

研究者手冊中安全性参考情報撰写 技术指导原则

治験薬概要書における安全性参照情報の記述に関する
ガイドライン

2021年12月

目次

一、概要.....	1
二、安全性参照情報の内容について.....	1
(一) 予測可能な重篤副作用.....	1
(二) 致死的及び（または）生命を脅かす重篤な副作用.....	2
(三) 特異性と（または）重篤度によって予測できないとみなされた場合..	3
(四) 安全性参照情報に入れてはならない安全性情報.....	4
三、安全性参照情報の提示形式.....	5
(一) 位置.....	5
(二) 表現形式.....	5
(三) 予測可能な重篤副作用に関する用語.....	7
(四) 予測可能な重篤副作用未発覚場合の安全性参照情報.....	7
四、安全性参照情報のバージョン.....	7
五、安全性参照情報の変更.....	8
六、安全性参照情報の品質管理体制.....	8
七、上市済み医薬品添付文書における副作用を参考とする安全性参照情報.....	8
八、併用薬の安全性参照情報.....	9
九、参考文献.....	9
十、実施例.....	10

一、概要

安全性参照情報（Reference Safety Information、RSI）は通常、治験薬概要書（Investigator's Brochure、IB）における予測可能な重篤副作用リストである。治験依頼者はRSIに基づいて臨床試験で発生するすべての疑わしい重篤副作用の予測可能性を評価しなければならない。

本ガイドラインの目的は、臨床試験が許可された医薬品（漢方薬、化学合成による医薬品、生物由来製品を含む）のIBにおけるRSIの作成を指導することにある。本ガイドラインを適用する場合、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）による「E2A：治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」、「E2F：治験安全性最新報告について」などのガイドラインも参照するように。

本ガイドラインは医薬品監督管理機関の現在の観点と認識を代表するだけで、強制的な法的拘束力を持っていない。科学研究の進展に伴い、本ガイドラインの関連内容も持続的に改善、更新される。本ガイドラインは、安全性参照情報を記述する際の一般的な考慮事項であり、すべての状況をカバーするものではない。解明できなかった個性化した問題があれば、医薬品審査センターに問い合わせて意思疎通を行うように。

二、安全性参照情報の内容について

（一）予測可能な重篤副作用

予測可能な重篤副作用は、完了及び進行中の薬物臨床試験において観察された少なくとも1回発生した重篤な有害事象であり、治験依頼者による十分かつ全面的な評価をへて、臨床試験における重篤な有害事象の発生頻度の比較、または個別症例の因果関係を十分に評価することなどにより、治験薬との因果関係を証明する合理的な証拠があるものでなければならない。薬理学的特性に基づいてその発生の可能性が予測されただけで、治験薬の臨床試験で見つかっていない副作用は、

予測可能な副作用とはみなされない。その場合、IBの他の章（「ヒトでの薬物動態」または「データ概要と研究者マニュアル」など）を参照するように。

一般的には、一度だけ発生した疑わしい重篤副作用はRSIに記入する必要はないが、治験依頼者による医学的判断に基づき、被験薬と明確な因果関係があることを証明する有力な証拠が存在し、関連証拠を提供できる場合は除外である。また、1回以上発生した疑わしい重篤副作用はいずれも予測可能な重篤副作用としてRSIに記入されるわけではなく、治験依頼者が十分かつ全面的な評価を行い、当該副作用を予測可能な重篤副作用として追加する際に、関連証拠を提供する必要がある。

現在、複数の因果関係が存在する評価方法を最優先に使用し、臨床試験で発生した有害事象と治験薬との因果関係の有無を1つまたは複数の方法で評価することも認められている。ICHガイドラインのE2Aによると、副作用は治験薬と有害事象が関連する可能性、すなわち因果関係を示し、見逃してはいけない。そこで、「関係がないかもしれない」因果関係を慎重に評価しなければならない。研究者が有害事象と治験薬との関連性を判断できない場合（すなわち「評価できない」）、治験依頼者は研究者と意思疎通を行い、関連性を評価するよう奨励すべきである。判断結果が依然として「評価できない」になった場合、当該重篤有害事象は被験薬に関連するものとみなされ、疑わしいかつ予測できない重篤副作用（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）として報告されなければならない。しかし、「評価できない」重篤有害事象を予測可能な重篤副作用としてRSIに入れることは認めない。

（二）致死的及び（または）生命を脅かす重篤な副作用

通常、治験依頼者は治験薬が致死的及び（または）生命を脅かす重篤な副作用を起こすことを予測してはならない。したがって、たとえ以前に致死的及び（または）生命を脅かす重篤な副作用が発生したとしても、通常は予測できないものとされる。しかし、上市済医薬品の添付文書に記載されている致死的な重篤副作用は予測可能な重篤副作

