

2.7.4 臨床的安全性の概要

本項では、個々の総括報告書及び他の関連する報告書（例：一部地域にて通常提出されている安全性に関する統合解析）の結果をまとめ、対象となる患者集団における申請医薬品の安全性に関するデータを要約すること。安全性関連データの示し方は、次の三つのレベルで考察することができる（ICH E3）。

- 曝露状況（投与量、投与期間、患者数、患者のタイプ）を検討し、データベースからどの程度の安全性評価が可能なのかを決定すること。
- 比較的良好にみられる有害事象や臨床検査値の変化を明確にし、妥当な方法で分類し、それらの発現に関する要約を行うこと。
- 重篤な有害事象（ICH E2A による定義）及びその他の重要な有害事象（ICH E3 による定義）を明確にし、それらの発現について要約すること。これら事象の頻度を、特に長期にわたり使用される可能性がある医薬品については、経時的に検討すること。

全ての臨床的安全性データを解析し、得られた申請医薬品の安全性プロファイルは、図表を使って詳細に、明確に、客観的に概説すること。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本項では、安全性に関する評価計画の全体を概括すること。その際、非臨床データ、同じ薬効分類の薬剤に共通する作用、そして臨床では、安全性データの元となった資料（比較対照試験、オープン試験等）について特に配慮したり観察した事柄に言及すること。記載は、一般的には、一覧表形式にて安全性データの元となった全ての臨床試験を適切にグループ化し、まとめること（第 2.7.4.7 項 付録を参照）。有効性と安全性を共に評価した試験や安全性情報を得た非対照試験のみでなく、安全性上の特別な問題点を検討した試験も列記すること。例として、二つの異なる治療法を用いて特定の有害事象の発現率を比較検討した試験や、特別な人口統計学的特性について検討した安全性試験、離脱症状や反跳現象を検討した試験、その他、特定の有害事象（例：鎮静、性的機能、運転に対する影響、同一薬効群の薬剤で一般的に認められる有害事象がないこと）を評価した試験等が挙げられる。当該申請にて承認を求めている適応症についての試験や進行中の試験も、安全性の解析に有用であるならば、本項の表に含めること。

本項では、これらの試験について文章で説明すること。ただし、有効性と安全性データの両方を含む試験の説明は第 2.7.3.2 項に記載し、本項ではそれを参照すること。説明の詳しさは、審査担当者が被験薬又は対照薬への曝露状況を理解でき、またどのように安全性データを収集したかが理解できるようなものであること（例：収集方法及び個々の試験における被験者観察の範囲）。試験一つ一つでなく、グループ化して解析した場合、その旨を記載し、一つの説明にまとめてもよい。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

全ての臨床開発の相における治験薬への曝露状況を表形式（第 2.7.4.7 項 付録中の例を参照）にまとめ、適切な説明をつけて概括すること。表には、異なるタイプの試験、異なる投与量、投与経路、投与期間別に曝露された被験者数を示すこと。もしも、投与量、曝露期間の種類が多い場合、当該医薬品に適切と思われる方法でグループ化してよい。例えば、各投与量、投与量の範囲、投与期間ごとに、1 日以下、2 日から 1 週、1 週から 1 ヶ月、1 ヶ月から 6 ヶ月、6 ヶ月から 1 年、1 年超（ICH E3）といった曝露期間別に被験者数を表示することができる。申請適用におけるその医薬品の安全性評価に特別な意味を持つと思われる診断別部分集団や特定の併用療法を受けた患者群を明確にすることが重要となる申請もある。

この表に記載される投与量は、投与された最大投与量、最も長期間投与された用量、平均 1 日用量等が考えられる。累積投与量が適切である場合もある。表示法としては、必要に応じ、実際に投与された 1 日用量又は mg/kg あるいは mg/m² 単位とする。有害事象や臨床検査値の変化との相関性を検討するため薬物濃度（例：有害事象発現時の濃度、最大血漿中濃度、AUC）も、もしデータがあれば、有用である。

安全性解析には、治験に組み入れられ、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた全ての被験者を含めるものと想定している。そうでない場合には、その旨説明すること。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

要約表を作成し、開発期間中、治験薬に曝露された集団の人口統計学的特性（表 2.7.4.2）について概観すること。年齢幅を決める時は、ICH E7（特別な患者集団における試験：高齢者）及び ICH E11（小児集団における医薬品の臨床開発について）での議論を考慮すること。もし、比較対照試験における人口統計学的特性別グループでの曝露が全体の曝露との比較において異なる場合、まとめの表は別にする方が便利なこともある。

