

医薬品臨床試験における安全性情報のプール解析と報告
に関するガイドライン（試行）

2023年3月

目次

| | |
|-----------------------------|----|
| 一、概要 | 2 |
| 二、個別症例の安全性事象に関する評価と報告 | 3 |
| 三、安全性情報のプール解析 | 4 |
| (一) 情報源 | 4 |
| (二) プール解析の計画 | 5 |
| (三) プール解析者 | 6 |
| (四) 解析頻度 | 7 |
| (五) 盲検解除の方法 | 8 |
| (六) 注意事項 | 9 |
| 四、重大な安全性に関するリスク情報の報告 | 12 |
| (一) 迅速な報告の状況と方法 | 12 |
| (二) 迅速な報告の内容 | 12 |
| 五、参考文献 | 14 |

一、概要

「ファーマコビジランス品質管理規範」の公布と実施により、治験依頼者は健全なファーマコビジランスシステムを確立し、医薬品の臨床試験期間中の安全性リスク管理の主体責任を負うべきである。治験依頼者は、医薬品の臨床試験期間中に安全性情報を包括的に収集し、リスク監視、識別、評価および管理を実施し、既存の安全性の問題をタイムリーに発見し、率先して必要なリスク管理措置を講じ、リスク管理措置の有効性を評価して、リスクを最小限に抑え、被験者の安全を効果的に保護すべきである。

治験依頼者の医薬品の臨床試験期間中の安全性評価には、少なくとも個別症例の安全性事象の評価と安全性情報のプール解析を含める必要がある。個別症例の安全性事象とは、臨床試験期間中に個別の被験者に発生する可能性のある有害事象およびその他の安全性に関連するリスク事象を指す。安全性情報のプール解析は、安全性情報を継続的に監視および評価するために、治験薬およびその他の安全性に関連するリスク事象のすべての完了および進行中の臨床試験の安全性データの包括的な解析を定期的に行うことである。医薬品の臨床試験期間中の安全性情報の継続的な評価は、重大な安全性に関するリスクを早期に発見し、被験者の安全を保護するために非常に重要である。

登録に関連する医薬品の臨床試験期間中の安全性に関するリスク情報のタイムリーな評価と報告において、治験依頼者をより適切に促進および指導し、評価方法と規制当局への報告要件を明確にするために、国内の法律・規制の要件に従うと同時に、関連する国際的な技術ガイドラインを参照して、このガイドラインを策定する。このガイドラインは、登録に関連する医薬品の臨床試験期間中の重篤な有害事象（**Serious Adverse Events, SAE**）およびその他の重大な潜在的な安全性に関するリスク情報の継続的な評価とタイムリーな報告について、治験依頼者を指導することに重点を置

いており、医薬品の臨床試験における安全性評価や安全性報告の基本的な考え方であり、すべての状況を網羅できるわけではない。明確にできない個別の問題がある場合は、医薬品審査センターに相談できる。

このガイドラインは、医薬品規制当局の現在の見解と理解を表すものであり、科学研究の進歩に伴い、このガイドラインの関連する内容は継続的に改善および更新される。

二、個別症例の安全性事象に関する評価と報告

個別症例の安全性事象は、医薬品の臨床試験期間中の安全性評価の基礎であり、安全性情報のプール解析のための重要なデータソースである。臨床試験期間中、治験依頼者による個別症例の安全性事象、特に SAE のタイムリーな審査、分析、および評価は、医薬品に関連する可能性のある重要な安全性に関するリスクを評価し、タイムリーに効果的なリスク管理措置を講じるために非常に重要である。

治験依頼者は、個別症例の被験者の安全性事象に関する可能な限り完全な情報を得るために、治験責任医師と十分に意思疎通を行うべきである。個別症例の安全性事象を評価する際、個別症例の安全性事象の評価に影響を与える可能性のある要因を十分に理解するため、治験依頼者は、家族歴、関連する病歴、併用療法（処方薬、市販薬、漢方薬、特別食、手術、理学療法、栄養補助食品およびその他の代替薬など）、薬物アレルギー歴等を含む被験者の基本情報を注意深く審査する必要がある。また、治験依頼者は、被験者の集団特徴、医薬品の適応症、疾患の自然史、医薬品の既知のリスク、およびその他の関連要因も十分に考慮すべきである。

