

of clinical judgment and aggregate data analysis based on all reported cases. Investigator causality assessment should be taken into account and may be particularly important when evaluating rare or unusual events for which aggregate analytical methods are not applicable.

In addition, in the evaluation of causality, the report makes the following recommendations especially when considering which adverse reactions should be included in the Development Core Safety Information (DCSI). In general, the report places emphasis on the use of aggregate safety data rather than individual case reports for “robust determination of product-event relationships and changes in the safety profile”.

For evaluation of causality of individual case reports the following should be considered:

- Positive rechallenge
- Definitive (i.e., clearly defined, well documented specific case histories)
- Time to onset plausible
- Positive dechallenge
- Lack of confounding risk factors
- Amount and duration of exposure consistent/plausible with cause and effect
- Corroboration of the accuracy of the case history
- Case clear-cut, easily evaluated
- Co-medication unlikely to play a role
- Investigator's causality assessment
- Lack of alternative explanation

For the evaluation of aggregate safety data, the following points are relevant to evaluating causality:

- Positive outcome in targeted safety study(ies)
- Consistently higher incidence vs placebo or

active comparator (whether statistically significant or not)

- Positive dose-response (fixed or escalating dose studies)
- Higher incidence vs comparator(s) of event-specific patient discontinuations
- Earlier onset and/or greater severity in active vs comparator group(s)
- Consistency of pattern of presenting symptoms
- Consistency of time to onset
- Consistent trends across studies
- Consistent pattern of clinical presentation and latency

And the following previous knowledge of adverse event and the drug (including metabolites) or its class should be considered:

- Recognized consequence of overdose
- Rarity of event in comparable untreated populations or indications
- Event is commonly drug-related (e.g., neutropenia, Stevens-Johnson Syndrome)
- Pharmacokinetic evidence (e.g., interactions)
- Known mechanism
- Recognized class effect
- Similar findings in animal or *in vitro* models
- Closeness of drug characteristics to those of other drugs known to cause the AE

Unblinding

Unblinding of treatment assignments for the purpose of regulatory reporting of adverse reactions continues to present a challenge. No one disputes the need to unblind treatment assignment when the information is necessary for the immediate treatment of a clinical trial subject. However

unblinding for regulatory reporting, even when it is only performed for serious, unexpected adverse reactions, can decrease the statistical power of a clinical trial or even affect the overall blinded status of the trial's evolving efficacy results when the trial's efficacy endpoint is itself a serious outcome (e.g. myocardial infarction or stroke) or a general outcome (e.g. all-cause mortality) that could encompass an unlimited number of serious adverse events. In Japan it is not routinely necessary to unblind to make an expedited report of an adverse reaction during clinical development and in the US it is also often accepted to report reactions without unblinding but in many European countries unblinding is required for expedited reporting.

The CIOMS VI report repeats the recommendation from the ICH E2A Guideline ⁸⁾, "Suspected adverse drug reactions that are both serious and unexpected, and thus subject to expedited reporting, should generally be unblinded." but also notes that there are circumstances when an exception to unblinding may be necessary. In any case the report recommends that such exceptions to unblinding be discussed and agreed with regulatory authorities in advance of the trial. Because there may be circumstances when it is unclear if an exception applies (for instance, if it has been agreed that cases of "myocardial infarction" will not be unblinded but the adverse event report received does not yet have a confirmed diagnosis), the report recommends establishing a committee that would review potentially reportable cases and adjudicate when the exception applies. Another possible solution given is to establish an independent Data Safety Monitoring Board which would be charged with reviewing these reports, although this would also have to be agreed to by the regulatory authority.

If unblinding is performed the question arises

of what to do about placebo or comparator cases. The CIOMS VI recommendations related to unblinding are as follows:

- Suspected adverse drug reactions that are both serious and unexpected, and thus subject to expedited reporting, should generally be unblinded. However, there are likely to be special circumstances where an exception to this rule would be appropriate, for example, where the efficacy endpoint is also a serious adverse event (SAE). In this case, the circumstance and the process to be followed should be clearly defined in the protocol and the sponsor should seek agreement from the relevant regulatory authorities. Such exceptions should be clearly described in the protocol and Investigator Brochure.
- Unblinded placebo cases should generally not be reported to regulatory authorities on an expedited basis. On the other hand, it is recommended that unblinded comparator cases be reported to regulatory authorities and/or the company owning the comparator on an expedited basis, regardless of expectedness. Likewise, serious suspected adverse reactions for open-label comparators should be sent on an expedited basis to the appropriate regulatory authorities and/or company regardless of expectedness.

Spontaneous adverse event report handling during clinical development

Drug development is a global activity and a single active substance will often be developed for a variety of new indications even after it has been approved for one indication. What should be done with spontaneous adverse event reports during clinical trials? For many pharmaceuticals, the vol-

ume of spontaneous reports can dwarf the number of reports generated during clinical trials but these spontaneous reports, which come from a variety of countries and from reporters who may or may not be healthcare professionals, may be less detailed or difficult to interpret in the context of a clinical trial. In the US once a drug has been approved for marketing a sponsor is not required to make an IND safety report for any adverse event that is not from the study itself ¹⁰⁾. Such spontaneous reports would still be subject to reporting under the marketing authorization for the product, but because no IND report is necessary they do not go to investigators or Institutional Review Boards participating in the clinical trial. Similarly in the EU if the product has a Marketing Authorization in any EU Member State, spontaneous adverse reactions are not reported under the Clinical Trial Authorization and thus are not expedited to Investigators or Ethics Committees ⁶⁾. At this time Japan is the only ICH territory which requires these spontaneous reports to be expedited to Investigators even if the product is approved.

The CIOMS VI report notes that a “heightened level of awareness” of serious adverse events is necessary in early development but that the situation changes once a product has been approved for marketing. As noted above, the DSUR would not include spontaneous reports in its line listings. In addition, in the context of the above regulations, the report recommends:

- The CIOMS VI Working Group proposes that, as a general rule, 7-day reporting be limited to reports from clinical trials and not include those from the spontaneous reporting environment. This should generally apply to reporting in countries where the drug is not yet approved as well as in countries where the drug is approved.

