

## 医薬品リスクマネジメントをめぐる ICH, FDA, CIOMSの動向

栗原千絵子<sup>1)</sup> 清水 直容<sup>2)</sup>

1) 科学技術文明研究所

2) 帝京大学医学部

### Guidance documents by ICH, FDA, CIOMS on pharmaceutical risk management - explanatory review

Chieko Kurihara<sup>1)</sup> Naokata Shimizu<sup>2)</sup>

1) Center of Life Science and Society

2) University of Teikyo School of Medicine

#### Abstract

Recently, three international organizations issued guidance documents on pharmaceutical safety issues in the area of drug development. First, in November 2004, a steering committee of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) finalized the guideline on "Pharmacovigilance Planning," which was intended to aid in planning pharmacovigilance activities, especially in preparation for the early postmarketing period of a new drug. The document's main focus was "safety specification" and a Pharmacovigilance Plan that might be part of the documents for new drug application (NDA). Second, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) issued three guidance documents for industry: "Premarketing risk assessment"; "Development and use of risk minimization action plans," and "Good Pharmacovigilance Practice and Pharmacoepidemiologic Assessment." Third, the Sixth Working Group of the Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) issued its report on "Management of safety information from clinical trials," which aimed to enhance awareness of the ethical and technical issues associated with safety in clinical trials and emphasized the need for increased care and scrutiny in the conduct of research.

These documents would facilitate the integration of heretofore separate activities on safety issues through pre-clinical and clinical risk assessment, risk minimization and pharmacovigilance action plans and through the life cycle of pharmaceutical products.

This article presents the main points of these documents and analyzes their important aspects, particularly with regard to the prospects of improving the situation in Japan.

#### Key words

risk management, pharmacovigilance, pharmacoepidemiology, clinical trial, safety

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)* 2005 ; 32 : 443 - 56.

## はじめに

日本では2002年から2005年にかけての改正薬事法施行と関連する文書がほぼ出揃い、生物由来製品および市販後安全性強化という法改正時に強調された法の趣旨を具体化する手法も明確化された。医薬品開発との関連では、GPMSPがGVP<sup>1)</sup>とGPSP<sup>2)</sup>に置き換えられ、承認要件の調査研究には国内外で同一成分が市販されていればそれについて課される報告義務を規定する薬事法・薬事法施行規則および関連通知等も新たなものとなった。

一方国際的動向としては、安全性情報取扱いについて、システムを統合しアクティビティを高めるための様々なアプローチが検討されている。ICHではE2Eガイドラインが2004年11月にStep 4となり<sup>3)</sup>、FDAでは2005年3月に安全性情報と関る3つの企業向けガイダンスを発行<sup>4-6)</sup>、CIOMS(Council for International Organization of Medical Sciences: 国際医学団体協議会)では2005年春に臨床試験中の安全性情報取扱いに関する報告書を発行した<sup>7)</sup>(Table 1, Fig. 1)。ICH-E2Eが国内通知となれば、これらのエッセンスが手順として示されることになる。こうした動向を受け

て、すでに製薬企業の中には非臨床研究から製造販売後に至る安全性担当者の交流を促進する動きもみられる。

本稿では、ICH、FDA、CIOMSにより最近刊行された文書の内容を紹介し、日本における今後の課題を概観する。

## 1. ICH-E2E ガイドライン

### 1.1 発行時期・目的と範囲・目次

ICH-E2Eガイドライン“Pharmacovigilance Planning”(「医薬品安全性監視の計画」)は2004年11月18日にStep 4となり、EUでは2004年12月1日発行・2005年6月1日施行<sup>8)</sup>、FDAでは2005年4月1日官報として発行<sup>9)</sup>、日本では通知としての発行を待っている(2005年8月現在)。目次をTable 2に示す。

本ガイドラインの目的は、新薬の製造販売承認後早期の医薬品安全性監視活動の計画立案を補助することである。医薬品とは、新規化合物、生物由来製品、ワクチンを指すが、既承認の製品に関して、重要な変更(新規の用量、投与経路、生物由来製品の製造方法など)、新たな集団または症状への効能追加、新たな安全性上の問題が発生した場合などについても、視野に入れている。

Table 1 Guidance documents by the ICH, the U.S. FDA, and the CIOMS

ICH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• E2E : Pharmacovigilance Planning 「医薬品安全性監視の計画」</li> </ul>
FDA	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) Premarketing risk assessment (Premarketing Guidance) 「市販前リスク評価」(市販前ガイダンス)</li> <li>(2) Development and use of risk minimization action plans (RiskMAP Guidance) 「リスク最小化行動計画の開発と活用」(リスクMAPガイダンス)</li> <li>(3) Good Pharmacovigilance Practice and Pharmacoepidemiologic Assessment (Pharmacovigilance Guidance) 「医薬品安全性監視基準と薬剤疫学的評価」(医薬品安全性監視ガイダンス)</li> </ul>
CIOMS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Management of Safety Information from Clinical Trials 「臨床試験中の安全性情報の取扱い」</li> </ul>

