

新藥臨床安全性評估技術指導原則

国家药监局药审中心关于发布《新药临床安全性评价技术指导原则》的通告（2023 年第 59 号）

<<The Technical Guidelines for Clinical Safety Evaluation of New Drugs>>

2023 年 12 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.

新药临床安全性评价技术指导原则 of NMPA is only valid Regulation.

目次

一、 概要	3
二、 適用範囲	3
三、 有害事象用語の標準化.....	4
四、 薬物と有害事象の因果関係評価	4
五、 臨床試験期間の安全性評価	6
(1) 重篤な有害事象の症例分析	7
(2) 重篤な有害事象のサマリー分析	8
六、 新薬上場申請時の安全性評価	15
(1) 試験薬物の暴露状況.....	16
(2) 安全性データ分析	19
1 人口統計学的特徴と他の特徴.....	19
2 有害事象分析の全体的考察	19
3 有害事象-時間関係	20
4 有害事象の用量-効果関係	22
5 安全性データの併用解析	23
6 重篤な有害事象のナラティブ解析	24
7 脱落または脱落試験の分析	24
8 特殊な状況の安全性分析.....	25
七、 付録	28
主要参考文献.....	31

一、概要

新薬の臨床安全性評価は新薬の利益 - リスク評価の重要な基礎であり、研究開発と発売までの全ライフサイクルをカバーすべきであり、臨床試験期間、発売申請時、及び発売後の安全性評価を含む。本指導原則は新薬発売前の2段階の臨床安全性評価に重点を置く。

臨床試験期間の安全性評価の主な目的は安全性データに対する持続的な監視・測定、分析を通じて、薬物の安全性特徴を評価し、疑わしい且つ予測できない重篤な有害事象などの重篤なリスクを適時に識別し、そして適切な措置を取ってリスクを十分にコントロールし、被験者の安全を保護することである。

本指導原則は新薬発売前のすべての臨床試験に基づいて新薬安全性の重要な発見及び関連証拠を総括し、新薬の全体的な安全性特徴を評価し、そして薬品説明書に盛り込むべき安全性情報を確定することを目的とする。

本指導原則は新薬発売前の2段階の安全性評価の異なる重点について、それぞれ相応する安全性評価の内容と分析・評価方法を説明する。

本指導原則は薬品監督管理部門の現在の観点と認識だけを代表し、科学の進展に伴い、本指導原則は更新される可能性がある。カバーされていない問題があれば、監督機関と連絡することができる。

二、適用範囲

本指導原則は化学薬品と治療用生物製品新薬の臨床安全性評価に適用する。

本指導原則を適用する時、同時に医薬品規制調和国際会議技術指針 (The International Council

for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)の
関連指導原則(例:ICH E2A、ICHM4E (R2))を参考し、かつ薬審センターが公布したその他の臨床試験安
全性監督管理の関連指導原則を参考しなければならない。

三、有害事象用語の標準化

有害事象を標準的な用語で表現することにより、類似する有害事象を適切に分類および統合することがで
きる。有害事象を正確に表現し、標準化医学コードと適切な分類を与えることは、潜在的な安全性リスク信号
の検出に有利であり、複数の臨床試験の安全性データの統合分析に便利である。そのため、臨床プロジェクトの
すべての試験/研究において、統一コード化辞書(例えば、国際医薬用語集(MedDRA))およびその同じバージ
ョンを使用して有害事象を優先的にコード化することが推奨される。有害事象の用語に対する変更を文書化す
べきである。

四、有害事象と薬物の因果関係評価

有害事象と薬物の因果関係の判定は、基礎疾患、薬物の作用機序、試験薬物の有害事象の総計デー
タ、同類薬物の安全性情報、非臨床安全性データなどに基づき、専門的な医学評価を行い、必要な時に統
計学と結合し総合的な分析を行うべきである。

有害事象と試験薬物に因果関係が存在するかどうかを評価するには、通常、異なるグループ間の有害事象
発生率などの比較分析、および異なる試験間のデータ比較分析、および異なる試験合併データの分析などを

行う必要がある。

有害事象と試験薬物の因果関係を評価する時に考慮すべき関連要素は:試験グループの嚴重な有害事象の発生率が対照グループに比べ増加の程度、試験薬物と有害事象の用量-暴露-反応関係の証拠、多項目の試験結果の一致性、有害事象と試験薬物の投与時間の関係(例、初回投与後の早期有害事象の増加)、存在する合理的な作用機序、支持性の非臨床研究証拠(ロックアウトまたはロックインマウスモデル、ヒト遺伝学的データなどの毒性学的または薬理的動物研究)、薬理学研究(受容体、トランスポーター、代謝酵素など)、同類薬物の有害反応情報である。有害事象が研究集団全体で発生したパターン(例えば、慢性腎疾患の既往を有する患者における急性腎障害、高齢患者または冠動脈疾患の既往を有する患者における心筋梗塞、アンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与されている患者における高カリウム血症など、この事象は影響を受けやすい個人においてより高頻度に観察される。)。有害事象と関連する可能性のあるその他の発生状況(例えば、脳卒中および一過性脳虚血発作の同時発生、クレアチンキナーゼの予測できない大幅な増加、横紋筋融解症のエピソード)。有害事象の発生率を異なるグループ間で比較する時に、絶対リスクの差異にも注目すべきである。

有害事象が試験薬物と因果関係があるかどうかを分析・判断する時に、以下のポイントを考慮して分析と推定を行うことができる: (1) タイミング性:薬物投与開始時間と有害事象の発生時間に合理的な時間関係が存在するかどうか。(2) 合理性:有害事象が試験薬物の薬理作用機序に符合するかどうか。(3) 投与量-暴露-反応関係:試験薬物の投与量、投与時間と有害事象の発生間に投与量-暴露-反応関係が存在するかどうか。(4) 脱励起:減量あるいは休薬後、有害事象が軽減あるいは消失したかどうか。(5) 再励起:再度投与後、