REFERENCES

- 1) Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *Management of Safety Information from Clinical Trials*. Report of CIOMS Working Group VI. Geneva. 2005.
- 2) Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *The Development Safety Update Report (DSUR): Harmonizing the Format and Content for Periodic Safety Reporting During Clinical Trials*. Report of CIOMS Working Group VII. Geneva. 2006.
- 3) Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs. Second Edition, Including New Proposals for Investigator's Brochures*. Report of CIOMS Working Groups III and V. Geneva. 1999.
- 4) Federal Register. 2003 Mar 14 Fri ; 68 (50) : 12406-97.
- 5) Code of Federal Regulations Title 21 Volume 5 Section 312.33 Annual Reports.
- 6) Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use. 2006 Apr.
- 7) A. F. Macedo, F. B. Marques, C. F. Ribeiro, F. Teixeira. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel, according to different levels of imputability. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2003 ; 28 (2) : 137-43.
- 8) ICH E2A Guideline for Industry: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, Step 5 as of October 1994.
- 9) ICH E2D. *Post-Approval Safety Data Management: Note for Guidance on Definitions and Standards for Expedited Reporting*, Step 5 as of November 2003.
- 10) Food and Drug Administration, USA. Code of Federal Regulations Title 21 Volume 5 Section 312.32 IND Safety Reports.

治験中の有害事象の取り扱い：CIOMS、ICH の動向を中心に
 Handling of Safety Information During Clinical Trials with Reference to ICH Guidance and
 CIOMS Recommendations

E. Stewart Geary, M.D.

Eisai Co., Ltd.

翻訳：安全性評価研究会ファーマコビジランス分科会¹

要約

CIOMSVIおよびVII報告書は、臨床試験依頼者である企業による安全性情報の情報伝達（コミュニケーション）の方法を劇的に変えるようないくつかの重要な提言を含んでいる。

CIOMSVIおよびVII報告書は、DCSI に基づく“予測性”判断に関して具体的に提言しており、日本の現行法には一致しないが、“予測できない”報告のみを規制当局へ迅速報告をすることを推奨している。治験医師への報告に関する提言は、かなり大きな変更を伴うものであり、個別症例報告による現行の体系から集積安全性情報の定期報告へ移行することを支持している。

最後に、CIOMSVIおよびVII報告書は個別症例の有害事象報告における因果関係判断の扱いに関して、現行の方法を簡潔かつ統一の取れた方法にすることを提言している。

臨床試験中の安全性への関心が高まっている現況において、これらの提言のいくつかが適応可能であるかは明らかではないが、CIOMS 報告書は現行法を見直し、臨床試験からの安全性情報の情報伝達（コミュニケーション）およびその管理を改善するよう、われわれに問いかけている。

はじめに

臨床試験中に生じる大量の新しい安全性情報の管理への取り組みは、世界中で企業、治験医師および規制当局の“力量”に負荷をかけ圧迫している。

臨床開発の国際色が一層強まることにより、世界を見渡すと一つの活性化学物質は臨床開発において同時期に異なるステージにあり、また複数の異なる適応症で市販されることになるから、いろいろな面で課題を提起している。

このような安全性情報をどのようにとりまとめ、情報伝達（コミュニケーション）すべきであろうか？ 国際的に収集された大量の情報により生じる背景ノイズの中から、

¹ 本翻訳は、同じタイトルの Geary 論文（臨床評価第 34 巻 3 号掲載予定）の翻訳未定稿であり、翻訳完成稿は同誌に同時掲載される予定である。

治験医師が新しい安全性シグナル (safety science) を見つけ出すことができるようにするには、企業から治験医師へ報告する際にどのような報告様式を用いることが適切であろうか？

個別報告における有害事象の因果関係評価は、意味のない有害事象をふるいわけるか、もしくは新たな安全性情報をはっきりさせるということにおいて、いったいどのような役割を果たすであろうか？以下に、CIOMS VI² and VII³ ワーキンググループの先進的な取り組みを紹介する。

さらに、日本の臨床開発に特有な二つの問題についても言及する：

すなわち、海外からの自発報告は、臨床試験中にはどのように扱うべきであろうか？また、未開鍵の有害事象はいつ開鍵すべきであろうか？

本稿の読者は、以下の点に留意されたい；すなわち、CIOMS は既存の方法に対して問題を投げかけ、改善しようとするプロセスであり、CIOMS ワーキンググループの提言は規制としての影響力をもつものではなく、また、現行の有害事象の報告に関する国際的な規制と一致していない場合もある。

CIOMSVIおよびVIIの報告書は様々な重要な点を取上げているが、直接、安全性情報の報告にかかわる部分では、以下の諸点を含めることを考慮するように提言しているに留まる。；

“予測性” および副作用の報告義務を決定する上でのその役割

日本の規制は、重篤な副作用報告における“予測性”の役割に関して特有な点がある。まず、一番目として治験医師および治験参加施設へ一度報告されただけで、副作用が“予測できる”として扱われるのは日本だけである。他の ICH 加盟地域では、治験薬概要書にその副作用が記載されていることが確認されてはじめて“予測できる”として扱われる。

CIOMS ワーキンググループ III/V⁴ は、どの副作用を“予測できる”とすべきかを特定した中核安全性情報を提示する治験薬概要書の一部として DCSI(Development Core Safety Information)のコンセプトを紹介した。

両ワーキンググループの報告書および CCSI に関する初期の CIOMS 報告書には、副

² (*Management of Safety Information from Clinical Trials*. Report of CIOMS Working Group VI (2005). Council for International Organizations of Medical Sciences, Geneva).

³ *The Development Safety Update Report (DSUR): Harmonizing the Format and Content for Periodic Safety Reporting During Clinical Trials*. Report of CIOMS Working Group VII (2006). Council for International Organizations of Medical Sciences, Geneva).

