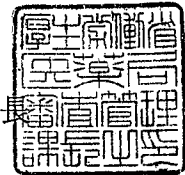




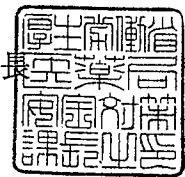
医薬審発第 0425001 号
 医薬安発第 0425001 号
 平成 15 年 4 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局審査管理課長



厚生労働省医薬局安全対策課長



ICH E2C に対する補遺 臨床安全性データの取扱い
 : 市販医薬品に関する定期的安全性最新報告について

近年、優れた医薬品の研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、新医薬品の承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されています。

このような要請に応えるため、日・米・EU医薬品規制調和国際会議（以下、「ICH」という。）が組織され、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われています。

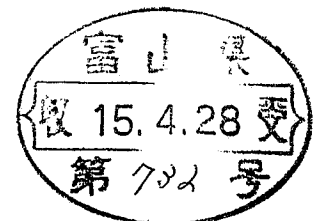
市販医薬品に関する定期的安全性最新報告については、平成9年3月27日薬安第32号厚生省薬務局安全課長通知「市販医薬品に関する定期的安全性最新報告（PSUR）について」により、その作成のための標準的な方法を示しているところですが、今般、ICHにおける三極の合意に基づき、別添のとおりその補遺を定めたので、下記事項についてご了知の上、今後の定期的安全性最新報告の作成に際して留意するよう貴管下関係業者に対しご周知いただくようお願いいたします。

なお、本通知の写しを日本製薬団体連合会会長他関連団体の長あてに発出していることを申し添えます。

記

1. 背景

本補遺は、平成8年11月に Step 4 に至った ICH E2C ガイドライン「臨床安全性デ



一タの取扱い：市販医薬品に関する定期的安全性最新報告」（平成9年3月27日薬安第32号）において勧告された、定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：以下「PSUR」という。）を作成するための実務的なガイダンスを提供することを目的としている。PSURはICHのすべての当事者にとって、国民の健康を守る上で有用かつ重要であり、ICH E2C ガイドラインは、各規制当局に提出するPSURを内容及び様式に関してハーモナイズし、また、国際誕生日の概念を導入するために作成されたものである。しかしながら、オリジナルのICH E2C ガイドラインは医薬品市販承認取得者（MAH）及び規制当局の双方において様々の異なった解釈がなされてきたため、広範囲の製品及び実際に生じる種々の状況に適用するには十分でないと考えられるようになった。本補遺は、この課題を解決すべく、今般、ICHにおける合意に基づき作成されたものである。

2. 本補遺の取扱い

- 1) 本補遺ではICH E2C ガイドラインの規定のうち、より詳しい解説、ガイダンス、あるいは更に柔軟な解釈が必要とされる事項についてのみ解説している。したがって、本補遺は常にICH E2C ガイドラインと共に使用すること。なお、本補遺の使用の便に供するため、各章及び節の番号はICH E2C ガイドラインで使われているものと同一とされているので、留意されたい。
- 2) 本補遺は平成15年7月25日以降に提出されるPSURに適用することとするが、それ以前に提出されるPSURについても本補遺に基づいて作成することは差し支えない。

ICH E2Cに対する補遺 臨床安全性データの取扱い
：市販医薬品に関する定期的安全性最新報告について

目次

緒言

- 1.4 一般原則
 - 1.4.1 1有効成分につき1報告書
 - 1.4.4 国際誕生日と報告書作成頻度
 - 1.4.4.1 国別誕生日と国際誕生日の同期化
 - 1.4.4.2 サマリーブリッジングレポート
 - 1.4.4.3 追加報告書
 - 1.4.4.4 クロックの再開
 - 1.4.4.5 データロックポイントから報告書提出までの時間間隔
 - 1.4.5 安全性参照情報
- 2. 定期的安全性最新報告（PSUR）の記載例
 - 2.5 使用患者数
 - 2.6 個別症例記録に関する情報の提示
 - 2.6.1 一般的注意事項
 - 2.6.3 ラインリスト
 - 2.7 調査研究
 - 2.8 その他の情報
 - 2.8.3 リスクマネジメント
 - 2.8.4 ベネフィットーリスク解析報告
 - 2.9 安全性総合評価

