

## 薬物臨床試験期間安全性情報

### 要約分析と報告ガイドライン

#### (試行)

《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则（试行）》

<<Guidelines for the Summary Analysis and Reporting of Safety Information during Clinical Study (Trial)>>

2023年3月

**Note)** This document is for the purpose of providing reference information for the use of the original document, and does not have the same effect as the original document.  
If you have any doubts about this document, please refer to the original regulatory authority information.  
HiroPharmaConsulting assumes no responsibility for any inconvenience caused by the use of this document.  
药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则 of NMPA is only valid Regulation.

一、	概要 .....	3
二、	個別安全性事象の評価と報告 .....	4
三、	安全性情報の要約分析 .....	5
(1)	情報源 .....	5
(2)	要約分析計画.....	6
(3)	要約分析者 .....	7
(4)	分析頻度 .....	8
(5)	盲検法 .....	9
(6)	注意事項 .....	11
四、	重大な安全性リスク情報の報告 .....	13
(1)	迅速報告の状況及び方法 .....	13
(2)	迅速報告の内容 .....	14
五、	参考文献.....	15

## 一、概要

『医薬品安全性監視品質管理規範』の公布と実施に伴い、申請者は完全な医薬品安全性監視システムを構築し、薬物臨床試験期間の安全リスク管理に対して主体的責任を負わなければならない。申請者は薬物臨床試験期間の安全性情報を全面的に収集し、リスク監視、識別、評価とコントロールを展開し、存在する安全性問題を適時に発見し、必要なリスクコントロール措置を自発的に取り、リスクコントロール措置の有効性を評価し、リスクの最小化を確保し、被験者の安全を確実に保護しなければならない。

申請者の薬物臨床試験期間の安全性評価は、少なくとも個別安全性事象の評価と安全性情報の要約分析を含まなければならない。個別安全性事象とは臨床試験期間中に個々の被験者に発生した薬物作用に関連する可能性のある有害事象とその他の安全性に関連するリスク事象である。安全性情報の要約分析は試験薬物のすべての完成と進行中の臨床試験の安全性データ及びその他の安全性に関連するリスク事象を定期的に総合的に分析することによって、安全性情報の監視と評価を継続に行う。薬物臨床試験期間の安全性情報に対する継続的な評価は、重篤な安全性リスクを早期に発見し、それによって被験者の安全を保護することに対して重要な意義を有する。

申請者が関連する薬物の臨床試験期間の安全性リスク情報に対する適時な評価と報告を促進と指導し、評価方法と監督管理機構への報告要求を明確にするため、著者達は国内の法律法規の要求に従い、同時に国際に関連する技術指針を参考し、本指導原則を制定した。この指導原則は申請者が登録に関連する薬物の臨床試験中の重篤な有害事象(Serious Adverse Event、SAE)及びその他の潜在的な重篤な安全性リスク情報に対する継続的な評価と適時の報告に重点を置いており、薬物の臨床試験中の安全性評価と

安全性報告の基本的な考慮事項であり、まだすべての状況をカバーしていない。明らかにされていない個別の問題があれば、薬品審査センターに相談すること。

本指導原則はただ薬品監督管理部門の現在の観点と認識を代表し、科学研究の進展に従い、本指導原則中の関連内容は絶えず改善と更新を行う。

## 二、個別安全性事象の評価と報告

個別安全性事象は薬物臨床試験期間の安全性評価の基礎であり、安全性情報の要約分析の重要な情報源である。個別安全性事象、特に SAE に対して臨床試験期間中、申請者が適時に審査、分析及び評価を行うことは、薬物と関連するかもしれない重要な安全性リスクの評価及び適時に有効なリスクコントロール措置を取ることに對して重要な意義がある。

申請者は研究者と十分に交流し、できるだけ当該個別安全性事象の被験者の完全な情報を獲得しなければならない。個別安全性事象を評価する時、申請者は慎重に被験者の基本情報を審査し、家族歴、関連病歴、合併治療(処方薬、OTC 薬、漢方薬、特定の食事、手術、理学療法、栄養補助食品、その他の代替薬)、薬物アレルギー歴などを含め、個別安全性事象の評価に影響する要素を十分に理解しなければならない。その他、申請者はまた被験者の群体特徴、薬物適応症、疾病の自然歴、薬物既知のリスク及びその他の関連要素を十分に考慮しなければならない。