さらに、一つ以上の表を用い、試験集団全体の特性及び特殊な特性を有する被験者数を示すこと。特殊な特性には次のものが含まれる。

- －疾患の重症度
- －入院
- －腎機能障害
- －合併症
- －特定の医薬品の併用
- －治験実施地域

これらの特性が比較対照試験と全体のデータベースの間で異なる分布を示す場合、一般的に両グループを別の表で示すとよい。

被験薬とプラセボ、対照薬との間で人口統計学的特性上の不均衡があれば表に説明をつけること。特に、その不均衡が安全性の評価結果に違いをもたらす可能性がある場合には、説明をつけること。

また、特定の患者（合併症、疾患の重症度、併用医薬品）を除外した場合、その事実を記載すること。

人口統計学的特性は、適応症ごとに一覧表としてまとめること。ただし、適応症が相互に密接に関連している場合、被験者特性からみたりスクが同じと考えられるならば、一緒に扱ってよい。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

本項には、有害事象の頻度に関するデータを文章及び表形式にて記載すること。文章によるまとめは第 2.7.4.2.1 項中の適切なサブセクションに示し、文中に含めない独立した表は第 2.7.4.7 項 付録に添付すること。

治療開始後に発現した又は悪化した全ての有害事象（「治療により発現した兆候及び症状」、治療前には見られなかった事象、治療前からあったが治療中に悪化した事象）について作表し、事象の種類とそれぞれでの被験者数、頻度を被験薬、実対照薬、プラセボの別に要約すること。その表に投与量を示してもよいし、変更して、重症度別や（開始後）発現時期別、因果関係別に発現頻度等を示してもよい。

もし、記載しようとする安全性データがごく少数の治験に基づく場合（例：一つか二つの試験のみ）や被験者群の特徴が非常に異なっている場合には、データを試験別にまとめるほうが適切であることが多い。データが少数試験によらない場合には、いくつかの試験を合わせ、データを併合し、推定値の精度や差に対する感度を増すよう考慮してみること。

試験を合わせ、データを併合することは有用であることが多いが、解釈が難しくなったり差異を見えにくくしたりすることもあるので、注意して取り扱うこと。差異が明確である場合には、試験ごとにデータをまとめる方が適切である。考慮すべき事柄としては次のようなものがある。

- データを併合するのが適切と考えられるのは、投与量、投与期間、有害事象の評価方法及び患者集団等の試験デザインが類似している場合である。
- ある特定の有害事象の発現率が併合する個々の試験においてかなり違う場合、併合解

析から得られる推定値の意義はあまりない。

- 他の試験と比較し、有害事象のパターンが違っている試験は別途まとめること。
- 解析の程度は、見られた有害事象の重篤性と因果関係の根拠の強さによる。因果関係のある有害事象の発現率、重篤な有害事象の発現率、又は投与中止あるいは用法・用量の変更をもたらした事象の発現率に明らかな違いがあれば詳細に検討を必要とするが、その他の有害事象について詳細に解析する意味はない。
- どのような被験者が臨床検査の極端な異常値（「アウトライアー」）を経験するか検討することは、特定の有害事象に対するハイリスク集団を明らかにするのに有用であろう。

次のような試験は併合し、安全性解析を行ってよい。

- 全ての比較対照試験又は比較対照試験の部分集団。例えば、全てのプラセボ対照試験、何らかの実薬対照を用いた試験、特定の实薬対照を用いた試験、特定の適応症について検討した試験（異なる患者集団にて実施された試験）がその対象になる。これらのグループ化は、比較的よく見られる有害事象についての最も重要な情報源であると考えられ、これにより、自然発生的な事象と治験薬と関連のある事象とを区別することができる。有害事象の発現率については対照薬群と被験薬群との間で比較すること。
- 健康被験者を対象とした短期試験を除いた全ての試験。比較的稀な事象を評価するには、このグループ化が最も適している。
- 特定の投与経路、投与方法、特定の併用療法を用いた全ての試験。
- チェックリストや直接質問に基づき有害事象を調査した試験、又は自発報告に基づく試験。
- 試験を実施した地域ごとに併合した結果。

これらのうち、最初の二つのグループ化はほぼ全ての場合に有用である。しかし、他のグループ化の意義は薬剤により異なるので、個々の試験結果を精査した後に決める方がよい。いかなる試験方法であれ、試験それぞれにおける発現率は実際の使用における発現をおおよそ表現したものにすぎないことを認識すること。

いくつかの試験のデータを併合する場合は、その方法を選択した根拠を説明すること。一般的な方法としては、併合した試験での症例数を分母に、有害事象件数を分子にすることである。その他にも、試験の規模に基づいた、あるいはバラツキの大きさに反比例させたデータの重みづけをすることも可能である。

