

- 調査対象期間中に死亡した被験者のリスト
- 調査対象期間中に試験を脱落した被験者のリスト
- US IND に関する第 I 相治験実施計画書の重大な変更
- 重大な製造工程の変更
- US IND に関する翌年の治験計画概要
- US IND に関する未解決問題の記録

4. 本ガイドラインの添付資料

添付資料 A : 用語集

添付資料 B : 臨床試験データの表と見出しの例

添付資料 C : 重要なリスクの要約例

添付資料 A：用語集

本作業部会では本ガイドライン中で、ICH 及び CIOMS などの他の団体がすでに定義した用語を使用している。一般的に、ICH 関連文書ですでに定義されている用語については本用語集では省略するが、DSUR に特に重要な ICH 用語や、CIOMS や他の団体が定義した用語についてはこれを含める。

項目	用語	定義出典	定義解説
1.	特に注目すべき有害事象	CIOMS VI に基づく	特に注目すべき有害事象（重篤か否かは問わない）とは、治験依頼者の製品又はプログラムに特異的な科学的及び医学的問題点の 1 つであり、治験責任医師等がこれを継続的にモニターし、その発現を治験依頼者に速やかに連絡することが適切であると考えられる事象をいう。これらの事象については、その特徴づけと理解のために更なる調査が必要になる場合がある。また当該事象の性質によっては、治験依頼者から他の関係者（規制当局など）への速やかな連絡を必要とすることも考えられる。
2.	予測される有効性/ベネフィット	CIOMS VI における予測されるリスクの定義に基づく	当該治験薬についてはまだ立証されていないが、同一系統の薬剤に関する情報や過去の臨床試験や非臨床試験のデータに基づいて予測される有効性/ベネフィット。
3.	臨床開発計画	ICH E2F	適応症や剤型に関わりなく、同一治験薬で行われているすべての臨床試験をいう。
4.	終了した臨床試験	CIOMS VII	最終総括報告書がある臨床試験。注：DSUR においては、被験者登録は開始されているが最終総括報告書のない臨床試験は継続中と見なされる（「継続中の臨床試験」の定義参照）。
5.	データロックポイント	CIOMS VII	DSUR に含めるデータの締切日と指定されている日付（月日）、開発国際誕生日（DIBD）に基づく。

項目	用語	定義出典	定義/解説
6.	データモニタリング委員会（同義語：独立データモニタリング委員会、データ・安全性モニタリング委員会）	ICH E6	臨床試験の進捗、安全性データ、重要な有効性評価項目を定期的に評価し、臨床試験の継続、変更、中止を治験依頼者に助言するために、治験依頼者が設置できる独立した委員会。
7.	開発国際誕生日	CIOMS VII	いずれかの国において介入的臨床試験の実施が初めて認可（又は許可）された日。
8.	特定されたリスク	EU 医薬品規制 Volume 9A 規則	<p>対象となる医薬品との関連性を示す十分なエビデンスを伴う、好ましくない事象。</p> <p>特定されたリスクの例：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 非臨床試験で十分に証明され、臨床データによって確認された副作用。 ● 適切にデザインされた臨床試験又は疫学研究において認められた副作用のうち、注目すべきパラメータに関して、比較対照群（プラセボ又は実薬対照）との差が大きいことから、因果関係が示唆されるもの。 ● 適切に記述された多数の自発報告によって示唆され、時間的關係及び生物学的根拠によって因果関係が強く裏付けられる副作用（アナフィラキシー反応、適用部位反応など）。
9.	重要な特定されたリスク；	EU 医薬品規制 Volume 9A 規則	特定されたリスク又は潜在的なリスクのうち、当該製品のリスクマネージメント又は公衆衛生に影響を及ぼすおそれがあるリスク。