Fig. 1 Relationship among the ICH-E2E, FDA, and CIOMS documents

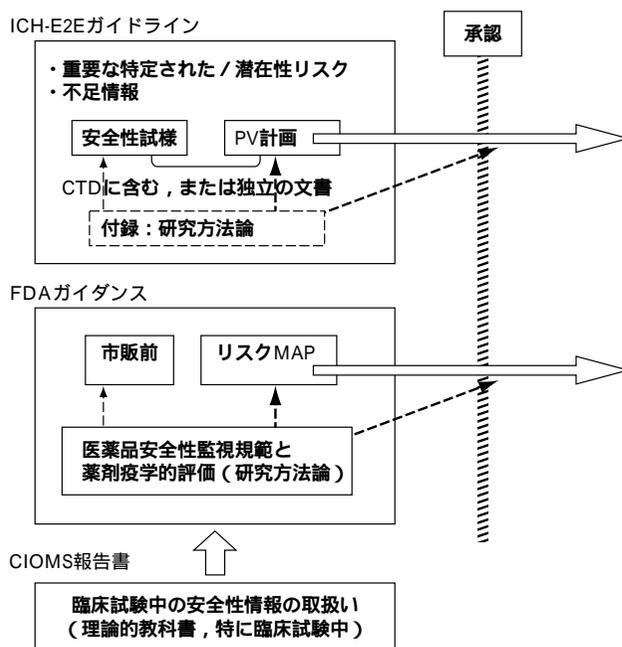


Table 2 Contents of ICH-E2E guidance document

1. はじめに
1.1 目的 1.2 背景 1.3 適用範囲
2. 安全性検討事項 (safety specification)
2.1 安全性検討事項の要素
2.1.1 非臨床
2.1.2 臨床
a. ヒトにおける安全性情報データベースの限界
b. 承認前の段階で検討されなかった集団
c. 有害事象 (Adverse Events : AEs) / 副作用 (Adverse Drug Reactions (ADRs))
更なる評価を必要とする特定されたリスク
更なる評価を必要とする潜在性リスク
d. 特定された相互作用及び潜在的な相互作用: 食物 - 薬物相互作用及び薬物間相互作用を含む。
e. 疫学的特徴
f. 薬効群共通の作用
2.2 要約
3. 医薬品安全性監視計画 (Pharmacovigilance Planning)
3.1 医薬品安全性監視計画の構成
3.1.1 安全性に関する継続検討課題の要約
3.1.2 通常の医薬品安全性監視活動
3.1.3 安全性の課題に対する行動計画
3.1.4 完了すべき安全対策 (節目となる予定日を含む) の要約
3.2 医薬品安全性監視の方法
3.2.1 観察研究の研究及び実施
4. 参考
付録 医薬品安全性監視の方法

1.2 構成と概要

ガイダンスは以下の項目から構成される (A, B, C は筆者らによる記号)。

A : 「安全性検討事項」

(“ Safety Specification ”)

B : 「医薬品安全性監視計画」

(“ Pharmacovigilance Plan ”)

C : 付録 : 医薬品安全性監視の方法

( pharmacovigilance methods )

A, B は承認申請の際に添付するものであるが, 申請者は独立の文書を作成してもよいし, コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) の中に入れ込んでよい。A, B の文書は以下より構成される要約であり, 本ガイドラインに作成方法が示される。

- ① 重要な特定されたリスク ( important identified risks )
- ② 重要な潜在性リスク ( important potential risks )
- ③ 重要な不足情報 ( important missing information ) ( 試験対象とされなかったリスクのある集団や状況などを意味する。 )

「安全性検討事項」に含まれるべき情報は Table 3 のようなものである。その内容は従来の ICH ガイ

ドラインで求められてきたものと大差はなく, QT 延長や遺伝多型などの新しいトピックが盛り込まれている程度といえるかもしれないが, コンパクトにまとめて, 非臨床の薬理学的データを薬剤疫学的検討事項と双方向的な関連性においてとらえる形で位置づけた点が, E2E ガイドラインの意義であるといえる。

「医薬品安全性監視計画」については, 企業の担当者は早い段階で規制当局と相談し, ①②③につき懸念される製品の場合は, 計画の中にこれらの問題に関する具体的な行動計画を追加すべきとされる。

特別な懸念のない製品は, 以下のような通常のモニタリングで十分な場合もある。

- ・副作用を疑われる情報 ( suspected adverse reactions ) の収集方法
- ・緊急副作用報告, 定期安全性情報 ( PUSR ) の当局への報告
- ・継続的モニタリング 他

また, 医薬品安全性監視計画の実施過程で得られる重要なベネフィット, リスクについての情報を検討し同計画を改訂し, 以下によって補強すべきとしている。

- ・製品のライフサイクルを通じての医薬品安全

Table 3 Contents to be included in “ Safety Specification ”

<ul style="list-style-type: none"> <li>・非臨床                     <ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性 ( 反復投与, 生殖 / 発生, 腎, 肝, 民族, がん原性など )</li> <li>・一般薬理 ( QT 延長を含む心血管への影響, 神経系など )</li> <li>・薬物相互作用 ・その他</li> </ul> </li> <li>・臨床                     <ul style="list-style-type: none"> <li>・データベースの限界 : 試験から得られる情報によるデータベースには限界があるため, 世界的な経験について検討する。</li> <li>・承認前の段階で検討されなかった集団 : 小児, 高齢者, 妊婦, 授乳婦, 合併症, 疾患の重篤度が対象集団と異なる患者, 遺伝多型によるサブセット集団, 民族的要因</li> <li>・有害事象 / 副作用 Adverse-Drug Reactios : ADRs : 特定された, あるいは可能性のある, 重要なリスクについて分析し医薬品安全性監視計画の中で製造販売後の評価方法を明記する。</li> <li>・相互作用 : 薬物間または薬と食品の相互作用, その情報提供について検討する。</li> <li>・疫学的特徴 : 発生率, 有病率, 死亡率, 合併症, 年齢・性・人種民族等による層別をし, 有害事象が発生しそうな条件等もあれば記載する。</li> <li>・薬効群共通の作用 : 薬効群ごとの安全性の特定。</li> </ul> </li> </ul>
--

### 性監視活動

- ・リスクの証拠について科学的手法に基づき文書化する
- ・当局と企業との効果的な相互協力
- ・ICH地域において適用可能な医薬品安全性監視計画

なお、本文書は医薬品安全性監視活動のすべてを網羅するものではない、とされており、医薬品安全性監視の定義はWHOによる「有害反応(adverse effects)その他の薬剤に関連する問題を探索し、評価し、理解し、防止することと関連する科学と活動」を採用し、薬剤疫学的研究も視野に入れた定義としている。

付録では、医薬品安全性監視の方法論が、どのような情報・研究により何が得られるか、という観点から解説してある(Table 4)。

## 2. FDA の3つのガイダンス

### 2.1 3つのガイダンスの位置づけ

FDAからは、2005年3月25日に「Premarketing risk assessment」(「市販前リスク評価」)、「Development and use of risk minimization action plans」(「リスク最小化行動計画の開発と活用」)「Good Pharmacovigilance Practice and Pharmacoepidemiologic Assessment」(「医薬品安全性監視基準と薬剤疫学的評価」)の3つのガイダンスが発行された。同じ日に、セントラルIRBについてのガイダンス、3日前の3月22日はファーマコゲノミクスのデータ提出についてのガイダンスも発行されている。