有害事象が再発あるいは増悪したかどうか。(6) 有害事象は被験者の随伴疾病、薬剤併用あるいはその他の原因によって説明できるかどうか。

五、臨床試験期間の安全性評価

臨床試験期間中の安全性評価の主な目的は潜在的な重篤なリスクを適時に発見することである。臨床試験期間中に発生した重篤な有害事象に対し、試験薬物と重篤な有害事象の因果関係に対する分析を通じて、そして予測性判断と結合し、試験薬物と関連するかもしれない重篤な有害事象を識別する。有害事象の深刻性に対する判断は ICH E2A 中の定義を参考することができる。疑わしいかつ予測外の重篤な有害事象 (SUSAR) は深刻度、予測性と関連性を同時に符合しなければならない。臨床試験期間中の安全性参考情報に基づいて予測される重篤な有害事象を識別し、それによって発生した疑わしい重篤な有害事象が予測外であるかどうかを確定する。

臨床試験期間中の安全性評価の主要な内容は有害事象に対する個別分析と安全性データの総括分析を含み、個別分析は総括分析の前提であり、総括分析は個別分析に対する重要な補充であり、薬物の研究開発の進展と安全性データの蓄積に従い、総括分析は更に多くの証拠を提供でき、適時に重要なリスク信号を発見し、識別することに役立つ。

個別分析は発見した個別(または少数の症例)の有害事象に対する安全性評価(因果関係分析を含む)を行うことである。安全性データの総括分析(aggregate analysis)は観察した具体的な特定のリスク事件、例えば重篤な有害事象あるいは特別に関心を持つ有害事象などに対する監視と記録収集を行い、そして定期的

に試験薬物のすべての完成したあるいは進行中の臨床試験の安全性データ及びその他の重要な関連安全性情報を審査し、蓄積したデータに基づいて、当該有害事象に対する総括分析と系統性評価(グループ間比較や因果関係評価などを含む)を行うことである。総括分析は臨床試験の全段階を貫くべきである。

個別分析あるいは蓄積したデータの総括分析は、例えば臨床試験中に単一の症例に稀に見られる特殊な重篤な有害事象が発見された、一回あるいは複数回の重篤な有害事象が発生した、予測できる重篤な有害事象あるいは特別に関心を持つ有害事象、及び予測される重篤な有害事象の発生率が臨床意義の高いなどの状況に対する必要がある。

(1) 重篤な有害事象の症例分析

1. 単独症例の稀で特殊な重篤な有害事象

ある稀で特殊な重篤な有害事象を指し、かつそれが薬物暴露と密接に関連することが知られており、たとえ単独症例が発生しただけでも、個別例分析を経て「重篤な有害作用の疑い」(薬物が有害事象を引き起こす可能性は合理的である。)と判定できる。例えば血管性浮腫、スティーブンス-ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson Syndrome)、顆粒球減少症、横紋筋融解症などである。

2. 1回または複数回発生した稀な重篤な有害事象

ある薬物暴露集団で1回または複数回発生し、個別例分析を経て、薬物暴露の因果関係を強く示唆する関連要素(例えば、強い時間依存性、再投与時の事象の再現などである。)が存在し、疑わしい有害反応の定義に符合し、たとえ1回しか発生しなくても、当該重篤な有害事象が薬物と関連する可能性があると判断す

る十分な証拠がある。しかし、申請者は通常、1 つまたは複数の臨床試験で当該重篤な有害事象が複数回 (1 回以上) 発生した後に、薬物が当該重篤な有害事象と因果関係がある可能性があるかどうかを評価し、判断することができる。例えば、若い成人の腱断裂や健康な乳児の腸重積症などがある。

盲検は通常、被験者が受けている治療が、そのような 1 つの症例におけるまれな特別な重篤な有害事象、または 1 つまたは複数回発生したまれな重篤な有害事象の解釈と判断に必要であることを知り、適切な医療介入と被験者の安全を確保するために必要であると判断した場合に行われる。盲検は通常、予測できない重篤な有害事象の個別の開示によって試験の完全性が損なわれることはない。盲検は通常、予測できない重篤な有害事象の個別の開示によって損なわれることはありません。盲検情報は臨床試験の実施(例えば、監査、インフォームドコンセントなど。)に影響を及ぼす可能性がある。盲検後に被験者がプラセボを服用していたことが判明した場合、迅速な報告は不要である。盲検後に被験者が試験薬を服用していたことが判明した場合、その個々の症例における重度の有害事象は監督者の要求に基づき迅速に報告すべきである。申請人は迅速報告における試験薬物と重篤な有害事象の因果関係の判定が研究者と一致しない場合、これらの相違の原因と理由を提供しなければならない。

もし個別の分析結果に基づき、ある重篤な有害事象が試験薬物と関連する可能性があると判定した場合、臨床試験の実施期間内に、できるだけ早く研究者ハンドブック、試験プロトコルとその他の安全性関連情報に対して相応の更新を行わなければならない。

(2) 重篤な有害事象のサマリー分析

サマリー分析のデータソースには、単一の試験データおよび利用可能なすべての複数の臨床試験の安全性デ

ータを含めることができる。特定の重篤な有害事象についてサマリー分析を行う必要があるのは、例えば以下の場合である。

1. 予測可能で重篤な有害事象

予測可能で重篤な有害事象とは、治験薬への曝露によらずに一定の頻度で発生すると予測される重篤な有害事象であり、通常は基礎疾患、治験中の疾患、または背景治療薬に関連する。具体的には以下の 2 つがある。(1) 治験中の特定の集団でよくみられるが、薬剤への曝露によらない有害事象。例えば、基礎疾患または治験中の疾患に関連する有害事象 (例: COPD 患者における感染性肺炎、1 型糖尿病治療試験中の糖尿病性ケトアシドーシス、多発性硬化症試験中の不安定歩行による入院)。高齢者における心血管イベントや股関節骨折など、特定の研究集団において基礎疾患とは無関係によくみられる重篤な有害事象。重篤な有害事象の中には、高齢者における心血管イベントや股関節骨折など、特定の研究集団における基礎疾患とは無関係によくみられるものもある。重篤な有害事象の中には、特定の研究集団のサブセット (例えば、あらかじめ定義された高齢者集団、特定の地域の被験者) で予測可能なものもある。重篤な有害事象は、例えば、18~75 歳の被験者を対象とした試験において、65 歳以上の被験者に脳卒中が発生した場合に予測可能な重篤な有害事象であると予め設定されている場合である。重篤な有害事象は、設定されたサブセット以外の被験者 (例えば 30 歳の被験者は) に脳卒中が発生した場合には除外される。