項目	用語	定義出典	定義/解説
	重要な潜在的リスク		
10.	介入臨床試験	CIOMS VII	介入臨床試験は、健康に関する転帰についての効果を評価するために、1つ又はそれ以上の治療処置（例：予防治療、薬剤、手術、行動療法など）に前向きに参加者を割り当てて実施する研究試験である。
11.	治験薬	CIOMS VII	本ガイドラインでいう治験薬とは、臨床試験で使用されている、又は開発段階にある試験対象の薬剤のみを意味する。注：この用語は、比較対照薬及びプラセボを含めた「治験薬剤 (investigational medicinal product)」よりさらに特異的である。
12.	非介入試験	臨床試験に関する EU Directive 2001/20/EC	薬剤が販売承認条件に準拠して通常の方法により処方される試験。特定の治療戦略に特定の患者を割り付けることが治験実施計画書であらかじめ定められておらず、通常の医療が提供され、当該試験に当該患者を組み入れる決定とは無関係に薬剤が処方される。被験者に対し、診断又はモニタリングのための追加的な手続きが適用されることはなく、疫学的手法を用いて収集データが解析される。
13.	継続中の臨床試験	CIOMS VII	被験者登録が開始されているが、最終総括報告書が完成していない臨床試験。中断しているか、解析が終了しているかにかかわらない。
14.	潜在的リスク	EU医薬品規制 Volume 9A規則	対象となる医薬品との関連性を示唆する何らかの根拠は存在するが、その関連性が確認されていない好ましくない事象。 潜在的なリスクの例：

項目	用語	定義出典	定義/解説
			<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験で認められていないか解明されていない非臨床での安全性上の懸念 臨床試験又は疫学研究において認められた有害事象のうち、注目すべきパラメータに関して、比較対照群（プラセボ、実薬対照又は無投与群）との差の大きさを因果関係が疑われるもの、その差が因果関係を示唆するほどではないもの 副作用自発報告制度を通じてもたらされたシグナル 同一系統の他の製品に関係することが知られている事象又は当該医薬品の特性から見て発現が予想される事象
15.	登録制度	ICH E2E	<p>登録制度とは、同一の特性を呈する患者の一種のリストである。この特性には、疾患（疾患登録制度）の場合と特定の曝露（薬剤使用登録制度）の場合がある。2つの登録制度は、関心対象である患者データの種類が異なるに過ぎないが、標準化された質問票を用いて一連の情報を、前向き研究の方式で収集することができる。</p> <p>解説：曝露（薬剤使用）の登録制度は、関心対象である薬剤に曝露した集団及び又は特定集団について一定期間情報を収集する。標準化された質問票を用いて有害事象のデータを収集するために、患者をコホート試験に入れる。特にまれな転帰のシグナル拡大に有用である。</p>
16.	シグナル	CIOMS VI	<p>治療との因果関係が不明であるが、今後の探索やサーベイランスの継続が必要であると認められる事象の報告。</p>
17.	治験依頼者	ICH E6 (R1)	臨床試験の開始、管理、資金提供に責任を負う個人、会社、施設、組織
18.	医師主導試験の治験	ICH E6	単独で、あるいは他者と共に、臨床試験を実施する者。この者の直接の指導の下で、治験薬が被

項目	用語	定義出典	定義/解説
	依頼者		<p>験者に投与、処方又は使用される。この用語は人のみに使用される。(例えば会社や機関は含まれない。)。医師主導試験の治験依頼者の責務には、治験依頼者と治験担当医師の両方の責務が含まれる。</p>

添付資料 B：臨床試験一覧表と見出しの例

表 1：継続中の臨床試験と終了した臨床試験の状況

継続中の[治験薬名]試験の概要

臨床試験 ID	試験相	国	試験名	試験デザイン	用法・用量	対象被験者	FVFF†	登録予定被験者数	使用被験者数
									‡

† FVFF = 最初の患者の初回来院日

‡ [日付] 時点で臨床試験に組み込まれた患者総数及び無作為化割り付け計画に基づく

本 DSUR 対象期間中に終了した [治験薬名] 試験の概要

臨床試験 ID	試験相	国	試験名	試験デザイン	用法・用量	対象被験者	被験者数/投与群別使用被験者数 (男/女)

表 2 : 推定累積使用被験者数

終了した臨床試験の実際の使用データと、継続中の臨床試験の登録/無作為化計画に基づく推定累積使用被験者数

治療群	被験者数
治験薬	
比較対照薬	
プラセボ	

表 3 : 終了した臨床試験において治験薬が投与された被験者の年齢別、性別、累積使用被験者数*

年齢層	被験者数		計
	男性	女性	

* [日付] 時点で終了している試験のデータ

表 4：終了した臨床試験において治験薬が投与された被験者の人種別累積使用被験者数*

人種	被験者数
東洋人	
黒人	
白人	
その他	
不明	
計	

* [日付] 時点で終了している試験のデータ

表5：調査対象期間中の重篤な副作用ライブラリストの見出し例

調査対象期間中の重篤な副作用ライブラリスト

試験 ID EudraCT 番号	症例 ID/ 被験者番 号†	国 性 年齢	重篤な薬の 副作用 (SAR)	転帰	発現日† 発現までの時間 ‡	被疑薬	1日用量 投与経路 剤型	投与日 投与期間	コメント
	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****