緒言

本補遺は、1996年11月にStep 4に至ったICH E2Cガイドライン「臨床安全性データの取扱い：市販医薬品に関する定期的安全性最新報告」（平成9年3月27日薬安第32号）において勧告された、定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：以下「PSUR」という。）を作成するための実務的なガイダンスを提供することを目的としている。ICH E2Cガイドラインは一部の国では実行されているものの、すべてのICH参加国での実施には至っていないのが実状である。

PSURはある期間、特に短期間（例えば、6ヵ月あるいは1年）の安全性データをまとめ、医薬品の安全性総合評価を行うための実際的で達成可能な手法である。PSURは医薬品市販承認取得者（Marketing Authorization Holders：以下「MAH」という。）が安全性データの系統的な評価を定期的に行うためのツールである。PSURには、現在抱えている安全性に関する問題に加えて、新たに生じたか又は緊急の安全性上の問題、並びに他の文書で報告された主要なシグナルの検出及び評価に関する最新情報も含まれるべきである。

PSURはICHのすべての当事者にとって、国民の健康を守る上で有用かつ重要である。ICH E2Cガイドラインは、各規制当局に提出するPSURを内容及び様式に関してハーモナイズし、また、国際誕生日（以下「IBD」という。）の概念を導入するために作成されたものである。しかしながら、オリジナルのICH E2CガイドラインはMAH及び規制当局の双方において様々の異なった解釈がなされてきた。このため、ICH E2Cガイドラインは広範囲の製品及び実際に生じる種々の状況に適用するには十分でないと考えられるようになった。医科学国際組織委員会（以下「CIOMS」という。）ワーキンググループV¹⁾は、幾つかの勧告を出して、PSURを作成する手順をハーモナイズする新しい概念を提唱しているが、本補遺の作成に当たっては、これらのことも考慮に入れている。

本補遺ではICH E2Cガイドラインの規定のうち、より詳しい解説、ガイダンス、あるいは更に柔軟な解釈が必要とされる事項についてのみ解説する。したがって、本補遺は常にICH E2Cガイドラインと共に使用しなければならない。

本補遺ではこれまでICH E2Cガイドラインで取り上げられていない以下の概念について解説する：

¹⁾ Report of CIOMS Working Group V: Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. CIOMS, 2001, Geneva

- ・ サマリーブリッジングレポート (1.4.4.2 節参照)
- ・ 追加報告書 (1.4.4.3 節参照)
- ・ 企業機密情報 (2 章参照)
- ・ エグゼクティブサマリー (2 章参照)
- ・ リスクマネジメントプログラム (2.8.3 節参照)
- ・ ベネフィットーリスク解析 (2.8.4 節参照)

本補遺の使用の便に供するため、各章及び節の番号はICH E2Cガイドラインで使われているものと同一とした。

1.4 一般原則

1.4.1 1有効成分につき1報告書

ある有効成分について、すべての効能、投与剤型及び投与法に係る情報を、製品使用のあらゆる面に共通の単一のデータロックポイントに基づき単一のPSUR内に記述することが強く推奨される。幅広い面から一貫して行われた安全性情報の検討結果を、有効成分毎に単一の文書として保持することには大きな利点がある。特定の効能、投与剤型、又は投与法等に関するデータの記述が必要な場合には、当該PSUR本体内に項を設けて記述すべきであり、同様に、安全性に関するいかなる事項も、別のPSURを作成することなく記述すべきである。

