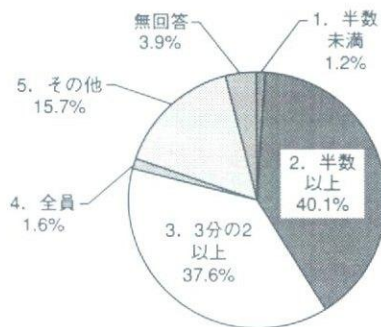
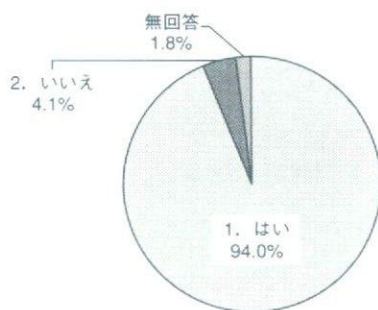


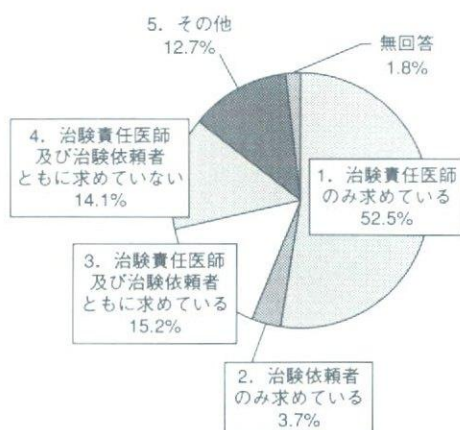
質問2. 委員会の開催に必要な定足数は従来どのくらいですか。



質問3. 審議及び採決に5名以上の委員の出席を必要としていますか？



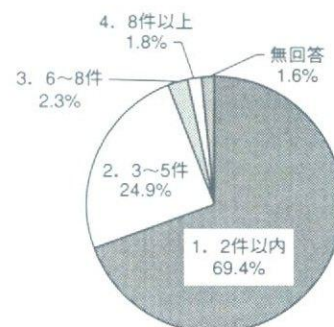
質問4. 委員会に治験責任医師及び治験依頼者の出席を求めていますか。



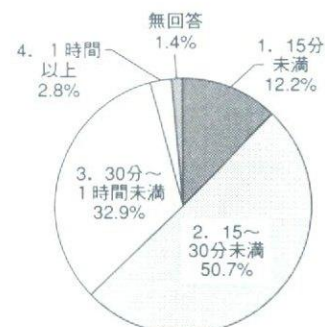
3.4 治験委員会の審議等

1回の委員会での初回審査は平均2件以内が69.4%であり、3～5件が24.9%であった(質問1)。初回審査1件あたりの審査時間(説明時間を含む)は15～30分未満が約半数(50.7%)であり、30～60分未満が32.9%であった。しかし、15分未満の委員会が12.2%認められた(質問2)。初回審査における治験の説明時間は5～15分が61.1%、15～30分が24.2%(質問3)、であり、初回審査における説明は多くは治験責任医師(あるいは分担医師)が行っており、治験依頼者が行っている委員会は14.1%であった(質問4)。審査における採決基準は出席者全員の賛成をとっている委員会(66.4%)が多く、出席者の2/3以上(16.8%)、過半数(12.2%)と多数決を採用している委員会の割合は少なかった(質問5)。