上述の予測可能で重篤な有害事象は特定の研究者グループにおいて一定の頻度で発生し、それは試験薬物の曝露に依存しないため、研究者ハンドブックの予期する重篤な有害事象リストに組み入れられず、「予測できない」の定義に符合する。しかし、単一あるいは少数の症例の予測可能な重篤な有害事象の分析のみに

基づいて、通常、試験薬物と当該有害事象の発生に合理的な可能性が存在すると結論できず、一般的にはケース形式として迅速に報告する必要がない。

申請者は適当な時間間隔によって具体的な特定の予測可能で重篤な有害事象についてモニタリングと記録を行わなければならない。必要であれば、試験計画の中で予測可能で重篤な有害事象のリストと情報を前向きに制定することができる。リストを制定する時に考慮する要素は以下を含む: 研究する人群の特徴、疾病の自然進展、予測できる嚴重な有害事象の背景発生率、背景治療薬物、合併症及び類似の研究する人の群の既往経験。盲検試験において、申請者は盲検完全性を保護する安全性監視プログラムを使用して蓄積した安全性データに対して総括分析を行い、試験薬品グループと対照グループの間のこの嚴重な有害事象の発生率を比較し、試験薬品に暴露する人の群れの中のこの嚴重な有害事象の発生率が類似の未暴露人の群と異なるかどうかを評価する。

盲検試験において、申請者は盲検完全性を保護する安全性監視プログラムを使用し、蓄積した安全性データに対して総括分析を行い、試験薬グループと対照薬グループの間の当該重篤な有害事象の発生率を比較し、試験薬に暴露する集団の中の当該重篤な有害事象の発生率が類似の非暴露集団と異なるかどうかを評価する。安全性情報と関連する利用可能なすべての単一試験データと組み合わせで考慮すべきである。総括分析の結果により治療グループの間に不均衡が存在することを示した場合、試験薬グループの当該重篤な有害事象の発生率は対照グループと比較して重要な増加があり(またはレポートされた閾値に達する)、そしてすべての関連する安全性データ(臨床試験のデータだけでなく)と組み合わせ、総合的な評価の後に試験薬と当該重篤な有害事象の発生と因果関係がある可能性がある(依存関係を除外できない)という結論を得、必要なり

スクコントロール措置を取り、そして関連する監督管理の要求により、それを「その他の重篤なセキュリティリスク」としてできるだけ早く総括分析報告を提出しなければならない。必要であれば、申請者は臨床試験プロトコルにおいて報告閾値を事前に設定することを考慮してもよい。

治療グループ間の重篤な有害事象の発生率の不均衡を解釈する時、臨床と統計学(該当する場合)分析、及び試験薬のすべての関連する安全性データ(臨床試験のデータだけでなく)と組み合わせ、試験薬と当該重篤な有害事象の発生との間に因果関係がある可能性があるかどうかを確定する。

2. 予測される重篤な有害作用

予測される重篤な有害作用とは、完了した臨床試験および進行中の臨床試験において、少なくとも 1 回または 1 回以上の重篤な有害事象が発生し、試験薬との因果関係を証明する合理的な証拠が十分に評価されていることを指す。予測される重篤な有害作用は、試験薬の重篤な有害作用として知られており、通常は個別の迅速な報告は不要である。

予測される重篤な有害作用のリストおよび関連情報は、治験薬の安全性に関する参考情報(Reference Safety Information, RSI)に記載されている。予測される重篤な有害作用の発生率は、ときに入手困難なことがあり、ときに入手可能であったり、治験薬のデータまたは分析(たとえば、テーブルから)によって推定されたりする。予測される重篤な有害作用のリストおよび情報は、治験依頼者が開発することができる。

予測される重篤な有害作用が臨床試験で観察された場合、その予測は RSI に従って評価すべきである。予測外とは、予測される重篤な有害作用の性質、重症度、および頻度が既存の治験薬データと一致しないこ

とである。予測される重篤な有害作用が RSI に記載されていない場合、または RSI に記載されている予測される重篤な有害作用より特異度が高いか重症度が高い場合、「予測できない」とみなされる。予測される重篤な有害作用は、研究者用ハンドブックが入手できず、現在の治験プロトコルまたは他の箇所で記載されているリスクと一致しない場合、「予測できない」とみなされる。

申請者は、臨床試験中に観察された特定の予期される重篤な有害反応のモニタリングと記録を行うべきである。盲検試験において盲検完全性を保護する安全性モニタリングプログラムを使用し、適当な時間に蓄積されたデータに対して総括分析を行い、臨床試験中の予期される重篤な有害反応の発生率を研究者ハンドブックまたは試験方案に記載された発生率と比較する。もし総括分析の結果により、この予測した重篤な副作用の発生率は明らかに研究者のハンドブックあるいは試験プランに記載した発生率を上回る時、臨床判断と結合し総合評価を行い、この発生率の増加に臨床意義があるかどうかを確定する(臨床的重要性)。予期される重篤な有害反応の発生率の増加に臨床的意義があるかどうかを判断する際、同時に時間の経過と複数の試験における発生率の増加の一致性を考慮しなければならない(該当する場合)。評価の結果、その増加に臨床的意義があると判断された場合、必要なリスクコントロール措置を取り、関連する監督管理の要求に従い、それを「その他の重篤なセキュリティリスク」としてできるだけ早く総括分析報告書を提出しなければならない。

3. 重篤な有害事象の総括分析の考慮点

総括分析は複雑な判断プロセスであり、プロセスの堅牢性と判断を下す根拠に注目しなければならない。出願人は定期的に試験薬物の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関連する安