治験依頼者は、中国が公布した関連ガイドラインに従って個別症例の安全性事象を慎重に評価し、必要に応じて「薬物臨床試験期間中安全性データ迅速報告の基準と手順」の要件に従って規制当局に迅速に報告すべきである。

三、安全性情報のプール解析

医薬品の臨床試験期間中の安全性情報のプール解析は、個別症例の安全性事象の評価に対する重要な補足であり、重要なリスクシグナルをタイムリーに発見および特定するのに役立つ。医薬品の臨床試験期間中の安全性情報のプール解析の状況には、以下が含まれるが、これらに限定されない。(1) 治験薬の単剤療法または併用療法に関連する予想発生率を要約し、試験集団の発生率が同じ集団のバックグラウンド発生率よりも高いかどうかを分析して、SAE と治験薬との因果関係を判断するための根拠を提供する。(2) グループ分けにプール解析を通じて、異なる試験グループ間で特定の SAE の発生率の違いを比較して、SAE と治験薬との因果関係を判断するための根拠を提供する。(3) プール解析により、特定の予想される重篤な副作用、未知・重篤な副作用疑い (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR)、または特に注目すべき有害事象 (Adverse Event of Special Interest, AESI) の発生率の上昇が重要な臨床的意義を有すること等が判明した。

(一) 情報源

プール解析のための安全性情報のソースには、以下が含まれるが、これらに限定されない。登録に関連する当該医薬品のすべての完了済み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、非介入研究の安全性調査結果、国内外の規制当局報告書、市販後の安全性調査結果、科学文献等。

(二) プール解析の計画

治験依頼者は、すべての完了済み及び進行中の臨床試験の安全性データおよびその他の安全性に関するリスク事象をタイムリーに解析するために、安全性情報プール解析の計画を確立する必要がある。プール解析の計画を策定する際には、医薬品の臨床試験中に発生した SAE、SUSAR、AESI 等、及びその他の重大な潜在的安全性に関するリスク情報に焦点を当てるべきである。

安全性情報プール解析の計画には、少なくとも以下を含める必要がある。

- 1、SAE、SUSAR、AESI の発生率など、分析の内容と指標。
- 2、安全性データの審査と解析を行う当事者の職責。
- 3、プール解析の頻度と根拠。
- 4、非臨床研究から得られる重要な安全性の新知見など、安全性データの更新計画。
- 5、プール解析に採用される統計方法、グラフまたは表形式。
- 6、盲検試験で採用される盲検解除条件、方法及び手順。

治験依頼者は、入手した医薬品の安全性情報と臨床研究開発の進捗状況に基づき、臨床試験期間中に安全性情報プール解析の計画をタイムリーに更新する必要がある。

(三) プール解析者

盲検試験の場合、治験実施チームの盲検状態を維持するために、治験依頼者は、安全情報の独立したプール解析者として、他の組織または個人を委託でき、医薬品の臨床試験期間中に蓄積された安全性データおよびその他の安全性関連のリスク事象を審査および評価し、プール解析を実施する責任がある。非盲検試験の場合、試験の完全性に影響を与えないことを前提として、治験依頼者は試験の進行状況に応じてプール解析者を設定できる。

1、基本要件

プール解析者は、治験薬の安全性を科学的に評価するために、治験薬の基本情報、適応症及び被験者集団の特徴を理解する必要がある。新たな安全性に関するリスク情報が出現した場合、プール解析者は、必要に応じて関連する専門スタッフを増員すべきである。

