

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 序文

臨床に関する概括評価（以下「臨床概括評価」と言う。Clinical Overview）の目的は、国際共通化資料（CTD）に含まれる臨床試験成績に基づき得られた重要な分析結果を示すことにある。その対象となる資料は、臨床概要（Clinical Summary）、個々の治験総括報告書（ICH E3）、及びその他関連資料で提供される申請データである。ただし、その主眼は、これらの資料から導かれる結論及び臨床上の意義にあり、内容そのものの繰り返しとならないよう留意すること。特に、臨床概要においては臨床試験成績が事実に基づいて詳細に要約されることになるので、臨床概括評価では、試験成績について、関連する非臨床試験成績（例：臨床的意義が示唆される動物実験データ、製品の品質に関する情報）にも言及しつつ臨床的考察と解釈を簡潔に記載すること。

臨床概括評価は、主として、規制当局が承認申請資料中の臨床に関する資料を審査する際に用いられるためのものである。また、臨床以外の分野を審査する規制当局担当者にとり、臨床に関する知見を総括的に得る上でも有用な資料となる。この文書では、申請医薬品の開発計画及び試験結果の優れた点と限界を示し、目的とする適用におけるベネフィットとリスクを分析し、試験結果が添付文書中の重要な部分をどのように裏付けているか記述すること。

これらの目的のため、臨床概括評価は次のとおり記載すること。

- 申請医薬品に関する臨床開発全体の取り組み方を記述し、説明すること。試験デザイン上の重要な判断事項も含めること。
- 試験デザインや実施内容の質を評価し、GCP 遵守に関する記述を含めること。
- 臨床知見を簡潔に概観すること。重要と考えられる知見の制約についても記述すること（例：適切な実薬対照を用いた比較検討が行われていないこと、特定の患者集団・関連するエンドポイント・併用療法に関する情報の欠如）。
- 申請資料中の各臨床試験報告書の結論に基づいたベネフィットとリスクの評価結果を記載すること。記載には、有効性と安全性に関する知見がどのように申請する用法・用量及び効能・効果を裏付けるかの解釈、また、添付文書中の 情報やその他の方策によって、いかにベネフィットが最適化され、リスクが管理されうるかについての評価を含めること。
- 開発中に見られた有効性又は安全性上の重要な問題点を挙げ、それらの問題がいかに評価され、解決されたかを述べること。
- 未解決の問題を挙げ、なぜそれらの問題が承認の障害とは考えられないのか説明し、解決のための計画を示すこと。
- 添付文書中の重要又は特別な内容についてその根拠を説明すること。

臨床概括評価は短い文書にまとめること（約 30 ページ）。しかし、その長さは申請内容の複雑さに依存する。文書を短くし、また、理解を助けるために、本文中では図や簡略化した表の使用が勧められる。なお、CTD 資料中の他の場所に十分に記載されている内容については、臨床概括評価中にそれを繰り返すことはせず、例えば、臨床概要や第 5 部の詳細な記述を参照すること。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 目 次

- 2.5.1 製品開発の根拠
- 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価
- 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価
- 2.5.4 有効性の概括評価
- 2.5.5 安全性の概括評価
- 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
  - 2.5.6.1 治療の背景
    - 2.5.6.1.1 疾患又は症状
    - 2.5.6.1.2 現行の治療
  - 2.5.6.2 ベネフィット
  - 2.5.6.3 リスク
  - 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価
  - 2.5.6.5 補遺
- 2.5.7 参考文献

## 臨床概括評価各項の内容についての詳細

### 2.5.1 製品開発の根拠

申請医薬品の開発の根拠については、次のとおり記載すること。

- 申請医薬品の薬理学的分類を特定すること。
- 申請医薬品の治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面を記述すること。
- 対象となる患者集団において現在使用されている主な治療法に関する概略を含めること。
- 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景を簡潔に要約すること。
- 臨床開発計画を簡潔に記述すること。進行中及び計画中の臨床試験についての記述、また、開発計画全体における申請のタイミングの妥当性に関する記述を含めること。外国臨床データの利用計画についても簡潔に記述すること（ICH E5）。
- 試験のデザイン、実施、解析に関して、現行の標準的方法との一致点、不一致点を挙げ、説明すること。関連する公表文献を引用すること。規制当局によるガイダンスや助言を記述し（臨床概括評価を提出する地域の当局からのものについては最低限必要）、いかにその助言に従ったかを論じること。公式の助言文書（例：公式議事録、ガイダンス、当局からの書簡）を参照し、その写しを第5部の参考文献の項に添付すること。

