

表2 臨床研究とは

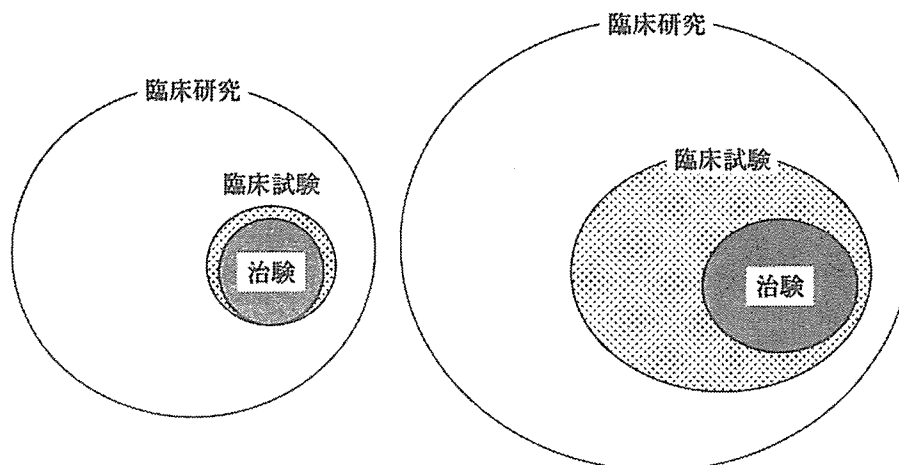
Ahrens による臨床研究の7分類

1. ヒト疾病のメカニズム研究 (基礎的患者指向型研究)
2. 疾病管理の研究 (応用型患者指向型研究)
3. ヒト由来の検体を用いた *in vitro* 研究
4. ヒトの健康あるいは疾病にかかわる動物モデル
5. フィールド調査
6. 新技術の開発
7. ヘルスケア提供の評価

The NIH Director's Panel on Clinical Research による臨床研究の分類

1. 患者指向型研究
 - ヒト疾病のメカニズム
 - 治療的介入
 - 臨床試験
 - 新技術の開発
2. 疫学ならびに行動科学研究
3. アウトカムリサーチならびにヘルスサービスリサーチ

図1 日米の臨床研究の現状



1. ヒト被験者の保護

被験者の権利を守る法律〔米国におけるいわゆる「コモン・ルール」(45CFR46:連邦規則集第45編第46部)¹¹⁾、EUの臨床試験指令¹²⁾は参考になる〕の制定は、被験者保護の観点のみならず臨床試験を実施する研究者を保護する観点からも、我が国においても早急に実現されるべきであると筆者は考えている。現在、本邦において臨床研究のうち、その倫理性やデータ

の品質保証について法的な規制を受けているのは治験だけである。治験以外の臨床試験については厚生労働大臣告示「臨床研究に関する倫理指針」¹³⁾が被験者の権利擁護につながるとは思われるが、「根拠法のない」告示がどこまで各医療機関や研究者の行動に影響を与えるかは未知である。なお日本以外の欧米先進国では、治験と臨床試験は法制上区別されていないことにも留意しておく必要がある。

表3 日本における臨床研究振興に必要なインフラストラクチャー

1. 臨床試験に参加することに対する不安感が強い→統括的な被験者保護制度が必要

◎ ヒト被験者保護法の制定：欧米では既に法律が存在、ないのは日本だけ

- ・倫理委員会における臨床試験実施計画書および患者説明文書の審議の義務化
- ・倫理委員会の規制当局への登録制度（倫理委員会のレベル保持）
- ・研究資金提供先と研究者との関係の十分な開示（利益相反の開示）
- ・第三者による臨床試験データの信頼性保証と管理（データねつ造防止）
- ・健康被害に対する補償制度の確立 など

2. 医療機関の臨床試験実施体制が未熟→人材育成と施設基盤整備が必要

◎ 病院に臨床試験を支える医療スタッフを正規職員として多数雇用すべき

【クリニカルリサーチユニットの設置】

生物統計家：欧米と比べて日本には絶対的に不足！

リサーチナース

データマネージャー

情報工学専門家

生命倫理専門家

臨床薬理学専門家

経理・法務部門：国際臨床試験や海外企業との直接契約の際に必要

3. 国民皆保険制度下での研究的診療を実施する制度と「例外的使用」制度の導入

- ・すべての臨床試験を国への届出、許可制とし、許可を受けた臨床試験は診療経費を健康保険でカバーする制度の創設（特定療養費制度の拡充）：私的健康保険優位の米国でさえ、ライフサイエンスの根幹となる臨床試験については保険が診療経費を負担、日本では研究的診療に相当する臨床試験は法令上保険診療で行うことを禁止されている。一方で、研究費で診療費を支払うことは制度的に許されない。臨床試験に参加する被験者の費用負担がカバーできない現状。

- ・“compassionate use”（例外的使用）制度の創設：臨床試験以外で未承認医薬品を患者さんに投与するために医薬品を製造している企業の協力のもと、個別に投与の是非を判断し、投与する場合は登録して実施。現在の日本の個人輸入野放し状態は禁止すべき

その法律ではすべての臨床研究について、① 倫理委員会におけるプロトコール（臨床試験実施計画書）および患者説明文書の審議の必須化、② 倫理委員会（治験審査委員会も含む）を規制当局へ登録し、適宜倫理委員会への監査も実施する体制を整備するとともに、倫理委員会メンバーの教育・認証体制も確立、③ 研究資金提供先と研究者との関係の十分な開示〔conflicts of interest（利益相反）、financial disclosure への十分な配慮〕、④ 第三者機関あるい

は同僚による臨床試験の進捗状況のモニタリング（データの品質保証）・監査の義務化とともに、⑤ 臨床試験で発生する重篤な有害事象・副作用に関する情報の国および倫理委員会への報告の義務化、⑥ 健康被害に対する補償（無過失責任への対応）制度の確立などを規定し、臨床研究の透明性を確保するとともに社会への十分な説明責任を果たすことにより、初めて臨床研究特に臨床試験が社会に受容され、その社会的地位が向上すると思う。

2. 人材育成と施設基盤

次に、臨床研究実施のために必要な施設基盤の内容と人材育成のあり方についての提言を述べる。最も重要なことは、研究的診療を推進する医療機関には臨床試験の下支えをする優秀な医療スタッフを正規職員として多数雇用することである。また、人材育成や施設基盤整備を推進するためには、米国の臨床研究振興法 (The Clinical Research Enhancement Act¹⁴⁾) のような法整備も必要であろう。