試験間の有害事象発現率が大きく異なる場合は、その旨を記載し、考えられる理由について考察すること（例：被験者集団、投与方法、有害事象データ収集法）。

有害事象の記載内容は、個別総括報告書と同じとすること (ICH E3)。多くの試験を併合する場合は、標準的な用語を用いて表現し、類義語は基本語 (preferred term) に統一することが重要である。そのため MedDRA 用語集 (ICH M1) 等一つの標準的辞書を用いること。MedDRA が完全実施されるまでは、他の辞書を用いてもよい。その場合、使用した用語集を示すこと。有害事象は、基本語ごとや定義された事象のグループごとに頻度を示すこと。治療変更 (投与中止、用量変更、治療の追加) をもたらした有害事象にどのようなものがあつたか検討することは、有害事象の臨床的重要性を評価するのに有用である。これらの有害事象の発現率を有害事象一覧表に含めてもよいし、別表としてもよい。試験別にトータルの中止率を示すことは有用である。しかし、別表を用い、投与中止に至った特定の有害事象を明記することも重要である。有害事象は、器官別にグループ化し、頻度の高い順に並べること。

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

有害事象発現率を表形式でまとめ (第 2.7.4.7 項 付録を参照)、被験薬群と対照薬群における発現率を比較すること。もし重症度分類と因果関係分類がなされていれば、表中に併記すると、治療群間の比較検討がし易く便利である。因果関係分類を示していても、データの中には (因果関係の有無にかかわらず) 全ての有害事象を含めることに注意すること。なぜなら、因果関係の評価は本質的に主観的なものであり、実際には関係があるにもかかわらず予期されていない有害事象を除外していることがあるからである。さらに、個々の試験における被験薬群と対照薬群との間で有害事象発現率を比較し本項で要約すること。特定の試験を選択し、有害事象発現率を表としてまとめると有用であることが多い (表 2.7.4.4、第 2.7.4.7 項 付録を参照)。

当該医薬品と関連すると思われる、比較的良好に見られる有害事象 (用量反応性があるもの、被験薬とプラセボとの間で発現率が明らかに異なるもの) を、以下の因子との関連について検討しつつ厳密に評価することは一般的に有用である。

- 投与量
- mg/kg 又は mg/m² で示される投与量
- 投与方法
- 投与期間
- 総投与量
- 年齢、性別、人種等の人口統計学的特性
- 併用医薬品
- 腎機能等ベースライン特性
- 有効性の結果
- データがあれば、薬物の濃度

これら薬剤と関連のある有害事象を、発現時期や持続時間との関連で検討した結果の要約もまた有用と考えられる。

ただし、上記の各因子それぞれと有害事象との関連について、一般的に、厳密な統計的評価を行う必要はない。データをまとめた時点や検討した時点で既に人口統計学的特性、その他のベースライン特性に対し意味ある関連性がないことが明らかな場合もある。そのような場合、特定の因子についてさらに解析を行うことは不要であるし、解析をしてもその結果をこの項に記載する必要はない。また、安全性の解析結果が広範なもので、その詳細を示すことができない場合には、第5部第5.3.5.3項に示し、本項ではその要約を示せばよい。内容によっては、有害事象の発現率をそのまま記述するよりも、生命表法や類似の解析方法で報告する方が望ましいこともある。

2.7.4.2.1.2 死亡

治験中の死亡例は、すべて第2.7.4.7項 付録中の表に列記すること（試験終了後短期間での死亡、例えば中止後30日以内又は治験プロトコールに規定された期間内の死亡、それ以後の事例ながら試験中の何らかの経過(process)に起因したと考えられる死亡例）。ただし、進行癌等の死亡率の高い集団での試験や疾患に起因する死亡率が主要評価項目となっている試験において、プロトコールに規定された疾患に関連し、治験薬に関連しない死亡例（これらの死亡例は、ICH E3 治験総括報告書に報告することとされている）はこの一覧表から除外すること。これらの死亡についても、群間に予想外のパターンがなかったかどうかを検討し、新たな差異が観察された場合には解析を追加すること。死亡例はそれぞれについて評価し、個々の試験及び全体における総死亡率と原因別死亡率について分析すること。第2.7.4.2.1.1項に示した因子との関係も考慮すること。死亡原因を特定することは難しいかもしれないが、比較的解釈しやすいものもある。対象となる患者集団において予想される原因による死亡例（例：狭心症患者集団における心臓発作及び突然死）一つ一つに情報価値はないと考えられるかも知れないが、例え1症例であってもそれがQT時間延長を伴う不整脈、再生不良性貧血、肝障害によるもの等であれば重要情報となる。死亡原因を合併症に関連付けるにあたっては、特別の注意を払うこと。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