用と見なされる。そこで、上市されていない治験薬については、RSIに致死的な重篤副作用を記入してはならない。

RSIに致死性及び（または）生命を脅かす予測可能な重篤な副作用が含まれている場合は、そのような重篤副作用の数及び発生頻度をリストアップする必要がある。致死及び（または）生命を脅かすと考えられる他の予測できない、且つ疑わしい重篤副作用については、IBの「ヒトでの薬物動態」または「データ概要と研究者マニュアル」の章を参照するように。

（三）特異性と（または）重篤度によって予測できないとみなされた場合

RSIで有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）を用いて重篤度を分類するのは必須ではない。しかし、個別症例報告における疑わしい重篤副作用の特異性及び（または）重篤度が、RSIにおける予測可能な重篤副作用と異なる場合、すなわち疑わしい重篤副作用がRSIにおける予測可能な重篤副作用よりも特異的、かつ（または）重篤度が高い場合、疑わしい重篤副作用は予測できないとみなされる（表1参照）。

表1 SUSARの例とその報告理由

RSIにおける重篤副作用	個別症例報告における疑わしい重篤副作用	特異性及び（または）重篤度で予測できないとみなされる重篤副作用
急性腎不全	間質性腎炎	特異性
肝炎	劇症肝炎	重篤度
脳血管障害	脳血栓・脳塞栓症	特異性
剥脱性皮膚炎	スティーブンス・ジョンソン症候群	重篤度と特異性

肝臓機能検査値の一過性上昇	肝臓機能検査値の数カ月連続上昇	重篤度
高血圧	高血圧による危険事象	重篤度
带状疱疹	多発性带状疱疹	重篤度
膿毒症	感染性ショック	重篤度
上室性不整脈	心房細動	特異性

注：上記の例は特異性及び（または）重篤度が高いもので、RSIにおける予測可能な重篤副作用の基本語（Preferred Term, PT）ではない。

疑わしい重篤副作用の発生頻度がRSIにおける予測可能な重篤副作用の発生頻度よりも高い場合、当該疑わしい重篤副作用は予測できないものとみなされる。治験依頼者が訓練を受けたスタッフを指定し、疑わしい重篤副作用の特異性及び（または）重篤度について医学的、科学的な評価を行うよう推奨する。

（四）安全性参照情報に入れない安全性情報

以下の安全性情報はRSIに含めるべきものではないが、IBの「ヒトでの薬物動態」または「データ概要と研究者マニュアル」の章を参照するように。

例として、以下の情報をあげる。

（1）研究者と治験依頼者がいずれも治験薬と関係のないと判断した有害事象（重篤な有害事象と非重篤な有害事象を含む）。

（2）非重篤な副作用。

（3）予測できない重篤副作用。

（4）一度だけ発生し、かつ医学的判断に基づく有力な証拠を提供し、治験薬と明確な因果関係があることを証明できない重篤な副作用。

（5）試験プランでは、死亡事象と重篤な有害事象をエンドポイントとすることが多く、疾患との関連が認められるが、SUSARとして報告しない。しかし、治験薬が有害事象の重篤度と発生頻度を高めた場合は、慎重に評価しなければならない。

(6) 薬理学的特性に基づいて発生が予測され、同類の薬物で発生したが、当該治験薬ではまだ観察されていない重篤な副作用。

三、安全性参照情報の提示形式

(一) 位置

RSIは「安全性参照情報」というタイトルで、「データ概要と研究者マニュアル」の章に編入されるか、「データ概要と研究者マニュアル」の章の後で独立した章として設けられる。

治験依頼者はRSIが監督管理機関に報告することを目的とし、治験薬の現時点で予測可能な重篤副作用をまとめるが、治験薬の安全性の特徴を全面的に包括していないことを明確に指摘しなければならない。

(二) 表現形式

RSIは表の形で提示する必要がある、国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）の最新バージョンにおける器官別大分類（System Organ Class、SOC）用語とPTを用いて「予測可能な重篤副作用」の性質を記述しなければならない。また、これまでに観察された疑わしい重篤副作用をまとめ、その発生頻度を算出しなければならない。発生頻度の分類は、添付文書における副作用の発生頻度分類（「非常によくある」、「よくある」、「たまにある」など）を参考とするように。治験薬に曝露された被験者数が少なく、分類できない場合や観察された重篤副作用が少ない場合は、「予測可能な重篤副作用」の数と各「予測可能な重篤副作用」にかかわる被験者数を提供しなければならない（表2参照）。