盲検試験のプール解析当事者は、ある程度の独立性を持つことに注意する必要がある。試験の完全性を維持するために、プール解析当事者は臨床試験の実施に参加すべきではなく、臨床試験の実施に関与する担当者の盲検化は常に維持すべきである。安全性データの盲検解除に参加する、または盲検解除データを審査および解析する指定された担当者を除き、プール解析関係者の他の内部または外部の担当者は、盲検解除の安全性データにアクセスできないものとする。医薬品の「ベネフィットーリスク」の評価を実施する必要があると判断された場合、プール解析者は一部の有効性データにアクセスできる。

2、プール解析者の構成

治験依頼者が独立データモニタリング委員会（Independent Data Monitoring Committee, IDMC）を設置している場合、IDMCは安全性データの分析を定期的に見直し、プール解析することができる。安全性データのプール解析は、治験薬の安全性リスクの特定と説明にのみ焦点を当ててお

り、有効性の評価は含まれない。「ベネフィットーリスク」の評価を実施する必要があると判断された場合、IDMC は同時に部分的な有効性データを確認できる。プール解析により、進行中の臨床試験に重大な安全性に関するリスクがあることが判明した場合、IDMC は治験依頼者に臨床試験の一時停止/終了を提案し、被験者を完全に保護するために必要なリスク管理措置をタイムリーに講じることができる。

IDMC がプール解析の当事者として使用されない場合、治験依頼者は、安全性データのループ解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、治験依頼者が盲検解除の条件と方法を決定し、他の組織または個人に盲検解除を委託し、盲検解除後の安全性データを審査してプール解析を行うなど、個別審査の方法を検討できる。

(四) 解析頻度

プール解析の頻度は状況によるが、治験薬の安全性特性の理解度、適応症、治験対象集団、被験者登録率等を考慮すべきである。例えば、プール解析は 6 か月ごとまたはより頻繁に実施されるか、プール解析の頻度は安全性に関するリスクの状況に従って決定される。一般に、治験依頼者は、蓄積された安全性データ、募集を完了した被験者数（例えば、募集予定者数の 25%毎に）、及び SAE の予想される発生率の変化に基づいて、定期的なプール解析を行うことができる。重大な新しい安全性リスク情報が明らかになった場合は、必要に応じてプール解析の頻度を変更できる。

(五) 盲検解除の方法

実施中の治験においては、治験依頼者は事前に詳細な盲検安全性データの審査基準とプール解析手順を策定し、プール解析者はそれらを習得し、厳密に実施する必要がある。プール解析者は、臨床試験期間中に安全性データを盲検プール解析を行った後、重大なリスクの疑いがあり、安全性データは、盲検を解除する必要があると判断された場合にのみ、盲検を解除できる。治験依頼者は、事前に詳細な盲検解除に関する基準と操作手順を策定し、盲検解除に参加できる担当者を明確に指定する必要がある。盲検を解除する担当者は、盲検解除に関する基準と操作手順を習得して厳密に実施し、関連する記録を保持して、盲検解除プロセスの追跡可能性を確保する必要がある。

プール解析には、主に次の盲検解除の状況が含まれる。

1、トリガー閾値の盲検解除

トリガー閾値の盲検解除は、被験者集団における一部の治験薬との因果関係の SAE バックグラウンド発生率を除外できず、事前に設定できる状況に適用される。盲検プール解析の結果により、全被験者集団における発生率が被験者集団におけるバックグラウンド発生率を大幅に上回ったことが示されたときに、盲検解除がトリガーされる。例えば、高齢者集団における心筋梗塞の発症率は、盲検解除がトリガーされる閾値として事前に設定されている。盲検化安全性データのプール解析により、全被験者集団の心筋梗塞の発症率が事前に設定された盲検解除の閾値を超えることが判明した場合、心筋梗塞に関連する安全性データをグループ分けして盲検解除することができ、試験群と対照群との間の心筋梗塞の発症率の差を比較して、その差が臨床的意義を持つかどうかを適時に判断することができる。

治験依頼者は、既存のデータを包括的に統合して、登録予定全被験者集団における治験薬との因果関係を排除できず、特定の SAE のバックグラウンド発生率を事前に決定するために最善を尽くすべきである。例えば、類