本項に、全ての重篤な有害事象（死亡ではないが、時間的に死亡に関連する、又は死亡に先行する重篤な有害事象を含む）を要約すること。また、被験薬を中止した後に発現した重篤な有害事象も含めること。その他、ICH E2A 定義により重篤な有害事象と思われた臨床検査値異常、異常なバイタルサイン、異常な身体的観察項目を含めること。重篤な有害事象については経時的頻度を検討すること。特に、長期に亘って使用される可能性のある医薬品については検討を要する。また、第2.7.4.2.1.1項に示した因子との関連性も考察すること。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

顕著な血液学的異常、又はその他の臨床検査値異常（重篤という定義を満たすものを除く）、及び何らかの処置（治験薬の中止、減量又は重要な併用療法の追加等）を必要とした全ての事象を示すこと。

治験薬の投与中止をもたらす有害事象は重要な安全性上の関心事であり、次の二つの理由から安全性解析には特別の注意を払う必要がある。第一に、（薬理活性に基づき）予期されていたものであれ、中止（又は他剤に変更）する必要性があったということは、患者や医師がその有害事象の重症度と重要性をいかに感じたかを示している。第二に、投薬中止は、まだ因果関係が認識されていない治験薬と関連する有害事象であることを意味する場合がある。中止に至る有害事象は、当初その因果関係が認識されていなくとも、また、偶発症と考えられる場合でも、治験薬との関連性を否定できないと考えること。中止について、その理由を検討し、中止率を試験間並びに治験薬群とプラセボ群、実薬対照群との間で比較すること。さらに、第 2.7.4.2.1.1 項に示した各因子と関連があるかどうかデータを検討すること。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

死亡、その他の重篤な、又は重要な有害事象の因果関係や危険因子についての評価は、それらの事象が高頻度で起こらないため、多くの場合、簡単でない。その結果、相互に関連性のある事象を、例え重要性の低い病態生理学的事象であれ、一つのグループとしてまとめ検討することが、安全性の特徴を理解する上で有用なこともある。例えば、突然死が 1 例見られた時、治療との因果関係があるかどうかは、失神、動悸や無症候性不整脈の発現状況と共に考察することにより明らかになることもある。

このように、有害事象を器官別にまとめれば、臨床検査値異常を含め諸事象との関連性を検討することもできる。器官別のまとめは、第 2.7.4.2.1.5 項中の第 2.7.4.2.1.5.1 項、第 2.7.4.2.1.5.2 項等のサブセクションとして記載し、表題には当該器官名を付すこと。器官のまとめ方や有害事象のグループ化は、有害事象データが理解しやすいよう配慮すること。有害事象が症候群（例：インフルエンザ様症候群、サイトカイン放出症候群）として現れる場合には、器官別ではなく、症候群別用に第 2.7.4.2.1.5 項のサブセクションをおこしてもよい。

同じデータや要約は、第 2.7.4.2.1 項のサブセクションに一度記載すればよく、繰り返さないこと。必要があれば相互参照すること。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象は、臨床的に重要な関心事であるため（ICH E3、治験総括報告書に記載）、事例それぞれの記述が申請資料中のどこにあるかを、審査担当者の利便のため、本項にて示すこと。治験総括報告書が作成されている場合、事例報告そのものは、その一部として存在するはずである。もしも作成されていない場合（例：安全性解析のために全てのオープン試験を併合しており、個々の報告書が作成されていない）、記述は第5部第5.3.5.3項に示してもよい。したがって、ごく簡単にでも説明しておかなくては当該医薬品の評価に支障があると考えられない限り、本項には含めないこと。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では、被験薬の使用に伴う臨床検査値の変動パターンを要約すること。顕著な異常や何らかの処置を要したものは第2.7.4.2.1.3項又は第2.7.4.2.1.4項に報告すること。もし、それらのデータを本項に記載する場合は、内容が重複していることを示すこと。臨床検査値の評価は、得られた結果そのものから行いうるが、通常、以下に列記する解析も実施し記載すること。各解析は、試験規模を考慮しつつ、被験薬群と対照薬群とで比較すること。各検査項目に対し正常範囲を示すこと（ICH E3）。可能であれば、臨床検査値は国際標準単位で示すこと。

全ての試験を通して、重要な臨床検査値の変動に関し簡単に概括すること。臨床検査データとしては、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、その他必要に応じて実施された検査データを含む。治験期間中の各測定点（来院時等）で得られた各パラメータは以下の3段階にて表記すること。