⁴ *Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs. Second Edition, Including New Proposals for Investigator's Brochures*. Report of CIOMS Working Groups III and V (1999). Council for International Organizations of Medical Sciences, Geneva.

作用を“予測できる”として CCSI/DCSI へ追加する場合の閾値を相対的に高く設定するように提言していた。しかし、日本では DCSI（記載されれば“予測できる”になる）へ事象名を追加するのに高い閾値を設定するというコンセプトを適用することは難しい。なぜなら、1 症例報告しただけで事象は“予測できる”となり、事実上、治験薬概要書の更新と同じ効果を持つことになるからである。

日本の規制において、二番目に特有点として“死亡”あるいは“死亡につながる恐れ”のある副作用は、“予測できる”事象であっても迅速報告の対象となることである。あらゆる国というわけではないが、ほとんどの国では、“予測できない”かつ重篤な副作用のみが迅速報告の対象となる。

これらの特徴の内、最初の方は日本において迅速報告の数を減じることになり、二番目の方は迅速報告の数を増やすことになる。これらの二点に対しての日本の取り組みが不適切かどうかは明らかではないことに留意されたい。

CIOMSVI 報告書によれば、事象を“予測できる”とする閾値を高く設定した結果として、迅速報告の量が多くなり、治験医師および IECs/IRBs.（独立倫理委員会/治験審査委員会；Independent Ethics Committees/Institutional Review Boards）が忙殺されている。

“予測できる”副作用であっても迅速報告するという考えは、海外でも活発に検討されている。：すなわち、米国における報告規制を変更するために FDA が提案した規則案⁵では“予測できる”事象であっても“常に迅速報告”とすべき報告書のリストを作成することになっている。

“予測性”と“DCSI”に関する CIOMSVI 報告書の提言は、以下のとおりである。

- CIOMSVI ワーキンググループは ICH ガイドライン E2A を支持し、規制当局への報告義務に対する判断基準に関して、重篤かつ予測できない、医薬品との因果関係が疑われる副作用（suspected adverse drug reactions、以下、単に「副作用」とする）を報告対象とすることとして、国際的協調を提言している。予測できる副作用については、例外的な状況においてのみ、必要に応じて（精査およびモニタリングが当然必要とされる特別な副作用等）、迅速ベースで報告することが企業に求められる。因果関係にかかわらず有害事象を報告する必要がある場合は、通常、前もって管轄規制当局の合意を得た様式（ラインリスト等）及び期間に従い定期的に報告すべきである。
- ワーキンググループは、臨床試験での報告に関して国際的一貫性を維持するために、以下の点を提言している。すなわち、一旦薬剤が市販された後、第 IV 相臨床試験における安全性情報に関して規制当局に報告する際は、事実上、CCSI を参照して事

⁵ Federal Register / Vol. 68, No. 50 / Friday, March 14, 2003 / Proposed Rules pages 12406-12497.

象の予測性判断を実施することになる。既存市販薬について新規適応、新患者層および新規剤形の追加を目的とした臨床試験では、DCSI および CCSI が互いに連携するように最善を尽くすべきであるが、CCSI と齟齬がある場合は DCSI を用いるべきである。

- 臨床試験からの症例報告についても自発報告と同様に、事象レベルで判断し、報告義務の有無を判断すべきである。すなわち、重篤かつ予測できない副作用がある場合のみ、症例は迅速報告の対象としての判定基準を満たすことになる。
- 企業は、DCSI（開発時中核安全性情報；Development Core Safety Information）を IB の特別の章とするかもしくは IB の添付資料として、すべての IB に含めるという方針を確立すべきである。DCSI には、企業が薬剤との関連性を疑うのに十分な証拠があると考える事象をはっきりとわかるように記載すべきである。これらの事象は、承認前の規制当局報告基準からすると“予測できる（Listed）”として扱う事象となるであろう。
- 企業は少なくとも 1 年に一度、IB および DCSI を見直し、必要に応じて更新すべきである。IB および DCSI の変更がない場合は、治験医師および倫理委員会へ適宜、その旨を連絡すべきである。
- 前述と同様に、CIOMS III/V 報告書に記載された CCSI 更新に関するコンセプトおよび閾値のレベルに関する提言は、DCSI および IC（同意取得文書）の更新にも適用すべきである。すなわち、治験医師および IECs/IRBs に DCSI の更新について情報伝達することは、同意文書の改定の必要性を示唆することになり、その要否の最終判断は IECs/IRBs に委ねられる。

治験医師および施設 IRB/倫理委員会への個別報告に代わる定期的集積安全性情報報告

ICHE2A ガイドラインは、治験医師および独立倫理委員会/治験審査委員会（Independent Ethics Committees/Institutional Review Boards；IECs/IRBs）への副作用の迅速報告については特に議論していない。米国では企業から治験医師への副作用報告は以前から要求されているが、欧州各国ではごく最近まで要求されていなかった。

EU 臨床試験指令（The EU Clinical Trial Directive）は、企業が個別症例の安全性報告を治験医師に送付することを要求していないが、いくつかの EU 加盟国（ドイツ、オーストリア等）はこれを要求している。一つ懸案事項となっているのは、治験医師は個別報告よりも定期的に集積安全性情報を受け取った方が、進展する安全性プロファイルをより良く評価できるのではないかという点であり、実際、最近、欧州ではこの目的で 4 半期毎にラインリストが用いられている。

しかしながら、治験薬のリスク-ベネフィットプロファイルが変わるような場合には、企業は重要な新たな安全性情報を個別症例報告ベースであっても迅速ベースで送付し

なければならない。

CIOMSVIの提言は以下のとおりである。:

- 既存の規制には反するが、CIOMSVIワーキンググループは、企業が治験医師および独立倫理委員会/施設 IRB へ、ルーチンベースでの個別症例の迅速報告を止めることを提言している。その代わりに、企業は進展するベネフィット/リスクプロファイルを定期的に更新した情報を提供すべきであり、重要な新規の安全性情報がはっきりわかるようにすべきである。個別症例報告であっても、治験の実施や同意文書の至急改定が当然必要となるような重要な新規の安全性情報は、迅速報告のベースで伝達されるであろう。通常は、集積情報の評価に基づいた重要な新規の安全性情報が提供されるであろう。
- 先に述べたように、承認されるまでの期間について、CIOMSVIワーキンググループは臨床試験からの症例報告を個別に迅速報告する代わりに、治験医師およびIECs/IRBs への定期報告を推奨している。このような報告には至近の定期報告以降に規制当局へ迅速報告した臨床試験症例（開鍵した症例）のラインリスト、更新の理由を付けた現行 DCSI、更新がない場合はその旨の報告、および判明した安全性プロファイルの簡潔な要約を入れることを推奨している。標準的には4半期に一度更新することが推奨されているが、さらに迅速な更新が必要な場合もあるし、より少ない頻度で良い場合もある。
- 承認後の医薬品では、治験医師およびIECs/IRBs への定期的報告の間隔は、新規適応疾患の開発がどこまで進んでいるかにより異なる。第III相試験を実施中の場合、四半期に1回の報告を継続することが望ましい。プロファイルが確立している医薬品については、更新はより少ない頻度でよいだろうし、治験医師および関連するIECs/IRBs への報告は、重要な新規情報があった場合にのみでよい場合もある。第IV相臨床試験の治験医師および関連するIECs/IRBs に対しては、CCSI の変更に関して伝達するだけで十分である。
- 企業が治験医師およびIECs/IRBs へ更新版を提供する際は、未承認薬または既承認薬にかかわらず、ラインリストには開鍵された臨床試験由来の迅速報告のみを含めるべきである。ラインリストには区間データ（例えば至近の更新以降に迅速報告された症例のみ）を含めるべきである；しかしながら、明らかになった安全性プロファイルを要約する際には、すべての集積データを考慮すべきである。MedDRA で選択した事象名を用いることを推奨する。通常、ラインリストは自発報告を含まない；その代わりに、自発報告から重要な問題が明らかになった場合は、更新時に文章で記載することができる。
- 重要な安全性上の問題が特定された場合は、個別症例報告であれ、集積データのレビューからであれ、企業は全ての関係者、すなわち規制当局、治験医師およびIECs/IRBs、そして必要ならDSMBs へ迅速の”お知らせ”を出すべきである。重要な安全性上の問題

とは、臨床試験あるいは開発計画の実施（治験計画の中断あるいはプロトコールの修正の可能性を含む）に重要な影響を与えるか、インフォームドコンセントの迅速改定が当然必要となるような場合と定義できるであろう。

開発時安全性最新報告（The Development Safety Update Report）

DSUR

近年、FDA は臨床開発計画に関係した安全性および製造変更について、一種の定期的サマリーレポートとして、1年に1回、IND 年次報告⁵を要求している。さらに最近になり、EU は臨床開発中の期間に年次安全性報告（ANNUAL SAFETY REPORT）⁶を提出することを要求するようになった。CIOMSVIはDSUR(開発時安全性最新報告)に関するコンセプトを紹介し、その詳細は CIOMSVIIワーキンググループにより提案されており、現在、ICH のガイダンス E2F の議題として手続き中である。CIOMSVIによる DSUR の提言は以下のとおりである；

- 規制当局へ単一の DSUR（開発時安全性最新報告）を年1回、統一した様式および内容（今後、決定予定）で報告することが提案されている。提言において、DSUR はプロトコール毎でなく、開発計画全体に基づくものであることが強調されている。共通の国際誕生日、すなわち、臨床試験の開始が世界のいずれかの国ではじめて認可された日を設定することを考慮すべきである。至近の更新より以降に生じたあらゆる変化について説明し、あらゆる重要な新しい安全性情報がはっきりわかるようにして、DCSI を年次 DSUR へ添付すべきである。
- 安全性プロファイルが良く知られており、承認された適応症に関してほとんどの臨床試験が第4相にある場合は、年次 DSUR のかわりに PSUR を用いることが推奨されている。CIOMSVII報告書では DSUR の報告様式や内容について詳細を提案している。通常、DSUR は PSUR の原則から非常に多くのことを取り入れいている。すなわち、一つの活性物質に対して、一つの国あるいは一つの適応疾患に限定せず、世界中から可能な限りのあらゆる情報を提示し、世界中の規制当局へ統一の取れた報告ができるように、特定の国でいつ開発が開始されたかには依存しない統一した“国際開発誕生日”を設定している。

個別有害事象の因果関係判断

臨床試験中の有害事象の因果関係評価は、長い間、規制当局および治験医師への迅速報告の必要性に関するスクリーニングの一部として実施されてきた。通常、副作用だけが迅速報告の義務がある（さらに追加条件として、ほとんどの国で重篤かつ“予測できない”/治験薬概要書に化合物の反応として未記載という意味において“予測できない”）

が、因果関係評価は主観的であり過剰に解釈される可能性があるため問題となっている。

多くの医薬品の副作用は、実薬群とプラセボ処置群における”有害事象”の発現頻度を群間比較することによってはじめて明らかになるが、この比較を”副作用”の発現頻度を用いて実施すると不必要なバイアスがかかることになる。例えば、米国 FDA は企業に“添付文書” (the Package Insert) 中に、副作用ではなく臨床試験で最も高頻度で認められた有害事象を提示するように求めている。そして、できるだけ、プラセボ群あるいは比較対照薬群の有害事象の発現頻度も記載することを求めている。CIOMSVIの提言では、“副作用”ではなく、“有害事象”の発現頻度を用いて集積安全性解析を実施することが重要視されている。

治験医師が異なれば、多様な因果関係のグレード (“definite”, “probable”, “possible”, “unlikely”, “remote”, etc.) についてその解釈も異なり、既存の因果関係判定アルゴリズムを専門家の意見と比較しても因果関係のグレード判定が合致することは少ないであろう⁷。“副作用”と“有害事象”を区分する以上に、複数のカテゴリーを設定しても、いったい何が得られるのかあいまいである。例えば、“副作用”について“probable”を“possible”から区分して評価することにどれだけの意味があるのか、ただでさえ不明瞭な判断をさらにわかりにくくするだけではないのか？