3つの文書のいずれにも以下のような背景が記

Table 4 Methodology of pharmacovigilance as described in ICH-E2E

受動的	自発報告	医療提供者・消費者と、企業・当局との間の情報交換であり、シグナル探索の重要な情報源。報告率、ベイズ理論に基づく方法も含むデータマイニングの手法が活用されつつある。交絡やデータの脆弱性についての考察が必要である。
	症例集積	エビデンスを提供しうるが、仮説生成的である。
自発報告の強化		日本の市販直後調査のような計画された調査。臨床現場への情報提供には有用だが、自発報告の延長とみなされるべき。
積極的	拠点医療機関(sentinel sites)	施設を選択しカルテ調査やスタッフへのインタビューなどにより情報収集。試験中に得られない集団・状況、稀少疾患の場合の情報収集に有効。
	DEM	薬剤イベントモニタリング:処方や保険請求の情報に基づき医療提供者・患者にアンケート。回答率が低いことが問題だが、多数の情報が得られる場合もある。
	登録	疾患または介入による登録。ケースコントロールの基盤情報となる。
	比較観察研究	・横断研究 ・ケースコントロール研究 ・コホート研究
	標的を定めた調査	PK/PD, 遺伝的要因の影響, 相互作用, 試験中に対象とされなかった集団などに標的を定めた調査。
	記述的研究	・疾患の自然経過についての疫学研究。 ・Drug Utilisation Study (DUS): 販売, 処方, 対象集団などを社会経済的側面(規制やメディアの動きも含む)に焦点を宛てて調査。臨床的アウトカムを評価しえない点が限界。

載されている。2002年6月12日に成立した処方薬審査料法 (Prescription Drug User Fee Act : PDUFA III) においてFDAの達成すべき目標が設定され、その一つとしてリスクマネジメントについてのガイダンスを作成することとなった。コンセプト・ペーパーの段階で数多くのパブリック・コメントを受け付け、2003年4月にはワークショップを開催、2004年5月にドラフトを公表、同年6月までコメントを受け付け、2005年3月最終版に至った。いずれも法的拘束力を持つものではない。

また、3つの文書に共通する考え方として、FDAでは「リスク評価」と「リスク最小化」を合わせて「リスクマネジメント」と称する、としており、以下4点の相方向的プロセスであるとしている。

- (1) 製品のリスク・ベネフィットのバランスを評価する
- (2) ベネフィットを維持しつつリスクを最小化する方法を開発し実施する
- (3) 上記の方法の有効性を評価しリスク・ベネフィットのバランスを再評価する
- (4) リスク最小化の方法を調整しリスク・ベネフィットのバランスをさらに改善する

## 2.2 「市販前」「リスクMAP」ガイダンス

「市販前ガイダンス」と称されるガイダンスは、非臨床から臨床試験の第Ⅰ相から第Ⅲ相に至るまでの各段階でのリスク評価の重要性を述べているが、特に第Ⅲ相など開発の後期に焦点をあて、承認前に得られる情報の意味とその限界について述べており、ICH-E2Eのうち「安全性検討事項」の部分をもより詳しくしたような内容となっている。特徴的なのは、処方の過誤(エラー)についての可能性も評価し最小化すべきことを勧告し、「失敗の様態と効果の分析」(“Failure Mode and Effect Analysis”)を奨めている点である。

「リスクMAPガイダンス」と称されるガイダンスは、リスク最小化のための具体的な方策のあり方について述べており、「リスク最小化プラン」「リスクMAP」はICH-E2Eの「医薬品安全性監視

計画」と同義であるとしている。リスクMAPの最終的な目標は、リスクを最小化するとともにそれに関連するヘルスケアのアウトカムを向上させること、とされ、以下のような手法が例として挙げられている。

- ・ 医療提供者・患者への教育とコミュニケーション
- ・ リマインダー・システム、リスク減少のための処方形態の工夫
- ・ アクセス制限(処方・調剤できる人・患者集団の制限など)

また、リスクMAPをエビデンスに基づいた、技術の進歩と合わせて進化しうるシステムとしていくための具体的方法や論点なども解説されている。

## 2.3 「医薬品安全性監視」ガイダンス

「医薬品安全性監視ガイダンス」と称されるガイダンスは、製品が市場に出たからの、医薬品安全性監視(PV)と薬剤疫学(PE)の分析手法を述べたものである。症例報告の質を高め、これを収集し解析し、観察研究を実施することによってシグナルを同定・探索しうるものとするための方法論、さらにそれを分析・解釈することによって潜在的な安全性リスクを同定し、FDAに報告する際に含むべき要素を導き出している。さらにこれを超えて、安全性監視計画を立案し実践してゆく段階については、リスクMAPガイダンスやICH-E2Eに委ねられることになる。

具体的な方法論が記載されているⅣ～Ⅵを中心に、その内容をTable 5にまとめた。

## 3. CIOMS VI報告書

### 3.1 CIOMS VI報告書の位置づけ

CIOMSから2005年刊行された報告書は、臨床試験中の安全性情報の取扱いに焦点を絞ったものであり、この領域についての理論的教科書であるといえる。索引等も含めて302頁に及ぶ。

CIOMSでは1986年より医薬品安全性について

Table 5 Contents of the guidance “ Good Pharmacovigilance Practice and Pharmacoepidemiologic Assessment ”