### 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本項の目的は、市販予定製剤の有効性、安全性に影響を及ぼすと考えられるバイオアベイラビリティに関する重要な問題点について、重要な結果を提示することにある（例：剤型又は含量の異なる製剤間の比例性、市販予定製剤と治験用製剤の相違、食事の影響）。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本項の目的は、CTD資料中の薬物動態学的（PK）、薬力学的（PD）及び関連する *in vitro* データについて重要な分析結果を提示することにある。分析では全ての関連するデータを検討し、導かれた結論がなぜ、どのように裏付けられているか説明すること。特異な結果や、既知の又は考えうる問題点は強調して示し、また、問題点がない場合にはその旨を示すこと。本項では、以下の事柄に言及すること。

- PK：例：健康被験者・患者・特別な患者集団における比較 PK の結果、内因性要因（例：年齢、性、人種、腎、肝機能障害）及び外因性要因（例：喫煙、併用薬、食事）を考慮した PK、吸収の速度と程度、血漿タンパク結合を含む分布、考えられる遺伝子多型や活性・不活性代謝物生成の及ぼす影響を含む特定された代謝経路、排泄、経時的 PK 変動、立体化学的問題点、他の医薬品又は物質との臨床的 PK 相互作用。
- PD：例：受容体結合等の作用機序に関する情報、作用の発現・消失、好ましい又は好ましくない薬力学的効果と投与量又は血漿中濃度との関係（すなわち PK/PD 関係）、推奨する投与量及び投与間隔を裏付ける PD、他の医薬品又は物質との臨床的 PD 相互作用、遺伝的に起こり得る PD 反応の差異。

- 臨床概要の第 2.7.2.4 項に要約される免疫原性試験及び臨床微生物学的試験、医薬品の薬効分類に特有なその他の PD 試験の結果と解釈。

#### 2.5.4 有効性の概括評価

本項の目的は、対象となる患者集団における申請医薬品の有効性に関連する臨床データの重要な分析結果を提示することである。分析では、成績の如何にかかわらず関連する全てのデータを検討し、これらのデータが推奨する効能・効果やその他の添付文書中の情報をなぜ、どのように裏付けるのか説明すること。有効性評価に直接関係すると思われる試験を特定し、また、適切かつ十分によく管理された比較対照試験であるにもかかわらず有効性評価に用いられていない試験については、その理由を明らかにすること。途中で中止した試験についても特定し、その影響について考慮すること。

本項では、一般的には、以下の諸事項について言及すること。

- 対象となった患者集団の特性について、人口統計学的特性、疾患のステージ、その他の重要と思われる共変量、重要な試験から除外された重要な患者集団、小児や高齢者 (ICH E11 及び E7) の検討状況等を含め、記述すること。試験対象集団と市販後実際に薬剤を投与されると予想される集団の間の相違について考察すること。
- 患者選択、試験期間、エンドポイント、対照群の選択を含めた試験デザインの記述：使用経験の少ないエンドポイントについては特に注意を払い、代替エンドポイントを使用した場合にはその適切性に言及すること。また、用いられた評価スケールのバリデーションについて考察すること。
- 有効性証明のため非劣性試験を用いた場合、その試験が十分な分析感度を有しており、また、非劣性の限界値の選択が妥当であると判断した根拠 (ICH E10)。
- 統計学的手法及び試験結果の解釈に影響すると考えられるあらゆる問題点 (例：最初のプロトコルに記載されたエンドポイントの評価及び計画された解析等重要な試験デザイン上の変更、当初は計画されていなかったものの実際には実施された解析の適切性、欠測データの取扱い手順、複数エンドポイントに対する補正)。
- 試験間又は試験内の異なる部分集団における結果の類似性・相違、それらが有効性データの解釈に与える影響。
- 全対象集団及び各部分集団における適応症ごとの有効性、用量、用法の関係 (ICH E4)。
- 他地域で得られた臨床データを新地域へ外挿する場合、その可能性についての裏付け (ICH E5)。
- 長期間の使用が想定される申請医薬品の場合、有効性の長期維持及び長期投与の用法・用量の確立に用いた有効性に関する知見。また、耐薬性の発現を考慮すること。
- (もし、あれば) 血漿中濃度をモニタリングすることにより治療成績が改善されることを示唆するデータ、及び至適血漿中濃度範囲を示唆するデータ。
- 観察された効果の大きさの臨床的意義。
- 代替エンドポイントを用いて評価した場合、期待される臨床上のベネフィットの性質と大きさ、及びそのように期待することの根拠。
- 特別な患者集団における有効性。データが不十分にもかかわらず特別な患者集団における有効性を主張する場合、一般的な患者集団から外挿することの根拠。