この施設基盤を担う組織 (クリニカルトリアルユニットあるいはクリニカルリサーチセンターとでも呼称すれば良い) には、生物統計家に加えて、医師とともに臨床試験実施の中核的役割を果たすリサーチナース (「治験」の領域では治験コーディネーターあるいは CRC などと呼ばれている職種である) やデータの品質管理を担当するデータマネージャー、さらには経理、法務、薬事等を専門とする事務担当スタッフ [日本の現行システムでは事務担当スタッフが数年おきに担当部署を替わったり、退職 (非常勤職員であるため) したりするため専門性の維持が難しい。また、海外企業から直接医薬品・医療機器を導入して臨床試験を実施するために、国際法務にたけた人材も必要である]、生命倫理学、情報工学 (あるいはシステムエンジニア)、臨床薬理学の専門家の配置が望まれる。

施設基盤の整備に当たっては、平成 18 年度から導入された厚生労働省科学研究費 医療技術実用化総合研究事業 臨床研究基盤整備推進研究「医療機関における臨床研究実施基盤整備研究」(筆者も主任研究者の 1 人として国立がんセンターの基盤整備に当たる) のような公的研究費の充実が本邦でも始まっており、第 3 期科学技術基本計画の実施される今後 3 年間の展開に期待したい。

一方、人材育成については、まず医師の卒前・卒後教育において臨床試験に対する理解を深める努力を、教官ならびに臨床研修の指導医

は心掛けるべきである。米国 NIH では臨床研究を開始する前に、研究者は臨床研究に関する倫理、生物統計の基本、プロトコル立案の基本などを教育するコースの受講を求められている¹⁵⁾。日本でもこのコースにならない、国立がんセンター中央病院で臨床試験管理・推進グループが主催して、平成 17 年 4 月 19 日から 7 月 26 日まで週 1 回 2 時間、合計 11 回の「臨床研究入門」(略称 ICR, <http://www.cancerinfo.jp/ICR/>) を開催した。平成 18 年度から 3 年間、厚生労働科学研究費 医療技術実用化総合研究事業 臨床研究基盤整備推進研究「臨床研究基盤をつくる教育プログラムの開発研究」の研究費により当該コースのさらなる充実を計画しており、同様の教育システムが全国で始まることを期待したい。

3. 国民皆保険制度下での研究的診療の制度化

ここまで述べてきた施設整備と人材育成に加えて、日本の臨床試験をめぐるインフラ整備として必要な事項として、研究的診療を禁止している¹⁶⁾ 健康保険診療の枠内で何となく臨床試験や臨床研究を実施している現状を改め、保険医療制度の枠組みの中でしっかりと研究的診療を行える新たな制度の創設があると筆者は考えている¹⁷⁾。臨床試験先進国の米国でさえ、米国政府の研究費で実施される臨床試験においては公的健康保険 Medicare などが routine costs をカバーする仕組みを 2000 年 9 月に導入しており、国策としてライフサイエンス振興を行っている国家の気概を感じさせられる¹⁸⁾¹⁹⁾。規制当局への届け出・許可制 [米国の Investigational New Drug Application (IND) 制度²⁰⁾ あるいは EU の EudarCT²¹⁾ が参考になる] を条件にして、保険診療下 (特定療養費制度の対象を治験以外にも広げる) で研究的診療を臨床試験として行うことを許容する制度の導入を筆者は提唱したい。さらに、特定療養費支給対象外経費 (治験の場合の企業負担部分) を研究費で賄えることを許容したり、併用薬に関しては特定療

養費からの拠出を許容するなどの特定療養費制度の改訂も必要であると考える。

これらの制度の導入に際しては、未承認医薬品・医療機器は臨床試験に参加することでその提供を受けることができるという原則を設ける必要がある。しかし一方で、臨床試験の除外規程に抵触する患者への提供機会を確保する目的で、例外的使用（欧米では compassionate use と呼ばれている）の制度を本邦へも導入する必要があると考える。今年中に EU でも導入される例外的使用の運用に注目しておきたい²²⁾。

おわりに

日本のライフサイエンス分野が国際競争力を獲得できるか否かの正念場を迎えようとしている今、臨床研究の重要性を産・官・学そして民が認知し、その基盤整備を推進しなければ、将来自国民の健康に関する種々の判断を外国データに依存しないとできない悲惨な状況を迎えることは必定である。

文 献

- 1) 藤原康弘: 第1回北里-ハーバードシンポジウム (2000年10月6日 東京) 講演要旨 Global Drug Development Techniques: Bridging Strategies Future Strategies and Challenges Discussant Speech Extrinsic Ethnic Factor. 臨床評価 28 (Suppl 15): 189-195, 2001.
- 2) 第53回総合科学技術会議議事要旨 (平成18年3月22日) <http://www8.cao.go.jp/cstp/siryo/giji/giji-si53.htm>
- 3) Ahrens Jr EH: The crisis in clinical research, p40-48. Oxford University Press, New York, 1992.
- 4) The NIH Director's Panel on Clinical Research Report to the Advisory Committee to the NIH Director, December, 1997. (<http://www.nih.gov/news/crp/97report/index.htm>)
- 5) Nathan DG: Clinical Research. Perceptions, reality, and proposed solutions. JAMA 280: 1427-1431, 1998.
- 6) Schechter AN: The crisis in clinical research. Endangering the half-century National Institute of Health consensus. JAMA 280: 1440-1442, 1998.
- 7) Shine KL: Encouraging clinical research by physician scientists. JAMA 280: 1442-1444, 1998.
- 8) Nathan DG, et al: The National Institute of Health and clinical research: a progress report. Nat Med 6: 1201-1204, 2000.
- 9) 藤原康弘: Translational Research を成功させるために-臨床試験の体制整備-. 臨床薬理 35: 129-133, 2004.
- 10) 藤原康弘: トランスレーショナルリサーチを成功させる秘訣-臨床研究のインフラストラクチャー整備-. 医学のあゆみ 200: 544-548, 2002.
- 11) Code of Federal Regulations Title 45 Part 46 Protection of Human Subject [日本語訳は丸山英二: 平成9年度~平成11年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C) (2)) 研究成果報告書「臨床試験をめぐる倫理的・法的諸問題の比較法的研究」を参照] <http://www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/medical/work/papers/monbu/99monbul.pdf>
- 12) DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (EU 臨床試験指令) (当該指令に関する解説ならびに邦訳は、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 31: 351-422, 2004 を参照されたい.)
- 13) 臨床研究に関する倫理指針 (国立国際医療センターのサイト内の「臨床研究に関する倫理指針」ホームページ参照. <http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>)
- 14) P. L. 106-505, §§ 201-207, 114 Stat. 2314, 2325-2330, 2000.
- 15) <http://www.cc.nih.gov/researchers/training/ippcr.shtml>
当該コースの教科書の邦訳も参照されたい。
[NIH 臨床研究の基本と実際 (John I Gallin 編, 井