全性情報を審査し、具体的かつ特定の重篤な有害事象について総括分析を行わなければならない。盲検試験において、出願人は盲検完全性を保護する安全性監視プログラムを使用して蓄積したデータについて総括分析を行い、可能な限り試験の完全性を維持しなければならない。盲検状態データについて総括分析を行った結果、重篤な安全性リスクが存在する可能性があることが示された場合、適用可能な状況において、出願人は特定の人員又は組織に独立した関連する安全性データの審査及び総括分析を委託し、各治療グループ間の事象の発生率を比較分析し、試験薬物が重篤な有害事象を引き起こす可能性について判断を行うことができる。出願人は総括分析報告書において試験薬物と重篤な有害事象の因果関係を判定するための関連する詳細な記録を提供しなければならない。

医薬品開発の進展及び安全性データの蓄積に伴い、上述の特定の重篤な有害事象のグループ間不均衡を評価するための総括データの分析はより参考価値がある。一般的に、大きな差がない限り、臨床的に重要なグループ間の有害事象の発生率の差を検出するためには、大規模な安全性データが必要である。臨床判断は、臨床試験の規模にかかわらず重要である。グループ間の差を説明することは、事象数の少ない小規模な試験では特に困難である。

時には、統計的に有意でないグループ間の差であっても、試験薬に関連している可能性がある。試験データの詳細な評価(例えば、有害事象が発生した時点まで)、症例の詳細な分析、および関連する他の情報(例えば、試験薬物の薬理学情報、同類薬物の既知副作用、非臨床研究結果など)の総合的な評価など、集団間の相違の解釈にはより包括的な考慮が必要である。試験薬と特定の重篤な有害事象との間に因果関係が

ある可能性を示唆する他の証拠がある場合、集団間の事象発生率が統計的に有意であるかどうかの評価を待たなければ、潜在的な重篤な安全性リスクの報告が過度に遅れる可能性がある。

試験薬に対する曝露に依存せずに試験集団内で発生する予測可能な重篤な有害事象、または試験薬によって知られている予測可能な重篤な有害事象の発生率が、プールされた分析結果に基づいて臨床的重要性を増していることが明らかになった場合は、試験期間中に速やかに、治験マニュアル、試験プロトコル、およびその他の安全性関連情報を更新すべきである。

4. 研究の終点となる重篤な有害事象

疾病関連死亡または発病率に対する薬物の影響を評価する臨床試験では、通常、試験期間中にデータ監査委員会が研究の終点のデータと情報を収集、監視する。

試験エンドポイントの事象(非盲検化研究エンドポイントを含む)は、試験薬とその事象の間に因果関係があることを示す証拠がない限り、通常、個別事例としての迅速な報告は不要である。試験薬群とプラセボ群の全死因死亡率を比較することを目的とする試験では、通常、死亡事象は個別事例として迅速に報告されない。しかしながら、死亡が試験薬への最初の曝露と同時に発生した重篤な有害事象(例えばアレルギー反応や致死的な肝壊死)に起因する場合、死亡の原因となった事象を個別事例として迅速に報告しなければならない。さらに、特定の有害事象(一般的にセキュリティエンドポイントと呼ばれる)に対する試験薬の影響を評価することを目的とした試験もあり、そのような安全性エンドポイントはプロトコル内で特定され、プロトコルの規定に従ってモニタリングおよび報告されるべきである。

5. 重大リスクに対する措置

モニタリングデータの分析と評価の結果に基づき、適用可能な状況において、重大リスクに対して講じる必要がある可能性のある関連措置には以下のものが含まれる。(1) コミュニケーション:例えば、研究者に書簡を送付し、同時に監督管理機関に通知するなど。また、リスクレベルに応じて、異なるコミュニケーション期限を制定しなければならない。(2) 臨床試験計画を更新する。例えば、入選基準またはスクリーニング手順を改訂し、被験者のモニタリング、管理、安全性フォローアップ措置を強化するなど。(3) 研究者ハンドブック、インフォームドコンセント、会社のコアデータ表、市販後説明書などを更新し、速やかに研究者、医師、患者に通知する。(4) 臨床試験全体の実施のその他の面で安全性関連の変更が発生した場合。例えば、さらなるモニタリングと分析:臨床試験中にリスクの特徴を理解するために継続的にモニタリングし、情報を収集することを考慮する。(5) グループへの参加を一時停止または試験を中止する。

六、新薬の発売申請時の安全性評価

発売申請時の安全性評価の主な目的は、試験薬物の安全性に関する重要な発見および関連証拠を総合的に分析することである。試験薬物の全体的な安全性の特徴を評価し、有害事象スペクトルと薬品説明書に盛り込むべき安全性に関する情報を確定する。不確定な安全性リスクを説明し、特殊なリスク管理措置、発売後のリスク管理計画、または発売後の研究計画などが必要かどうかを説明する。

新薬の発売申請時の安全性評価内容、データ分析及び提示方式は、公表された ICH 《M4E (R2):ヒト

用医薬品登録共通技術文書-有効性』とICH《E3 臨床研究報告の構造と内容》中の臨床安全性評価と総括に関する一般原則と具体的要求を参考し、遵守しなければならない。本指導原則は、発売申請時の安全性評価とデータ分析の中で特に注目すべき問題及び分析方法の説明に重点を置き、上述の指導原則の内容については繰り返し述べない。

以下のいくつかの方面から安全性データの分析を行うことを提案する。1. 試験薬物の全体的な暴露程度(投与量、投与期間、患者数、患者の種類)を評価し、データベースに基づいてどの程度の安全性評価を行うことができるかを確定する。2. 試験薬物の全体的な安全性特徴の評価、よく見られる副作用、実験室検査結果の変化などを含む。3. 薬物の重要な安全性リスクを提示する重篤な有害事象、その他の重要な医学事件、特に注目する有害事象などに対して分析と総括を行う。