I . はじめに	II . 背景	III . リスクマネジメントにおける PV と PE の役割
IV . 安全性シグナルの同定と記述：症例報告から症例集積へ：症例報告の質を高め、収集・解析によりシグナルを同定しうるための方法論		
A . 良い症例報告の基準 B . 良い症例報告の特性		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・特に重篤なイベントについては最初のコンタクトの段階で詳しく分析,さらにその後も追跡,スポンサーがコンタクトを取るべき医療提供者を特定すべき</li> <li>・質の良い症例報告に含まれるべき項目:時間,製剤内容,患者特性,診断根拠,経過と予後,事象の治療と検査値の経過,中止後と再使用成績,他の情報として使用利点</li> <li>・投薬 (medication) の過誤について報告すべき項目:製品の仕様,過誤までの経過,作業環境,関連したスタッフその他関連する要素</li> </ul>		
C . 症例集積の構築		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・報告の重複を避けるべき.いづれにしても個別症例報告からの因果関係推論は困難であり,特に突発的なイベント(脳梗塞,肺塞栓など)については難しい</li> <li>・因果関係評価におけるポイント:有害事象が起こりうると考えられる時間(例:1型アレルギーでは日,悪性腫瘍なら年単位),投与前事象の有無,中止後消失が再投与再現か,PK/PD成績との一致性,同効薬の事象との一致性,非臨床成績・治験・PE成績より参考,他の説明要因の有無</li> <li>・因果関係の分類:多分関連あり (probable), 関連あるかもしれない (possible), 関連ないらしい (unlikely)</li> <li>・医療過誤を考えるとときにはその寄与因子を全て記載する必要あり</li> </ul>		
D . 症例集積の記述的分析の要約 (解析のポイント): 臨床経過,年齢・性など患者背景,曝露期間,発現までの時間,使用量,併用薬,合併症,投与経路,製剤番号,報告数の時間経過		
E . 製品とイベントの組み合わせを特定するためのデータマイニングの活用		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・AERS, VAERS など FDA の種々のデータベースにデータマイニングの手法を活用することで製品とイベントの未知の関連性を検出すること,イベントの種類や薬剤の種類による分析などが記載され,例として次のような方法論が挙げられる. <ul style="list-style-type: none"> <li>・MGPS (Multi-Item Gamma Poisson Shrinker) アルゴリズム</li> <li>・PRR (Proportional Reporting Ratio) 法</li> <li>・Neural Network アプローチ</li> </ul> </li> <li>・ただしこれらの手法は仮説生成的でバイアスの可能性を排除できない</li> </ul>		
F . 追加研究を必要とする安全性シグナル:重篤な未知のADE,記載事象の重症度増加,稀有な重症事象,新相互作用,未知の危険対象患者,製品の名称・ラベル・パッケージ等による混乱,使用方法の困難性,使用上の注意記載の不十分,企業またはFDAにより特定されたその他の懸案事項		
G . シグナルの検討:報告率と発生率の計算		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・PE研究では分母と曝露の時期からイベントの頻度を明らかにできるが,自発報告ではそれが困難</li> <li>・報告率を算出する際に処方数・生産量などを分母として利用しうる</li> </ul>		
V . 症例検討を超えて:シグナルを探索する観察研究:薬剤疫学的手法		
A . 観察研究 (ICH-E2E にもあるような従来の研究手法を紹介):特に稀有な,運発性ADEについては薬剤疫学的手法が唯一の探索方法である		
B . 登録:疾患と介入に特定した患者登録制度が,自発報告データベースでは利用できない予後情報を多様な情報源から収集しうる		
C . 調査(患者あるいは医療従事者から収集すべき情報):安全性シグナル,ラベルに記載されたADE情報への認知度,ラベル表示された使用方法や使用制限の遵守度,リスクMAP使用のコンプライアンス,名称・発音や外観の類似性による現場での混乱		
VI . シグナルの解釈:シグナルから潜在的な安全性リスクへ		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性シグナルを解釈し潜在的な安全性リスクが提示されたと考えられるスポンサーは,得られたすべての情報を統合してFDAに提出すべき</li> <li>・FDA提出の際に含むべき項目:自発報告によるかまたは出版された症例報告,背景,リスク比・オッズ比など,非臨床・PK/PD成績,比較臨床試験における安全性成績,同種・同効医薬品(クラス分類による)の市販後経験</li> <li>・FDA提出の際に考察すべき要素:関連性の強弱,一時的関連性判断,情報源に共通する知見の一貫性,用量反応のエビデンス,生物学的妥当性,治療対象疾患についての重要性,母集団に対するリスクを緩和できる可能性,観察研究または比較試験によりさらに研究を深められる可能性,他の治療法の利用可能性を考慮した上で当該製品を利用することのベネフィットの程度</li> </ul>		
VII : 通常の医薬品安全性監視を超えて:医薬品安全性監視計画の構築		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・詳細は,「リスクMAPガイダンス」やICH-E2Eへと委ねられる</li> </ul>		

のワーキンググループ (WG) を、各国規制当局および製薬企業からの参加を得て構成し、I, I A, II, III, IV, V のWG による報告書をこれまでに刊行しており、VI は安全性について7冊目である (Table 6)。WG の活動は市販後の安全性情報の収集・分析・報告・意思決定システムに重点を置くものとされてきたが、WG III における添付文書改訂の意思決定システムがWG III / V では研究者用の試験薬概要書に関するシステムへと援用され、WG VI ではこれまでの活動を集大成しつつ臨床試

験中の情報取扱いについての提言を含み、さらにWG VII では、WG II・V による PSUR のシステムを臨床試験中のシステムへと援用すべく検討を行っている。

CIOMS の活動は、規制に直接結びつくものとして公的に位置づけられたものではないが、当局・企業の権威者や実務担当者が参加しているため実質的な影響力を持ち、その勧告の多くはICH での検討を経てガイドラインに取り入れられ、日本では通知として現場に影響することとなる。

Table 6 Activities and reports of the CIOMS Working Groups

WG	刊行	タイトル	主な内容	ICH
I	1990	International Reporting of Adverse Drug Reactions	CIOMS Form : 市販薬の未知・重篤な副作用の国際的報告書式	E2A <sup>10)</sup>
I A	刊行せず	(proposal for a harmonized format for electronic submissions)	用語標準化と電子報告書式 (WG のサブグループとして検討、報告書刊行しないが ICH に影響。)	E2B <sup>11)</sup>
II	1992	International Reporting of Periodic Drug-Safety Update Summaries	PSUR (Periodic Safety Update Report : 定期的安全性最新報告) の様式・報告頻度の標準化	E2C <sup>12)</sup>
III	1995	Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs	CCSI (Company Core Safety Information : 企業中核安全性情報), CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) (II の中で提示された概念の推敲)	E2C <sup>12)</sup>
III / V	1998	Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs (Second edition)	III の刊行物の第2版 : CCSI の概念を市販前にも援用、DCSI (Development Core Safety Information) 活用、試験薬概要書 (investigator's brochures) に関する提案を含む。	E2C <sup>12)</sup>
IV	1999	Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs. Evaluating Safety Signals	リスク・ベネフィット評価と意思決定・アクションの手法	E2E
V	2001	Current Challenges in Pharmacovigilance : Pragmatic Approaches	PUSUR のハーモナイゼーションと合理化 (I, II, III の見直し)	E2C <sup>12)</sup> 補遺 <sup>13)</sup>
VI	2005	Managing of safety information from clinical trial	臨床試験中の安全性情報の取扱い全般	
VII	作成中	Developmental safety update report (DSUR)	DSUR の臨床試験中の安全性情報への援用	