数多くの用語--“unlikely”, “remote”, “not likely”—があるが、これらは読み手により関連性は“possible (可能性あり)”と解釈される場合もあるし、“relationship does not exist (関連なし)”と解釈される場合もある。ある薬剤に決定的に関連ありということも、決定的に関連なしということも、普通は100%確実にはあり得ないことから、事象と薬剤との因果関係の有無を述べるのに、非常に複雑な判断基準を設けるのは有用ではない。しかしながら、いずれにせよ、規制当局の報告規定に従う際には、その報告が二つのカテゴリーのいずれになるかを明確にすべきである。

有害事象を副作用とするかどうかを判断する閾値として“否定できない” (cannot be ruled-out) を用いることについて困った問題が生じている。因果関係があるというという意味で“cannot be ruled-out”が使用されるようになったのは、ICH E2A⁸の文書にも幾分責任がある。ICH E2Aは、“副作用”とは、“有害事象のうち医薬品との間に少なくとも合理的な因果関係の可能性があり、すなわち因果関係が否定できないもの”と定義している。

残念ながらこの定義は“有害事象”を“副作用”として決定するための閾値として二つの可能性を含んでいる。すなわち、“合理的な因果関係がある” (reasonable possibility) という可能性、または“因果関係を否定できない” (cannot be ruled out) という可能性で

⁷ A. F. Macedo, F. B. Marques, C. F. Ribeiro, F. Teixeira (2003) Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel, according to different levels of imputability, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 28 (2), 137–143).

ある。興味深いことに、ICH E2D ガイドラインでは“cannot be ruled out”の語句が削除されているが、“副作用”の定義として“reasonable possibility”は残っている。これは、以下の CIOMSVIの提言とも一致している。

以下に、CIOMSVI報告書から因果関係評価に関する提言を記載する。

- 治療対象の患者背景として生じる“有害事象”や治験薬による治療中に一時的に認められた“有害事象”から、副作用（治験薬による治療に起因する事象）を区別するための確かな方法はない。
- 個別症例および集積データに対して標準的手法を用いて因果関係評価を実施できるように、あらゆる臨床試験からすべての有害事象を収集すべきである。すなわち、重篤な事象および重篤でない事象の両者について、治験医師あるいは企業により治験薬と因果関係が疑われているかどうかに関係なく情報収集すべきである。このことは治験薬のみでなく、プラセボ、無処置群または対照薬についてもあてはまる。
- 通常、複数症例/集積データ分析に基づく因果関係判断の方が、個別症例に基づく因果関係判断より有意義であり、同意文書、試験計画および中核安全性情報の変更等、臨床試験の実施に関して一般的により大きく影響する。しかしながら、治験医師による個別症例における有害事象の因果関係評価は、重要な安全性の問題を早期に見出す役割を果たす場合があるし、稀な事象では唯一の情報源となる。
- CIOMSVIワーキンググループは、重篤な有害事象と薬剤の因果関係について、簡潔な二者択一の選択（関連ありあるいは関連なし）を用いるよう治験医師に依頼することを提言している。提案されたアプローチの一つとして、選択肢を単純化して“合理的な可能性がある”（reasonable possibility）あるいは“合理的な可能性がない”（no reasonable possibility）を問うというものである。あるいは、合理的な可能性があるか？と質問し、YES か NO で答えてもらってもよい。
- 単一の症例報告において、有害事象発現の要因として薬剤の関与を完全に除外することは、実際には不可能である。だから、“不明”（unknown）あるいは“否定できない”（cannot-be-ruled-out）を用いることは、早期に安全性を判断する上ではほとんど役に立たない。薬剤との関連性を示唆する“否定できない”（cannot-be-ruled-out）を用いることは、過剰な報告やノイズを助長することにつながるであろう。
- 報告書は、規制側に対して“合理的な因果関係が考えられる”（a reasonable possibility of a causal relationship）という語句を採用するように提言するとともに、ICHE2A の“副作用”（suspected adverse drug reaction）の定義に由来する“a causal relationship cannot be ruled out”を除くことを考慮するように提言している。
- ワーキンググループは、中核安全性情報および DCSI(開発時中核安全性情報)に関する CIOMSIII/V 報告書の提言を採用することを支持している。すなわち、CRF および重篤な有害事象のあらゆる報告書式に標準的な原因（起こり得る）のリストを載

せ、治験医師が自分自身（彼/彼女）の見解として最も妥当と思うものを選択できるようにすることを提言している。具体例は以下のとおり；病歴、薬効欠如/治療中の病態の悪化、治験薬投与、その他の処置、合併症あるいは既往症；治験薬投与の中止（中止につながった有害事象は因果関係ありと考えるべき）；治験薬の誤った投与；プロトコルに関連した手続き；その他（具体的に記載）。

- 報告書は、非重篤の有害事象に関しては、治験医師にルーチンで因果関係の判定をしてもらうことを止めるよう提言している。しかしながら、特別に注目している非重篤な有害事象では、ルーチンの因果関係判定が有用かつ重要になる場合がある。

有害事象の因果関係は、臨床的判断および全報告症例の集積データ解析を元に複合的に判断して決定すべきである。治験医師の因果関係判断が考慮されるべきであり、集計解析法を用いることができない稀な事象もしくは特有の事象を評価する場合は、このことが特に重要になる場合がある。

さらに、CIOMSVI報告書は、特に DCSI にどの副作用を含めるべきかを考える場合に、以下の因果関係の判定法を推奨している。通常、CIOMSVI報告書では“堅牢な薬剤-事象因果関係判断および安全性プロファイルの変更“には、個別症例報告よりも集積安全性データを用いることを重要視している。