-
- 村裕夫 監修, 竹内正弘, 他 監訳. 丸善出版事業部, 東京, 2004]
- 16) 保険医療機関及び保険医療養担当規則 (昭和 32 年 4 月 30 日 厚生省令第 15 号) 第 18 条では「保険医は特殊な療法又は新しい療法等については, 厚生大臣の定めるもののほか行ってはならない」とあり, 同規則第 19 条には「保険医は, 厚生大臣の定める医薬品以外の薬物を患者に施用し, 又は処方してはならない. ただし, 薬事法 (昭和 35 年法律第 145 号) 第 2 条第 7 項に規定する治験に係る診療において, 当該治験の対象とされる薬物を使用する場合においては, この限りでない」とされている.
- 17) 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業「適応外使用」の対応に係る現状と今後の対応のあり方に関する研究 総括・分担研究報告書 (主任研究者 黒川 清).
- 18) Committee on Routine Patient Care Costs in Clinical Trials for Medicare Beneficiaries, Institute of Medicine: Extending Medicare reimbursement in clinical trials. National Academy Press, Washington, D.C., 2000. (<http://www.nap.edu/books/0309068894/html/>)
- 19) <http://www.cms.hhs.gov/ClinicalTrialPolicies/>
- 20) Code of Federal Regulation Title 21 Part 312 Investigational New Drug Application
- 21) <http://eudract.emea.eu.int/>
- 22) Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004. DRAFT
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/euleg/2717006en.pdf>
-

Investigator-initiated Clinical Trial in Japan

Yasuhiro Fujiwara
National Cancer Center Hospital

V. 資料

治験中の安全性情報の取扱いについて

小林 史明 田村 典朗
社団法人日本医師会治験促進センター

Issues on Safety Information Management in Japan

Fumiaki Kobayashi Norio Tamura
Center for Clinical Trials, Japan Medical Association

Abstract

In the global pharmaceutical market, Japan's share of drug sales has recently diminished and the number of clinical trials conducted in Japan has decreased. There are many reasons for this situation, among them, regulatory issues, such as the lack of reviewers and stringent drug regulation.

In 2002 the revised Pharmaceutical Affairs Law was enacted to include broad revisions in the development and safety of new medical products. In 2003, the conduct of investigator-initiated clinical trials was allowed to encourage the development of new drugs. A MHLW special committee on GCP proposed that part of the safety report obligation of investigators concerning overseas drug safety report should be eased to facilitate the conduct of investigator-initiated clinical trials. However, in the case of company-initiated clinical trials seeking line extension approval, companies still need to report the same safety information to the regulatory authority twice according to the requirements for both clinical trials and Post-Marketing Surveillance (PMS).

On the other hand the government-funded researchers reported that safety information provided by pharmaceutical companies usually was not enough for IRB review, especially that from other countries. Thus it would be better for companies to analyze the safety information and then report the results to medical institutions.

Considering Japan's global competitiveness in the area of drugs that are linked to domestic health issues, these and other relevant issues should be resolved immediately on condition that safety measures for patients are taken properly.

Key words

safety information report, GCP, overseas drug safety information, investigator-initiated clinical trials, company-initiated clinical trials

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2007 ; 34 : ■-■.

はじめに

医薬品の開発を取り巻く環境はこの10年で劇的に変化している。すなわち「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」が平成9年に厚生労働省令として制定され、さらに平成14年の薬事法改正により、現在ではいわゆる医師主導治験が実施可能となっている。同時にわが国の承認審査機関の体制も大きく変わり、平成16年には独立行政法人医薬品医療機器総合機構（総合機構）が設置され、審査体制が大幅に強化された。また、平成15年からの全国治験活性化3カ年計画の進行に伴い治験環境に関するさまざまな改善・取り組みが進められるとともに、厚生労働省により設置された

「治験のあり方に関する検討会」等での検討を通じて、医薬品の早期開発やより治験を実施しやすい環境作りの取り組みも進められている。さらに、平成19年度からは、新たな治験活性化計画のもとでわが国の治験を取り巻く課題の解決に取り組んでいくことになる。

本稿では、治験を取り巻く課題のうち安全性情報の取扱いに関する現状をまとめ、今後の安全性情報のあり方を考える。

1. 効能追加等治験時の安全性情報の取扱い

治験中の医薬品に関する安全性情報の取扱いは、薬事法、薬事法施行規則及びGCPにおいて規

資料 治験中の医薬品の安全性情報に関する法規制

□薬事法□

第80条の2（治験の取扱い）

6 治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、当該治験の対象とされる薬物又は機械器具等について、当該薬物又は機械器具等の副作用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該薬物又は機械器具等の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の治験の対象とされる薬物又は機械器具等の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。この場合において、厚生労働大臣は、当該報告に係る情報の整理又は当該報告に関する調査を行うものとする。

□薬事法施行規則□

第273条（薬物に係る治験に関する副作用等の報告）

治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、被験薬について次の各号に掲げる事項を知ったときは、それぞれ当該各号に定める期間内にその旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

- 1) 次に掲げる症例等の発生のうち、当該被験薬又は外国で使用されている物であつて当該被験薬と成分が同一性を有すると認められるもの（以下この条において「当該被験薬等」という。）の副作用によるものと疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるものであり、かつ、そのような症例等の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が当該被験薬の治験薬概要書（当該被験薬の品質、有効性及び安全性に関する情報等を記載した文書をいう。以下この条において同じ。）から予測できないもの 7日
 - イ 死亡
 - ロ 死亡につながるおそれのある症例
- 2) 次に掲げる事項（前号に掲げるものを除く。） 15日
 - イ 次に掲げる症例等の発生のうち、当該被験薬等の副作用によるものと疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるものであり、かつ、そのような症例等の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が当該被験薬の治験薬概要書から予測できないもの
 - (1) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
 - (2) 障害
 - (3) 障害につながるおそれのある症例
 - (4) (1)から(3)まで並びに前号イ及びロに掲げる症例に準じて重篤である症例
 - (5) 後世代における先天性の疾病又は異常
 - ロ 前号イ又はロに掲げる症例等の発生のうち、当該被験薬等の副作用によるものと疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるもの

定されている（資料）。

さて、平成15年から医師主導治験が実施可能となり、これまでにいくつもの医師主導治験が実施され、その成績に基づき承認申請されたものもあるなど成果が出てきている。

治験中の安全性情報に関して、医師主導治験では自ら治験を実施する者（治験責任医師）は企業治験での治験依頼者と同じ義務を負っており、薬事法に従い自らが実施中の治験で発生した有害事象に関する情報に加え、治験薬に関する外国での症例報告、措置報告、研究報告について厚生労働大臣に報告しなければならない。ところで、医師主導治験で用いる治験薬は治験薬提供者となる製薬企業から提供されており、治験薬に関する品質情報、非臨床試験成績及び臨床試験成績、また、製

造販売（市販）後の安全性情報もその治験薬提供者から情報提供を受けることが多い。

一方で、製薬企業が製造販売している医薬品に関する安全性情報の取扱いは、薬事法及び同施行規則に規定されている。これらにより、すでに製造販売されている医薬品について別途効能追加や用量追加の治験を実施する場合、製造販売後としての規制（薬事法施行規則第253条）と治験としての規制（薬事法施行規則第273条）の両方かかり、そのいずれにも対応しなければならない。このため、効能追加等の治験を医師主導治験で実施する場合には、製造販売後の規制で製薬企業が、また、治験の規制で自ら治験を実施する者が、それぞれ厚生労働大臣へ副作用報告（当局報告）を提出することになる。

資料 治験中の医薬品の安全性情報に関する法規制（つづき）

- ハ 外国で使用されている物であつて被験薬と成分が同一性を有すると認められるものに係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置の実施
- ニ 当該被験薬等の副作用若しくはそれらの使用による感染症によりがんその他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれがあること、当該被験薬等の副作用によるものと疑われる疾病等若しくはそれらの使用によるものと疑われる感染症の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が著しく変化したこと又は当該被験薬等が治験の対象となる疾患に対して効能若しくは効果を有しないことを示す研究報告
- 2 前項の規定にかかわらず、自ら治験を実施した者は、当該治験が既に製造販売の承認を与えられている医薬品について法第14条第9項（法第19条の2第5項において準用する場合を含む。）の規定による承認事項の一部の変更（当該変更が第47条第4号に該当するものに限る。）の申請に係る申請書に添付しなければならない資料の収集を目的とするものである場合においては、前項第1号並びに第2号イ及びロに掲げる事項のうち、外国で使用されている物であつて当該治験に係る被験薬と成分が同一性を有すると認められるものの副作用によるものと疑われるもの又はその使用によるものと疑われる感染症によるものについては、報告することを要しない。

■ GCP ■

第20条（副作用情報等）

治験依頼者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために必要な情報を収集し、及び検討するとともに、実施医療機関の長に対し、これを提供しなければならない。

- 2 治験依頼者は、被験薬について法第80条の2第6項に規定する事項を知ったときは、直ちにその旨を治験責任医師及び実施医療機関の長に通知しなければならない。
- 3 治験依頼者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、治験実施計画書及び治験薬概要書を改訂しなければならない。この場合において、治験実施計画書の改訂について治験責任医師の同意を得なければならない。

第26条の6（副作用情報等）

自ら治験を実施する者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために必要な情報を収集し、及び検討するとともに、実施医療機関の長に対し、これを提供しなければならない。

- 2 自ら治験を実施する者は、被験薬について法第80条の2第6項に規定する事項を知ったときは、直ちにその旨を実施医療機関の長（一の実施計画書に基づき共同で複数の実施医療機関において治験を実施する場合には他の実施医療機関の治験責任医師を含む。）に通知しなければならない。
- 3 自ら治験を実施する者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、治験実施計画書及び治験薬概要書を改訂しなければならない。

このような規制の下で医師主導治験が開始された。その後、「治験のあり方に関する検討会」では治験に係る様々な問題点のうち、まず、医師主導治験の実施者への負担軽減に関する議論が進められ、安全性情報の取扱いに関しては、効能追加等治験の場合の外国症例報告が不要とされた。

このように至った経緯について、「治験のあり方に関する検討会」での議論に加え、厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「GCPの運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究」（主任研究者：景山 茂 先生）での議論も含めて説明すると次のとおりである。

- ・ 外国症例情報は、事象の評価を行うには情報不足であるものも含まれている。実際に「使用上の注意の改訂」などの安全性上の措置が必要となるにはいくつもの事象の発生を経てから行われることになり、もし何らかの措置がとられた場合にはその措置に対して実施中の治験でとるべき対応を自ら治験を実施する者として当局報告すべきであるが、一症例ごとの情報についてそれぞれ当局報告までは求めなくてよいのではないか。すなわち、外国症例報告は不要とし、措置報告及び研究報告は引き続き必要としてはどうか。
- ・ 外国症例情報の当局報告は求めないが、自ら治験を実施する者として外国症例情報の入手は引き続き必要とする。治験参加中の被験者の安全性確保は、当局報告の要否でそれが確保されるのではなく、自ら治験を実施する者として情報を入手し、必要な場合には直ちに対応できる状況にしておく。

このような経緯により、国内既承認薬の効能追加等の治験を医師主導治験で実施する場合には、外国症例報告を不要とし、国内症例報告、措置報告、研究報告は従来どおり報告することとされ、これに沿って薬事法施行規則が改正されるに至った。なお、GCP第26条の6第2項の規定により、自ら治験を実施する者は、薬事法第80条の2第6

項に規定する事項を知ったときは医療機関の長に通知するとされており、外国症例情報の当局報告は不要であるが医療機関の長への通知が必要で、自ら治験を実施する者は外国症例情報を引き続き入手している。

一方で、この医師主導治験で改正された事項は製薬企業が国内既承認薬の効能追加等の治験を実施する場合は適用されず、製造販売後としての当局報告と治験としての当局報告の両方が求められており、従来どおり同一外国症例情報が2つのルートで報告されている状況にある（Fig.1）。つまり、企業治験と医師主導治験で安全性情報の当局報告の対象範囲が異なる状況となっている。

企業治験も医師主導治験と同様の取扱いにすることはできないのだろうか。

もし、同様の取扱いに改めた場合、これまで行われてきた質・量ともに同一の安全性情報の2つの当局報告が1つになることになる。製薬企業にとって負担軽減になるが、これはあくまでも手続き上のことであり、必要な安全性情報はこれまでどおり当局に報告され、安全性情報を取り扱う上での手抜きを行うことにはならない。同一の外国症例情報を2つのルートで当局報告することは、製薬企業、当局いずれにとっても過剰な手続きであり、効能追加等の治験中の外国症例報告は、医師主導治験と同様に企業治験においても当局報告を不要とすることは可能と考える。このことによって、製薬企業及び当局ともに貴重なリソースを更なる安全対策に活用することが可能になることに加え、安全性情報の集約化を促し、ひいてはより責任ある対応をとることにつながると考える。