(1) 試験薬物の暴露状況

1. 安全性データの情報源

安全性データは主に申請者が完成した目標適応症に対して展開したすべての臨床試験及び進行中の試験、他の適応症に用いる関連試験、及びその他の重要な安全性情報から得られる。

2. 全体的な曝露

集団には通常、無作為化後に少なくとも一度は治療を受けた全ての被験者を含めるべきである。含まれない場合は、説明を提供すべきである。

被験者の数と安全性は、試験の種類、投与量または投与された薬剤の範囲、曝露期間によって評価でき

る。例えば、最大投与量、曝露時間が最も長い投与量、1日当たりの平均投与量、6カ月または12カ月までの曝露の安全性データなどを総合的に評価する。被験者の薬物濃度データ(例えば有害事象発生時の血中濃度、血漿中ピーク濃度、曲線下容積)は、薬物曝露と有害事象または臨床検査指標の変化との相関の分析に役立つことがある。

被験者の臨床試験中に探索された曝露量は、ときに最終的に承認された推奨量を上回ることがあり、用量依存毒性のため推奨されないこともあるが、薬物の総合的な安全性評価に有用な情報を提供する。

新薬許可発売前の適切な全身暴露程度を評価するのに考慮すべき要素は:薬物革新程度、疾病特徴、目標治療人群、試験数量と設計(陽性対照、プラセボ対照、無対照)、曝露持続時間、予測使用時間、利用できる代替療法があるかどうか、新薬と代替療法と比較する安全性、推薦する予定の薬品方案と分量の関連する亜グループ患者の例数、臨床試験結果の臨床実践に対する適用性(試験集団と目標治療集団の間に重要な臨床差異が存在するかどうか)などを含む。

安全性データには、予測される標的集団を表すのに十分な多様な集団を含めるべきである。安全性データの多様な集団を評価する際には、ベースラインの人口統計学的データ(年齢、性別、人種)、地域、疾患の重症度、併存症、薬物相互作用の可能性、BMI/体重、腎機能、および肝機能を考慮すべきである。安全性の評価には、試験から除外された患者が影響を及ぼすかどうか、特に薬物がより広範な集団で使用されると予測されるかどうか重要である。

承認される前に厳密な臨床試験を経た薬物であっても、一部のリスクは承認されて数万人または数百万人

の患者集団で使用されるまで明らかにならない。承認前の全体的な曝露が大きいほど、薬物有害作用が検出される可能性が高くなる。承認前の薬物の潜在的な安全性問題を検出するために、全体的な曝露の程度を決定することは困難である。

承認前の全体的な曝露の妥当な目標は、短期間または急性の使用が予測される薬物(持続投与または累積投与が 6 カ月未満の場合)、または治療適応や疾患の範囲が大きすぎる薬物(例えば、急性脳卒中から軽度の頭痛までの治療の適応)では難しい。承認前のリスクプロファイルの確定性が低くても、その薬剤が特定の患者集団に特有の重要な臨床的便益をもたらす場合には、許容されることがある。生命を脅かす疾患を治療する新薬では、特に満足いく治療法がない場合、すなわち有害作用の不確実性が相対的に高まるとしても、全体的な曝露の程度に対する要求は、生命を脅かすことも重篤な不可逆的合併症を伴うこともない疾患を治療する薬剤よりも一般的に小さい。

生命を脅かすことのない疾患を長期的に治療する薬物では、適用可能であれば、全体的な曝露の程度が、ICH E1 のガイドライン勧告に記載された最小値を満たしているか、国内の関連するガイドラインを参照しているかを評価する。

前臨床試験またはヒト臨床薬理学的試験で、リスクプロファイルを決定するためにより多くの臨床データが必要であることを示唆する安全性シグナルが発見された場合、全体的な曝露の程度に関する要件の追加が必要となることがある。特定の安全性問題を評価する臨床試験が必要かどうかは、薬物の予測される用途、患者集団の特徴、前臨床および早期臨床における安全性評価などに基づいて考慮すべきである。

(2) 安全性データ分析

1. 人口統計学的特徴およびその他の特徴

臨床試験において試験薬物に曝露された人口統計学的特徴（年齢、性別、人種）およびその他の特徴をまとめる：疾患の重症度、入院、腎機能障害、肝機能障害、合併症、併用薬物、地域など。臨床試験ごとにこれらの特徴の分布が異なるかどうかを述べる。試験薬物とプラセボ、対照薬物との間に人口統計学的特徴の不均衡が存在する場合、特にその不均衡により安全性評価結果に差が生じる可能性がある場合には説明する。一部の被験者が研究から除外されている場合（随伴疾患、重症度、併用薬）は、その旨を記載すべきである。

2. 有害事象分析の全体的な考慮事項

有害事象の発生頻度を、治療開始後に新たに発生または悪化した全ての有害事象を含めて要約する。有害事象の種類、対象者数、発生率を試験薬群、陽性対照薬群、プラセボ群別に要約する。有害事象の発生率を用量別、重症度別、治療開始後の発生時間別、因果関係評価結果別に要約することもできる。

有害事象の安全性データが少数の試験、例えば 1 つまたは 2 つの試験に由来する場合、あるいは試験によって被験者の特徴が大きく異なる場合、あるいは結果に明らかな差がある場合は、試験ごとにまとめ、分析することが適切である。

試験薬に関連すると考えられる有害事象（用量効果を示す有害事象および/または試験薬とプラセボ間で発生率に有意差を示す有害事象）については、以下の関連因子との関連を検討し、厳密に評価することが通

常有用である。関連因子は投与量、投与計画、投与時間、総投与量、人口統計学的特徴(年齢、性別、人種等)、併用薬、腎機能などのベースライン特徴、有効性結果、薬物濃度などである。有害事象の発生時期および持続期間を要約することも有用である。有害事象の発生率と関連因子との相関を個別に厳密に統計的に評価する必要は通常ない。有害事象が人口統計学的または他のベースラインの特徴と明らかに相関していないことが、最初のデータの記述および精査により示された場合は、さらなる分析は不要である。有害事象の発生率に臨床試験間で有意差がみられる場合は、それらの差を説明し、考えられる原因について話し合うべきである(集団、投与方法、有害事象のデータ収集方法などの違いを研究する)。