個別症例報告の因果関係評価では、以下を考慮すべきである。；

- 再投与時の再発
- “確定的” (Definitive) であること（例；明瞭で詳細な症例経過の詳述）
- 発現時期が妥当
- 投与中止後の消失
- 交絡リスク因子がない。
- 曝露量と曝露期間が原因・結果から見て矛盾がない(相応)／説得力がある(妥当)。
- 症例経過の正確さの確証がある。
- 症例が明確で、評価し易い。
- 併用薬が影響を及ぼしそうではない。
- 治験医師の因果関係評価
- 他の要因がない。

集積安全性データ評価では、因果関係評価において以下の点が重要である。

- 当該治験薬を対象とする安全性試験において因果関係が認められた。
- プラセボあるいは陽性対照薬と比較して一貫して高い発現率がある（統計学的有意の有無によらず）。
- 用量反応性がある（固定用量もしくは漸増用量試験）。
- 有害事象に起因した治験中止率が対照群に比較して高い
- 対照群に比較して、実薬群で早期に発現および/または重症度が高い
- 症状の発現パターンに一貫性がある。

- 発現までの時間に一貫性がある。
- 臨床試験間に一貫した傾向がある。
- 臨床症状および持続時間に一貫したパターンがある。

さらに、有害事象、薬剤（代謝物を含む）あるいは共通薬効群について、以下のような既存の情報を考慮すべきである。

- 知られている過量投与の結果
- 対照となる非投与群あるいは適応疾患における事象の稀さ
- 通常、薬剤性とされる事象（例；好中球減少症、スティーブンス・ジョンソン症候群）
- 薬物動態学的証拠（例；薬物相互作用）
- 知られている作用機序
- 知られている共通薬効群の作用（クラスエフェクト）
- 動物試験もしくは *in vitro* での類似所見
- その有害事象を引き起こすことで知られている他剤に薬剤の特徴が似ている。

キーコード開鍵

副作用を規制当局へ報告することを目的として、処置群の割付を開鍵することに関しては以前から問題となっている。割付の開鍵情報が被験者の迅速治療に必要な場合については誰も異論を唱えない。しかしながら、規制当局への報告のために開鍵することに関しては、たとえ重篤かつ“予測できない”副作用について開鍵されるだけであっても、臨床試験の統計学的検出力を減じる可能性があり、もしくは重篤な転帰（例；心筋梗塞や脳卒中）そのものが臨床試験の薬効評価のエンドポイントである場合や多くの重篤な有害事象を含む一般的な転帰（例；あらゆる原因による死亡）の場合は、その臨床試験の有効性に関する結果に進展する試験全体の“盲検”状況に悪影響を与える可能性がある。

日本では臨床開発中の副作用を迅速報告する場合、通常、開鍵は必要ではないし、米国でも開鍵せずに副作用を報告することが大概は許容される。しかしながら、欧州各国では迅速報告時に開鍵が要求される。

CIOMSVI報告書は、重篤かつ“予測できない”薬剤性副作用を迅速報告する場合に、通常は開鍵すべきであるとして、ICHE2A ガイドラインに由来する提言を繰り返しているが、開鍵に関して例外を認めることが必要となる状況があることを記している。

いずれにせよ、CIOMSVI報告書の提言によれば、開鍵に関するこのような例外的処置については、臨床試験に先立ち、規制当局と協議し合意を得ておく必要があるとしている。例外的処置を適用するかどうかははっきりしない場合もあるから（例えば“心筋梗塞”症例に関して開鍵しないことが合意されているが、入手した有害事象報告に確定診

断が得られていない場合)、CIOMSVI報告書では報告義務のありそうな症例をレビューし、例外規定を適用する場合に審議する“委員会”を設置することを提言している。あるいは、これらの報告のレビューを担う独立した“データ及び安全性モニタリング委員会”(Data Safety Monitoring Board)を設立することももう一つの解決方法となるであろう。しかしながら、この場合も規制当局の合意を得ておかなければならない。もし開鍵した場合は、プラセボおよび対照群の症例に関してどう扱ったら良いか、疑問が生じる。

CIOMSVI報告書は、開鍵に関して以下を提言している。

- 重篤で予測できない副作用を迅速報告する場合は、通常は開鍵すべきである。しかしながら、有効性のエンドポイントが重篤な有害事象(SAE)になっているような場合等、特別な状況ではこの法則の例外として扱う必要がある場合もある。この場合、条件や手続きを明確に試験計画書に記載すべきであり、企業は管轄規制当局から合意を得るようにすべきである。このような例外は試験計画書および治験薬概要書にはっきりと記載しておくべきである。
- 通常、開鍵でプラセボ群と判明した症例は規制当局へ迅速報告すべきではない。一方、開鍵で対照群と判明した症例は“予測性”に関係なく、規制当局へ迅速報告および/または対照薬の提供企業に迅速に報告すべきである。同様に、オープンラベル試験の対照薬に対して重篤な副作用が生じた場合は、“予測性”に関係なく、適切な規制当局および/また企業に迅速報告すべきである。

臨床開発中の有害事象の自発報告に関する取り扱い

医薬品の開発はグローバルな活動であり、一つの活性物質は一つの適応症で承認を得た後にも、しばしば新しい多様な適応疾患に対して開発され、臨床試験が行われている。そのような臨床試験中に得られた有害事象の自発報告をどのように取り扱うべきであろうか？多くの製薬企業にとって、自発報告の量は臨床試験から生じる報告よりずっと多いが、これらは多様な国々からまた多様な報告者(医療従事者あるいは非医療従事者)から送付されたものであるため、詳細がほとんど記載されていない場合や、実施中の臨床試験においての解釈が難しい場合がある。米国では上市後は、当該臨床試験で発現した有害事象を除き、IND報告書(迅速報告書)を作成する必要はない。このような自発報告は、医薬品販売承認下の報告対象ではあるが、IND報告書には必要ないことから、臨床試験参加の治験医師あるいは施設IRBには提供されていない。同様にEUでも、いずれか一つのEU加盟国で承認されている医薬品に関して、副作用の自発報告は“臨床試験承認”(the Clinical Trial Authorization)下では報告されないし、従って治験医師および倫理委員会にも迅速報告は実施されない。現時点では、ICH加盟地域において唯一日本