- 中心傾向、例、群の平均値及び中央値
- 値の範囲及び異常値を示した被験者数、又は特定の範囲（例：正常値範囲の上限の2倍、上限の5倍等。その選択について説明すること）の異常値を示した被験者数。もしも、正常範囲が異なる施設からのデータを併合する時、併合に用いた方法を記載すること。各投与群における被験者の変動の解析には適宜いろいろな方法を用いることができる（例：シフトテーブル、ICH E3を参照）。
- 中止例を含む、臨床的に重要な個々の臨床検査値異常。これらの臨床検査値の変動についてその重要性及び医薬品との関連性を評価すること（例：投与量との関連性、薬物濃度との関連性、治療継続で消失、投与中止で消失、再投与で再発、併用療法の内容）。第2.7.4.2.1.1項で示した他の因子との関連についても検討すること。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

全ての試験を通してバイタルサイン（例：心拍数、血圧、体温、呼吸数）、体重及び安全性に関連するその他のデータ（例：心電図、X線）を比較する方法は、基本的に前記の臨床検査値と同じ方法にて行うこと。被験薬が影響を及ぼしている証拠がある場合、用量

－反応性もしくは薬物濃度－反応関係、又は患者の特性（例：疾患、人口統計学的特性、併用療法）との関係を明らかにし、この所見の臨床上的意義について記述すること。有効性の項目として評価されない変化及び有害事象とみなされる変化に特別の注意を払うこと。QT 間隔延長に関する試験等、特別な安全性上の問題を評価するために計画された試験には、特別の注意を払うこと。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

本項では、ICH E5 にて「内因性民族的要因」と定義される人口統計学的因子や他の要因に基づいて治療及び管理を患者個々に考慮するための安全性データを要約すること。内因性要因には、年齢、性別、身長、体重、除脂肪体重、遺伝子多型、身体組成、他の疾患及び臓器機能不全が含まれる。申請適応症が小児でも考えられる場合は、小児における安全性も分析すること。これらの要因が安全性に与える影響については他項に記載されることになるが、腎疾患又は肝疾患患者等における安全性は、薬物動態、その他の情報と共に本項で要約すること。もし、高血圧、心疾患、糖尿病等の特定の合併症のある患者の例数が十分であれば、合併症が治験薬の安全性にどのような影響を与えるのか分析すること。患者部分集団における解析を行う場合は、作成した有害事象の表又は記述を相互に参照すること。

2.7.4.5.2 外因性要因

本項では、ICH E5 にて「外因性民族的要因」と定義される人口統計学的因子や他の要因に基づいて治療及び管理を患者個々に考慮するための安全性データを要約すること。これらの因子は、患者をとりまく環境に関する因子である。例としては、医療環境、他剤の使用状況（第 2.7.4.5.3 項、薬物相互作用を参照）、喫煙、飲酒、食事の習慣等が挙げられる。

例えば、代謝プロフィール、試験結果、市販後調査又は類薬情報等により飲酒と治験薬との相互作用が示唆される場合、それらの内容を本項に示すこと。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物－薬物又は薬物－食事相互作用に関する試験は、CTD 臨床薬理試験の要約の項（第 2.7.2 項）に要約すること。これらの相互作用が安全性に与える影響については、薬物動態、薬力学や臨床的観察に基づいて分析し本項で要約すること。さらに、他の治療との併用時に観察された有害事象プロフィールの変化、リスクに結びつきそうな血中濃度の変化、被験薬の薬効の変化等を本項で示すこと。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

開発中及び他の情報源から得られた妊娠及び授乳時の安全性に関する情報を本項で要約すること。

2.7.4.5.5 過量投与

過量投与に関連すると思われる臨床症状、臨床検査値所見、対症療法、解毒薬の使用等のデータがあれば、全ての情報を要約し考察すること。また、過量投与に対する解毒薬や透析の有効性も、データがあれば記載すること。

2.7.4.5.6 薬物乱用

ヒト及び動物における新薬の依存性に関する試験や情報を要約し、「非臨床概要」を参照すること。特に依存性を生じやすい患者集団を明らかにすること。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

当該被験薬の反跳作用に関する試験結果及び情報を要約すること。二重盲検試験や実薬投与の中止後に何らかの事象が発現したり、重症度を増したりした場合、それが投与中止によるものかどうか検討すること。離脱症状、反跳現象を評価するよう計画された試験には特に重視すること。

耐薬性に関するデータを「臨床的有効性の概要」の第 2.7.3.5 項に要約すること。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

五感、協調運動、その他の障害に基づく自動車運転や機械操作能の低下、精神機能の障害等に関する安全性データを要約すること。これには安全性モニタリングで報告された関連する有害事象（例：眠気）及び自動車の運転や機械操作能力に及ぼす影響、精神機能障害に関する特別な試験が含まれる。