\* WG VI の日本からの参加 : 黒川達夫 (PMDA), 内山明好 (山之内 / GSK)

### 3.2 CIOMSⅥ 報告書の概要と問題点

WGⅥ 報告書の目次翻訳を文末資料とした。内容にはこれまでの集大成的なところもあるが、目新しいポイントをまとめると以下ようになる。

- ・プロジェクトマネジメント、リスクマネジメントの定式化。
- ・リスクマネジメントのためのチームを構成。
- ・ルーチンの過剰なデータ収集から、合目的な報告へ（リスク・ベネフィットのプロファイル、ライン・リスト、定期報告、最新情報、重要な安全性情報、企業中核安全性情報などの活用）
- ・プロトコルにおける安全性情報収集の定義を重視。
- ・個別の徴候・症状のみの視点から、「診断」としてとらえる視点へ。
- ・データベースの活用性と透明性・結果の公開と出版バイアス回避・結果の利用可能性を重視。
- ・IRB/ECs(研究倫理審査委員会)へのルーチン報告は体系的な情報に代えてもよいとの提案。(現行規制とは異なる)
- ・医師主導臨床試験のデータは企業へ提供されるべき。

全体として、個々のルーチンのデータを規則に従って動かしていくだけではなく、開発プロジェクト総体に対する俯瞰的な視点を持ち、生きたシステムとして具体的アクションにつなげ、メンテナンスされるサイクルを創り出すためのアイデアや提言が集約されている。学ぶところの多い報告書であるが、日本の現行制度や現場の実情に照らして注意して読むべき点がいくつかある。

第一に、ここに含まれる勧告は、立場を超えて客観的に妥当性のあるものの中に、欧米特に欧州の製薬企業の視点によるものが含まれている点である。ここから必然的に、医師による自主研究から得られる情報は企業に提供されるべきであり、企業から研究者やIRB/ECsへの情報提供は、なるべく生データではなく、企業によってまとめられた情報を提供すべきとする方向へと傾く勧告となっている。

第二に、欧州においてEU臨床試験指令が2004年5月各国国内法化期限とされ、指令に基づくガイドライン等も発行されていることから、この規制に対して異を唱える欧州製薬企業の意図も含まれているという点である。

上記2点に該当する箇所の要約をTable 7にまとめた。

Table 7 Main points of the “Summary of concepts and proposals” in the CIOMS report

「Ⅷ コンセプトと提言の要約」から抜粋し、さらに要約

#### d. 臨床試験中の安全性情報の収集と取扱い

- ・企業が薬剤や研究費を提供していない自主研究にいかなる支援をする場合も、企業は最小限、重篤な有害反応と疑われる事象の報告をすべて入手すべきである。自主研究の研究者が当局に報告しているとしても、企業は企業の評価方法により評価して当局に報告すべき。
- ・すべての有害事象は重篤であってもなくても、因果関係のあるなしに関らず、収集され、標準化された方法により因果関係を評価するために利用されなければならない。

#### g. 当局への報告およびその他の情報交換

- ・規制上の要求とは異なるが、スポンサーから研究者・IRB/ECへのルーチンの症例報告はやめて、リスク・ベネフィットのプロファイルの定期的な更新と重要な新たな安全性情報を提供すべき。重要な新たな安全性情報は個別の症例報告である場合もある。
- ・製品の開発製造者が臨床試験のスポンサーではないが、財政または薬剤提供という形で支援をする場合が多い。研究者は開発製造者に重篤な有害反応疑い情報を提供する契約を標準とすべき。

#### 4. 日本における課題

##### 4.1 グラウンド・デザインの相違

上記ICH, FDA, CIOMS文書により提示されたシステムを今後日本へ導入していく際に, 欧米と日本とでは臨床研究についてのグラウンド・デザインが異なる点を踏まえなければならない。前述のTable 5にあるCIOMS WG VIからの提言は, EUでは臨床試験指令により企業も自主研究も同レベルのGCP規制がかけられるようになったが<sup>14)</sup>, 企業の側は, データを統合的に収集・評価し製品の添付文書等の形で現場に返すのは企業の役割であり, 研究者はデータ(エビデンス)を生み出す立場である, という見方を変更していないことを表している。これは言い換えれば, EUのGCPは申請資料に活用しうるエビデンスの頑健性を保持するためのものであるけれども, 申請資料や市販後の添付文書の作成のためのデータ収集を直接の目的とするものではない, ということを意味している (Table 8)。

日本では, 自主研究も含む研究一般に対する公的管理体制がない中で, 「医師主導治験」の有害事象取り扱い手順の緩和が求められているが, 日本では「医師主導治験」は「治験」である以上は承認申請資料収集目的の臨床試験である。この定義を変更しないまま医師主導治験において収集・分析・評価すべき安全性情報の基準を緩和することは, 承認申請資料や添付文書作成のために揃えるべきデータについての国際標準から変更することを意味する(例えば, 治験薬と同一成分の製品の

海外有害事象の当局の報告は日本のみが法規制で求められているとされるが, ICH-E2Eに具体的規定はないものの, ICH, FDA, CIOMS文書と合せると, 承認申請資料を作成する企業であれば海外情報も集めるべきことが標準とされつつある)。

ヨーロッパ製薬企業が, 承認申請資料や添付文書作成のための国際的標準とされた情報収集と, 一般的エビデンスづくりのための研究とを区別した上で提言している内容を, そのまま日本にあてはめると, 承認申請資料収集のための「治験」で収集すべき情報が医師主導ならば緩和されるという理由で, 本来企業が行うべき治験が医師主導へと流れる環境を用意することになる。企業主導と医師主導の基準に落差をつけるという選択をするのであれば, 同時に臨床試験の目的についての定義を改訂し, 自主研究も含めた臨床試験全般に対する法的規制を設けた上で, 承認申請資料作成を直接の目的としない場合の研究については手順を緩和する, という国際標準の法設計となるよう法改正すべきであろう。