において、製造販売承認後も自発報告を治験医師へ迅速報告することが要求されている。CIOMSVI報告書によれば、開発早期には重篤な有害事象に関して注意喚起を高める必要があるが、販売承認後は状況が変わるとしている。上記に記載したように、DSURのラインリストに自発報告は含まれないであろう。

さらに、これまで規制に関して述べたように、報告書は以下を提言している。:
CIOMSVIワーキンググループは、通常のルールとして、7日報告は臨床試験からの報告に限定すべきであり、自発報告からの情報を含まないことを提案している。このルールは、通常、医薬品がすでに承認されている国々だけでなく、その医薬品が未承認の国々にも適用すべきである。

《用語》

- Suspected adverse drug reactions 副作用
- Expedited reporting 迅速報告
- Expectedness 予測性
- Reportability 報告義務
- Assessment of accumulating, aggregate information 集積情報評価
- Aggregate data 集積データ
- the Package Insert 添付文書
- ” cannot be ruled-out” 否定できない
- “reasonable possibility” 合理的な可能性がある
- Data Safety Monitoring Board データ安全性モニタリング委員会
- Clinical Trial Authorization 臨床試験承認
- Threshold 閾値
- DCSI (Development Core Safety Information) 開発時中核安全性情報

解 説

米国FDA セントラルIRB ガイダンスについて

栗原千絵子¹⁾

1. 日米欧「セントラルIRB」の動向

米国FDA (Food and Drug Administration: 食品医薬品庁) による製薬業界向けガイダンス「多施設共同臨床試験におけるセントラルIRB審査プロセスの利用」は、2006年3月15日に最終版が発行された¹⁾。折しも、日本では厚生労働省に設置された「治験のあり方に関する検討会」において、「外部IRB」を容認する方針を定める「中間まとめ(2)」が1月26日に取りまとめられ、3月15日締切でパブリックコメントが募集されたのと機を一にしている。EU (European Union: 欧州連合) では、2001年に「臨床試験指令」が発行され(2004年加盟国国内法化期限)、多施設臨床試験を一加盟国につき一つの倫理審査で実施できるように国内法を整備すべきとされた²⁾。これらにより、「セントラルIRB」というキーワードによって議論されてきた³⁾、多施設研究を一つの研究審査委員会で審査する体制についての、日米欧三極の方針が出揃ったことになる。このことは、20世紀において、研究実施施設ごとに、施設長の諮問機関として設置される米国型IRB、あるいは、一定範囲の地域・共同体ごとに外部独立機関として設置される欧州型倫理委員会として定着してきた形態が、21世紀における「多施設研究を一つの委員会で審査するセントラルIRB」という形態へと、移行しつつあることを示しているのかもしれない。

しかしながら、注意すべきことは、三極のい

れにおいても、概ねは「セントラルIRB」での審査に加えて、施設ごと、あるいは地域ごとの審査を、いわゆる「二段構え」で行う、すなわち中央と施設(地域)による審査の役割分担をする、という方式となっていることである。すなわち、審査の効率化・迅速化と、審査の質の向上を求めて整備された「セントラルIRB」体制は、「二重審査」の体制へと落ち着つつある。この体制が、審査の質の向上に寄与するのか、煩雑な業務をより複雑化させることになるのかは、制度の基本設計を、いかに現場に定着させていくかによるだろう。

2. セントラルIRB 問題の背景

欧米諸国におけるセントラルIRBをめぐる議論は、一方では米国における第Ⅰ相試験の被験者死亡事故も契機となり、審査委員会の業務の増大や利益相反関係による審査の形骸化が指摘され、被験者の保護を強化すべきとする要請によるものであった⁴⁾。また一方では、増大する多施設臨床試験の審査の合理化・迅速化として研究者共同体・産業界から要望されてきたものでもあった⁵⁾。いずれも、日本でいう「治験」(承認申請目的の臨床試験)に限らず、研究者主導の多施設臨床研究をも包括する体制として検討されてきた。

これに対し日本では、いわゆる「治験の空洞化」の危機感からの治験活性化政策の中で、GCP第27条に規定される治験審査委員会を施設内に設置できない施設に限らず、外部に審査を委託すること

1) 科学技術文明研究所

を容認することの是非として、検討されてきた⁶⁾。治験以外の臨床研究でも多施設研究の審査の一本化を求める動きはあるが、政策的な対応は未着手である⁷⁾。

3. 米国 FDA ガイダンスの特徴

米国FDAガイダンスの特徴は、抜本的な制度改革を行ったEU、一つの条文の例外規定の拡大を行った日本と比べて、何ら制度的な改正すなわち既存の規則の変更を行ったものではない、ということである。米国においては臨床試験を規制する規則が制定された当時より、「共同審査」(joint review)は、参加各施設または地域共同体特有の事情を踏まえて審査することを条件に認められていた。また、今回最終版となったガイダンス以前にも、共同審査の適切な実施のあり方についての複数のガイダンスが出されてきた⁶⁾。今回のガイダンスは、研究グループが共同審査をより合理的に行えるように、FDAが既にある行政規則や、今回以前に発行されてきたガイダンス等行政指導の内容をまとめて、FDAがセントラルIRBによる審査を促進する目的で、勧告として出したものである。様々な側面から書かれているが、中心となる考え方は以下2点に尽きるだろう。

- ・セントラルIRB審査に参加する各関係者は合意文書により責任範囲を明確にする。
- ・セントラルIRBが各施設・地域共同体の事情を把握しうるシステムを確実にする。

日本は、欧州型の法規制による審査体制の再整備を行わず、施設ごとの判断に基づく審査の外部委託や共同審査を容認した。この実状に照らして、FDAガイダンスの考え方は参考となる。

4. 米国 IRB に関する法体系

米国の臨床試験規制は、食品医薬品法に基づきFDAが管轄する連邦行政規則(Code of Federal Regulations:CFR)と、国家研究法に基づきOHRP(Office of Human Research Protection:被験者保