似薬の安全性データ、現行の疫学または特定疾患のモニタリングデータ、文献報告などを参照する。

2、グループ分けの解析と盲検解除

被験薬との因果関係を排除できない被験者集団における特定の SAE バックグラウンド発生率を事前に決定できない場合、前臨床試験または既存の臨床データがより高い安全性に関するリスクを示唆している治験薬の場合、治験依頼者は定期的にグループ分けし、プール解析を検討できる。

プール解析者は段階的盲検解除法を用いて盲検を解除する。治験薬との因果関係が排除できない SAE を試験群ごとに定期的にグループ解析を実行する。試験群間でのこのような SAE の発生率または数の違いは、プール解析を通じて比較され、安全性に関するリスクを可能な限り早期に特定するために、さらなる盲検解除後の評価が必要かどうかを判断する。例えば、陽性対照試験デザインを用いた試験の場合、異なる試験群でのある SAE 発生例数の差が 3 または 4 例を超える場合、その発生率に一定の差がある可能性があることを示している。試験が進行するにつれてグループ間で SAE の発生率に多少の違いがある可能性があることを示唆している。プール解析者は、当該 SAE に対して定期的にグループ分けて、プール解析を検討できる。

臨床試験期間中の安全性データの盲検解除は、試験の完全性に重大な影響を与える可能性がある。治験依頼者は、臨床試験データの完全性を確保するため、慎重に計画し、プロセスの記録と管理措置を強化する必要がある。

(六) 注意事項

1、医学に基づく総合評価

試験群と対照群の SAE 発生率の差には偏りがある可能性があるため、プール解析の結果は医学的知見に基づき、総合的に評価する必要がある。医薬品の臨床開発の初期段階では、安全性データがほとんど蓄積されておらず、試験群と対照群との発生率の差が統計的に有意差がないことは、通常、SAE と治験薬との因果関係を排除するために使用できない。したがって、治験依頼者は、医薬品の臨床試験の安全性データ及び他の情報源からの安全性情報を総合的に評価する必要がある。例えば、SAE の発生時期、得られた薬理データ、類似薬の類似している重篤な副作用の発生状況、非臨床試験からの発見等。また、治験依頼者は、同じ医療システムによって分類される他の SAE と組み合わせて総合的な評価を実施する必要がある。例えば、治験依頼者は肺塞栓症の有害事象を評価する際に、臨床試験で蓄積された他の血栓塞栓性事象（深部静脈血栓症など）を総合的に分析する。

当該 SAE と治験薬の間に潜在的な因果関係があることを示唆する証拠がある場合、治験依頼者は被験者を完全に保護するために必要なリスク管理措置を迅速に講じる必要がある。

2、適切な基準に従って分類してループする

治験依頼者は、医薬品のさまざまな臨床試験の目的とデザインに従って、完了したすべての臨床試験および進行中のすべての臨床試験の安全性データのプール解析を実施するための適切な方法を採用する必要がある。通常、医薬品の適応症、被験者のベースライン特性、異なる投与スケジュールなどに従って、個別にループする。

3、試験の完全性を維持する

試験の完全性を維持するために、治験依頼者は事前に盲検性維持のための詳細な標準操作手順を策定する必要がある。これは、盲検担当者とは非盲検担当者の両方が習得し、厳密に実施する必要がある。治験依頼者は、盲検担当者とは非盲検担当者間に「ファイアウォール」を設定するための厳

格な措置を講じる必要があり、盲検解除の審査を実施するか、安全性プール解析報告書の提出に関与する担当者は、試験の実施または結果解析に関与してはならない。IDMC 以外の組織がプールされた安全性データを審査する必要がある場合、その組織は有効性データ及びプール解析データに関連しないその他の試験データではなく、プール解析に関連する安全性の非盲検データのみを審査できる。