申請者は、我が国規制当局が既に公布した関連指導原則に基づき慎重に事例安全性事件を評価し、必

要な場合は『医薬品臨床試験中の安全性データの迅速報告基準と手順』の要求に従い監督管理部門に迅速な報告を行わなければならない。

### 三、安全性情報の要約分析

薬物臨床試験期間間の安全性情報の要約分析は症例の安全性事件評価に対する重要な補足情報であり、適時に重要なリスクシグナルを発見し、識別することに役立つ。薬物臨床試験期間の安全性情報の要約分析の状況は以下を含むが、それに限らない：(1) 試験薬物の単独使用或いは合併治療と関係する予想 SAE の発生率を総括し、試験人群の発生率が同類人群の背景発生率より高いかどうかを分析し、SAE と試験薬物の因果関係の判定に根拠を提供する。(2) グループ別の要約分析を通じて異なる試験群間のある SAE 発生率の相違を比較し、SAE と試験薬物の因果関係の判定に根拠を提供する。(3) 要約分析を通じて試験薬物のある予想嚴重な不良反応、疑われる未知重篤な有害事象 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR)或いは特に注目する有害事象 (Adverse Event of Special Interest、AESI)の発生率の増加が重要な臨床意義を持つことなどを発見する。

#### (1) 情報源

要約分析安全性情報源は以下を含むが、これに限らない。登録に関連するすべての当該薬物の完成及び進行中の臨床試験の安全性データ、及びその他の重要な安全性情報、例えば：非臨床研究データ、非干渉性研究の安全性発見、国内外監督管理機構報告、発売後の安全性発見、科学文献等。

## (2) 要約分析計画

申請者は、完成及び進行中のすべての臨床試験の安全性データ及びその他の安全性に関連するリスク事象を適時に分析するために、安全性情報要約分析計画を確立しなければならない。要約分析計画を制定する際には、薬物臨床試験期間中に発生した SAE、SUSAR、AESI など、及びその他の潜在的な重篤な安全性リスク情報に重点を置かなければならない。

セキュリティ情報のサマリー分析計画には、少なくとも次のものを含める必要がある。

- 1、 分析の内容と指標 (SAE、SUSAR、AESI の発生率など);
- 2、 セキュリティデータのレビューと分析者の役割;
- 3、 サマリー分析の頻度と根拠;
- 4、 非臨床研究における重要な安全性の新発見などの安全性データの更新計画;
- 5、 集計分析に採用予定の統計学的方法、図形または表形式;
- 6、 盲検試験に採用予定の盲検開示条件、方法およびプロセス。

申請者はすでに獲得した薬物安全性情報と臨床研究開発の進展に基づき、速やかに臨床試験期間の安全性情報集計分析計画を更新しなければならない。

### (3) 要約分析者

盲検試験について、臨床試験実施チームの盲検状態を維持するため、申請者はその他の組織又は個人に安全性情報の独立要約分析者として、薬物の臨床試験期間中に蓄積した安全性データ及びその他の安全性に関連するリスク事象の審査及び評価並びに要約分析の実施を委託することができる。非盲検試験について、試験の完全性に影響しない前提の下で、申請者は試験の進展に基づき自ら要約分析者を設置することができる。

#### 1、 基本要件

要約分析者は試験薬物の基本情報、適応症、試験集団の特徴を理解し、それによって試験薬物の安全性に対して科学的な評価を行わなければならない。新たな安全性リスク情報が出現した場合、要約分析者は必要に応じて関連専門の人員を追加しなければならない。

注意すべきことは、盲検試験の集計分析者は一定の独立性を持つべきである。試験の完全性を維持するため、集計分析者は臨床試験の実施に参加してはならず、常に臨床試験の実施に参加する人員の盲検状態を維持しなければならない。安全性データの盲検化または盲検データの審査、分析に参加する指定された人員以外、集計分析者のその他の内部または外部人員は盲検の安全性データに接触してはならない。集計分析者は、薬物の「メリット-リスク」評価が確かに必要であると判断した場合、有効性データの一部を閲覧することができる。