護局)が管轄する行政規則とがある。FDA、OHRPともに保健福祉省の中の部局である。FDAの規則は、FDAが管轄する医療製品についての臨床試験に適用され、21CFR56がIRBに関する規定である。OHRPの規則は、公的資金助成を受ける施設において実施される「人を対象とする研究」(医薬系に限定されない)に適用され、45CFR46という規則の中に、IRBについての規定が含まれている。FDA、OHRPともに、「IRBの形骸化」をめぐる国家委員会による検討や学術誌における論争を受けて、研究審査体制の抜本改革を行っている⁴⁾。OHRPでは、Federal Wide Assurance (FWA)と称する、基準を満たすIRBの認証制度も新たに導入した⁶⁾。FDA、OHRPともにIRBの査察(調査)を行っており、査察結果の通知書はホームページで公開され、登録をしておけばe-mailで配信されてくるニュース・リリースによって一般にも通知される。セントラルIRBガイダンスも、こうした一連の動きの中のごく一部であることを忘れてはならない。

5. IRB 査察結果通知書の公開性

FDAおよびOHRPの、最新の査察(調査)結果通知書も翻訳の後に転載したので、参照されたい(資料1、資料2)。FDAは、“Warning Letters”としてこの種の報告をwebに掲載しており、その課題(subject)は被験者保護に限定されず医薬品規制上の諸問題であるが、これらのうち“institutional review board”または“IRB”が課題となるものは、2000年から2006年までの間に計31件の報告を閲覧できる(00年:3件、01年:4件、02年:6件、03年:8件、04年:6件、05年:3件、06年:1件、2006年3月末)。査察結果通知を受けた者は、FDAに対しレスポンスすることが可能で、それによって規制上の処置が変更される、ということだが、レスポンスがweb上に掲載されているのは、これら31件のうち2件のみである。

OHRPでは、FDAの“inspection”に対し

“compliance oversight” という語を使っているが、その結果を “Determination Letters” として web 上に掲載している。課題ごとに検索することは出来ないが、すべて被験者保護に関するもので、1つの報告の中に、インフォームド・コンセント、IRB など様々な課題が含まれている。2005 年については、39 件の報告が web 上に掲載されている。2005 年末には、過去数年間の調査結果をまとめる文書を出しており、具体的な件数等は記載されていないが、項目一覧のみ転載した(資料3)。

日本の GCP 調査の結果は、調査担当の行政官による論文⁸⁾ や市販の書籍⁹⁾ に、集計結果や部分的な実例が掲載されることがあるが、自由に閲覧できる web 上での全文公表は行われない。今後、IRB の質の確保について検討する際に、こうした調査結果の公開も検討すべきであろう。特に、「セントラル IRB」についての信頼性調査は、各機関や研究プロトコルごとに異なる手順書が採用されることになるため、調査自体の信頼性確保も検討課題となる。

参考文献・注

- 1) U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Good Clinical Practice Program, Office of the Commissioner (OC), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Office of Regulatory Affairs (ORA). Guidance for Industry: Using a Centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials. March 2006.

- 2) 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.
- 3) 欧州においては、もともと研究審査委員会は施設の外部に置かれ、地域単位で複数施設による多施設研究を審査してきたため、特に「セントラル IRB」という呼称で議論されてきた傾向はないが、本稿では、「多施設研究を一つの委員会で審査するセントラル IRB」をめぐる議論について、この語を用いることとする。
- 4) 棚島次郎, 井上悠輔, 深萱恵一, 米本昌平. 被験者保護法制のあり方 (1) —アメリカ, フランス, 台湾の現状と課題の検討から考える—. 科学技術文明研究所 Studies 生命・人間・社会. 2002; (6).
- 5) 光石忠敬, 棚島次郎, 栗原千絵子. 研究対象者保護法要綱草案—生命倫理法制上最も優先されるべき基礎法として—. 臨床評価. 2003; 30 (2・3): 369-95.
- 6) 景山 茂, 渡邊裕司, 栗原千絵子, 上田慶二. GCP 研究班における治験審査委員会の国内外調査と今後の課題—中央治験審査委員会の活用・安全性情報取扱いを中心に—. 臨床評価. 2005; 33 (1): 153-76.
- 7) 「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」には、主たる研究機関で承認を得ている場合の、共同研究機関における迅速審査に関する規定があるが、これは審査の役割分担を前提としておらず、「セントラル IRB」の方式とは異なるものである。「臨床研究に関する倫理指針」には、迅速審査に関する規定は無い。
- 8) 西村 (鈴木) 多美子. GCP の観点からみた新医薬品国内臨床試験の質の向上のために: 機構信頼性保証部による GCP 実地調査の動向. 医薬品研究. 2005; 36: 249-57.
- 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構信頼性保証部. 監修. GCP と新しい治験: 薬事法改正を受けて [改訂版]. 薬事日報社; 2006.

*

*

*

製薬業界向けガイダンス

多施設共同臨床試験における セントラル IRB 審査プロセスの利用*

Guidance for industry Using a centralized IRB review process in multicenter clinical trials

訳 栗原千絵子¹⁾ 斉尾 武郎²⁾

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Good Clinical Practice Program, Office of the Commissioner (OC)
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Office of Regulatory Affairs (ORA)

2006 年 3 月
Procedural

1) 科学技術文明研究所 2) フジ虎ノ門健康増進センター

* 訳注：本翻訳は、FDAのウェブページに公開された全文を訳出したものであり、翻訳掲載についてFDAの許諾を必要としない資料である。

製薬業界向けガイダンス

多施設共同臨床試験における セントラル IRB 審査プロセスの利用

本文書は以下で入手可能である。

*Office of Training and Communication
Division of Drug Information, HFD-240
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857
(Tel) 301-827-4573
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>*

および／または

*Office of Communication, Training and
Manufacturers Assistance, HFM-40
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448
<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
(Tel) 800-835-4709 or 301-827-1800*

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Good Clinical Practice Program, Office of the Commissioner (OC)
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center of Regulatory Affairs (ORA)

2006 年 3 月
Procedural