##### 4.2 入口と出口

グラウンド・デザインの相違という意味でのもう一つの問題は, 適応外使用や国内未承認薬の個人輸入の管理体制の欠落である。これは, 最初の個別症例報告のデータ収集の段階の不完全性という意味で「入口」の問題である。すなわち, 適応外使用や未承認薬は混合診療問題回避のために保険病名をつけたり正規のカルテに記録されずに使用されることが多いため, 安全性情報の収集は困難である。そればかりか, 同じ理由から薬剤疫学

Table 8 Purpose and scope of clinical trial regulation in Japan and the EU

	日本		EU	
	目的	法的規制	目的	法的規制
企業の治験	承認申請資料収集	GCP	承認申請資料収集	GCP
医師の治験			エビデンス生成	
自主臨床試験	エビデンス生成	なし		

的研究を組むこと自体が難しい。欧米ではこれらはすべて法に基づく「研究」と位置づけて行政が管理するシステムとなっているため、そのデータが将来利用可能なエビデンスとして集積されていく。

もう一つの「入口」の問題は、自発報告制度である。清水らの研究と提言に基づき臨床現場の医療従事者が当局に報告する書式が欧米と同様の形式のものとなされたが<sup>15)</sup>、自発報告に現場のインセンティブが働くような実効性ある対策がとられていないため、市販後の副作用情報の収集は、企業による各社異なる詳細な書式による収集に偏っている。このため、収集されたデータの統計学的解析結果の妥当性に問題が生じかねない。また、臨床現場の医師に副作用についての診断学が醸成されないという問題がある。

「出口」の問題としては、当局や企業が収集し分析した情報をいかにして臨床現場に届けるか、というシステムの問題がある。収集した情報のデータベース化とその活用は米国が格段に進んでいることは、CIOMS VI 報告書の巻末に掲載されているデータベース一覧（資料2）から伺われる。米国ではこのようなシステムで分析された結果としての警告や添付文書改訂を、新規情報が出されるごとにインターネットを通じて登録した個人々のメールアドレスに直接配信し届けるシステムがあり、日本からでも登録可能である。日本では、当局から紙媒体の『医薬品・医療機器 安全性情報』という資料が関係団体単位で郵送で提供され、ホームページ上でも閲覧可能であり、有料で個人々がFAX受信できる仕組みはあるが、個人が登録して、更新されるごとに情報を無料で受け取れる仕組みにはなっていない。「入口」と「出口」のシステムが、中間区域の充実に伴って、さらに整備されることが望まれる。

#### 4.3 システムの透明性と電子化の促進

CIOMS VI 報告書では、「規制要件とは異なるが」との断り書き付きで、IRB/ECs への個別症例報告の提供を、より体系化された形での情報提供へと切り替えようとする勧告がみられる。この勧

告の解釈には十分な注意が必要である。IRB/ECs における個別症例報告の取扱いには誰もが苦慮しているが、この理由は、①紙の量が膨大であること ②体系化されていない情報に対する判断を求められることが専門家にとってストレスであること ③ IRB/ECs が安全性情報に対して果たすべき役割について認識が共有されていないことによるものと思われる。

①紙の量については、IRB/ECs において回覧する情報についても電子化を促進すべきである。当局への報告の電子化の仕様は標準化されているので、同じものを紙版で回覧しなければならないとする合理的理由は存在しない。患者情報さえ電子化して医療施設の外部機関が管理することが正当とされ、個人情報保護法施行に伴い安全管理基準も出揃ったところである。同様のセキュリティ・プロテクトとともにCD等で安全性情報を回覧することに何の問題もないはずである。

②については、個別症例報告に体系化された情報を付して回覧するのが妥当である。すなわち、ライン・リスト、サマリ、PUSRなどが当局に報告されるのと同様にIRB/ECsに報告されるようにすればよいのであって、だからといって個別症例報告の回覧を無くすべきであるという結論にはならない。両方回覧すればよいのである。特に、日本のように、当局が適切に情報を収集し、分析し、現場へ届けるシステムが完備していない状況では、IRB/ECsに回覧されることによって、生データ自体の透明性と信頼性が保持されているのだから、これをあえて棄てるという選択は企業にとっても得策ではない。

③ IRB/ECs が安全性情報に対して果たすべき役割については、通常業務の報告を受けて、データを分析・評価・意思決定まで行うことが課されていると解釈している専門家が多いように思われる。しかしながら、アメリカのIRBガイドブックには、そのような役割はIRBに課されていないし、それに必要なリソースが完備されるように規制が設計されていない、と明言されている<sup>16)</sup>。IRBの役割は、研究のスポンサー、個々の研究者、DSMB

などが、規制の要求のとおり安全性情報を収集・管理・分析・評価・意思決定しているかどうかを確認するところにある。さらにいえば、個々の情報の流れの全てをIRBが確認していないとしても、スポンサーは透明性の中に置かれていることによって、データの隠蔽などの不正行為が容易に行えない状況に置かれていることになり、このシステムが臨床試験のQA/QCの根幹をなしている。この信頼性保証のシステムをあえて放棄する必要はない。

### おわりに

ICH, FDA, CIOMSの精緻に構築された文書の一部を紹介しつつ、これらと直接対応しないところで日本の現状を論評したが、その趣旨は、どれほど精緻なシステムを導入したところで、その主軸、それを据える地面、インプット・アウトプットの仕組みが整備されていなければ、PDCA (plan, do, check, action) サイクルによって誤ったものを大量生産するシステムともなりかねない、ということである。

特に日本では、エッセンスとしてのICHの結論部分のみが規制として導入され、その背後にあるFDAやCIOMSの議論は十分に理解されず、利害関係者にとって都合のよい部分だけが紹介されていく可能性がある。

安全性情報とはそもそも何のために収集され、解析・評価され、現場に届けられるのか、という主軸・原点に立ち戻りつつ、これらの文書から学ぶ姿勢を持つことが望まれる。

### 参考文献・注

- 1) 医薬品・医薬部外品・化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令。(平成16年9月22日厚生労働省令第135号・平成17年4月1日施行) Good Vigilance Practiceの略。GPMSP(Good Post-marketing Surveillance Practice)のうち安全性の部分。
- 2) 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施基準に