プール解析により、治験薬に重大な潜在的安全性に関するリスクがあることが判明した場合、治験依頼者は被験者を完全に保護するためにタイムリーに治験責任医師と意思疎通を行う必要がある。治験依頼者がプール解析報告書を治験責任医師に提出する際に、盲検を解除することに懸念がある場合は、治験責任医師にプール解析報告書の説明と要約のみを提出することが可能である。治験依頼者は、治験に関与するすべての治験責任医師に、治験薬の重大な潜在的安全性に関するリスクの可能性、及びプロトコルの変更、インフォームドコンセント、治験責任医師のマニュアルなど、更新が予定されているリスク管理措置について治験責任医師への通知書を通じて通知できる。

4、正確な規制活動のための医学辞書（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）を使用してコーディングする

治験依頼者は、治験開始前に治験実施計画書における有害事象の概念の記述と MedDRA 医学用語との一貫性を慎重に確認し、研究開発プロセス中に SAE 報告書の用語の正確さを確認することに重点を置き、正しい MedDRA コーディングを実行する必要がある。例えば、腎不全の医療イベントの場合、推奨用語（Preferred Terms, PT）には、腎不全、急性腎障害、腎障害、高窒素血症、排尿量の減少、術後腎不全、およびその他の関連用語が含まれる。治験依頼者は、有害事象の特定の状況に従って正確なコーディングを行うべきである。

プール解析では、MedDRA 標準検索式（Standardized MedDRA Query,

SMQ)、高位用語 (High Level Term, HLT)、または治験依頼者が定義した医療用語集を、同じタイプの SAE のプール解析に使用すべきである。

四、重大な安全性に関するリスク情報の報告

(一) 迅速な報告の状況と方法

プール解析で発見され、治験薬の「ベネフィットーリスク」の評価に明らかに影響を与える情報、または、使用方法の変更を検討したり、医薬品開発プロセス全体に影響を与える可能性がある、臨床試験期間中のその他の重大な潜在的安全性に関するリスク情報、治験依頼者は、適時に医薬品審査センターと意思疎通を行い、プール解析報告書を作成し、迅速な報告の関連要件に従って医薬品審査センターに報告する必要がある。

治験依頼者は、「申請者窓口ーその他重大な潜在的安全性に関するリスク情報提出欄」からプール解析報告書を提出できるが、同時に、報告書提出者と治験実施チームの間に「ファイアウォール」を設定して、偶発的な盲検解除を回避するための厳格な措置を講じる必要がある。

(二) 迅速な報告の内容

迅速な報告の内容には、少なくとも SAE/SUSAR などの重要な標的事象のプール解析結果が含まれ、プール解析で使用されるすべての SAE/SUSAR の個別症例の有害事象の情報がリストされている必要がある。プール解析で使用される SAE が SUSAR に従って迅速に報告されている場合、各 SUSAR の個別症例のグローバルに唯一症例識別コードをリストする必要がある (C.1.8.1)。

プール解析報告書の内容には、少なくとも以下が含まれるものとする。

1、プール解析に含まれる被験者の情報と個別症例の有害事象の説明。被験者の性別、年齢、症状、家族歴、関連する病歴、関連する検査および検査結果、併用療法、SAE/SUSAR の発生時間、薬物曝露と SAE/SUSAR との因果関係などが含まれる。

2、プール解析の方法と結果の説明。安全性情報源のプール解析、プール解析者、分析方法、結果と結論、治験関連文書（インフォームドコンセント、治験責任医師マニュアルなど）の変更、実施する予定のリスク管理措置などが含まれている。

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 Message Specification. 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 for Industry. 2005.
- [6] 国家医薬品監督管理局. 「ファーマコビジランス品質管理規範」.2021
- [7] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 「薬物臨床試験期間中安全性データ迅速報告の基準と手順」.2018.
- [8] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 「薬物臨床試験データ監査委員会ガイドライン（試行）」.2020.
- [9] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 「薬物臨床試験における盲検化に関するガイドライン（試行）」.2022.
- [10] FDA. Sponsor Responsibilities-Safety Reporting Requirements and Safety Assessment for IND and Bioavailability/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 & Regulatory Science*. 2021; 55(4): 705-716.
- [13] Hendrickson BA, Wang W, Ball G, et al. Aggregate Safety Assessment Planning for the Drug Development Life-Cycle. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2021; 55(4): 717-732.