### 2.5.5 安全性の概括評価

本項の目的は、安全性に関する試験結果が添付文書中の情報をどのように裏付けし、妥当であるかに留意しつつ、重要な分析結果を簡潔に記述することである。安全性の分析に当たっては、以下の諸事項を考察すること。

- 薬剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害作用。そのような作用を観察するために用いられた方法。
- 特定の有害事象（例：視覚系有害事象、QT 間隔延長）をモニターするための特別な方法。
- 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報。ヒトにおける安全性の評価に影響するか、影響する可能性のある知見について考慮すること。
- 被験薬及び対照薬投与の対象となった患者集団の特徴及び曝露の程度。安全性データベースの限界（例：選択／除外基準や被験者の人口統計学的特性）について考慮すること。それらの限界が、市販後の安全性予測にどのような影響を及ぼすか明確に検討すること。
- 比較的良好に見られる重篤でない有害事象（臨床概要中の被験薬及び対照薬別の有害事象一覧を参照すること）。考察の結果は、相対的に頻度の高い事象、プラセボと比較し頻度の高い事象、実薬対照での事象、同じ薬効分類にある医薬品の使用で発現することが知られている事象に焦点を当て、簡潔に記述すること。特に強い関心を持たれるのは、実薬対照と比較し被験薬において発現頻度が明らかに多い事象や少ない事象、あるいは持続期間と重症度からみて問題のある事象である。
- 重篤な有害事象（臨床概要中の関連表を参照すること）。本項では、死亡を含めた重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象（例：投与中止又は投与量の変更に至った事象）の絶対数及び発現率について考察し、被験薬と対照治療との比較結果について考察すること。因果関係の有無に関するいかなる結論をも記述すること。医学的に重大な影響を実際にもたらしたか、もたらす可能性のある臨床検査所見について検討すること。
- 各試験結果の類似性及び相違点、並びにそれらが安全性の評価結果に及ぼす影響。
- 人口統計学的特性、体重、合併症、併用療法、遺伝子多型代謝等により定義される部分集団における有害事象発現率の差異。
- 投与量、投与方法、投与期間と有害事象との関連性。
- 長期投与時の安全性（ICH E1）。
- 有害事象の予防、軽減、管理方法。
- 過量投与に対する反応。依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性、又はそれらのデータの欠如。
- 世界における市販後使用経験。次の点について簡潔に考察すること。
  - －世界における使用経験の程度。
  - －新たに明らかとなった安全性上の問題点。
  - －安全性のための規制上の措置。
- 他地域で得られたデータを新地域へ外挿することが適切であると判断した場合の裏付け（ICH E5）。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 序文

本項の目的は、申請医薬品の目的とする適応症におけるベネフィット・リスク評価について、簡潔、総合的かつ明確な説明を提示することである。ベネフィット・リスク評価は、申請医薬品の主要なベネフィットと主要なリスクのバランスに基づくものである。主要なベネフィットは、通常、医薬品開発における臨床試験を通じた主要評価項目及び他の臨床的に重要な評価項目により評価される好ましい効果であり、主要なリスクは、その頻度や重症度の観点から、臨床的に及び又は公衆衛生上重要な好ましくない効果である。主要なベネフィット及び主要なリスクの特定には、申請医薬品に関連するすべての有効性及び安全性情報の批判的評価が必要である。必ずしもすべてのベネフィット及びリスクが主要なベネフィット及び主要なリスクとなるわけではない。既承認医薬品のベネフィット・リスク評価についてはICHE2C(R2)ガイドライン（定期的ベネフィット・リスク評価報告：PBRER）で記載されており、主要なベネフィット及び主要なリスクの概念は同様に使用されている。