† 試験/施設/患者

‡ 「主要」 SAR のみ

表6：重篤な有害事象の累積表の例

重篤な有害事象 (SAE) の累積サマリテーブル

器官別大分類	2009年12月31日までの総数			
	[治験薬名]	盲検解除	実薬対照	プラセボ
基本語		前		
臨床検査	18	4	7	2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9	2	4	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	2	3	1
神経系障害	2	2	4	7
失神	2	2	4	7

添付資料 C : 重要なリスクの要約例

本添付資料では、仮想の製品について、2012年から2014年までの3年間に作成された、重要なリスクの要約例を叙述する。重要なリスクの要約は、叙述形式（添付資料 C1）又は表形式（添付資料 C2）で記載する。

添付資料 C1 : 叙述形式

DSUR 2012

19 重要なリスクの要約

新規リスク又は更新されたリスクにはアスタリスクを付記した。

1. 腎毒性

薬剤 Z は、アミノグリコシドと類似した構造を有するパラアミノグリコシドであり、安定した冠動脈疾患を有する患者の狭心症改善薬として現在開発中である。同一系統の他の薬剤に腎毒性があることが知られており、また、本剤においてもラット 20mg/kg/日とウサギ 60mg/kg/日の用量でそれぞれ腎毒性のエビデンスがあった。

健康な被験者を対象とした第 I 相試験で、最高用量（1日1回 100mg を7日間経口投与）の Z を服用した 30 人の被験者中 2 人（6.7%）に、蛋白尿と関連した一過性の血清クレアチニン増加が見られた。被験者 0127 では、クレアチニンがベースラインの 0.9mg/dL から 7 日目に 1.8mg/dL に増加し、被験者 0139 はベースライン 1.0mg/dL から 7 日目に 1.9mg/dL に増加した。いずれの被験者も軽度の蛋白尿があった（dipstick で 2+、24 時間蓄尿による尿蛋白量測定せず）。両被験者の尿検査は特に問題はなかった（細胞は最少、尿円柱なし）。21 日目までに、両被験者とも血清クレアチニンはベ

ースラインに戻り、蛋白尿は消失した（詳細は 8.2 項及び 18.1 項参照）。100mg を 1 日 1 回服用した他の健康な被験者 28 人、低用量を服用した 119 人の被験者（50mg 以下、冠動脈疾患の 72 人を含む）には、蛋白尿又は重大なクレアチニン増加は見られなかった。

最高用量の Z（1日1回 100mg）を服用した健康被験者のクレアチニン増加は、この系統の薬剤に腎毒性があることが知られていることから、本剤との関連する可能性が考えられた。したがって、第Ⅱ相試験では Z の最高用量を 50mg に減らすことに決定した。さらに、被験者のモニタリングを強化し、現在、ベースライン、1、2、4、8、16、24 週目に血清クレアチニン、eGFR、アルブミン/クレアチニン比、血中尿素窒素、尿検査を実施している。ディップスティック法で蛋白尿が確認された被験者においては 24 時間蓄尿による尿蛋白排泄量測定検査を行う。クレアチニンの増加が 0.5mg/dL、上昇率が 30%、あるいは eGFR の減少が 25%（3日間で2回）の被験者では治験薬の投与を中止する。これに従って治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書が改訂された。

2. 肝毒性

ラット試験 KR-102 で、最高用量群（60mg/kg/日）の 8 匹中 2 匹が小葉中心性壊死を伴う肝障害を発現した。これより低い用量を与えたラットに肝毒性のエビデンスはなく、60mg/kg/日の用量を投与したウサギに肝毒性のエビデンスは見られなかった。