2.7.4.6 市販後データ

当該医薬品が既に販売されている場合、申請者が入手できる全ての市販後データ（安全性定期報告を含む既発表又は未発表資料）を要約すること。定期安全性情報は第 5 部に含めてもよい。曝露されたと推測される患者数を、適応症、投与量、投与経路、投与期間、治験実施地域等適切に分類し記載すること。そして、患者数を推定するために用いた方法を記載すること。人口統計学的特性の評価があれば、それを示すこと。

市販後、報告された重篤な有害事象を表としてまとめること。もし、重篤な薬物相互作用の可能性を示唆するものがあれば含めること。

市販後、種々の部分集団にて得られたいかなる知見も記載すること。

2.7.4.7 付録

安全性評価のための全ての試験について、重要な結果と、特に、添付文書の内容を裏付ける結果を表形式にまとめること。

文書が読みやすくなるのであれば、図や表を適切に文章中に挿入すること。大きな表は、本項の最後に付録として添付することができる。

作表例を以下にいくつか例示するが、臨床概要では、それぞれの医薬品、医薬品分類及び適応症に応じた作表や作図が、通常、必要となるはずである。

第 2.7.4 項に含める表の種類・内容については、本ガイドラインの第 2.7.4.2.1 項、第 2.7.4.2.2.3 項及び第 2.7.4.3 項も参照すること。

表 2.7.4.1 平均 1 日投与量及び投与期間別曝露

表 2.7.4.2 比較対照試験における被験者の人口統計学的特性

表 2.7.4.3 併合したプラセボ及び実薬対照比較試験における有害事象発現率

表 2.7.4.4 選択した特定の試験における有害事象発現率

表 2.7.4.5 試験別の中止例：比較対照試験

表 2.7.4.6 死亡例一覧

2.7.5 参考文献

臨床概要にて引用した参考文献を列記すること。重要文献は、全てコピーし第 5 部第 5.4 項に添付すること。文献リストには、コピー添付の有無を示しておくこと。また、コピーを添付しない文献は、要求に基づき提供できるようにしておくこと。

2.7.6 個々の試験のまとめ

ICH E3 ガイドライン（「治験の総括報告書の構成と内容」）では、治験総括報告書にはシノプシス（概要）を含めることを提案し、また、その様式も例示されている。

本項に、臨床試験一覧表と個々の試験の概要を、第 5 部の試験報告書の添付順序と同じ順序で記載すること。

シノプシスは、試験ごとに一つ作成し、全ての地域で共通使用すること、また、本項及

び第5部（モジュール5）の臨床試験報告書の一部として使用することになっている。長さは通常3ページ以下であるが、複雑かつ重要な試験の場合は長くてもよい（例：10ページ）。概要の理解のため必要であれば、表や図を加えること。

表 2.7.1.1 バイオアベイラビリティ試験の要約

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	投与方法 (用量、 剤型、 投与経路) [ロット番号]	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢 (平均、範囲)	パラメータの平均値(±SD)						試験報告 書添付場 所
					C _{max} (mg/L)	T _{max} (hr)	AUC* (mg/L x hr)	C _{min} ** (mg/L)	T _{1/2} (hr)	その他	
192 (日本)	200mg 錠と 200mg 対照薬の吸収率 を比較した予備 的 BA 試験	非盲検、無作為化、 クロスオーバー、 200mg 単回投与試 験	200mg 錠 経口 [17762]	20 (10/10) 健康志願者 27 (20-35)	83±21	1	217±20		3.1		
195 (日本)	空腹時と摂食時 の XX の BA 比較対 照試験	非盲検、無作為化、 クロスオーバー、単 回投与試験	200mg 錠 経口 [19426]	30 (15/15) 健康志願者 32 (26-50)	80±32	0.5	223±19		2.9		
					83±21	1	217±20				
					120±30	2	350±40				

AUC*: AUC_{TAU} 又は AUC_{inf}

C_{min}**: 反復投与試験の場合

表 2.7.1.2 In Vitro 溶出試験の要約

試験番号	製品 ID/ バッチ番号	剤 型	条 件	用量ユニット数	採取時間 (min) 溶出 (%)	試験報告書 添付場所
1821	979-03	25mg カプセル	溶出：装置 2(米国薬局方) 回転数：50rpm 溶媒/温度：水、37℃	12	10 20 30 42(32-49) 71(58-85) 99(96-100)	