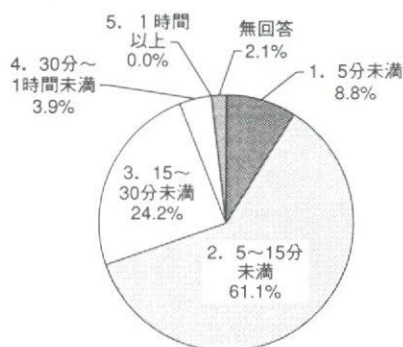
質問1. 治験に関して、1回の委員会で平均何件(初回審査)審査しますか。



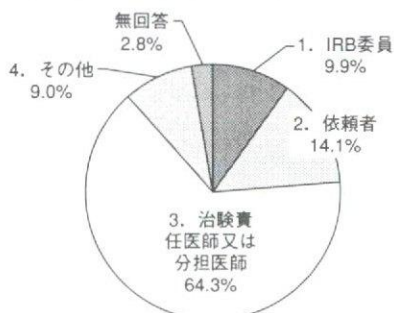
質問2. 治験に関して、1件(初回審査)あたりの審査時間(説明時間を含む)はどのくらいですか。



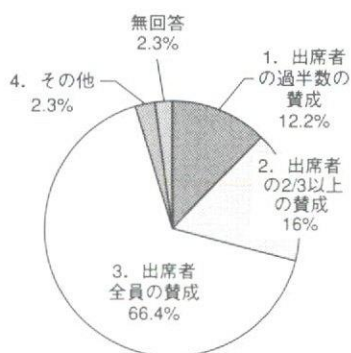
質問3. 治験に関して、1件（初回審査）あたりの説明時間はどのくらいですか。



質問4. その治験の説明は誰が行いますか。



質問5. 採決での可決基準はどのようなものですか。

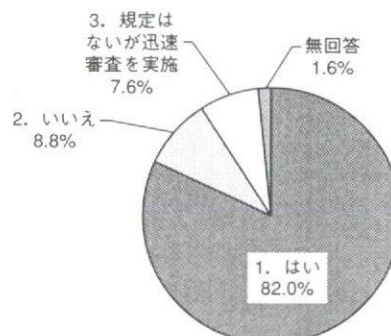


3.5 迅速審査について

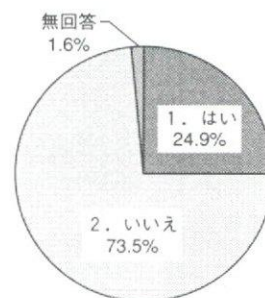
標準手順書（SOP）に「迅速審査の規定」を設けている委員会は82.0%であった。一方、規定を設けていないが迅速審査を実施している委員会が7.6%あった。また、治験審査委員会を緊急収集した事例については、24.9%がそのような事例があると回答していた（質問1）。また、委員会を緊急

収集した事例のある委員会は24.9%であった（質問2）。

質問1. 治験審査委員会の標準手順書に「迅速審査の規定」がありますか。



質問2. これまでに治験審査委員会を緊急召集した事例はありますか。



3.6 中央治験審査委員会（Central IRB）について

中央治験審査委員会の定義を今回のアンケート調査では、1つの治験に対して複数の施設が参加する際に、1つ設置される委員会であり、当該疾患の専門家や臨床試験に造詣が深い医師を含む委員会で、治験の科学性と倫理性を審査するに足る委員会とした（Box）。中央治験審査委員会を組織する適当な団体として、学会以外の公益法人、学会、NPO、医師会などが挙げられた（質問1）。中央治験審査委員会が設置された場合には、ほとんどの委員会が中央治験審査委員会での審議後に自分の委員会で審議する2段階の審査を希望した（71.4%）（質問2）。その理由は自分の施設での治

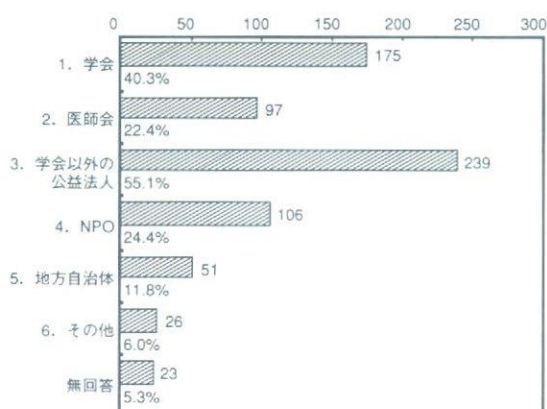
験実施に関する審査が必要と感じていた(90.6%) (質問4). 中央治験審査委員会のみの審査にすると答えた委員会(9.7%)の理由は治験審査委員会の負担軽減を挙げていた(76.2%) (質問3). 多施設共同治験の際に中央治験審査委員会に審議を委託するかはケースバイケースですとの答えが多く(55.3%), 中央治験審査委員会を積極的に活用しようとする施設は極めて少なかった(18.0%) (質問5).