有害事象への曝露データが少数の試験に集中していない場合は、試験をグループ化および統合して、評価の精度および差異検出の感度を高めることを考慮する。

有害事象の分析の程度は、有害事象の重症度および試験薬との因果関係に関する証拠の強さに依存する。有害事象の可能性について、投与量、曝露時間、および必要に応じて分析する。有害事象、重篤な有害事象、または試験薬の中止または用量調節につながる有害事象の発生率に有意差がある場合は、詳細な分析が必要である。

有害事象のリスクが高い人の特定には、検査結果に極端な異常値がみられる場合がある。

有害事象は発生率の高い順に系統臓器別に分類すべきである。

有害事象、重篤な有害事象、およびその他の重篤な医学的事象、臨床検査の変化、ならびにバイタルサイン、身体所見、およびその他の安全性に関連するデータの特定の評価については、ICH『M4E (R2):ヒト用医薬品登録共通技術文書-有効性』が推奨される。

3. 有害事象-時間関係

薬物曝露と有害事象の間の時間関係は、潜在的な相関を評価する鍵となる因子である。時間関係分析には、有害事象の時間経過、すなわち、発生と寛解の時間、事象発生率が薬物投与開始時に最も高く、その後低下するか、時間経過とともに相対的に一定になるか、曝露の蓄積とともに増加するかを含める。

関係対照臨床試験では、2つ(またはそれ以上)の治療群間の有害事象発生率の単純比較では、有害事象の時間依存性は考慮されないことが多い。関係分析は、治療群間の有害事象発生率の差異の相対的重要性をより深く理解し、潜在的な因果関係、適応、および忍容性の評価に役立つ。薬物の薬物動態学および薬力学的特徴、ならびに研究集団の生理的、代謝的、および免疫応答の特徴は、薬物関連有害事象の発生時期を理解する上で重要である。薬物曝露と有害事象の間に時間的關係がある可能性が過去の経験(例えば同じ種類の薬の経験)から示唆される場合は、時間的相関を分析することが特に重要である。

薬物曝露の持続時間または最初の曝露からの時間を用いて有害事象と薬物の相関を分析することにより、薬物の安全性プロファイルをより適切に評価できる。リスクの経時的变化(例えば、インターフェロンによるインフルエンザ様症状は、治療開始時には起こりやすいが、時間の経過とともに消失する)は、観察期間中の様々な期間におけるリスク評価(ハザード比曲線)により明らかにできる。曝露時間またはリスクにさらされた期間にばらつきがある場合は、試験間の有害事象発生率の見かけ上の差を曝露時間で調整する、すなわち単位時間当たりの事象数を計算することを考慮する。

重篤な医学的事象で発生率が時間的に変動するもの、およびリスク集団数(分母)が経時的に変化する試験では、生命表またはKaplan-Meier法を用いて有害事象のリスクを評価する。重篤な医学的事象には、

たとえ発生件数が少ない有害事象であっても、冠動脈形成術後の再狭窄、心毒性、痙攣発作などに焦点を置くべきである。

経時的分析で考慮すべき重要因子には、試験デザイン（例えば、単剤療法、短期投与、持続投与、間欠的投与、用量調節、または症状に基づく治療）、併用療法、治療の開始または中止、基礎疾患の重症度または発生率の経時的变化などがある。

4. 有害事象の用量-効果関係

有害事象の発生率は、薬物に関連する可能性のある臨床的に重要な有害事象、および薬理学的クラスまたは前臨床データに基づいて発生する可能性が予測される事象について、用量別に分析すべきである。

有害事象の発生率を投与量別に分析する用量-効果関係は、用量範囲を評価する試験で最も一般的な方法である。有害事象と用量の間の正の相関、およびサブグループ分析で出現するシグナルを分析すべきである。可能であれば、異なる試験間でのこの相関の一貫性を評価すべきである。

有害事象の発生率は、体重または体表面積を調整した用量で分析することができ、特に大部分の被験者は体重または体の大きさに関係なく同じ用量を投与された。有害事象の発生率は、体重または体表面積を調整した用量では、通常、調整用量範囲の上限では女性が、下限では男性が増加する。また、有害事象の発生率は、投与期間が長い薬剤について累積用量に基づいて分析することができる。また、特定の人口統計学的サブグループまたはベースラインの疾患関連サブグループで有害事象の発生リスクが特に高い場合は、サブグループ別に用量-効果関係を探索すべきである。

サブグループ分析は、対象集団の重要なサブグループに対する関連リスク推定値を提供する可能性があるが、

多重度問題は偽陽性結果をもたらす可能性がある。偽陽性シグナルが観察される可能性は、分析回数の増加とともに増加する。

固定用量設計からの試験は通常、より信頼性の高い用量効果データを提供できる。さらに、用量調整または可変用量設計の試験では、有害事象の発生率と、有害事象が発生する前に被験者が受けた実際の用量、または事象が発生した時点で被験者が受けた累積用量との関係性を評価できる。

5. 安全性データの併用解析

合併分析 (pooling data analysis)は多数の臨床試験の安全性データを統合し、安全性評価のためにより大きなサンプル量とデータセットを獲得することである。合併分析は多数の試験の安全性データに対して行う価値があり、投与量、投与期間、有害事象の評価方法と患者集団などの試験設計が類似する場合、合併データは適切である。

合併安全性データ分析に用いることができる試験は以下を含む: (1) すべての対照試験あるいは対照試験のサブグループ、例えばすべてのプラセボ対照試験、ある陽性薬物を対照とする試験、特定の陽性薬物を対照とする試験、特定の適応症を研究する試験(様々な人を対象とした実験だ)。一般的に、これらの試験データを合併分析することは、比較的によく見られる有害事象に関する最も重要な情報源であり、そして試験薬物に関連する有害事象を自発的な事象と区別することができると考えられる。試験薬物群と対照群の発生率を比較すべきである。(2) 健康被験者の短期試験を除くすべての試験。この合併分析は比較的稀な有害事象の評価に適している。(3)特定の投与経路、投与計画または特定の併用療法を用いたすべての試験など。