本項を記載するにあたり、以下の点について検討すること。

- 2.5.6 項においては、ベネフィット・リスク評価に最も関連する治療の背景、ベネフィット及びリスクについて記載すること。本項における不必要な繰り返しを避けるために、より詳細に記載されている申請資料中の他の項を参照すること。
- 申請医薬品について複数の適応症を申請する場合、申請者は各項においてそれらをまとめて論じるべきか、分けて論じるべきかを考える必要がある。各適応症について分けて論じる場合、各サブセクションを適応症ごとに記載すること（例：2.5.6.1 肺炎、2.5.6.1 上気道感染と表示する）。
- 申請医薬品のある特徴がベネフィット又はリスクのいずれにおいても記載可能な場合があるが、両方の項に記載しないこと。
- ベネフィット及びリスクのデータは、異なる集団における複数の情報源から得られる場合もある。適切な場合には、それらの集積した結果を提示することができる。申請者はどのようにしてこれらの異なる情報源を取り扱ったかを説明すること（例えば、特定の試験の除外、併合手法）。
- 申請医薬品の目的とする適応症の対象となる患者集団が試験対象集団と異なる場合（例えば、エンリッチメント法が採用された場合）、申請医薬品の目的とする適応症の対象となる患者集団のベネフィット・リスク評価を提示すること。
- 治療の背景、ベネフィット、リスク及びベネフィット・リスク評価を記載する際に、患者視点<sup>1</sup>の情報を考慮できる。
- 申請者の判断で、ベネフィット・リスク評価の結果に加え、主要なベネフィット及び主要なリスクの臨床的な重要性を示すために要約表や図を用いることができる。

<sup>1</sup> 患者視点の情報は、治療の背景、ベネフィット及びリスクに関する患者の意向及び選好を示す。このような情報は、定性的、定量的又は記述的手法を用いて、患者から直接的に、又は他の利害関係者（たとえば、親、介護者）から間接的に得られる場合がある。この情報の詳細な資料は、第5部に添付すること。

### 2.5.6.1 治療の背景

本項では、申請医薬品の治療の背景を簡潔に記載すること。治療の背景では、治療の対象となる疾患又は症状、治療の対象となる集団、現行の治療のベネフィット及びリスクについて記載する。疾患又は症状を理解する上での重大な限界、並びに現行の治療のベネフィット及びリスクの重大な不確実性についても記載する。関連する部分集団における差異が知られている場合には、それらについて記載すること。申請医薬品に関するベネフィット及びリスクの情報を本項に記載すべきではなく、当該情報はそれぞれ 2.5.6.2 及び 2.5.6.3 項に記載すること。

#### 2.5.6.1.1 疾患又は症状

本項では、対象となる患者集団に最も関連する、又は重大な影響を及ぼす疾患もしくは症状の特徴（例えば、発病率、罹病期間、罹患率、死亡率、健康に関連する生活の質等）を記載すること。申請医薬品の目的とする適応症に関連する疾患の側面に焦点をあてること。必要な場合には、疾患の社会的影響又は公衆衛生への影響（例えば、感染症の不十分な予防及び管理が及ぼす影響）についても記載すること。

#### 2.5.6.1.2 現行の治療<sup>2</sup>

本項では、対象となる患者集団における主要な治療法（すなわち臨床ガイドラインにおいて推奨されている治療、最もよく用いられている治療等）とともに、有効性、安全性、忍容性、利便性又は患者による選好の観点から、新たな治療の医学的必要性について記載すること。薬理学的分類の異なる治療薬が存在する疾患領域では、薬効分類によりまとめて簡潔に記載してもよい。対象となる患者集団に対し用いられる他の治療についても、これが日常診療又は臨床ガイドラインとして確立している場合には記載してもよい。当該治療には、医学的処置、手術、適応外使用されている医薬品、他の非薬物的介入（例えば、食事療法、理学療法等）が含まれる。現在用いられている治療に関する地域間の主要な違いについても記載することができる。対象となる患者集団に対して現在利用可能な治療法がない場合には、その旨を記載すること。