Box アンケートにおける

「中央治験審査委員会」の定義

1つの治験に対して複数の施設が参加する際に、1つ設置される委員会であり、当該疾患の専門家や臨床試験に造詣が深い医師を含む委員会で、治験の科学性と倫理性を審査するに足る委員会

質問1. Central IRBを組織する団体としては何が適当と考えますか。(複数回答可)



質問1-補足. 「6. その他」の具体的な内容について記入のあったもの(集計後に分類)

回答
【国の機構】 国/ Central IRB はほとんど意味がない. もし持つとすれば審査センターに持つべき.
【病院の機構】 医療機関のネットワーク/ NHO中央治験支援室/ IRBをもつ地域中核病院/ 地域の中心の病院にて連携医等のCCの審議を行う/ 地域を代

表する大学病院/大学, 国立病院機構本部/大学医局/赤十字

【医学関係団体】 各科主委学会に設置し, 治験内容が所属する担当学会のIRBにて審査/学会と医師会の代表で構成する

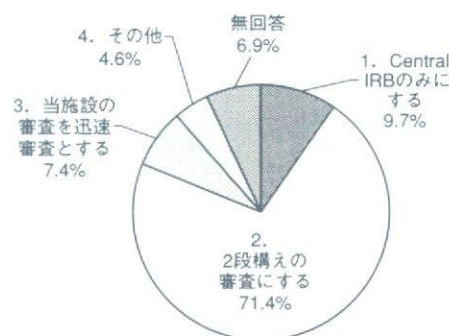
【患者・一般人】 患者団体/一般人

【民間】 SMO

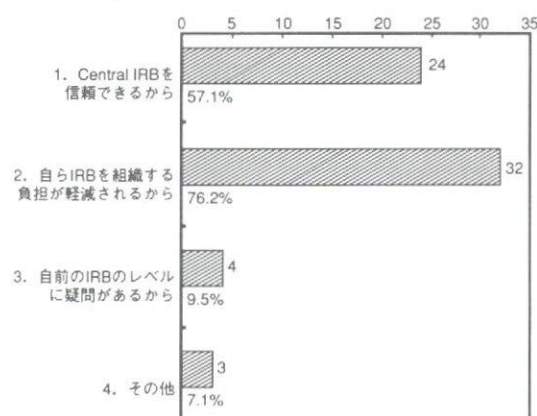
【客観性・公共性・代表性等(団体の種類よりも内実)】 (①プロトコルの妥当性②安全性)をメインに審議できる組織/客観性および透明性が保てる組織/参加施設代表を追加/治験参加団体による/責任をとることのできる, 利益誘導されない団体を設立して行うべき/団体としてどれが適当とは考えられない. 十分に審議できるメンバーであれば組織団体は不同/特定出来ない. 費用はいかに負担されるかが問題/1~5の内容がわからないのでどれが良いとは言えない. 地方自治体が組織するのではばらつきがでてしまうと思う.