2. 安全性情報の治験実施医療機関への伝達について

GCP第20条において、治験依頼者は、治験責任医師及び治験実施医療機関の長に対して薬事法第80条の2第6項に規定される事項（当局報告の必要な安全性情報）を直ちに伝達することとされている。わが国のみで開発されている医薬品であれ

ば情報量は多くならないが、わが国で実施される治験の多くは外国でも開発されている医薬品であり、しかもその多くはすでに市販されている医薬品である。その場合、治験実施医療機関に伝達される情報の大半は外国での製造販売（市販）後の症例情報になると考えられる。

治験依頼者から治験実施医療機関への安全性情報伝達に関して、平成16年度「治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究班」の調査により情報受領側である医療機関の状況が把握された¹⁾。この結論は、「膨大な有害事象報告の中から、臨床的に意味のある事象を見出すことを各医療機関独自で行うことは極めて困難である。治験依頼者における安全性情報の評価をさらに充実することが求められるであろう。また、海外の市販後個別症例報告情報では情報量が乏しく、果たして治験における安全性情報と同一に扱う必要があるのか、ある期間集積した情報をラインリストなどの情報伝達方法で十分なのか検討が必要である。」とさ

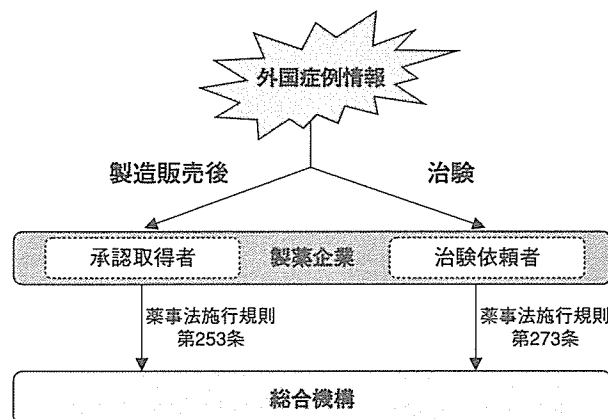
れた。

この結論を受け、平成17年度「GCPの運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究班」において、治験における安全性情報の伝達に関する具体的な研究が行われた²⁾。

その主な結果は、次のとおりである。

- ①膨大な個別症例の有害事象報告の中から、臨床的に意味のある事象、特に副作用情報を各医療機関で見出すことは困難である。多量の個別症例が報告される状況下では、かえって重要な副作用が埋没して見出されない危険性が強い。
- ②治験審査委員会（IRB）における有害事象の審査が形骸化する恐れが強い。
- ③各々の治験実施医療機関のIRBで有害事象の臨床上の意義・因果関係について科学的検討を詳細に行うことは極めて無駄が多く、様々な質のIRBが存在することを考えると、無意味と言っても過言ではない。

Fig. 1 Overseas drug safety information flow to the regulatory authority in Japan
— clinical trials for line extension etc. —



<発生事象>

発生した外国症例情報は一つであり、製造販売後も治験も情報の量、質は同一である。

<情報入手>

承認取得者、治験依頼者という役割は異なるが同一製薬企業が入手する。

<情報提出先>

情報の提出先は、以前は、製造販売後は厚生労働省安全対策課、治験は医薬品医療機器審査センターと提出先が分かれていたが、現在はいずれも総合機構である。

- ④ 治験依頼者が自社開発医薬品に社会的責任を持ち、科学性と倫理性を最大限尊重することを前提にし得るならば、治験依頼者が様々な段階の有害事象を客観的に評価・分類して、その根拠とともに治験実施医療機関に情報提供することが最も有効で効率よい方法である。ただし、製薬企業の質の高い分析体制の構築が前提となる。
- ⑤ 海外の市販後症例報告情報は情報量が乏しく判断のための優良な情報となりえない。治験依頼者が詳細に分析、評価を行ってから整理して治験実施医療機関へ連絡するのが妥当である。

結論として、現在の膨大な有害事象の治験実施医療機関への提供は治験実施上有効でないことは明白であるとされ、可及的速やかに改善を図るべきとされた。

これら研究班での議論にもあったように、医療機関でのIRB審議において治験中の安全性情報に関する審議は重要であるが、検討するための情報が不十分な膨大な資料が含まれるもので審議するよりも、より整理された情報で審議する方が審議の論点も明確となり、科学的な根拠に基づき結論を導き出すことが可能になると考える。現在でもこのような審議をするために、各医療機関の治験管理室などのIRB事務局が事前に時間をかけて準備、検討している状況にあるが、事務局に出される時点の情報がより整理されていた方が望ましいのではないだろうか。もちろん、製薬企業が情報を公平に取り扱わなければならない、この議論は企業倫理が正当に機能するという前提での議論である。

さて、それではどのように改善を図るべきなのか。

現行のGCPにおいても治験実施医療機関へ伝達する情報量は特に規定されていないので、例えばラインリストでの情報提供という対応はすぐにはできない。ただし、情報提供側だけの意

向でのラインリスト化ではなく、受領者側の合意も必要であるし、個別情報の提供を求める医療機関があればそれを提供することが前提となる。

情報提供の時期は、GCP第20条では「直ちに」とされており、製薬企業が情報を入手してから治験実施医療機関への情報伝達として許されている期間は、総合機構では1ヶ月以内と解釈されている³⁾。この「直ちに」は、ICH-GCPでの「expedite」が訳されたものであり、この情報伝達の基本理念は、重要な情報を的確かつ速やかに医療機関に伝達することであると考え、一律に「1ヶ月以内」に伝達するというより、情報の重要性に応じてより迅速に伝達が必要なものもあれば、情報量が少なく適切な対応方法について判断できない場合など一定期間集積した後に、製薬企業の見解を付して伝達する方が適切な場合もあると考えられる。

治験実施医療機関への情報提供の範囲についても、現行GCPでは「薬事法第80条の2第6項に規定する事項」とされていることから、国内実施中の治験での情報、外国での治験情報・製造販売(市販)後情報、研究報告、措置報告が対象となっており、すべての対象疾患を含んでいる。しかしながら、例えば米国では効能追加治験時の情報伝達は同一開発対象の治験情報とされており⁴⁾、国内未承認薬の治験を実施する場合と既承認薬の効能追加等治験を実施する場合とで対象を変えることも検討可能と考える。