#### 2.5.6.2 ベネフィット

本項では、申請医薬品のベネフィット・リスク評価において議論される主要なベネフィットに関するデータの事実に基づく要約を記載すること。ベネフィットとは申請医薬品の好ましい効果である。ベネフィットは試験における評価項目の組み合わせで表される場合もある（例えば、喘息の増悪、入院の頻度、喘息に関連した死亡数等により喘息コントロールの改善のベネフィットを表す）。代替エンドポイントがベネフィット評価の根拠になっている場合、代替エンドポイントによる臨床的ベネフィットの予測可能性とその根拠について説明すること。また、ベネフィットには、患者のコンプライアンスの改善につながる利便性（例えば、より便利な用法・用量、又は投与経路）、又は患者以外の人に及ぼすベネフィット（例えば、ワクチンによる集団免疫のベネフィット）等、申請医薬品の重要な特性が含まれる場合もある。

<sup>2</sup> 本項においては、「治療」という用語には、薬物学的及び非薬物学的介入、予防的措置、並びに診断の意味を含む。また、therapy と treatment は同様の意味で使用している。

申請医薬品の主要なベネフィットを特定するにあたり、以下の特性について検討すること。

- ベネフィットの臨床的重要性（例えば、生存期間の延長、治癒、疾患修飾、症状軽減、患者のコンプライアンスの改善、機能又は生活の質の改善、疾患進行の抑制、感染症の予防、診断）
- 対照と比較した試験対象集団における効果の絶対的な差の大きさ；場合によっては、対照との相対的な差を示すことも有用である（例えば、反応率が申請医薬品の群で 20%、対照群で 8%の場合、絶対的な差は 12%（すなわち、20%-8%）、相対的な差は 2.5（すなわち、20%/8%））。

各主要なベネフィットについて記載するにあたり、上記の点に加えて以下の点についても考慮すること。

- 主要なベネフィットの経時的な変化（例えば、効果の発現時期、効果の持続性）
- 年齢、性、人種、臓器機能、疾患重症度、遺伝子多型などの関連する部分集団を考慮した主要なベネフィットの差異

本項では、各主要なベネフィットに関連するエビデンスの強さ、限界及び不確実性の分析、並びにこれらの情報の解釈についても記載すること。必要に応じて以下の点を考慮すること。

- 試験デザインの考察（例えば、実薬に対する優越性又は非劣性、プラセボに対する優越性、盲検性、比較対照なし）
- データ収集の完全性及び追跡期間
- 臨床試験の数、試験間での結果の一貫性
- 曝露量（例えば、薬物血中濃度）とベネフィットの関係
- 臨床試験結果の日常診療への一般化可能性（例えば、試験対象集団と目的とする適応の患者集団との臨床的に重要な差異）
- 対象となる患者集団におけるベネフィットを予測する代替エンドポイントの信頼性

### 2.5.6.3 リスク

本項では、申請医薬品のベネフィット・リスク評価において議論される主要なリスクに関するデータの事実に基づく要約を記載すること。リスクには申請医薬品に関連する有害事象及び他の好ましくない効果が含まれる。考慮されるリスクとしては、薬物相互作用、非臨床データにおいて特定されたリスク、患者以外の人に対するリスク（例えば、胎児、申請医薬品を取り扱う人及び投与する人）、薬理学的分類又は製品の現時点での知見に基づくリスクについても含まれる。製品の誤用、乱用又は転用の可能性についても考慮すること。本項で記載する主要なリスクには、申請資料の他の項（例えば、リスク管理計画、添付文書）で記載しているすべての重要なリスクが含まれないこともある。

申請医薬品の主要なリスクを特定するにあたり、以下のリスクの特性について検討すること。

- 重篤性及び/又は重症度



- 発現率
- 可逆性
- 忍容性

各主要なリスクについて記載するにあたり、上記の点に加えて以下の点についても考慮すること。

- 発現率は、一般的に、対照との比較及び対象となる患者集団における自然発現率に照らした絶対的な差として示される。場合によっては、対照との相対的な差を示すことも有用である。発現率が申請医薬品の群で8%、対照群で5%の場合、絶対的な差は3%（すなわち、8%-5%）、相対的な差は1.6（すなわち、8%/5%）である。
- リスクをモニタリング、最小化又は管理できるか否か
- 年齢、性、人種、体重、臓器機能、疾患重症度、合併症、併用療法又は遺伝子多型などの関連する部分集団を考慮した主要なリスクの差異
- 試験対象集団における有害事象の経時的な変化（すなわち、発現又は消失時期や、発現率が投与初期に高くその後低下するか、比較的一定であるか、又は曝露の累積とともに上昇するか等）