【回答不能】 不明/検討していない/具体的回答に至っていない/院内で検討していないため回答不能

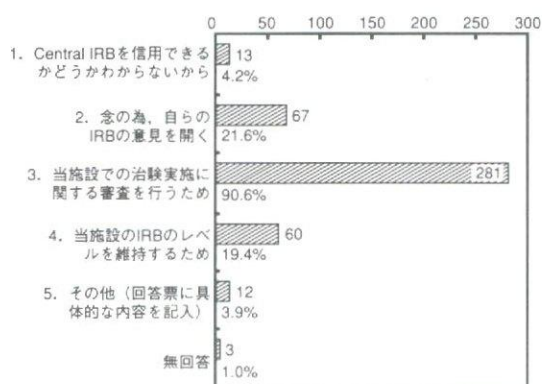
質問2. Central IRBが組織された場合, 実施設あるいは実施設が依頼しているIRBでは審査をせずに, 審査はCentral IRBのみに依頼しますか. それとも実施設あるいは実施設が依頼しているIRBとの2段階の審査にしますか.



質問3. 質問2. で1.「Central IRBのみにする」と回答された場合、その理由は何ですか。(複数回答可)



質問4. 質問2. で2.「2段構えの審査」と回答された場合、その理由は何ですか。(複数回答可)



質問4-補足。(質問4のうち、「5. その他」の具体的な内容について記入のあったもの。集計後に分類。)

回答
【審議項目を分ける(施設の事情・同意説明文書等、3.に準ずる)】 Centralでは試験全体の科学性、倫理性についてご審議いただき、localでは、当該医療機関での実施体制、可能性について審議する必要があると思われる／Central IRB、施設IRBの審査項目をわけて実施する／Central IRBでの意見も確認できた状況で、院内IRBで再度取り上げた方が多角的な観点から審議を行える／Centralと施設のIRBの審査

項目をわけて実施する／患者用説明文書に当院の意見を反映させたい／治験責任医師が作成する同意説明文書等倫理面をメインに審議するため／地域の特徴を生かしたIRBの必要性や設置意義を感じているため／当施設で実施可能かの最終判断が必要

【審議項目を分ける(特殊分野をCentral IRBに依頼)】 医療機器等の審査は専門分野の意見を聞く必要があるためCentral IRBを利用したい

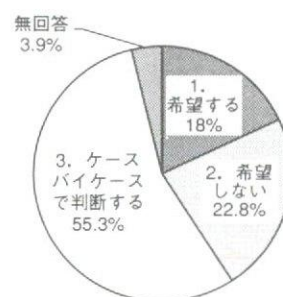
【Central IRBのみでは不安】 1.に準ずるかもしれないが、同一プロトコルでも各施設で対応が異なり、Central IRBのみでは不安／緊急召集が適切になされるか不安

【契約関係の問題】 現在はまだ病院長との契約である為、責任医師との契約であればどのIRBでも良い。

【啓蒙普及】 治験のスピードアップは理解するが、治験の情報を院内外に公開する為IRBは大切。

【その他】 GCP上求められているため

質問5. 多施設共同治験の場合に貴施設のIRB審議をCentral IRBに委託することを希望しますか。

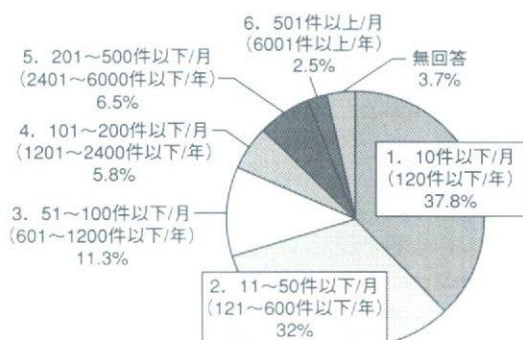


3.7 治験に関連する有害事象報告

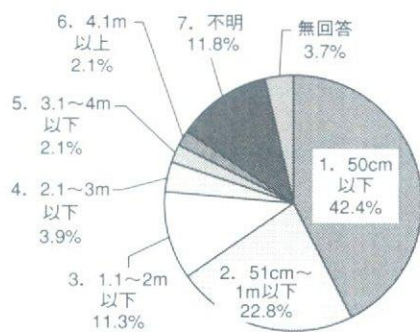
有害事象報告件数は治験実施件数に依存するため、1ヶ月あたりの平均報告件数は10件以下から500件以上までばらついていて(質問1)、有害事象報告について、委員会ですべて審査対象としている施設が57.4%であり、重篤あるいは未知の有害事象を選択している施設が29.2%であった(質問6)。膨大な有害事象報告より因果関係のある有害事象を選択することに苦勞していることが伺える。国内の有害事象報告は治験審査委員会の審査に大概