ところで、製薬企業から当局への安全性情報の報告に関して、欧米では既知の死亡または死亡のおそれのある副作用についての報告は、ICH-E2Aに準じて不要とされている^{4, 5)}のに対し、わが国では報告対象とされている。

一方、CIOMS VIの報告書に書かれているように、個別症例の安全性情報だけでなく、集積された安全性情報に基づく評価も重要と考える。医薬品の安全性に関する情報は、個別症例の情報を迅速に入手し、安全性情報データベースを有する製薬企業がそれらを多角的に考察して、当該医薬品及び治験薬の安全性プロファイルを整理すべきで

ある。集積された安全性情報に基づき、安全性に関する何らかのシグナルをどのように検出していくのか。この検出力を高めるための取り組みは今後も必要なことである。さらに、製薬企業からの治験中の当局報告について、定期的安全性報告の取扱いに関する最初の専門家作業部会が2006年10月のICHシカゴ会議において開催され、「開発段階における定期的安全性報告の取扱い (E2F)」について検討が開始された(詳細は別稿を参照されたい⁶⁾)。この定期的安全性報告の検討に並行して、現行の個別症例報告の範囲に関する治験の安全性情報の規制要件を見直すことも必要と考える。その一つとして、個別症例報告の範囲についてICH-E2Aとの整合性が図られることが望まれる。

製薬企業からは、安全性情報が当局と治験実施医療機関に報告・伝達されている。これら安全性情報の報告の範囲、方法、時期について、被験者等の安全性を確保するという絶対的な前提のうえで、製薬企業、当局及び治験実施医療機関のいずれもが、より効果的に情報を報告・判断できるような取扱いになることが望まれる。

まとめ

治験中の安全性情報の取扱いに関して、製薬企業による効能追加等治験時の外国症例情報の当局報告の不要化と製薬企業から治験実施医療機関あるいは当局への情報伝達の効率化を提案した。

平成19年度から開始される新たな治験活性化計画では、これまで以上に行政、製薬企業、医療機関の連携が求められる。治験を実施する目的は一つ、国民への医薬品の提供であり、より早い目的達成のために治験・承認審査に関与する異なる立場の者同士の相互理解と協力が欠かせない。治験の各場面での課題はまだ多いが、本稿で取り上げ

た安全性情報の取扱いに関しては、厚生労働科学研究費による研究班でも数年にわたって取り上げられてきている課題である。わが国の安全性情報に関する規制は、これまでは必ずしも外国と同様とされてきたわけではないが、今後の国際共同治験への参画やわが国の国際競争力の向上も視野に入れ、速やかな対応が必要と考える。

謝 辞

本稿を執筆するにあたりご助言くださった、東京大学大学院薬学系研究科小野俊介先生に感謝します。

文 献

- 1) 大橋京一, 上田慶二, 景山 茂, 渡邊裕司. GCP研究班における治験審査委員会アンケート調査—中央審査委員会の活用・安全性情報取扱いを中心に—。臨床評価。2005; 33 (1): 137-52.
- 2) 堀内龍也. 治験における安全性情報の伝達に関する研究。厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「GCPの運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究(主任研究者景山茂)」平成17年度分担研究報告書; 2006.
- 3) 大西純一. GCP実地調査及び初回治験届出調査について。医薬品研究。2004; 35 (7): 388-400.
- 4) Food and Drug Administration, USA. Code of Federal Regulations Title 21 Volume 5 Section 312.32 IND Safety Reports.
- 5) European Commission. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medical products for human use; 2006.
- 6) Geary ES. Handling of Safety Information During Clinical Trials with Reference to ICH Guidance and CIOMS Recommendations. 臨床評価。2007; 34(3): ■-■.

Handling of Safety Information During Clinical Trials with Reference to ICH Guidance and CIOMS Recommendations

E. Stewart Geary, M.D.

Eisai Co., Ltd.

Abstract

The CIOMS VI and VII reports contain significant recommendations which could dramatically change the way safety information is communicated by sponsors of clinical trials. The reports make specific recommendations regarding the determination of “expectedness” using the DCSI which conflict with current practices in Japan and recommend that only unexpected reports be subject to expedited reporting to regulators. The recommendations on reporting to investigators would represent an even more substantial change in that the reports advocate a shift from the current system of relying on reporting of individual case reports to periodic reporting of aggregate safety information. Finally, the reports make some recommendations on the management of causality determinations for individual adverse event reports which seek to simplify and unify current practices. It is unclear how many of these recommendations can be adopted in the current environment of heightened safety concerns during clinical development but the CIOMS reports challenge us to reconsider our current practices to improve the communication and management of safety information during clinical development.

Key words

CIOMS, pharmacovigilance, clinical trials, adverse event, adverse reaction

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2007 ; 34 : ■-■.

Introduction

The challenges of managing the large volume of new safety information generated during the clinical trials process strain the resources of sponsors, investigators, and regulatory authorities worldwide. In many ways, the increasingly international character of clinical development compounds the challenges because a single active chemical entity will be in different stages of clinical development and marketing for various indications simultaneously worldwide. How should this information be organized and communicated? What formats of reporting by the sponsor to investigators best enable investigators to pick out the significant new safety signals from the background noise generated by the overwhelming volume of information collected internationally? What is the role of causality assessments of individual reports of adverse events in screening out irrelevant adverse event reports or highlighting a new safety issue? These are some of the challenges addressed by the CIOMS VI ¹⁾ and VII ²⁾ Working Groups which will be described below. In addition, mention will be made of two issues with special relevance to clinical development in Japan: how should foreign spontaneous reports be handled when a compound is under clinical development and when do blinded adverse event reports need to be unblinded? The reader should note that because the CIOMS process is intended to challenge and improve on existing practices, the recommendations of CIOMS working groups do not have the force of regulations and in some cases are not in keeping with current adverse event reporting requirements internationally. The CIOMS VI and VII reports cover a wealth of issues but only those recommendations relating directly to reporting safety information were considered for inclusion

below.

“Expectedness” and its Role in Determining Reportability of Adverse Reactions

Japanese regulations on the role of “expectedness” in reporting serious adverse reactions are unusual in two respects. First, only in Japan are reactions considered to become “expected” once they have been reported to investigators and institutions participating in clinical trials. In other ICH territories reactions only become “expected” during clinical trials once they are identified as such in the Investigator Brochure. The CIOMS Working Group III/V ³⁾ introduced the concept of the Development Core Safety Information (DCSI) as the portion of the Investigator Brochure that presents core safety information including identifying which reactions should be considered “expected”. Both that working group and the earlier report on the CCSI recommended setting a relatively high threshold for making an adverse reaction “expected” and adding it to the CCSI/DCSI. In Japan it is difficult to apply this concept of using a high threshold to add terms to the DCSI (i.e. make them “expected”) because the act of reporting a single case makes the event expected and virtually has the effect of updating the Investigator’s Brochure.