102 試験において、薬剤 Z 50mg を 1 日 1 回経口服用した冠動脈疾患を有する被験者 1 例（102-037）が、14 日目にアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の中程度の増加（それぞれ正常上限値の 2.7 倍と 2.3 倍）を発現したが、アルカリホスファターゼやビリルビンの増加は見られなかった（詳細は 8.2 項及び 18.1 項参照）。Z の投与は 16 日目に中止され、トランスアミナーゼは 28 日目までに正常値に戻った。本被験者はアルコール摂取を否定し、血清検査はすべて陰性であった。本被験者は試験に登録されるまで 2 年以上に渡って

薬剤 X と Y を併用していた。どちらの薬剤もトランスアミナーゼの増加を引き起こした疑いはなかった。有害事象発現期間中も両薬剤の投与は継続されており、これらがトランスアミナーゼ増加の原因となった可能性は非常に低かった。注目すべき点として、被験者 102-037 の薬剤 Z の血中濃度 (Cmax) が 50mg 投与群の平均値の約 8 倍であることが判明し、Z の代謝が困難であったことが示唆された。この可能性はまだ調査中である。第 I 相プログラムで Z を投与されたその他の 148 人の被験者においては、トランスアミナーゼの上昇は見られなかった。

ラットの知見と被験者 102-037 のトランスアミナーゼ上昇を鑑み、第 II 相試験ではより頻繁なモニタリングが行われた。4 週目と 16 週目の評価を追加し、現在被験者はベースライン、1、2、4、8、16、24 週目に ALT、AST、ビリルビン、アルカリホスファターゼの検査が実施されている。これに従って治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書が改訂された。

DSUR 2013

19 重要なリスクの要約

新規リスク又は更新されたリスクにはアスタリスクを付記した。

1. 腎毒性*

薬剤 Z は、アミノグリコシドと類似した構造を有する薬剤の 1 つパラアミノグリコシドであり、腎毒性があることが判明している。第 I 相プログラムで 1 日 1 回 100mg を経口服用した 30 人の健康被験者中 2 人 (6.7%) が、軽度の蛋白尿 (ディップスティック法による) と関連した一過性の血清クレアチニン増加を発現し、それ以降の開発において 100mg の用量が中止された。冠動脈疾患と安定性狭心症を有する患者に対する薬剤 Z の第 II 相試験 (201 試験) が終了し、50mg 群の 60 人中 5 人 (8.3%)、

25mg 群の 62 人中 5 人 (8.1%)、10mg 群の 59 人中 3 人 (5.1%) に、ベースラインの 1.25 倍~1.5 倍のクレアチニン増加が観察され、これに対しプラセボ群では 61 人中 6 人 (10%) に認められた。これらの被験者全員に対し、(治験実施計画書に従って) 治験薬の投与を継続し、血清クレアチニンは 2 週間以内にベースライン値に戻った。50mg 群の 60 人中 1 人 (1.7%)、25mg 群の 62 人中 0 人、10mg 群の 59 人中 1 人 (1.7%) に、ベースラインの 1.5 倍を越えるクレアチニン増加が観察され、これに対しプラセボ群は 61 人中 2 人 (3.3%) であった。これらの被験者全員に対し、(治験実施計画書に従って) 治験薬の投与を中止し、血清クレアチニンは 2 週間以内にベースライン値に戻った。8.2 項及び 18.1 項で詳しく説明したように、クレアチニンの正常値への「回復」(すなわちクレアチニンと時間の推移の傾き) は、治験薬の投与を継続した被験者と中止した被験者で同じであり、これが特定の薬剤の影響でないことが示唆された。注目すべきは、Z を投与しクレアチニン増加を発現した被験者の 4 人に 3 人が利尿剤を併用していた。継続中の試験 202 と 204 で、ベースライン、1、2、4、12、24、48 週目に血清クレアチニン、eGFR、血中尿素窒素、尿検査が引き続きモニターされる。ディップスティック法で蛋白尿を発現した被験者に 24 時間蓄尿による尿蛋白排泄量測定検査を行う。