足りている (82.7%) と考えられているが、一方、海外の治験情報については不足のことが多いが明らかに増加している (13.6%より47.5%)。特に海外の市販後個別症例報告情報に関しては56.4%が不足であると考えていた (質問3)。この海外市販後個別情報は通知不要ではないかと考えている施設は23.3%であり、また3ヶ月ごとにまとめてラインリストで報告を受けることでよいと考えている施設が45.6%であった (質問7)。今後の有害事象報告制度の改善には治験依頼者の安全性評価の充実を求める意見が多かった (72.8%) (質問8)。

質問1. 有害事象報告は、1ヶ月に平均およそ何件くらい届けられますか。

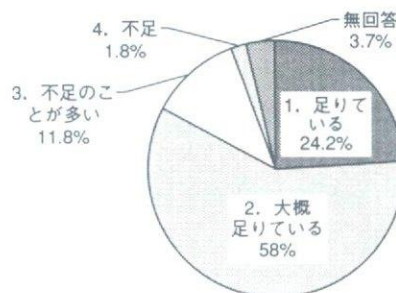


質問2. 有害事象報告 (A4用紙) を、積み重ねると1年間でおよそどの位の高さになってきますか。

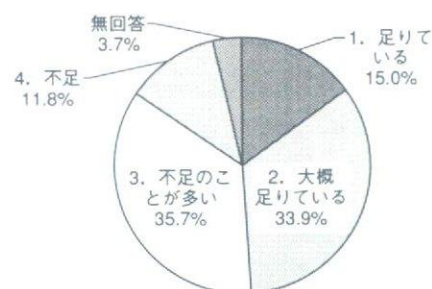


質問3. 有害事象報告は、審査に足る内容ですか。

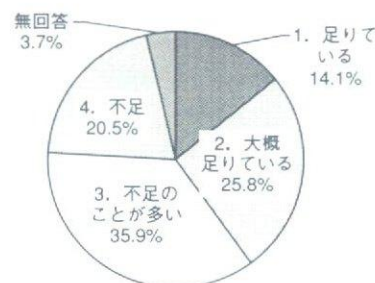
① 国内の治験情報



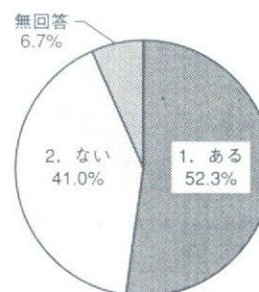
② 海外の治験情報



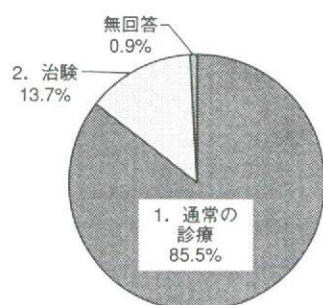
③ 海外の市販後個別症例情報



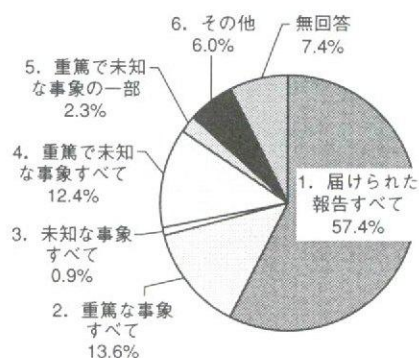
質問4. 有害事象報告は、その報告源が、通常の診療と治験とでは内容に違いがありますか。