A second unusual characteristic of Japanese regulations is that reports of “death” or “life-threatening” adverse reactions are subject to expedited reporting even if they are due to “expected” events. In most (but not all) countries only those serious reactions which are “unexpected” are subject to expedited reporting.

The first of these differences has the effect of decreasing expedited reports in Japan while the second has the effect of increasing expedited re-

ports. Note that it is not clear that the approach taken in Japan on these two issues is inappropriate. The CIOMS VI report notes that one consequence of setting a high threshold before making events “expected” has been to contribute to the high volume of expedited reports currently overwhelming Investigators and IECs/IRBs. The idea of expediting reports of adverse reactions even though they are “expected” is also actively discussed overseas: the FDA’s proposed rule ⁴⁾ to modify reporting regulations in the US would create a list of “always expedited” reports that are to be reported even though they are “expected”.

The CIOMS VI report has the following recommendations related to “expectedness” and the DCSI:

- The CIOMS VI Working Group endorses ICH Guideline E2A and thus recommends the harmonization of criteria for expedited reporting to regulatory authorities, to include suspected adverse drug reactions that are both serious and unexpected. Only under exceptional circumstances and on an *ad hoc* basis (e.g., when close scrutiny and monitoring of a specific adverse reaction is warranted) should sponsors be expected to report, on an expedited basis, suspected adverse drug reactions that are considered expected. If there is a need to report events without regard to causality, this should generally be on a periodic basis with the periodicity and format, e.g., line listing, agreed in advance with the concerned authority.
- In order to maintain global consistency of clinical trial reporting, the Working Group recommends that once a drug is marketed, the CCSI effectively become the reference safety information for the purpose of determining expectedness for regulatory reporting from Phase IV clinical trials. For clinical trials of new indications, new populations or new dosage forms for a marketed drug, every attempt should be made to align the DCSI and the CCSI, but the DCSI should be used if it is different from the CCSI.
- As with spontaneous reports, the determination of reportability for case reports from clinical trials should be determined at the event level. That is, a case would meet the criteria for expedited reporting only if there is a suspected adverse reaction that is both serious and unexpected.
- Sponsors should establish a policy of incorporating Development Core Safety Information (DCSI) into every IB, either as a special section of the IB or as an attachment to the IB. The DCSI should clearly identify the events for which the company believes there is sufficient evidence to suspect a drug-relationship. These would be the events that would be considered expected (“listed”) from the standpoint of pre-approval regulatory reporting criteria.
- Sponsors should review the IB and DCSI at least annually and update them as appropriate. If there are no changes to the IB or DCSI, then the investigators and ethics committees should be so informed at a convenient opportunity.
- The same previously recommended concept and level of threshold for changes to the CCSI (CIOMS III/V report) should be applied to the DCSI and informed consent information. Thus, communication to investigators and IECs/IRBs of an update to the DCSI may indicate the need to update the informed consent form, the final decision for which rests with the IEC/IRB.

Reporting of Periodic Aggregate Safety Information instead of Individual Reports to Investigators and Institutional Review Boards/Ethics Committees

The ICH E2A Guideline does not specifically discuss expedited reporting of adverse reactions to investigators and Independent Ethics Committees/Institutional Review Boards (IECs/IRBs). Although there has long been a requirement in the US for sponsors to report adverse reactions to Investigators the requirement in European countries was not established until more recently. The EU Clinical Trial Directive does not require Sponsors to send individual safety reports to Investigators but some EU Member States (e.g. Germany, Austria) have made this a requirement. One concern that has been raised is whether Investigators would be better able to evaluate the evolving safety profile if they received aggregate safety information on a periodic basis rather than individual reports and indeed a quarterly line-listing is currently used in Europe for this purpose. This would not preclude sponsors from sending in significant new safety information on an emergent basis -even if it was based on a single case report-if that information changed the risk-benefit profile for the investigational drug. The CIOMS VI recommendations are as follows:

- Although contrary to established regulations, the CIOMS VI Working Group proposes that routine expedited case reporting by sponsors to investigators and IECs/IRBs be eliminated. Instead, sponsors should provide regular updates of the evolving benefit/risk profile and highlight important new safety information. Significant new in-

formation, occasionally a single case report, that has implications for the conduct of the trial or warrants an immediate revision to the informed consent would be communicated on an expedited basis. More commonly, important new safety information would be communicated periodically, based on the assessment of accumulating, aggregate information.

- For unapproved products, instead of sending individual expedited clinical trial case reports to investigators and IECs/IRBs, as mentioned above, the CIOMS VI Working Group recommends periodic reports to investigators and IECs/IRBs. It is recommended that such reports include a line listing of unblinded clinical trial cases that were expedited to regulatory authorities since the last periodic report, a copy of the current DCSI along with an explanation of any changes, a statement if there are no changes, and a brief summary of the emerging safety profile. Although it is recommended that the default would be quarterly updates, there may be circumstances when a more immediate or less frequent communication would be appropriate.
- For approved products, the timeframe for periodic reports to investigators and IECs/IRBs would depend on the extent to which new indications are being developed. For a product undergoing Phase III trials, continuation of the quarterly reports would be advisable. For well-established products, less frequent updates would be appropriate and at some point, there should only be a need to update investigators and IECs/IRBs when there is significant new information to report. For Phase IV investigators and their associated IECs/IRBs, communica-

tions of changes to the CCSI should be sufficient.

- When updates are provided by the sponsor to investigators or IECs/IRBs, whether for unapproved or approved products, line listings should include only unblinded expedited reports from clinical trials. The line listings should include interval data, i.e., only cases expedited since the last update; however, the summary of the emerging safety profile should take into account all of the accumulating data. The use of MedDRA preferred terms is recommended. The line listings generally should not include spontaneous reports; instead, significant issues arising from spontaneous reports can be described in narrative form in the update.
- If a significant safety issue is identified, either from an individual case report or review of aggregate data, then the sponsor should issue a prompt notification to all parties, namely regulatory authorities, investigators, IECs/IRBs, and if relevant DSMBs. A significant safety issue could be defined as one that has a significant impact on the course of the clinical trial or programme (including the potential for suspension of the trial programme or amendments to protocols) or warrants immediate update of informed consent.