RSIには上市後に観察された重篤な副作用が含まれてもよいが、その発生頻度について「不明」と記入してはならない。上市後は本当の発生頻度類別を把握できないため、各重篤副作用の報告件数を提供し、副作用自主報告マニュアルの方法に従って発生頻度類別を記入するように（表2参照）。

表2 治験薬の予測可能な重篤副作用に関する安全性報告

SOC	SARs	曝露された被験者数 (N) =328		
		すべてのSARs	致死的SARs ¹	生命を脅かすSARs ¹
		n (%)	n (%)	n (%)
胃腸系疾患	腸穿孔	9 (2.7)	3 (0.9)	6 (1.8)
各種検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ濃度上昇	12 (3.6)	NA	NA
	アスパラギン酸トランスアミナーゼ濃度上昇	9 (2.7)	NA	NA
心臓疾患	心筋炎	33 (10.0)	NA	2 (0.6)
	徐脈	(珍しい) ²	NA	NA

注：SOCは器官別大分類。SARsは重篤な副作用。nはSARの発生率。

NAは適用しない。

注1：特殊な状況で、治験薬には致死的及び（または）生命を脅かすと予測可能な重篤副作用があると考えられる場合は、表に明確に記載しなければならない。その他の予測できない致死的及び（または）生命を脅かす重篤副作用（行）は、「適用しない」と記入し、注で予測できない致死的及び（または）生命を脅かす重篤副作用の説明についてはIBの他の章を参照できると明記する。治験薬には致死的及び（または）生命を脅かす重篤副作用がないと考えられる場合は、RSIの文字部分に個別に説明する必要があるが、表に列を設けて記載する必要はない。

2、製品特性概要（SmPC）（2009年9月、第二版）

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf

注2：徐脈の出所は上市後の安全性情報である場合、副作用自主報告マニュアルの方法によって発生頻度類別を記述する。

治験依頼者が治験薬の異なる適応症（腫瘍、非腫瘍疾患など）または異なる集団（成人、児童など）の臨床試験を行っている場合、複数の予測可能な重篤副作用が存在するなら、適応症または集団によってRSIを単独でリストアップしなければならない。

(三) 予測可能な重篤副作用に関する用語

予測可能な重篤副作用の記述で、「発疹」、「感染」または「不整脈」など一般的な医学用語または非特定の用語を使用してはならない。剥脱性皮膚炎、蕁麻疹、带状疱疹、感染性肺炎、膿毒症、心房細動など、MedDRAにおけるPTを使用すべきである。RSIにおけるPTが多くの下層語（LLT）を含む場合、それらのLLTが予測可能な重篤副作用とされる（RSIがPTに属する低リン酸血症を含む場合、血中リン酸塩濃度が低すぎる（LLTに属する）も予測可能な重篤副作用とされる）。免疫抑制薬は感染を引き起こす可能性があるとは知られているが、すべてのタイプの感染が予測可能な重篤副作用とは考えられない。RSIで具体的な感染タイプのPTをリストアップしない限り、いずれも予測できない重篤副作用と見なされる。

同義医学用語は同じ医学的現象を表す。そこで、RSIで予測可能な重篤副作用を表す用語の場合、その同義語も予測可能な重篤副作用を表す用語とされる。しかし、同じ医学的現象の異なるタイプ（例えば、皮疹の場合、普通の皮疹、黄斑丘疹、膿疱疹などがある）に関しては、特定のPTを使用しなければならない。

(四) 予測可能な重篤副作用未発覚場合の安全性参照情報

場合によっては、治験薬は重篤な副作用をいっさい引き起こさないこと（例えば、治験薬の臨床開発初期に、曝露された被験者の数が少ない場合）を予測できる。ただし、IBでRSIに関する章を立て（簡単な記述でもいい）、SUSARを監督管理機関に迅速に報告し、治験安全性最新報告（Development Safety Update Report, DSUR）の「重篤副作用集計表」でSUSARを識別し、治験依頼者が今までに予測可能な重篤副作用を発覚していないと明記する。

四、安全性参照情報のバージョン

疑わしい重篤副作用が発生した時点のRSIバージョンを使用し、その予測可能性を判断しなければならない。フォローアップレポートは初期レポートと同じRSIバージョンを使用する。治験依頼者は最新版RSI

に基づいてSUSARのレベルを下げてはならない。

五、安全性参照情報の変更

薬物臨床試験期間中にRSIの変更が発生した場合、治験依頼者は関連規定に従い、被験者安全への影響を十分に評価し、被験者安全に影響を与えないと判断した場合、直接実施し、DSURで報告する。