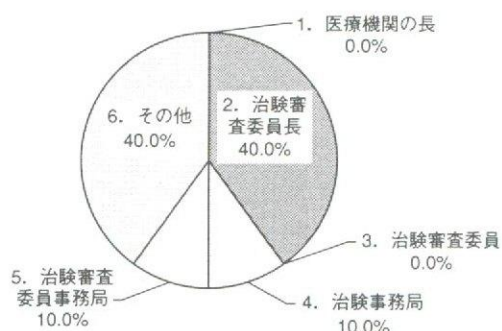
質問5. 質問4. で1.「ある」と回答された場合、通常の診療で観察された事象と治験で観察された事象とではどちらが内容が不足していることが多いですか。



質問6-1. IRBにおける有害事象の審査対象は以下のどれに対してですか。



質問6-2. 質問6-1. で5.「重篤で未知な事象の一部」と回答された場合、「一部」を選ぶのは誰がしていますか。



質問6-3. 質問6-1. で5.「重篤で未知な事象の一部」と回答された場合、「一部」を選ぶ根拠は何ですか。記入して下さい。（集計後に整理）

回 答

【因果関係】 因果関係が報告書から読み取れるもの／因果関係の強弱／有害事象の報告が膨大な数になる為、治験薬と因果関係が深く疑われる報告のみを対象としている

【頻度・重篤性】 高頻度死亡報告／死亡例や当院で発生した有害事象で特に重篤で未知なもの

【対応】 事前の対応で防止できる可能性のあるもの（検査の必要性等）／治験の継続に影響があるか否か

【状況次第】 具体的症例を検討してから／審査に足る情報量の報告があった場合／治験責任医師とIRB委員長の判断による

【消極的理由】 IRBを急に開催できないため

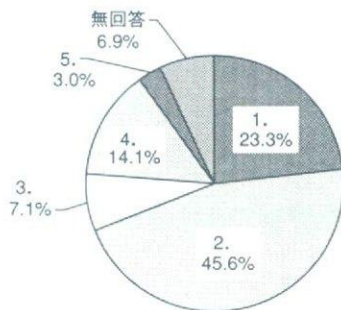
質問7. 海外市販からの個別症例の安全性情報は、一般に内容が乏しく因果関係が不明確なものが多く含まれていると思われます。また、海外市販で添付文書改訂等の何らかの措置がとられた場合は、治験依頼者から別途、通知されます。そこで、海外市販からの個別症例の安全性情報の通知について、どのようなお考えをお持ちでしょうか。

なお、追加承認のための治験では、国内の個別症例の安全性情報は通知対象外で、措置の情報（重要な添付文書の改訂、緊急安全性情報の配布、製品の販売中止・回収等）が通知されます。

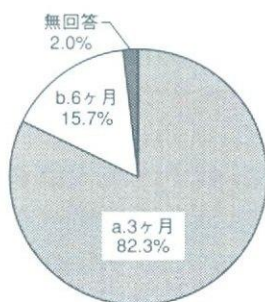
【選択肢】

1. 海外市販の措置情報（海外市販の重要な添付文書の改訂、緊急安全性情報の配布、製品の販売中止・回収等）が伝達されるので、個別症例は通知不要。年1回の治験薬概要書の改訂時にその内容を盛り込むことでよい。

2. 適切な期間の情報について治験依頼者の治験に対する見解とラインリスト（症例毎に1行に治験薬名、企業名、副作用名、重篤性、予測性等を記載した一覧表）で良い、
 (2を選択された方 → 適切な期間とは：a. 3ヶ月 b. 6ヶ月)
3. 個別に詳細に検討するので、海外企業から送付された CIOMS フォーム
 (個別症例毎に有害事象の経過の概略を記載した症例報告書)を随時(入手から1ヶ月以内程度)欲しい。
4. 個別に詳細に検討するので、邦文にした個別症例経過表を随時(入手から1ヶ月以内程度)欲しい。
5. その他