表 2.7.2.1 薬物動態試験の要約

試験/実施計画番号 (国)	製品 ID/バッチ番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数/登録数/完了数 (性別)	HV/PT ¹ (平均年齢、年齢範囲)	投与		試験薬の薬物動態学的パラメータ、平均(%CV)						比の平均 ² (信頼区間)		試験報告書添付場所
						試験薬	相互作用薬	Cmax	Tmax	AUC	T1/2	CL/kg	Cmax	AUC		
001 (米国)	19B バッチ 0034	薬剤 X に対するフルプレアリンの作用	無作為化クロスオーバー試験	(男 8/女 4)/ (男 7/女 4)	HV (34, 20-41)	薬剤 X 100mg 1日2回 7日間	プラセボ	45 (18) μg/mL	2.0 (30) hr	456 (24) μg*hr/mL	4.25 (30) hr	0.05 (20) mL/min/kg	1.16 1.01-1.34	1.16 1.03-1.34		
						薬剤 X 100mg 1日2回 7日間	フルプレアリン 10mg 1日4回 7日間	52 (20) μg/mL	2.1 (35) hr	530 (27) μg*hr/mL	4.75 (35) hr	0.04 (22) mL/min/kg				
001 (米国)	19B バッチ 0034	フルプレアリンに対する薬剤 X の作用	無作為化クロスオーバー試験	(男 8/女 4)/ (男 7/女 4)	HV (34, 20-41)	フルプレアリン 10mg 1日4回 7日間	プラセボ	12 (25) μg/mL	1.5 (30) hr	60 (37) μg*hr/mL	40 (35) hr	0.04 (30) mL/min/kg	1.07 0.92-1.18	1.07 0.92-1.18		
						フルプレアリン 10mg 1日4回 7日間	薬剤 X 100mg 1日2回 7日間	13 (20) μg/mL	1.45 (27) hr	64 (39) μg*hr/mL	42 (37) hr	0.39 (34) mL/min/kg				
002 (英国)	19B2 バッチ 0035	薬剤 X に対するシメチジンの作用	クロスオーバー 逐次単回投与試験	(男 4/女 8)/ (男 4/女 8)	HV (30, 19-45)	薬剤 X 50mg 1日2回 5日間	プラセボ	49 (18) μg/mL	2.1 (30) hr	470 (24) μg*hr/mL	4.4 (30) hr	0.05 (20) mL/min/kg	1.22 1.03-1.40	1.36 1.11-1.53		
						薬剤 X 50mg 1日2回 5日間	シメチジン 200mg 1日2回 5日間	60 (10) μg/mL	2.2 (30) hr	640 (24) μg*hr/mL	5.2 (30) hr	0.03 (20) mL/min/kg				

¹HV = 健康志願者、P = 患者

²相互作用薬と併用した試験薬の値/プラセボと併用した試験薬の値

表 2.7.3.1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号	試験施設数 場所	試験開始日 登録状況 日付 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の種類	試験薬、比較対照薬 投与量、投与経路 投与方法	試験の目的	登録時/完了時の 群別被験者数	試験期間	男性/女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主たるエンドポイ ント
PG-2476	1 U. Antarcica	1994年8月 1998年8月 完了、50/50	無作為化 二重盲検 平行群 プラセボ	試験薬：30mg 経口 1日2回 プラセボ	有効性と安全 性	27/24 23/21	4週間	27/23 38(20-64)	軽症高血圧 拡張期 90-100 収縮期 150-170	4週後における収縮 期及び拡張期血圧 のベースラインか らの変化
PG-2666	4 フロリダの加盟 医師 Smith & Jones CRO	98年5月 2001年5月 現在進行中 126/400	無作為化非 盲検 平行群 プラセボ 及び 用量反応性	試験薬：100mg 経口 1日2回 試験薬：50mg 経口 1日2回 試験薬：25mg 経口 1日2回 プラセボ	長期的な有効 性と安全性	34/30 30/28 34/32 28/26	4週間、続いて 12週間 非盲検	66/60 55(24-68)	軽症高血圧 収縮期 150-170 拡張期 90-100	4週後及び12週後に おける収縮期及び 拡張期血圧のベ ースラインからの変 化

表 2.7.3.2 有効性試験の結果

試験番号	治療群	登録患者数/ 完了者数	収縮期及び拡張期血圧の平均				主たるエンドポイント 40 週間におけるプラセボを差し 引いた拡張期血圧の変化	統計検定/ P 値	副次的エンドポイント 正常化率* (FAS)	その他の コメント
			ベース ライン	20 週	40 週	平均				
PG-2678	試験薬：100mg 経口 1 日 2 回	34/30	162/96	140/85	138/84	6		88		
	試験薬：50mg 経口 1 日 2 回	30/28	165/97	146/87	146/87	4		78		
	試験薬：25mg 経口 1 日 2 回	34/32	167/96	148/88	148/88	2		50		
	試験薬：10mg 経口 1 日 2 回	26/20	162/95	153/93	153/93	-4		20		
	プラセボ	28/26	166/97	160/92	159/91			30		

*定義を規定すること。

表 2.7.4.1
 平均1日投与量及び投与期間別曝露
 静注用製剤 N= データ締切り日:

投与期間 (週)	平均1日投与量(mg)						合計 (全ての投与量)	%
	0<投与量≤5mg	5<投与量≤10mg	10<投与量≤20mg	20<投与量≤30mg	30<投与量≤50mg	50mg<投与量		
0<期間≤1								
1<期間≤2								
2<期間≤4								
4<期間≤12								
12<期間≤24								
24<期間≤48								
48<期間≤96								
96<期間								
合計 (全ての期間)								
%								

投与量の中央値、最頻値及び最高値について、類似の表を作成することができる。例えば、年齢群、性、民族的要因、合併症、併用薬、これらの要因のあらゆる組み合わせに基づいた

関心のあるサブグループごとに類似な表を作成することができる。

用量は mg/kg、mg/m² として、あるいはデータが得られれば血漿中濃度に関して作成することが可能である。

表 2.7.4.2
 比較対照試験における被験者の人口統計学的特性
 データ締切り日:

	投与群		
	治験薬 N =	プラセボ N =	実薬対照 N =
年齢 (歳) 平均値±SD 範囲 群	50±15 20-85		
<18	N%	N%	N%
18~39	N%	N%	N%
40~64	N%	N%	N%
65~75	N%	N%	N%
>75	N%	N%	N%
性別			
女	N%	N%	N%
男	N%	N%	N%
人種			
アジア人	N%	N%	N%
黒人	N%	N%	N%
白人	N%	N%	N%
その他	N%	N%	N%
他の要因			

表 2.7.4.3
併合したプラセボ及び実薬対照比較試験における有害事象発現率

器官/有害事象	被験薬			プラセボ n=425	実対照薬 1 20mg n=653	実対照薬 2	
	全投与量 n=1685	10mg n=968	20mg n=717			50mg n=334	100mg n=546
一般的全身症状							
めまい	19(1%)	7(1%)	12(2%)	6(1%)	23(4%)	1(<1%)	3(1%)
心血管系							
起立性低血圧	15(1%)	10(1%)	5(1%)	2(<1%)	7(1%)	6(2%)	12(2%)
消化器系							
便秘							

表 2.7.4.4
 選択した特定の試験における有害事象発現率
 治療群別の発現率

	試験 95-0403		試験 96-0011		試験 97-0007		試験 98-0102s	
	試験薬 X 60mg 1日2回 N=104	試験薬 X 30mg 1日2回 N=102	プラセボ N=100	試験薬 X 60mg 1日2回 N=500	プラセボ N=495	試験薬 X 60mg 1日2回 N=200	試験薬 Y 100mg 1日1回 N=200	試験薬 X 60mg 1日2回 N=800
器官/有害事象								
一般的全身症状								
めまい	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
心血管系								
起立性低血圧								
消化器系								
便秘								

表 2.7.4.5
試験別の中止例¹⁾： 比較対照試験
データ締切日：

試験	試験	中止例数の合計					中止理由			中止後の有効性データがない例数
		合計	男性/女性	年齢>65	人種 (群分けを示す)	有害 事象	無効	その他		
試験 XXX	試験薬 X	N (%)	N (%) / N (%)	N (%)	N (%) / N (%) / N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
	プラセボ									
試験 AAA	試験薬 X									
	比較対照薬 A									
試験 BBB	試験薬 X									
	比較対照薬 B									
試験 CCC	試験薬 X									
	比較対照薬 C									
全 試 験										

注意：有用であると思われるなら、中止データを投与量別に細分化してもよい。

¹⁾ 中止例とは、登録されたが試験を完了しなかった被験者である（投与を中止した被験者、あるいは途中で治療を変更した被験者、及び又は追跡調査ができなかった被験者を含む）。

表 2.7.4.6
 死亡例一覧
 治療：被験薬
 データ締切り日：

治験/情報源	実施医療機関	患者 ID	年齢 (歳)	性別	投与量 (mg)	投与期間 (日)	診断	死因	併用薬	他の医学的状态	記載場所

臨床試験において発生したか、例えば市販後調査のような二次的な情報源から得られた事象にもかかわらず選択規定に該当する死亡例はすべて本表に記載すること。電子申請では、当該事象に関する説明又は他の証拠資料とのリンクを貼ること。

脚注には、どのような死亡例が表に含まれているかの規定、例えば、薬剤投与期間中に発生した全ての死亡、あるいは薬剤投与を中止してから 30 日の観察期間内に発生した全ての死亡、並びに 30 日の観察期間以降に死亡したが、薬剤投与期間中、又は 30 日の観察期間中に発現した有害事象に起因する死亡を記述すること。これら以外の死亡例の規定も同様でありうる。

プラセボ及び対照薬を投与された患者に関しても同様の表を提示すること。