別のPSURを作成することが適切であると考えられる場合もあるが、そのような場合は、規制当局に届け出て、承認時に合意を得る必要がある。

該当例：

- ・ 配合剤：配合剤のPSURを別個に作成し、単剤のPSURと相互参照を行うか、又は配合剤のデータをいずれかの単剤のPSURの中に含めるという選択肢が考えられる。
- ・ 単一の有効成分が、2以上の異なる製剤（例えば、全身投与剤と局所投与剤）として使用される場合、それらの製剤毎にそれぞれ同一か、又は異なるIBDを付けた2以上のPSURを作成することが有用であろう。

1.4.4 国際誕生日と報告書作成頻度

PSUR は可能な限り、IBDに基づいて作成すべきである。その製品がハーモナイズされたIBDへの移行期間中であり、地域の承認日を使用することが適切である場合には、MAH

は既にIBDに基づいて作成されたPSURに加えて、以下の文書を提出することが出来る：

- ・ 追加期間を網羅したラインリスト又はサマリーテーブル（報告書作成頻度が6ヵ月毎又は1年毎のPSURにおいては追加期間が3ヵ月未満の場合、作成頻度がそれより長期のPSURにおいては追加期間が6ヵ月未満の場合）に追加期間のデータから新しい重要なリスクが判明したかどうかに関するコメントを添えたもの

又は

- ・ 追加報告書（報告書作成頻度が6ヵ月毎又は1年毎のPSURにおいては追加期間が3ヵ月以上の場合、作成頻度がそれより長期のPSURにおいては追加期間が6ヵ月以上の場合）
（1.4.4.3 節参照）

1.4.4.1 国別誕生日と国際誕生日の同期化

多くの国々で市販されている医薬品については、MAHは地域又は国別の誕生日をIBDに合わせる事ができる。

IBDが不明の医薬品については、MAHはIBDを指定して、すべての規制当局への報告書を同期化することができる。いったんIBDが指定されれば、MAHは規制当局に届出を行い、それ以降そのIBDを遵守しなければならない。

地域間で承認年月日に大きな隔たりがあると、その医薬品のPSURがある地域では5年周期となり他の地域では6ヵ月周期になるということが起こり得ることが認められている。実際的な運用のために、IBDに単一の年月日が付けられない場合には、MAHは規制当局と相互に受け入れ可能な誕生日について協議することができる。例えば、地域間で承認の年月日が異なる場合には、6ヵ月毎、1年毎あるいは5年毎にかかわらず、同じ月日（例えば、毎年1月18日と7月18日）に報告書を提出することが有用であろう。

1.4.4.2 サマリーブリッジングレポート

PSURでは、規制当局により、報告対象期間の安全性情報を単一の文書にまとめることが求められるが、サマリーブリッジングレポートは、そのような情報が記載された2以上のPSURを統合した簡潔な文書となることを意図したものである。このレポートには新たなデータを含むのではなく、2以上のPSUR（例えば、連続した2つの6ヵ月報告を統合した1年報告、あるいは10個の連続した6ヵ月報告を統合した5年報告等）を統合した簡潔な要約が記載されたものとすべきである。サマリーブリッジングレポートの目的は、追加されたPSURの分かりやすい全体像を示すことで規制当局の一助となることである。PSURのデ

ータを繰り返すのではなく、個々のPSUR と相互参照すべきである。サマリーブリッジングレポートの様式は、通常のPSURと同一でなければならないが、その内容には、参照先となる添付PSURの重要部分の要約及びデータの概略が含まれていなければならない

(CIOMS V Report 154-156ページ参照)。規制当局からの要求があれば、重篤で未記載の副作用のサマリーテーブルをサマリーブリッジングレポートに含めなければならない。