## 2、 集計分析者の構成

申請者が独立データ審査委員会(Independent Data Monitoring Committee、IDMC)を設立した場合、IDMC が定期的に安全性データの審査と集計分析を行うことができる。安全性データの集計分析は試験薬物の安全性リスクの識別と記述にのみ重点を置き、有効性評価には関与しない;「メリット-リスク」評価を行う必要があると判断した場合、IDMC は一部の有効性データを同時に審査することができる。集計分析の結果、進行中の臨床試験に重大な安全性リスクがあることが判明した場合、IDMC は申請者に臨床試験の中止/中止を提案し、適切な被験者保護のために必要なリスク管理措置を速やかに講じることができる。

サマリー分析の当事者として IDMC を使用しない場合、申請者は安全性データのサマリー分析を他の組織または個人に委託することもできる。盲検試験については、別々に審査する方法を考慮することができる。例えば、申請者が盲検の条件と方法を確定し、他の組織または個人に盲検の実施を委託し、盲検後の安全性データの審査とサマリー分析を行う。

### (4) 分析頻度

サマリー分析の頻度は状況によって決まり、試験薬物の安全性特徴に対する理解度、適応症、試験人口と被験者の加入率などを考慮しなければならない。例えば、6ヶ月ごとにサマリー分析を1回またはもっと頻繁に行い、または安全性リスクの状況によってサマリー分析の頻度を決定する。一般的に、申請者は累積した安全性データ、募集を完了した被験者の数(募集定員の25%に達するごとに)、予想されるSAEの発生率の変化などに基づいて定期的にサマリー分析を行うこと。新たに重大な安全性リスク情報が発生した場合、必要に応じてサ



マリー分析の頻度を変更すること。

## (5) 盲検法

進行中の臨床試験について、申請者は事前に詳細な盲検安全性データ審査基準と要約分析プロセスを制定しなければならず、要約分析者は把握しかつ厳格に実行しなければならない。要約分析者は臨床試験期間の安全性データの盲検状態を要約分析した後に重篤なリスクが存在する可能性があると感じ、盲検を明らかに必要と認めた場合にのみ安全性データに対する盲検を行うことができる。申請者は事前に詳細な盲検の基準と操作規程を制定し、盲検の揭示に参加できる人員を明確に指定しなければならない。盲検者は盲検の基準と操作規程を把握しかつ厳格に実行し、関連記録を保存して盲検の過程が追跡できることを確保しなければならない。

要約分析は主に以下の盲検状況に関わる。

### 1、トリガー閾値盲検

トリガー閾値盲検は事前に試験人群のある試験薬物との因果関係を排除できない SAE 背景発生率を設定できる状況に適用し、盲検状態の要約分析結果による総試験人群の発生率が明らかに人群背景発生率を超える時に盲検をトリガーする。例えば、高齢者の心筋梗塞の発生率を盲検を誘発する閾値として予め設定し、盲検状態の安全性データをまとめて分析した時に総試験群の心筋梗塞の発生率が予め設定した盲検誘発率閾値を超えた場合、心臓、心筋梗塞関連の安全性データをグループ分けして盲検を行い、試験群と対照群の心筋梗塞群間の発生率の差を比較し、その差が臨床意義を持つかどうかを判断すること。

申請者は、可能な限り既存のデータを総合的に検討し、事前に試験対象集団の中で、試験薬物との因果関係を排除できない SAE の背景発生率を確定する。例えば、同類薬物の安全性データ、既存の流行病学または特定疾患モニタリングデータ、文献報告などを参考にすること。

## 2、グループ分け分析盲検化

事前に試験人群のある試験薬物との因果関係を排除できない SAE の背景発生率を設定できない時、前臨床研究或いは現有の臨床データによる安全性リスクが比較的に高いことを提示する試験薬物に対して、申請者は定期的なグループ分けのまとめ分析の使用を考慮すること。