複数の試験のデータを統合する場合、統合方法の選択根拠を説明しなければならない。統合後の試験に

おける症例数を分母とし、有害事象の件数を分子とするのが一般的である。また、試験の規模や変化値の大きさに反比例するデータに応じて重みを割り当ててもよい。

ある特定の有害事象の発生率が統合した各試験で大きく異なる場合、統合分析から得られた推定値は問題を説明することが難しい。明らかに結果に差がある場合は、試験ごとに記述して分析する方が適切である。他の試験と比較して有害事象のタイプが異なる試験は、1つの試験ごとに分析すべきである。

6. 重篤な有害事象のナラティブ分析

重篤な有害事象および他の重要な医学的事象(例、死亡、その他の重大な有害事象、薬剤中止の原因となった事象)の詳細なナラティブ分析を臨床試験報告書に記載して、被験者に生じた有害事象の性質を十分に理解させるべきである。ナラティブ要約患者が経験した事象の詳細な理解を得るために、利用可能なすべての臨床データおよび症例の考察を総合的に統合すべきである。

ナラティブ分析には通常、以下の要素を含めるべきである：重篤な有害事象の名称、有害事象の重症度、患者の年齢および性別；有害事象に関連する徴候および徴候；薬物曝露期間；有害事象と薬物の関連性の判定；関連する病歴；関連する併用薬の使用状況；関連する身体所見；関連する所見（例えば、臨床検査データ、心電図データ、生検データ、画像検査結果、心臓カテーテル検査、心エコー検査などである。）；関連する臨床データに基づく診断の検討；関連する診断が確定していない事象に対する鑑別診断の記載を推奨する；受けた治療；再投与の結果。

7. 脱落または脱落試験の分析

脱落の一般的な原因には、フォローアップの喪失、有害作用、重篤な有害事象、患者が治療効果が不十

分であると自覚することなどがある。脱落の一般的な原因には、治療効果が不十分であると感じている、有害作用に耐えられない、他の治療法を希望している、または理由なく試験からの離脱を希望しているなどがある。脱落の原因が安全上の重要な問題と関連していない場合（例えば移住による研究の打ち切り）もあれば、潜在的に重要な安全上の問題を示唆している場合（例えば脳卒中）もある。脱落の全症例について、申請者は可能な限り臨床試験報告書で詳細に説明すべきである。

脱落の原因をできるだけ特定すべきであり、特に脱落の原因には潜在的な安全上の問題が含まれている可能性がある。脱落の原因を「同意の撤回」、「研究センターに戻っていない」、「管理的休薬」、または「欠席」などの単純な説明のみにとどめるべきではない。脱落した被験者（有害事象が発生していない場合を除くインフォームドコンセントの撤回）については、可能な限りフォローアップを行い、情報を得る。フォローアップ情報が得られない場合は、フォローアップ情報を得るために行った処置を記録し、情報が得られなかった状況について検討することを推奨する。インフォームドコンセントを撤回した被験者には、その理由およびインフォームドコンセントを撤回した理由が重大または重要な安全上の問題であったかどうかに関する情報を提供するように奨励する。重大または重要な安全上の問題のために試験を撤回した被験者は、有害事象が完全に消失または安定するまで（完全に治まらなければ）綿密にフォローアップし、フォローアップデータを症例報告表に記録する。

臨床検査値、バイタルサイン、または心電図の異常（有害事象として報告されていない）を理由に試験から離脱する患者もいる。試験から離脱した被験者に関する情報を記録すべきである。

8. 特殊な状況の安全性分析

特別な集団における安全性:

前臨床試験および臨床試験から得られた全ての情報の要約に基づき、特別な集団(例えば、小児科、高齢者、肝臓や腎臓の損傷がある人など。)における安全性に関する記載を行うべきである。

妊娠中または授乳中の女性:

妊娠中または授乳中の薬剤の安全性に関する臨床開発中または他の情報源から得られた情報を要約する。

妊娠中または授乳中の女性における薬剤曝露および結果を含める。

小児における薬剤使用と小児の成長への影響:

小児における特定の製品を対象とした研究を行う場合は、特定の安全性の問題を考慮すべきである。小児または乳児に使用する場合は、例えば、成長および神経認知発達への影響、ならびに補体の安全性に注意する必要がある。小児の成長および発達に対する薬剤の影響は長期的に生じる。小児の臨床試験で収集した情報(例えば身長体重)は、将来の転帰を十分に反映していない。しかしながら、これらのパラメータの分析(身長、体重、特定の臨床検査値の変化)は評価の一部として有用である。

薬物相互作用:

薬物相互作用の基質、他の薬物代謝酵素またはトランスポーターの誘導因子または阻害因子として試験薬物を評価する。薬物相互作用に関する適切な研究は、必要に応じてガイドラインに従って実施する。薬物動態学、薬力学、または臨床試験の結果に基づいて、潜在的な薬物相互作用が安全性に及ぼす影響を分析する。薬物併用臨床試験で得られた安全性に関するデータを評価する。

免疫原性:

薬物の免疫原性とは、薬物および/またはその代謝物が自己または関連タンパクに対する免疫応答または免

疫関連有害事象を誘発する特性である。治療用タンパク、ポリペプチド、およびその誘導体などの薬物については、免疫原性および安全性への影響を評価するためのガイドラインを参照すべきである。一般に、抗薬物抗体の発生率および関連データを測定し、薬物動態/薬力学、効力、および安全性との相関を分析する。臨床的に関連する免疫応答が認められた場合は、基礎となる機序を調査し、重篤な影響因子を同定すべきである。

人体における発癌性または腫瘍形成:

人体における発癌性または腫瘍形成に関連する潜在的な問題を評価する。人体における薬剤の発癌性を評価する正式な臨床試験はまれである。人体における腫瘍形成は、薬剤の臨床試験、特に長期(1年以上)に渡って報告された試験で評価される。

