] International Conference on Harmonization. (1995). ICH E3 STRUCTURE AND CONTENT OF CLINICAL STUDY REPORTS. https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf. Accessed on Jan 31, 2023. 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて. (1996). <https://www.pmda.go.jp/files/000156923.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [14] Council for International Organizations of Medical Sciences Working Group VI. (2005). Management of Safety Information from Clinical Trials. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Mgment_Safety_Info.pdf. Accessed on Jan 31, 2023.
- [15] Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. (2005). Guideline for Conducting a Clinical Safety Review of a New Product Application and Preparing a Report on the Review. This guidance has been superseded by Clinical Safety Review of an NDA or BLA of the Good Review Practice: Clinical Review Template (MAPP 6010.3 Rev. 1) that was posted on Dec 10, 2010. <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM080121.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [16] Pharmaceutical Users Software Exchange. (2018). Analyses and Displays Associated with Demographics, Disposition, and Medications. <https://phuse.s3.eu-central-1.amazonaws.com/Deliverables/Standard+Analyses+and+Code+Sharing/Analyses+%26+Displays+Associated+with+Demographics,+Disposition+and+Medication+in+Phase+2-4+Clinical+Trials+and+Integrated+Summary+Documents.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [17] Pharmaceutical Users Software Exchange. (2013). Analyses and Displays Associated with Measures of Central Tendency – Focus on Vital Sign, Electrocardiogram, and Laboratory Analyte Measurements in Phase 2-4 Clinical Trials and Integrated Submission Documents. <https://phuse.s3.eu-central-1.amazonaws.com/Deliverables/Standard+Analyses+and+Code+Sharing/Analyses+%26+Displays+Associated+with+Measures+of+Central+Tendency-Focus+on+Vital+Sign,+Electrocardiogram+%26+Laboratory+Analyte+Measurements+in+Phase+2-4+Clinical+Trials+and+Integrated+Submissions.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [18] Pharmaceutical Users Software Exchange. (2015). Analyses and Displays Associated with Outliers or Shifts from Normal to Abnormal: Focus on Vital Signs, Electrocardiogram, and Laboratory Analyte Measurements in Phase 2-4 Clinical Trials and Integrated Summary Documents. <https://phuse.s3.eu-central-1.amazonaws.com/Deliverables/Standard+Analyses+and+Code+Sharing/Analyses+%26+Displays+Associated+with+Outliers+or+Shifts+from+Normal+To+Abnormal+Focus+on+Vital+Signes+%26+Electrocardiogram+%26+Laboratory+Analyte+Measurements+in+Phase+2-4+Clinical+Trials+and+Integrated+Summary.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [19] Pharmaceutical Users Software Exchange. (2017). Analyses and Displays Associated with Adverse Events: Focus on

- Adverse Events in Phase 2-4 Clinical Trials and Integrated Summary Documents. <https://phuse.s3.eu-central-1.amazonaws.com/Deliverables/Standard+Analyses+and+Code+Sharing/Analyses+and+Displays+Associated+with+Adverse+Events+Focus+on+Adverse+Events+in+Phase+2-4+Clinical+Trials+and+Integrated+Summary.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [20] Pharmaceutical Users Software Exchange. (2021). Analyses and Displays Associated with Safety Topics of Interest: Focus on Phase II to IV Clinical Trials. <https://phuse.s3.eu-central-1.amazonaws.com/Deliverables/Safety+Analytics/Analysis+and+Displays+Associated+with+Safety+Topics+of+Interest+Focus+on+Phase+II+to+IV+Clinical+Trials.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [21] 厚生労働省医薬食品局審査管理課. (2011). 新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る CTD のフォーマットについて. <https://www.pmda.go.jp/files/000209183.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [22] 薬の安全性を科学する会. (2012). くすりの安全性を科学する. サイエンティスト社. 原著: Michael J. Klepper, Barton Cobert (2010) Drug Safety Data: How to Analyze, Summarize, and Interpret to Determine Risk. Jones&Bartlett Learning
- [23] Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency. (2015). Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184923.pdf. Accessed on Jan 31, 2023.
- [24] Wasserstein, R. L., and Lazar, N. A. (2016). The ASA's statement on p-values: context, process, and purpose. The American Statistician, 70(2) 129-133. Wasserstein, R. L., and Lazar, N. A. (2016). The ASA's statement on p-values: context, process, and purpose. The American Statistician, 70(2) 129-133.
- [25] International Conference on Harmonization. (2017). ICH E17 GENERAL PRINCIPLES FOR PLANNING AND DESIGN OF MULTI-REGIONAL CLINICAL TRIALS. https://database.ich.org/sites/default/files/E17EWG_Step4_2017_1116.pdf. Accessed on Jan 31, 2023. 国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて. (2018). <https://www.pmda.go.jp/files/000224557.pdf>. Accessed on Jan 25, 2023.
- [26] 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会データサイエンス部会 タスクフォース 2. (2014). 臨床試験の欠測データの取り扱いに関する最近の展開と今後の課題について -NAS レポート, EMA ガイドライン, estimand と解析方法の概説-.
- [27] National Cancer Institute. Index of /ftp1/CDISC. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CDISC/>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [28] International Conference on Harmonization. (2016). ICH M4E (R2) Guideline, Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use-efficacy. Clinical overview and clinical summary of module 2. Module 5: clinical study reports. https://database.ich.org/sites/default/files/M4E_R2_Guideline.pdf. Accessed on Jan 31, 2023. 「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の一部改正について. (2017). <https://www.pmda.go.jp/files/000216164.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [29] SAS, I. (2014). SAS/STAT R 13.2 users guide. Cary, North Carolina: SAS Institute Inc. http://support.sas.com/documentation/cdl/en/statug/67523/HTML/default/viewer.htm#statug_boxplot_details09.htm. Accessed on Jan 31, 2023.
- [30] U.S. Food and Drug Administration. (2009). Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical

- Evaluation. <https://www.fda.gov/media/116737/download>. Accessed Jan 31, 2023.
- [31] International Conference on Harmonization. (2005). ICH E14 Guideline, The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. https://database.ich.org/sites/default/files/E14_Guideline.pdf. Accessed on Jan 31, 2023. 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について. (2009). <https://www.pmda.go.jp/files/000156160.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023.
- [32] 日本臨床検査標準協議会 基準範囲共有化委員会 (2019). 日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲 - 解説と利用の手引き -. https://www.jccls.org/wp-content/uploads/2020/11/public_20190222.pdf. Accessed on Jan 31, 2023.
- [33] International Conference on Harmonization. (2016). ICH E6 (R2) Guideline, INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R2): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf. Accessed on Jan 31, 2023. 「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について. (2019). <https://www.pmda.go.jp/files/000230974.pdf>. Accessed on Jan 31, 2023
- [34] 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM 部会 (平成 21 年 10 月), 安全性データの収集と報告に関する提言, 医薬出版センター
- [35] Sakai, H., Hayashi, K., Origasa, H., and Kusunoki, T. (1999). An Application of Meta-analysis Techniques in the Evaluation of Adverse Experiences with Antihypertensive Agents. *Pharmacoeconomics and Drug Safety*, 8: 169-177.
- [36] European Medicines Agency. (2014). Guidance document for the content of the <Co->Rapporteur day 80 critical assessment report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004856.pdf. Accessed on Jan 31, 2023.
- [37] Crowe, B., Chuang-Stein, C., Lettis, S., & Brueckner, A. (2016). Reporting adverse drug reactions in product labels. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 50(4), 455-463.
- [38] Mantel, N., & Haenszel, W. (1959). Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the national cancer institute*, 22(4), 719-748.
- [39] Fu, H., Price, K. L., Nilsson, M. E., & Ruberg, S. J. (2013). Identifying potential adverse events dose-response relationships via bayesian indirect and mixed treatment comparison models. *Journal of biopharmaceutical statistics*, 23(1), 26-42.
- [40] U.S. Food and Drug Administration. (2012). Guidance for industry and investigators: Safety reporting requirements for INDs and BA/BE studies. <https://www.fda.gov/media/79394/download>. Accessed on Jan 31, 2023.

資料作成者

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会

2016 年度タスクフォース 6 / 2017 年度継続タスクフォース 4 安全性帳票の標準化*

中外製薬株式会社	淡路直人
旭化成ファーマ株式会社	神崎智仁
富士フイルム富山化学株式会社	佐伯浩之
大正製薬株式会社	鈴木麻衣子
持田製薬株式会社	高田康行
大鵬薬品工業株式会社	橋口令
帝人ファーマ株式会社	松浦潤治

【推進委員兼タスクフォースリーダー】

塩野義製薬株式会社	藤原正和
-----------	------

*: 活動当時の所属を記載

追補作業 2022 年度継続タスクフォース 9 ICH E19 (安全性データ収集の最適化) 対応

アッヴィ合同会社	北見綾子
エーザイ株式会社	酒井弘憲
アッヴィ合同会社	新山勇人
PDR ファーマ株式会社	佐伯浩之 (外部協力員)

【推進委員兼タスクフォースリーダー】

塩野義製薬株式会社	米田卓司
-----------	------

監修

データサイエンス部会	部会長	山本英晴
同	副部会長	小宮山靖
同	監事	酒井弘憲