サマリーブリッジングレポートはMAHが短期的報告書（例えば、6ヵ月又は1年報告）を無期限に作成する際、特に新効能や新処方剤が長期にわたって導入される可能性のある場合に有用である。規制当局の特定の要求事項に関して古くて要件を満たしていないと判断される報告については、追加報告書を提出してもよい（1.4.4.3 節参照）。5年報告等の長期に及ぶPSURに対しては、5年PSUR及び地域で要求されるレポートの作成後6ヵ月以上経過した場合にのみ、追加報告書が適切と考えられる。

サマリーブリッジングレポートには、通常、ラインリストは含まれない。添付されるPSURの該当期間を網羅するサマリーテーブルが必要と判断される場合、その表は、症例の情報が最新のものに変更されるたびに更新される最新のデータベースから作成されるものでなければならないということを明確に理解しておく必要がある。したがって、これらの表にはその時点で入手可能な最新のデータが反映される。これらのサマリーテーブル中の症例数が添付されたPSUR中の個々の表の内容と若干異なることがある。その差を概括的に説明した見解を記載する必要がある。

1.4.4.3 追加報告書

MAHはすべての自社製品についてIBDを指定すべきであり、その地域における承認の更新時期を同期化することができる。しかし、規制当局により要求される報告書が決められた期間外のデータを網羅することになる場合、追加報告書の使用が推奨される。

追加報告書は、ある国の規制当局がIBDに基づく通常の報告周期とは別の報告周期で安全性最新報告を要求した場合に、既に作成した直近のPSURを補完し最新のものとするためのものである。この報告書は、直近のPSURのデータロックポイント以降、6ヵ月報告又は1年報告の場合は3ヵ月以上、それより長い周期の報告の場合は6ヵ月以上経過した際に使われるべきである。サマリーブリッジングレポートに対しても追加報告書を作成することが適切な場合がある。

追加報告書は、直近のPSURのデータロックポイントと規制当局が指定した日との間に得られた安全性データを要約したものでなければならない。追加症例の綿密な解析につい

ては、追加報告書に記載する必要はなく、次回に予定されているPSUR中に含まればよい。前回の安全性最新報告以降の状況及び追加データの量によっては、追加報告書をICH E2Cガイドラインに基づく様式で作成してもよいし、簡略化した書式で作成してもよい。追加報告書には、当該報告書が参照する直近のPSURには含まれない新たな情報や変更を含め、最低限、以下の項目が盛り込まれていなければならない：

- ・ 緒言（目的、直近のPSURに対する相互参照）
- ・ 企業中核安全性情報（Company Core Safety Information：以下「CCSI²⁾」という。）の変更（PSUR中のCCSIと異なる場合には最新のCCSI文書のコピーを含む）
- ・ 安全性に関する重要な規制措置
- ・ ラインリスト又はサマリーテーブル
- ・ 結論（新知見の簡単な概要と既知の安全性プロファイルへの影響）

1.4.4.4 クロックの再開

PSURが長期周期となっている製品については、ICHのある地域で、承認の臨床使用方法に下記のような重要な追加又は変更が初めてなされた場合には、6ヵ月周期又は1年周期に戻ることがある：

- ・ 臨床上異なる新効能
- ・ 小児、妊婦又は高齢者等これまで未承認であった特別な患者群における使用
- ・ 新剤型又は新投与経路

クロックを再開するか否かの決定に当たっては、当該申請の市販承認前に規制当局と協議することが必要である。

たとえクロックが“再開”されても、PSURにおける解析は、新たな適応患者群に焦点を当てて、過去の適応患者群で確立されている安全性プロファイルとの相違を特定し、その特徴を明らかにすることにより行う必要がある。

1.4.4.5 データロックポイントから報告書提出までの時間間隔

PSURが要求される地域では、データロックポイントから60日以内に提出するものとする。現在及び将来のPSUR、更にPSUR以外の安全性報告書の作成を円滑に行えるよう、以下の場合には、規制当局はMAH側にコメントを伝達するよう努める：