The Development Safety Update Report

For several years the FDA has required an IND Annual Report ⁵⁾ which is submitted once a year as a kind of periodic summary report of safety and manufacturing changes related to a clinical development program. More recently, the EU has

begun to require an Annual Safety Report ⁶⁾ during the period of clinical development. CIOMS VI introduced the concept of the Development Safety Update Report (DSUR) which has now been proposed in detail by the CIOMS VII working group and is currently undergoing the ICH process as guidance number E2F. CIOMS VI recommendations on the DSUR are as follows:

- It is proposed that there be a single Development Safety Update Report (DSUR) for submission to regulators on an annual basis, with a consistent format and content which are yet to be defined. It is strongly recommended that DSURs be based on an entire development program and not per protocol. Consideration should be given to establishing a common international birthdate which would be the date of first authorization to begin clinical trials anywhere in the world. The DCSI should be attached to the annual DSUR with an explanation of any changes since the last update, with any significant new safety information highlighted.
- For products with a well-established safety profile and for which most clinical trials are Phase IV studies in the approved indication(s), it is recommended that the PSUR replace the annual DSUR.

The CIOMS VII report goes into detail about the proposed format and content of the DSUR. In general the DSUR borrows heavily from the principles of the PSUR in being a single report for one active substance, presenting all information available worldwide rather than being limited to the development program in a single country or for a single indication, and dating to a uniform “international development birthdate” so that a unified report can be prepared for regulatory authorities around the world, regardless of when

development may have begun in a specific country.

Causality Assessment of Individual Adverse Events

Causality assessments of adverse events during clinical trials have long been used as part of the screen for what reports need to be expedited to regulators and investigators. In general, only reactions are reportable on an expedited basis (with the additional condition in most countries that the reaction be serious and “unexpected” in the sense of not being noted as a reaction to the compound in the Investigator’s Brochure), but causality assessments are also controversial because they are subjective and can be over-interpreted.

Many drug reactions only come to light by comparisons of event frequencies between active drug and placebo-treated groups in clinical trials and if this comparison is performed using frequencies of reactions (rather than frequencies of all adverse events) then the analysis is unnecessarily biased. For instance, the US FDA requires that companies present in the Package Insert the frequency of the most common adverse events from clinical trials as events, not reactions, and whenever possible to include the event frequencies observed in those trials for placebo or comparator product-treated patients. There is emphasis in the CIOMS VI recommendations on performing aggregate safety analyses using comparisons of frequencies of adverse events, not reactions.

Different investigators will interpret different grades of causality (“definite”, “probable”, “possible”, “unlikely”, “remote”, etc.) differently and even comparing established algorithms to panels of experts gives poor agreement in the grade of causality assigned⁷⁾. It is furthermore unclear what is gained by having several catego-

ries beyond “reactions” and “events”. For instance, is there added benefit in evaluating “probable” reactions separately from “possible” reactions or does this just add complexity to what is already an uncertain determination? There are also a number of terms – “unlikely”, “remote”, “not likely” – that are interpreted by some readers as indicating that a relationship is possible and by others as indicating that a relationship does not exist. It is unusual to be 100% certain that any event is either definitely related or definitely not related to a study drug so it is not useful to set very high standards either for stating that an event is “not related” or “is related” to the study drug, but it should in any case be clear which of the two categories the report falls into in order to comply with regulatory reporting requirements.

A special concern is raised on using “cannot be ruled-out” as a threshold for considering an adverse event to be a “reaction”. The use of “cannot be ruled-out” as equivalent to establishing a causal relationship dates in part to the ICH E2A document⁸⁾ which defined an “adverse drug reaction” as occurring when “a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility, i.e., the relationship cannot be ruled out.” This definition unfortunately contains two possible thresholds for defining an event as a “reaction”, i.e. either there is a “reasonable possibility” of a causal relationship or a causal relationship “cannot be ruled out.” Interestingly, the ICH E2D Guideline⁹⁾ omits the phrase “cannot be ruled out” but retains “reasonable possibility” in its definition of a reaction which is also in line with the recommendation below from CIOMS VI.

The following bullet points show recommendations from the CIOMS VI report regarding causality assessments:

- There are no definitive methods for distinguishing most adverse drug reactions (events that are causally attributable to study therapy) from clinical adverse events that occur as background findings in the population and have only a temporal association with study therapy.
- All adverse events, both serious and non-serious, should be collected for any clinical trial during development, regardless of presumed relationship to the study agent by the investigator or sponsor, in order to allow for subsequent assessment of causality using standardized methods for individual cases and aggregate data. This applies not only to the experimental product but to placebo, no treatment, or active comparator.
- Causality judgments based on analysis of multiple cases/aggregate data, rather than on individual cases, are almost always more meaningful and typically have a greater impact on the conduct of clinical trials, including changes to informed consent documents, study design, and core safety information. However, causality assessment of individual adverse events by the investigator may play a role in the early detection of significant safety problems, and are the only source of information on rare events.
- The CIOMS VI Working Group recommends that the investigator be asked to use a simple binary decision for drug causality (related or not related) for serious adverse events. One possible approach that has been suggested is to ask simply whether there is a “reasonable possibility” or “no reasonable possibility” that the study treatment caused the event. Alternatively - Was there a reasonable possibility? Yes or No.
- It is virtually impossible to completely rule out the role of a drug in causing an adverse event in single-case reporting. Therefore, the use of “unknown” or “cannot-be-ruled-out” adds little value in early determination of safety concerns. The use of “cannot-be-ruled-out” to imply drug relatedness would lead to excessive over-reporting and excess noise in the system.
- It is recommended that regulators adopt the phrase “a reasonable possibility of a causal relationship” and consider dropping the phrase “a causal relationship cannot be ruled out” from the ICH E2A definition of suspected adverse drug reaction.
- The Working Group advocates adoption of the recommendation by the CIOMS III/V report on core safety information and the DCSI (Development Core Safety Information), namely that on the CRF and on any serious adverse event form there be included a standard list of potential causes from which the investigator must choose the most plausible one in his/her opinion, specifically: medical history; lack of efficacy/worsening of treated condition; study treatment; other treatment, concomitant or previous; withdrawal of study treatment (a withdrawal reaction could be considered drug-related); erroneous administration of treatment; protocol-related procedure; other - specify.
- It is recommended that investigators **not** be asked routinely to indicate causality information for non-serious adverse events. However, there may be circumstances when such assessments are useful and important, such as for non-serious adverse events of special interest.
- The determination of causality of adverse events should be based on a combination