2. 肝毒性*

薬剤 Z は、ラットにおける最高用量 (60mg/kg/日) で小葉中心性壊死を引き起こした (ただしこの用量でウサギに肝障害のエビデンスはなかった)。第 I 相プログラムで、149 人中 1 人 (0.7%) が、14 日目に原因不明の正常上限値の約 2.5 倍の ALT と AST 増加を発現し、投与を中止にて消失した。終了した第 II 相 201 試験で、Z を投与した 2 人の被験者 (2/181、1.1%) のトランスアミナーゼが増加した (8.2 項参照) が、いずれも軽度で一過性であり、また、プラセボ群の 1 人 (1/61、1.6%) において、より重度の増加が見られた。この情報に基づき、現在のモニタリング計画は適切と思われる。治験実施計画書、治験薬概要書、同意説明文書の変更は行わなかった。トランスアミナーゼが増加した 1 人 (102-037) において C_{max} が著しい高値を示したが、これはその後検査ミスと判断された。

3. 失神*

薬剤 Z は、軽度の一酸化窒素 (NO) 依存性の血管拡張薬と考えられており、これが抗狭心症作用の一部を担っている可能性がある。この期間中、201 試験から 2 件の失神 (2/81、1.1%) が報告され、治験責任医師は薬剤 Z と因果関係があると判断した (被験者 201-119、201-212)。被験者はそれぞれ 10mg と 25mg の Z を服用していた。両者とも失神の素因があった (1 人は明らかに重い脱水状態であり、1 人は長期にわたる失神の既往歴があった) が、本剤の作用機序から因果関係がある可能性が考えられ、引き続き薬剤に関連する副作用として失神に注目していく。これらの有害事象の結果、モニタリング計画は特に変更されなかった。

DSUR 2014

19 重要なリスクの要約

新規リスク又は更新されたリスクにはアスタリスクを付記した。

1. 腎毒性*

薬剤 Z は、アミノグリコシドと類似した構造を有する薬剤の 1 つパラアミノグリコシドであり、腎毒性があることが判明している。第 I 相試験において 100mg の用量では、健康被験者のクレアチニンと蛋白尿が増加したため、それ以降の開発から中止された。第 II 相プログラムで、50mg 投与群、25mg 群、10mg 群の被験者のそれぞれ 7.8%、6.8%、5.8% に、ベースラインの 1.25~1.5 倍のクレアチニン増加が観察され、これに対しプラセボ群は 6.3% であった。50mg 群、25mg 群、10mg 群の被験者のそれぞれ 1.5%、0.5%、1.9% に、ベースラインの 1.5 倍を越えるクレアチニン増加が観察され、これに対しプラセボ群は 2.7% であった。8.2 項及び 18.1 項で記載したように、クレアチニン増加は、脱水と利尿剤の使用に関連すると思われる。さらに、クレアチニ

ンがベースラインから 50%以上増加した何人かの被験者は、ベースライン値が異常に低かった ($\leq 0.6\text{mg/dL}$)。この臨床的意義は不明である。

継続中の第Ⅲ相試験 (301) で、ベースライン、1、4、12、48 週目に血清クレアチニン、eGFR、血中尿素窒素、尿検査がモニターされている。ディップスティック法で 3+以上の蛋白尿を発現した被験者に 24 時間蓄尿による尿蛋白排泄量測定検査を行う。

2. 肝毒性*

薬剤 Z は、ラットの最高用量投与で小葉中心性壊死を引き起こした。第Ⅰ相とⅡ相の試験で、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ビリルビンを頻繁にモニターし、肝障害を示唆する異常値のパターンに一致するものは見られなかった。

継続中の第Ⅲ相試験 (301) で、ベースライン、1、4、12、48 週目に、上記の肝障害の検査が行われている。

3. 失神*

薬剤 Z は、軽度の一酸化窒素 (NO) 依存性の血管拡張薬と考えられており、これが抗狭心症作用の一部を担っている可能性がある。これまでの開発プログラムで、Z を投与した被験者に 21 件の失神 (21/632、3.3%) が報告されており、これに対してプラセボ群は 3 件 (1.4%) である。ほとんどが起立性か、硝酸塩や血管拡張薬の併用と関連があった。第Ⅲ相プログラムで、被験者に血管拡張薬 (硝酸塩、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬など) を併用しないように注意し、起立性めまいについて一般的な予防的注意を与える。治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書を改訂してこのリスクを含めた。

4. 膵臓炎*

終了した第Ⅱ相試験と継続中の第Ⅲ相試験の被験者から、膵臓炎が 3 症例報告された (それぞれ 8.1 項と 8.2 項を参照)。それぞれの症例に膵臓炎の原因となり得るその