²⁾ Report of CIOMS Working Group III and IV, CIOMS, Geneva, 1999

- ・ ICH書式及びPSURの内容に従っていない事項（特に、評価の妨げになる事項）が見出された場合には、出来る限り迅速に伝達する。
- ・ MAH側での更なる評価が必要となるような追加の安全性の問題が見出された場合、出来る限り迅速に伝達する。それらの問題点については、次回のPSURに含めるか、又は独立した報告書として提出しなければならない。
- ・ 次回のPSURに含めるべき追加解析又は追加事項が見出された場合には、次回のデータロックポイントまでに伝達する。

提出期限の延長

まれな状況においては、MAHはPSURの提出に当たり、規制当局に30暦日の提出猶予を特別に要請することができる。この要請はデータロックポイントより前に行われることが理想的である。規制当局は出来る限り速やかに対応するよう努める。

このような要請は、正当な根拠を有するものでなければならず、以下のような場合が該当する：

- ・ 多数の症例報告が報告期間中にあったが、その中に新規で重要な安全性上の問題が含まれていない場合
- ・ 前回のPSURにおいて規制当局から指摘された事項に対して、MAHが次回のPSUR中で追加又は更なる解析を行う準備をしている場合
- ・ MAH側で追加又は更なる解析が必要であると考えられる事項がある場合

MAHは該当するPSURについてのみ延長の要請をすべきで、それ以降のPSURについては要請すべきではない。規制当局は一般に後続のPSURが適切な時点で提出され、それらが予め決められた間隔で定期的に提出されることを期待する。

1.4.5 安全性参照情報

ICH E2Cガイドライン第2.4節に記載されているように、CCSIと各国の製品情報／各国の添付文書との間の相違について、各国で提出するPSURのカバーレターの中で強調することは重要である。

6ヵ月毎又は1年毎のPSUR

6ヵ月及び1年報告の作成に当たっては、当該報告書によって網羅される期間の開始時に使用されているCCSIを参照情報として利用すべきである。

1年より長期のPSUR

長期のPSUR又はサマリーブリッジングレポートを作成するとき、当該期間の開始時点で使用されていたCCSIに基づいて、CCSIに記載されている事象か/未記載であるかを検討することは、多くの場合非現実的である。また、CCSI上の記載/未記載の評価がいつ行われるか(例えば、有害事象/副作用症例の登録時のようにその都度か、あるいはPSURが作成された時点か)によって、当該報告期間の評価に使用する記載/未記載の状況は相当に変わり得る。したがって、当該期間の終了時点における最新のCCSIを使用することが推奨される。MAHは、当該期間中に行われたCCSIのすべての変更がPSURの第4節(安全性参照情報の変更)に確実に記載されるよう留意しなければならない。

データロックポイント後、PSUR作成時点でCCSI上の記載/未記載の評価を行うときに、現行バージョンのCCSIを参照文書として利用することは、当該CCSIを採用したことがPSUR中に明記される限り、一般に適切であると思われる。MAHは症例登録時又は報告期間全体を通じて継続的に記載/未記載の評価を行う際には、現行バージョンのCCSIと、その期間中の記載/未記載の評価を変更する場合にはその理由に関するコメントを記載しなければならない。いずれの場合も、前回のPSUR以降に行われたCCSIの変更について、第4節(安全性参照情報の変更)又は第9節(安全性総合評価)の中で説明する必要がある。

2. 定期的安全性最新報告(PSUR)の記載例

PSURには企業機密情報が含まれる。このため、PSURのタイトルページには報告書に含まれるデータの機密保持と結論が明確に記載されていなければならない。

MAHは各PSURの簡単な概要を作成して、読者に何が最も重要な情報であるかが分かるようにしなければならない。このエグゼクティブサマリーは、PSURの冒頭のタイトルページの直後に記載しなければならない。エグゼクティブサマリ－の例は、CIOMS V Reportの333ページに収載されている。