本項では、各主要なリスクに関連するエビデンスの強さ、限界及び不確実性の分析並びにこれらの情報の解釈についても記載すること。必要に応じて以下の点を考慮すること。

- 試験デザインの考察（例えば、実薬との比較、プラセボとの比較、盲検性、比較対照なし）
- リスク評価の妥当性（例えば、患者数、試験数及び試験デザイン、曝露期間、モニタリングの頻度）
- 医薬品開発において特定された安全性の課題に対応するための検討（例えば、非臨床試験の知見に対応するために計画された眼科検査）
- データ収集の完全性及び追跡期間
- 申請用法・用量が投与された関連する部分集団の患者数
- 非臨床情報又は同じ薬効分類の薬剤に共通する作用の情報を含む、既に知られている有害事象の発現機序
- リスクに影響する患者特性に関する情報の完全性（例えば、喫煙歴、併用療法）
- 試験間の結果の一貫性
- 曝露量（例えば、薬物血中濃度）とリスクの関係
- 臨床試験結果の日常診療への一般化可能性（例えば、試験対象集団と目的とする適応の患者集団との臨床的に重要な差異）

各主要なリスクを管理するための方策について、その方策によりそのリスクを適切に管理できることを保証する合理的な理由も含めて記載すること。リスク管理計画の詳細な記載の重複は必要ない。すべての主要なリスクを特定・記載した後に、全体的なリスク管理の方策を記載することで十分な場合もある。

#### 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本項では、目的とする適応症に対する申請医薬品のベネフィット・リスク評価に関する申請者の結論を記載すること。これは主要なベネフィット及び主要なリスクの評価並びに比較に用いられた根拠及び判断の簡潔な説明から始めること。加えて、不確実性がエビデンスにどのように影響を及ぼすか、及びそのベネフィット・リスク評価における影響についても説明すること。

ベネフィット・リスク評価を記載するにあたり、以下の内容を検討すること。

- 評価に対する治療の背景の影響
  - この議論には、以下の点を含めること。利用可能な場合には患者視点の情報を含めることができる。
  - 予想されるリスクの許容可能性に対する疾患の重症度及び予想されるベネフィットの影響
  - 申請医薬品が既存の治療選択肢に対しどのように位置づけられるか。
- ベネフィット・リスク評価を好ましい結果にするために重要なリスク管理の主要な内容
  - 添付文書案
  - ノンレスポnderが治療を中止することを容易に判断できるか否か
  - 患者登録や流通制限などの、他のリスク管理活動

ベネフィット・リスク評価を行うための多くの手法がある。本ガイドラインにおいて、特定の手法を規定するものではない。一般的にはデータの解釈及びベネフィット・リスク評価を明確に示す記述的な手法で十分である。申請者は評価における判断及び不確実性を定量的に表現する方法を選択することもできる。提出されたエビデンスを用いてベネフィット及びリスクの対比及び/又は比較の分析を提示することができる。しかしながら、申請者はそのような方法を用いる前に、その有用性、複雑性、その方法がどの程度確立されたものか、結果の解釈の容易さを考慮すること。このような方法を用いた場合には、概要及び結論の説明は本項に記載し、方法及び結論の詳細は 2.5.6.5 項に添付すること。主要な点又は結論を支持する、又はより明確にするために、本項において表や図を用いることができる。

#### 2.5.6.5 補遺

2.5.6.4 項で要約されているベネフィット・リスク評価に用いた方法及び結果の詳細は本項に添付することができる。

#### 2.5.7 参考文献

引用した参考文献のリストを「生物医学雑誌へ投稿するための統一論文規定: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)<sup>3</sup>」に関する最新の書式、又は「ケミカル・アブストラクト: Chemical Abstracts」に用いられている書式に従って作成すること。臨床概括評価で引用した全ての参

<sup>3</sup> 最初の生物医学雑誌へ投稿するための統一論文規定はバンクーバーのグループによって作成され、1979年に公表されている。

考文献の写しを第5部第5.4項に添付すること。