関する省令。(平成16年12月20日厚生労働省令第171号・平成17年4月1日施行)GPSPはGood Post-marketing Study Practiceの略。旧GPMSPのうち再審査の部分。

- 3) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised tripartite guideline: Pharmacovigilance Planning. Recommended for adoption at Step 4 of the ICH Process on 18 November 2004 by ICH Steering Committee.
- 4) Center for Drug Evaluation and Research(CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Premarketing risk assessment. March 2005.
- 5) Center for Drug Evaluation and Research(CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Development and use of risk minimization action plans. March 2005.
- 6) Center for Drug Evaluation and Research(CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practice and Pharmacoepidemiologic Assessment. March 2005.
- 7) The report Management of Safety Information from Clinical Trials- Report of CIOMS Working Group VI. 2005.
- 8) Adopted by CHMP, 1 December 2004, issued as CPMP/ICH/5716/03, date for coming into operation: June 2005.
- 9) Federal Register. 2005 Apr 1; 70(62): 16827-8.
- 10) 厚生省薬務局審査課長。治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて。平成7年3月20日 薬審第227号(ICH-E2A)。
- 11) 厚生労働省医薬局安全対策課長・厚生労働省医薬局審査管理課長。個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様について。平成13年3月3日 医薬安発第39号・医薬審発第334号(ICH-E2B)。

- 12)厚生省業務局安全課長・市販医薬品に関する定期的安全性最新報告(PSUR)について．平成9年3月27日 薬安第32号(ICH-E2C)．
- 13)E2C補遺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．平成15年4月25日 医薬審発第0425001号・医薬安発第0425001号．
- 14)栗原千絵子．EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則．臨床評価．2004；31(2):351-422．
- 15)清水直容，神津康雄，鍋島俊隆，高橋隆一，川邊兼美，佐藤嗣道．医薬品安全性モニター報告制度の強化方策に関する研究班 平成8年度研究報告書．臨床評価．1997；24(2・3):285-323．
- 16)栗原千絵子，監訳．斉尾武郎，訳．IRB ハンドブック．中山書店；2003．〔原本：Amdur RJ, et al. *The Institutional Review Board Member Handbook*. Jones & Bartlett Pub；2002 Nov 1.〕

## 資料1 CIOMS VI 報告書目次

### I 序文

- CIOMS VI の論理的基盤
- 企業の実践状況調査
- CIOMS VI のカバーする領域  
用語，臨床試験の倫理，医薬品安全性監視/リスクアセスメント  
安全性情報の収集と取扱い その評価 統計学的分析  
臨床試験中の安全性情報についての当局の報告と他との情報交換
- 安全性情報解釈に関する臨床試験の限界
- プロジェクトのスコープ

### II 臨床試験における安全性取扱いの倫理的検討事項

- 背景
- 利害関係者  
患者，当局および公衆衛生共同体 研究者 倫理委員会/IRB DSMB  
企業およびその代表者
- 規制と社会の要求の進化  
個人情報保護 説明と同意 臨床試験結果の利用可能性についての透明性 他

### III Good Pharmacovigilance and Risk Management Practice: 系統的アプローチ

- 緒言
- 系統的アプローチの原則  
早期に着手 手順の確立 超学際的安全性管理 チーム(SMT)  
プロジェクトマネジメントの機能 背景データの決定  
データのアクセス可能性の確保 予防的アプローチの構築  
タイムフレームと重要段階の確立 意思決定 諮問委員会
- リスクマネジメントプラン構築の構成要素
- 疫学的作用
- 検討すべき特別の問題 (領域別)

### IV 臨床試験中の安全性情報の収集とマネジメント

- 緒言
- 誰が？
- 何を？  
一般的原則 因果関係の評価 診断 vs 徴候・症状  
特に関心ある有害事象 実験室での計測  
有効性エンドポイントとしての罹病率と死亡率 特別な状況
- いかにして？  
一般的検討 重篤その他の有害事象
- いつ？
- 安全性データマネジメントの検討  
有害事象の臨床的記述 コーディングの手順 非盲検データの取扱い  
データ加工の問題

### V 臨床試験データからのリスク同定と評価

- 緒言
- 臨床試験から同定評価することの期待と限界
- 安全性情報を分析評価する際の考慮点  
疾患の自然経過を含めた患者集団の特性 標準治療
- 安全性評価のタイミング
- 安全性シグナルの探知と評価
- 一貫性のある因果関係評価 有害事象と有害反応

- 分析の重要なタイプ
- 個々のケースのレビュー
- 症例報告の全体の定期的レビューと評価のための検討事項
- データのプール
- 臨床検査値の評価
- 全般的なリスク・ベネフィットの検討
- 全体についての評価とDCSI

### VI 臨床試験の安全性データの系統的分析

- 緒言
- 臨床的安全性データのための統計学
- 治療意図の原則
- 安全性分析の重要な問題
- 連続尺度の統計学的分析への役に立つアプローチ  
二値的データの統計学的扱い  
検出力 片側・両側検定 多重検定 multiplicity の結果 consequences  
二値的データを使う全般的尺度 信頼区間 治療急速時期の考慮？  
治療開始時期からの時間を使う統計学的検定
- いくつかの臨床試験からのデータの結合：メタアナリシスの方法論の役割
- 稀なイベントの分析
- 公衆衛生と関する方法による効果の測定と表現
- ICH E3, E9 ガイドラインへのコメント：臨床的安全性データの統計学的側面についての検討

### VII 臨床試験からの安全性情報についての当局の報告とその他の情報交換

- 緒言
- 臨床試験からの省略報告  
省略報告：当局へ，因果関係，予測性，非盲検，測定尺度，自発報告  
症例報告以外の即時報告  
省略報告：研究者と倫理委員会/IRB
- 臨床試験からの安全性情報についての定期的情報交換  
安全性更新報告(DSUR)の構築，治験概要書とDCSI 更新  
倫理委員会/IRB とのその他の定期的・アドホックの情報交換  
安全性マネジメントの手順
- その他の報告に関する検討
- 説明と同意
- その他の情報交換についての検討
- 結論