2.5 使用患者数

市販医薬品に対する使用患者数の推計は、しばしば企業内又は外部から購入した売上データ又は数量による概算によって行われる。この情報は必ずしもすべての製品について信頼でき、また入手できるものとは限らない。例えば、主要な売上データからは、病院ベース(入院患者)の統計は入手出来ない場合が多い。また、後発医薬品、非処方せん薬、あるいは多剤併用療法で用いられる薬剤については正確なデータを得るのは困難である。背

景情報、詳細な説明、使用患者数の推計の例については、CIOMS V Report (167-181ページ) に記載されている。

使用患者数のデータのもととなった情報が得られた期間がPSUR期間と完全に一致しない場合には、MAHは利用可能なデータを使って外挿することが出来る。その場合には、使用したデータ及び当該PSURの期間に対する外挿が妥当であるとする理由（例えば、長期にわたる安定した販売実績、製品使用の季節変動など）を明示すべきである。

MAHは同一製品に対し、各PSURを通じて一貫した算出方法を用いること。算出方法を変更することが適切である場合には、変更するPSURに、変更前と変更後の算出方法とその結果を示す必要がある。

サマリーブリッジングレポートでは、個々のPSURで用いた投与期間に重複がみられる場合、網羅する全期間に対する使用患者数のデータを再度算出することが適切であると考えられる。

ICH E2Cガイドラインに記載されているように、報告内容が安全性上の問題を示唆している場合には、可能であれば適応症、既承認の使用又は適応外使用などの区別に詳細な情報を提供する必要がある。

2.6 個別症例記録に関する情報の提示

ICH E2Cガイドラインには、個別症例報告の提示の仕方を具体的に示したガイダンスはない。PSURのこの節に特定の報告期間のすべての症例記録を提示することは非現実的であるため、提示した症例の選択に用いた基準について簡単に記述すべきである。

本節では、死亡例を含む選択された症例についての記述や解析がなされなければならない。その際には、新たな関連性のある安全性情報が提示され、また医学的に関連のある項目又はMedDRAの器官別大分類（System Organ Class：以下「SOC」という。）に従って分類されていなければならない。

2.6.1 一般的注意事項

消費者及び他の医療専門家でない人からの報告書

MAHはICH E2Cガイドラインに記載されているように、すべての規制当局に受け入れ可能であると考えられる標準的なラインリスト及び表を作成しなければならない。この目的を達成するために、MAHはすべての製品の全PSURを通して、消費者その他の医療専門家でない人からの報告書を別個のラインリストで提示する等、一貫性のある手法を用いるべ

きである。第6節又は第9節において安全性に関する解析に消費者の報告書が含まれる場合には、その旨を明示すべきである。

2.6.3 ラインリスト

“コメント”欄

ICH E2Cガイドラインでは、“コメント”欄は個々の症例の明確化に役立つ情報を記入するためだけに使われるべきであるとされている。

2.7 調査研究

疫学的調査研究も含め、企業がスポンサーとなっている調査研究及び公表された安全性に関する研究であって、製品安全性情報に影響を及ぼす可能性のある所見が得られたもの限り、何らかの最終結果や中間結果の考察とともに、ここに収載すべきである。MAHはすべての調査研究を一律に列挙又は記述すべきではない。

2.8 その他の情報

2.8.3 リスクマネジメントプログラム

MAHが具体的なリスクマネジメントプログラムを実施している場合、この節で論じることができる。

2.8.4 ベネフィットーリスク解析報告

より包括的な安全性解析又はベネフィットーリスク解析（例えば、全効能の見直し）を個別に実施した場合、解析の要約をこの節に記載する必要がある。

2.9 安全性総合評価

安全性総合評価についての考察や解析は、CCSI上の記載／未記載や重篤性ではなくSOCによって行われるべきである。別々のSOCの中に関連した用語が見られる場合もあると思われるが、それらの臨床上の関連性についてはまとめて評価すべきである。