まとめ分析してから段階分け盲検法を採用して盲検化を行い、試験薬物との因果関係を排除できない SAE に対して試験グループごとに定期的にまとめ分析を行う。まとめ分析を通じて各試験グループ間のこの種類の SAE の発生率或いは数量の相違を比較し、更に盲検化後に評価する必要があるかどうかを確定し、できるだけ早く安全性リスクを識別する。例えば、陽性薬物対照設計を採用した試験に対して、もし異なる試験グループのある SAE の発生数量の相違が累積して 3 あるいは 4 例以上に達したら、試験の進展に従ってこの SAE グループ間の発生率に一定の相違が存在する可能性があることを提示し、まとめ分析してからこの SAE に対して定期的なグループ分けのまとめ分析を行うことを考慮すること。

臨床試験期間の安全性データの盲検化は試験の完全性に重大な影響を与える可能性があり、申請者は綿密な計画、過程の記録と制御措置を強化して臨床試験データの完全性を保護する必要がある。

## (6) 注意事項

### 1、医学に基づく総合評価

試験群と対照群の SAE 発生率の差異に偏りがある可能性があるため、医学知識に基づいて集計分析の結果を総合的に評価すべきである。薬物の臨床研究開発の初期に、蓄積した安全性データは比較的少なく、通常試験グループと対照グループの発生率の差異に統計学意義がないことで SAE と試験薬物の因果関係を排除できない。そのため、申請者は薬物臨床試験の安全性データとその他の出所の安全性情報に対して総合的な評価を行う必要があり、例えば SAE の発生時間、獲得した薬理学データ、同類薬物類似の重篤な副作用の発生状況と非臨床研究の発見。そのほか、申請者はまた同一医学系統分類のその他の SAE と結合して総合的な評価を行うべきであり、例えば、申請者は針による肺塞栓の不良イベントに対する評価を行う時に、また臨床試験中に蓄積したその他の血栓塞栓性イベント(例、深部静脈血栓症)と結合して総合的な分析を行うべきである。

証拠により SAE と試験薬物に潜在的な因果関係が存在することを示唆する時、申請者は適時に必要なりスクコントロール措置を取り、十分に被験者を保護しなければならない。

### 2、適切な基準を用いたサマリー

申請者は、薬物の異なる臨床試験の目的と設計に基づいて、適切な方法を用いて、完了した臨床試験と進行中の臨床試験の安全性データをサマリー分析しなければならない。一般的には、薬物の適応症、被験者のベースラインの特徴、異なる投与計画などに基づいてサマリーを作成する。

### 3、試験の完全性の維持

試験の完全性を維持するために、申請者は事前に詳細な盲検保持標準操作手順を制定し、盲検保持者と非盲検保持者のいずれも把握し、厳格に実施しなければならない。申請者は、盲検保持者と非盲検保持者の間に「ファイアウォール」を設定する厳格な措置を取らなければならず、盲検審査を行う者、または安全性要約分析報告書の提出に参加する者は、試験の実施または結果分析に参加してはならない。IDMC 以外の組織が要約安全性データを審査する必要がある場合、組織は要約分析に関連する安全性盲検データのみを審査でき、有効性データおよび要約分析データと関連しない他の試験データは審査できない。

要約分析により試験薬物に潜在的な重篤な安全性リスクが存在することが発見された場合、申請者は速やかに研究者と連絡を取り、被験者を十分に保護しなければならない。申請者は研究者に要約分析報告書を提出する際に盲検化の懸念がある場合、研究者に要約分析報告書の記述と要約のみを提出することができる。申請者は研究者への書簡を通じて、試験に参加するすべての研究者に試験薬物に潜在的な重篤な安全性リスク、および修正プログラム、インフォームドコンセント、研究者マニュアルなどの更新される予定のリスク制御措置について通知すること。

### 4、正確な ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)採用

申請者は試験展開前に方案中の有害事象概念の記述と MedDRA 国際医薬用語の一致性を慎重に審査し、研究開発過程に SAE 報告専門用語の正確性を重点的に審査し、正確な MedDRA コードを行う。