### VIII コンセプトと提案の要約

#### 付録

- 用語と略語
- WGのメンバーと手順
- 企業調査
- ヘルシンキ宣言
- DSMB
- 個々の有害事象報告について検討すべき要素
- 開発の安全性重要情報(DCSI)に入れるための因果関係基準と関連
- 報告フォームの見本
- 疫学および薬剤疫学データベース一覧

## 資料2 疫学・薬剤疫学のデータベース\*1

下に記載したデータベースのリストは、国際薬剤疫学会によって継続的に作成されているものであり、学会の許可を得て掲載する\*1。利用可能でなくなっている URL もいくつかある。(右を参照。http://www.pharmacoepi.org/resources/summary\_databases.pdf)

BRIDGE (Benefit-Risk Information for Drug Evaluations) においても、さらにいろいろなデータベースをみる事ができる。www.dgiinc.org.

Database Resources - Databases (List contributed by ISPE members)	Country	URLs
British Columbia Healthcare Utilization Databases	Canada	http://www.gov.bc.ca/healthservices
Population Health Research Unit	Canada	http://phru.medicine.dal.ca
Saskatchewan Health Databases	Canada	http://www.health.gov.sk.ca/
Odense University Pharmacoepidemiological Database (OPED)	Denmark	http://www.sdu.dk/health/research/units/clinpharm.php
Pharmacoepidemiological Prescription Databases of North Jutland (PDNJ)	Denmark	http://www.clin-epi.dk
Finland Medical Record Linkage System	Finland	
PEDIANET	Italy	http://www.pedianet.it
Sistema Informativo Sanitario Regionale Database-FVG region (FVG)	Italy	
Health Insurance Review Agency Database (HIRA)	Korea	http://www.hira.or.kr
Integrated Primary Care Information Database	Netherlands	http://www.ipci.nl
InterAction Database (IADB)	Netherlands	
PHARMO Record Linkage System	Netherlands	http://www.pharmo.nl
Medicines Monitoring Unit (MEMO)	Scotland	http://www.dundee.ac.uk/memo
Primary Care Clinical Informatics Unit-Research (PCCIU-R)	Scotland	http://www.abdn.ac.uk/general_practice/research/special/pcciu.shtml
Base de datos para la Investigacion Farmacoepidemiologica en Atencion Primaria (BIFAP)	Spain	http://www.bifap.org/
Swedish Centre for Epidemiology	Sweden	http://www.sos.se/epc/epceng.htm#pid
General Practice Research Database (GPRD)	UK	http://www.gprd.com/
IMS Disease Analyzer (MediPlus)	UK	http://research.imshealth.com
Prescription Event Monitoring (PEM) Database	UK	http://www.dsru.org/main.html
The Health Improvement Network (THIN)	UK	http://www.epic-uk.org
BRIDGE Database of Databases	US/Europe	http://www.dgiinc.org/html/frameset.htm
Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP)-GPRD		http://www.bcdsp.org
Case-Control Surveillance Study	US	http://www.bu.edu/slone/
Constella Health Sciences	US	http://www.constellagroup.com/health_sciences/
Framingham Heart Study Database	US	http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/index.html
Group Health Cooperative of Puget Sound	US	http://www.centerforhealthstudies.org/
Harvard Pilgrim Health Care	US	http://www.harvardpilgrim.org
Healthcare Cost & Utilization Project (HCUP)	US	http://www.ahrq.gov/data/hcup/
Healthcore (Wellpoint/Blue Cross/Blue Shield)	US	http://www.healthcore.com
Henry Ford Health System (HFHS)	US	http://www.henryfordhealth.org
HMO Research Network (HMORN)	US	http://www.hmoresearchnetwork.org
IMS LifeLink	US	http://secure.imshealth.com/public/structure/disponent/1,2779,1203-1203-143177,00.html
IMS National Disease and Therapeutic Index	US	http://www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,2777,6599_44000160_44022368,00.html
Ingenix Epidemiology - UnitedHealthcare	US	http://www.epidemiology.com
Integrated Healthcare Information Solutions (IHCS)	US	http://www.ihcis.com
Kaiser Permanente Medical Care Programs	US	http://www.dor.kaiser.org/
Kaiser Permanente Northwest	US	http://www.kpchr.org/public/studies/studies.aspx
Lovelace Health and Environmental Epi Program	US	http://www.ltrr.org/cr/cpor.html
MarketScan	US	http://www.medstat.com/1products/marketscan.asp
Medicaid Databases	US	
Medical Expenditure Panel Survey (MEPS)	US	http://www.ahrq.gov/data/mepsix.htm
National Ambulatory medical Care Survey	US	http://www.cdc.gov/nchs
National Death Index	US	http://www.cdc.gov/nchs/r&d/ndi/ndi.htm
National Health and Nutrition Examination Survey	US	http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm
National Health Care Survey	US	http://www.cdc.gov/nchs/nhcs.htm
National Health Interview Study	US	http://www.cdc.gov/nchs/nhis.htm
National Hospital Discharge Survey	US	http://www.cdc.gov/nchs/about/major/hdasd/nhds.htm
National Natality Survey	US	http://www.cdc.gov/nchs
National Nursing Home Survey	US	http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhds/nhds.htm
NDC Health's Intelligent Health Repository	US	http://www.ndchealth.com/index.asp
Nurses Health Study	US	http://www.channing.harvard.edu/nhs/
PharMetrics	US	http://www.pharmetrics.com
Pregnancy Health Interview Study	US	http://www.bu.edu/slone/
Slone Survey	US	http://www.bu.edu/slone/
Solucient	US	http://www.solucient.com/
Surveillance Epidemiology & End Results (SEER)	US	http://seer.cancer.gov/
Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)	US	http://www.vaers.org/info.htm
Vaccine Safety Datalink	US	http://www.cdc.gov/nip/vacsafe/
Veterans Administration Databases	US	http://www.virec.research.med.va.gov

\* 筆者注1:「資料2」はCIOMS報告書p.287, 288に掲載された付録の翻訳であり、「学会の許可を得て掲載する」というのは、CIOMS報告書における記載である。本論文における掲載については、CIOMSから許諾を得ている。