他の理由があったが、今後も綿密な検査によって膵臓炎のエビデンスを慎重に探していく。第Ⅲ相試験（301）に登録された被験者は全員1週目と4週目にリパーゼとアミラーゼの検査を受ける。

19 重要なリスクの要約

ここでは、薬剤 Z の臨床開発計画実施中に認められた、重要な特定されたリスクや潜在的なリスクを要約する。現在、すべてが潜在的なリスクと見なされており、Z の投与と関連する特定されたリスクとして考えられているものはない。

調査対象期間中に重要な潜在的リスクとして認められたもの

- 腎毒性
- 肝毒性
- 失神
- 膵臓炎

詳細を下記の表 X に記載する。

表 X 重要なリスクの要約

新規リスク又は更新されたリスクにはアスタリスクを付記した。

リスク	非臨床データ	臨床データ	措置
腎毒性*	<p>ラットとウサギにそれぞれ 20mg/kg/日 と 60mg/kg/日の用量で腎毒性が認められた。</p>	<p>薬剤 Z は、アミノグリコシドと構造的に類似した系統薬のパラアミノグリコシドであり、腎毒性があることがわかっている。</p> <p>第 I 相試験：健康被験者にクレアチニン増加と蛋白尿があったため、それ以降の開発から 100mg の用量が中止された。</p> <p>第 II 相試験：ベースラインの 1.25~1.5 倍のクレアチニン増加が 50mg 投与群、25mg 群、10mg 群の被験者のそれぞれ 7.8%、6.8%、5.8% に認められた。プラセボ群は 6.3%。</p> <p>ベースラインの 1.5 倍を超えるクレアチニン増加が 50mg 群、25mg 群、10mg 群の被験者のそれぞれ</p>	<p>第 III 相試験 (301) で、血清クレアチニン、eGFR、血中尿素窒素、尿検査をベースライン、1、4、12、48 週目にモニターする。</p> <p>ディップスティック法で 2+以上の蛋白尿を発現した被験者に 24 時間蓄尿による尿蛋白排泄両測定検査を行う。</p>

リスク	非臨床データ	臨床データ	措置
		<p>れ 1.5%、0.5%、1.9%に、観察され、これに対しプラセボ群は 2.7%であった。</p> <p>クレアチニン増加は、脱水と利尿剤の使用に関連すると思われる。さらに、クレアチニンがベースラインから 50%以上増加した何人かの被験者は、ベースライン値が著しく低かった ($\leq 0.6\text{mg/dL}$)。この臨床的意義は不明である。</p> <p>8.2 項及び 18.1 項参照。</p>	
肝毒性*	<p>ラット試験 KR-102：最高用量群（60mg/kg/日）の 8 匹中 2 匹が小葉中心性壊死を発現した。これより低い用量ではラットに肝毒性のエビデンスはなかった。</p> <p>$\leq 60\text{mg/kg/日}$の用量でウサギに肝毒性は見られなかった。</p>	<p>第 I 相・II 相試験で、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ビリルビンを頻繁にモニターしたが、肝障害を示唆する異常値のパターンに一致する所見は見られなかった。</p>	<p>継続中の第 III 相試験（301）のルーチンなモニタリング：ベースライン、1、4、12、48 週目に ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ビリルビンをモニターする。</p>
失神*	<p>発表済みの試験：イヌモデルで、薬剤 Z は一酸化窒素（NO）依存性の</p>	<p>これまでの開発プログラムで、Z を投与した被験者に 21 件の失神（21/632、</p>	<p>第 III 相プログラムで、被験者に血管拡張薬を併用しないよう注意し、起立</p>

リスク	非臨床データ	臨床データ	措置
	血管拡張薬である。	3.3%) が報告されており、これに対してプラセボ群は 3 件 (1.4%) である。ほとんどが起立性か、硝酸塩や血管拡張薬の併用と関連があった。	性めまいについて一般的な予防的注意を与える。治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書を改訂してこのリスクを反映させた。
膵臓炎*	知見なし	終了した第Ⅱ相試験と継続中の第Ⅲ相試験の被験者から、膵臓炎 3 症例が報告された。Z との因果関係は不明。それぞれの症例に膵臓炎の原因となり得るその他の理由があった。	第Ⅲ相試験 (301) に登録された被験者は全員 1 週目と 4 週目にリパーゼとアミラーゼの検査を受ける。