例えば、医学事象の腎機能不全について、第一選択語(Preferred Terms, PT)は腎不全、急性腎損傷、腎機能損害、高窒素血症、尿排出量低下、手術後腎不全とその他の関連専門用語などの多数の概念を含む可能性があり、申請者は不良事象の具体的な状況による正確なコードを行わなければならない。

サマリー分析では、標準化された MedDRA クエリー(Standardized MedDRA Query, SMQ)、高位語(High Level Term, HLT)、または申請者が定義した医学概念セットを使用して、同じ種類の SAE をサマリー分析する必要がある。

#### 四、重大な安全性リスク情報の報告

##### (1) 迅速報告の状況及び方式

要約分析により発見された明らかに試験薬物「メリット-リスク」の評価に影響する情報、又は用法の変更を考慮する可能性があり、若しくは薬物の全体的な研究開発プロセスに影響する臨床試験期間におけるその他の潜在的な重大な安全性リスク情報について、申請者は薬品審査評価センターと速やかに連絡を取り、要約分析報告を作成し、かつ迅速報告の関連要求に基づき薬品審査評価センターに報告しなければならない。

申請者は「応募者ウィンドウ-その他の潜在的な重大なセキュリティリスク情報の提出欄」を通じて要約分析報告を提出することができ、同時に事故による失明を避けるために、報告提出者と臨床試験実施チームの間に「ファイアウォール」を設定する厳格な措置を取らなければならない。

##### (2) 迅速報告の内容

迅速報告の内容には、少なくとも SAE/SUSAR 等の重要な目標事象の集計分析結果を含み、かつ集計分析に使用したすべての SAE/SUSAR 事例の有害事象の情報を記載しなければならない。集計分析に使用した SAE がすでに SUSAR に従って迅速報告されている場合は、各 SUSAR 事例のグローバル一意症例識別コード(C.1.8.1)を記載しなければならない。

サマリー分析報告の内容には、少なくとも以下を記載しなければならない。

- 1、要約分析に関わる被験者の情報と個別不良事象の記述。以下を含む:被験者の性別、年齢、症状、家族歴、関連病歴、関連検査・検査結果、合併治療及び SAE/SUSAR 発生の時間、薬物暴露と SAE/SUSAR の因果関係など。
- 2、要約分析方法と結果の記述。以下を含む:要約分析安全性情報の出所、要約分析者、分析方法、結果と結論、臨床試験関連文書の変更(インフォームドコンセント、研究者ハンドブックなど)、及び展開を計画するリスクコントロール措置など。

## 五、参考文献

- [1] ICH E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.1994.
- [2] ICH E2B(R3): Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) - Data Elements and MessageSpecification.2016.
- [3] ICH E2F: Development Safety Update Report.2010.
- [4] CIOMS Management of Safety Information from Clinical Trials - Report of CIOMS Working Group VI.2005.
- [5] FDA Guidance for Industry Premarketing Risk Assessment- Guidance forIndustry.2005.
- [6] 国家薬品监督管理局『薬物警戒品質管理規範』2021.
- [7] 国家薬品监督管理局薬品審査評価センター『医薬品臨床試験中の安全性データの迅速報告基準と手順』2018.
- [8] 国家薬品监督管理局薬品審査評価センター『薬物臨床試験データ監査委員会ガイドライン(試行する)』2020.
- [9] 国家薬品监督管理局薬品審査評価センター『薬物臨床試験盲検の指導原則(試行する)』.2022.
- [10] FDA Sponsor Responsibilities -Safety Reporting Requirements and Safety Assessment for IND and Bio availability/Bioequivalence studies (Draft Guidance) - Guidance for Industry.2021.
- [11] Xia HA, Crowe BJ, Schriver RC, et al Planning and core analyses for periodic aggregate safety data reviews Clinical Trials.2011; 8(2): 175-182.
- [12] Ball G, Hendrickson BA, Freedman AL, et al Interdisciplinary Safety Evaluation for Learning and Decision-Making Therapeutic Innovation & RegulatoryScience.2021; 55(4): 705-716.