フォローアップ:

フォローアップが推奨されるのは、研究が終了するまで、または研究が正式に終了した後でも、以下のような場合だ。半減期が長い、骨や脳などの臓器に蓄積する、不可逆的な作用を引き起こす可能性がある(癌のように)。フォローアップは、長期治療および臨床転帰試験における重要な安全性イベントを同定するために推奨される。フォローアップ期間は状況によって異なる。

薬物過剰摂取:

薬物過剰摂取に関する全ての経験を要約し、身体徴候、症状、臨床検査、解毒剤または治療、臨床転帰など、薬物過剰摂取に関連する臨床情報を記載および評価する。薬物乱用の可能性:動物およびヒトにおける薬物依存に関する全ての研究および情報を要約し、非臨床的要約と相互参照する。薬物乱用の可能性を同定すべきである。薬物離脱およびリバウンド:。

リバウンドに関連する全ての情報または研究結果を要約する。

薬物離脱およびリバウンドとの関連を評価すべきである。薬物離脱およびリバウンドとの関連を評価すべきである。

離脱およびリバウンド:

離脱に関連するあらゆる情報または研究結果を要約する。離脱およびリバウンドとの関連は、薬物療法の中
断または臨床試験への参加の中断後に発生した事象またはイベントの重症度の増大に応じて評価すべきであ
る。離脱および/またはリバウンドを評価するために設計された研究に、該当する場合は焦点を置く。

特定安全性研究:

特定安全性問題を評価するために行われた臨床試験/研究の安全性データおよび評価。

市販後の経験:

市販薬であれば、入手可能な市販後安全性情報データ(公表されているものと公表されていないものの両
方。定期的なセキュリティ更新レポートを含める必要がある。)をまとめ、市販後の経験に基づいて特定された安
全性問題を評価する。

七、付録

付録は本指導原則に関連する重要な用語の定義と解釈である。。

1. 有害事象 (adverse event、AE)

有害事象とは、被験者が薬物投与を受けた後に出現したすべての不利な医学事象を指し、病状、疾病あ
るいは実験室検査の異常として現れることができるが、しかし薬物治療と因果関係があるとは限らない。

2. 薬物有害反応 (adverse drug reaction, ADR)

有害反応とは薬物による有害事象を指し、薬物と有害事象の発生に因果関係があると判断される。

3. 疑われる有害作用 (suspected adverse reaction)

疑われる有害作用とは、薬剤に起因する有害事象とみなす妥当な可能性があることである。疑われる有害作用と有害事象との間に因果関係がある可能性を示す証拠、すなわち因果関係が排除できないことを意味する。疑われる有害作用と薬剤の因果関係は、薬剤の有害作用よりも明確ではない。

4. 予測できない (unexpected)

予測できないとは、疑われる重篤な有害作用の性質および重症度が既存の試験薬データと一致しないことである。疑われる重篤な有害作用は、RSI に記載されていない場合、または RSI で予測される重篤な有害作用より特異度または重症度が高い場合、「予測できない」とみなされる。疑われる重篤な有害作用は、研究者用ハンドブックが入手できない場合、現在の研究プロトコルまたは他の箇所に記載されているリスクと一致しない場合、「予測できない」とみなされる。

5. 重篤な有害事象 (serious adverse event, SAE)

重篤な有害事象とは、死亡、生命を脅かすもの、永続的または重度の身体障害または機能喪失、入院または長期入院の必要性、ならびに先天異常または先天異常などの薬物有害事象のことである。

その他の重要な医学的事象:直ちに生命、死亡、入院を脅かすことはありませんが、これらの事象のいずれかを予防するために適切な医療措置が必要な場合には、しばしば重篤とみなされる。たとえば、救急外来での重要な治療や自宅でのアレルギー性気管支攣縮、入院していないときの悪液質やけいれん、薬物依存や嗜癖な

ど。

6. 予測可能な重篤な有害事象 (anticipated serious adverse event)

7. 予測可能な重篤な有害事象の予測である。予測可能な重篤な有害事象は、研究集団において薬物曝露に依存せず一定の頻度で発生し、通常は基礎疾患、研究疾患、または背景治療薬に関連する。重篤な有害作用の予見(expected serious adverse reaction)

予測される重篤な有害作用とは、治験依頼者による十分かつ包括的な評価の後に、治験薬との因果関係を証明する合理的な証拠が得られる、治験薬の完成および進行中の臨床試験において、少なくとも 1 回以上の重篤な有害事象が観察されることである。一般的な研究者用ハンドブックの安全性に関する参照情報

(Reference Safety Information, RSI)は、臨床試験中の薬剤について予測される重篤な有害作用に関する情報を提供する。

8. 予測されない重篤で疑わしい有害作用 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR)

一般的に SUSAR は、重篤で予測されない、疑わしい有害作用の両方の定義を満たすべきである。予測される重篤な有害作用とは、臨床症状の性質および重症度が試験薬の研究者用ハンドブック、市販されている薬剤の添付文書、または製品特性の要約などの既存の情報を超えている疑いのある重篤な有害作用を指す。

主要参考文献

1. FDA. Sponsor Responsibilities -Safety Reporting Requirements and Safety Assessment for IND and Bioavailability/Bioequivalence studies (Draft Guidance)-Guidance for Industry.2021.
2. FDA. Guidance for Industry Premarketing Risk Assessment- Guidance for Industry.2005.
3. EMA. Designated-medical-event-dme-list_en.2018.
4. ICH. E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.1994.
5. ICH.E3 Structure and Content of Clinical Study Reports.1995.
6. 医薬品規制調和国際会議(ICH).『M4E (R2):ヒト用医薬品登録一般技術文書:有効性』.2016.
7. 国家薬品监督管理局薬品審査評価センター.『研究者ハンドブックにおける安全性参考情報作成技術指導原則』.2022.
8. 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.
9. 国家薬品监督管理局薬品審査評価センター.『申請者の臨床試験期間の安全性評価と安全性報告技術指導原則(意見募集稿.)』.2022.