DSURの年次報告期間に基づいてIBにおけるRSIを年に1回更新できる。DSURの「重篤副作用集計表」でSUSARを識別するために、治験依頼者は年次報告期間開始時のRSIバージョンを使用しなければならない。

治験依頼者または監督管理機関は、IBにおける安全性情報を緊急に更新する必要があると判断するかもしれない。その場合、IBのほかの章（「ヒトでの薬物動態」や「データ概要と研究者マニュアル」など）で安全性情報を緊急に更新することができる。RSIの変更は、報告期間中に何度も更新するのではなく、DSUR準備と作成時（SUSAR分析と評価後）に行うように。

六、安全性参照情報の品質管理体制

治験依頼者は、RSIの作成及び変更管理手順（明確な変更管理及び追跡手順、RSI作成時間などを含むが、それらに限るわけではない）を明確に定め、関連書類と記録を保存しなければならない。また、MedDRAバージョンの更新がRSIに与える影響を評価する必要がある。

七、上市済み医薬品添付文書における副作用を参考とする安全性参照情報

海外上市済・国内未上市薬物の臨床試験のRSIは、適応症が海外で承認された適応症と一致すれば、当該海外上市済医薬品の添付文書における重篤な副作用を参考とすることができる。適応症が海外で承認された適応症と異なる場合、または国内で上市された医薬品に新しい適応症を追加する場合、治験依頼者は承認された適応症が記載されている添付文書における重篤な副作用をRSIとし、その合理性を説明しなければ

ばならない。

ジェネリック医薬品またはバイオシミラーについては、対照薬との一貫性または生物学的類似性を証明する証拠がある場合、対照薬のRSIを参照できる。

八、併用薬の安全性参照情報

薬物併用臨床試験において、治験依頼者は以前の試験で同じ活性薬物を併用する経験に基づいて新しいRSIを作成することができ、もしくは併用中の各薬物のRSIを参考とすることができる。

九、参考文献

[1] EU. Clinical Trials Regulation (EU) NO 536/2014 Draft Questions & Answers Version 4.1. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/regulation5362014_qa_en.pdf.

[2] CTFG. Q&A document - Reference Safety Information. https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2017_11_CTFG_Question_and_Answer_on_Reference_Safety_Information_2017.pdf.

[3] ICH. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A. https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.

[4] ICH. Development Safety Update Report E2F. https://database.ich.org/sites/default/files/E2F_Guideline.pdf.

[5] CDE. 「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」の公表に関する通達。 <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f86be6d655db5c711fe660bef22c3bf1>.

[6] CDE. 「研究開発期間中安全性最新報告管理規則（試行版）」の公表に関する通達。 <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/afced30f3c45431f04b47a7f3faee971>.

[7] EC. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf.

十、実施例

以下の例はRSIの1つの表現形式にすぎず、治験依頼者はガイドラインに基づいて関連内容と書式を適宜調整することができる。

安全性参照情報

この章（節）では、SUSARを監督管理機関に迅速に報告し、DSURの「重篤副作用集計表」でSUSARを識別することを目的とした予測可能な重篤副作用のみを概説し、治験薬Xの安全性の特徴を全面的に記述していない。より詳細な安全性情報については、第X章を参照するように。

治験薬Xのすべての致死的及び生命を脅かす重篤副作用を予測できないものとみなし、SUSARとして報告する。

表1 安全性報告を目的とする治験薬Xの予測可能な重篤副作用

SOC	SARs	発生頻度 類別 ¹	曝露された被験者の数 (N) ² = 328
			すべてのSARs
			n (%)
胃腸疾患	腸穿孔	よくある	9 (2.7)
各種検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ濃度上昇	よくある	12 (3.6)
	アスパラギン酸トランスアミナーゼ濃度上昇	よくある	9 (2.7)
心臓疾患	心筋炎	非常によくある	33 (10.0)
	徐脈	珍しい	(珍しい) ³

注：SOCは器官別大分類。SARsは重篤な副作用。nはSARの発生率。

注1：発生頻度類別：非常によくある（ $\geq 1/10$ ）、よくある（ $\geq 1/100$ から $< 1/10$ まで）、

たまにある ($\geq 1/1,000$ から $< 1/100$ まで)、珍しい ($\geq 1/10,000$ から $< 1/1,000$ まで)、非常に珍しい ($< 1/10,000$)。

2：研究1、研究2などを含む。

3：徐脈の出所は上市後の安全性情報である場合、副作用自主報告マニュアルの方法によって発生頻度類別を記述する。

MedDRAバージョンは24.0。データロック日は2021年5月1日。データの出所はグローバル安全性データベース。