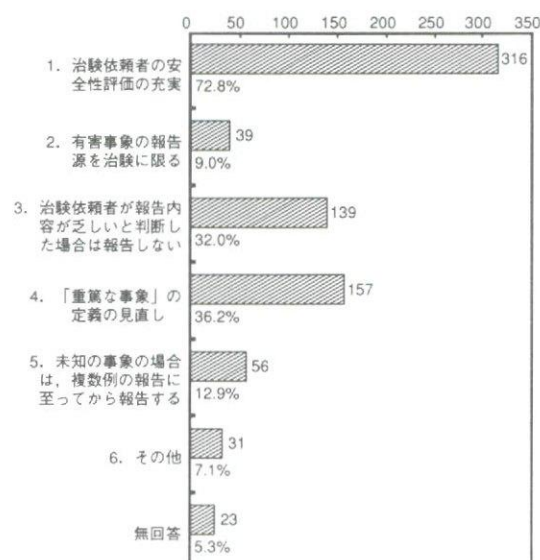
質問 7- 補足. 「2.」を選択された方→適切な期間とは



質問 7- 補足. 「5. その他」の具体的内容について（集計後に分類）

回 答
【時期・頻度等】 ラインリストとして1ヶ月毎、症例経過表は必要時にデータがとり出せる形で保管分のみをラインリストと同時期に／2と4（ラインリストと個別）で3ヶ月毎位／2、3で院内でも意見が分かれている／治験薬との因果関係が明確なものについては、個別症例経過表を入手から1ヶ月程度でほしい
【内容・形式への要望】 責任医師が、内容を判断できるだけの情報であればどのような形式でもかまわない／日常業務が忙しいので全ての情報に目を通すのは無理、「重篤」にレベル（高、中、低）をつけて知らせて欲しい、「重篤」にも程度があると思う
【ガイダンス等】 すでに製薬協と〇〇大学が検討した方法でよいと思う／安全性に関して責任医師に対するガイダンスを示す
【評価はとにかく報告されることが重要】 海外市販後の内容不十分な情報であっても、まず報告されることが重要。内容について詳細検討するかどうかは医療機関がそれぞれ判断し、詳細情報を請求すれば良い
【依頼者のみの判断では疑問】 分量的には、2のaぐらいだが、妥当な気がするが、依頼者だけの判断というところに、疑問が残る
【状況次第】 現状は、新規治験薬は、選択肢4で市販後臨床試験は選択肢2で審議資料としています
【不明】 質問内容について、院内で検討を行っていないため、回答できません／わからない／治験経験不足のため回答不能／倫理委員会を設置しており、治験未実施
【その他】 (8)と同じ

質問8. 現行の医療機関への有害事象報告制度を改善するため、必要と思われる方策は何ですか。



質問8- 補足. 「6. その他」の具体的内容について（集計後に分類）

回 答
【上位の機関の判断】 安全性情報こそ当局が迅速に評価して各施設に伝達すべき／規制当局が報告された有害事象を整理して医療機関に報告すべき／厚生労働省で審査を行うか、または、Central IRB等が可能になったら、そこで、審査を行い、実施医療機関に、提出する。（必要な情報のみを、医療機関に提出する。）／同じ内容の情報を各施設で判断するのではなく、その分野の専門家が集中して検討した方が良くと思う（例、行政）／有害事象報告こそ、できればCentral IRBで一括審査、判断することが有効と思われる
【第三者的判断】 治験依頼者の安全性評価の充実が大切だと思うが、ここに、判断する第3者の機関があれば良いと思う／有害事象自体の質の客観的評価が重要
【情報の整理・改善】 因果関係の「不明」の取り扱いの見直し／情報不足の情報の取り扱いの見直し／臨床使用（治療）と試験で分ける／報告段階で質の良い情報を集める／有害事象に対する依頼者として

治験継続を判断した根拠・見解／依頼者が情報を選択してから報告する／因果関係が明らかなもの／規制当局がしばしば求めるように、何件目の報告であるかなど もっと情報を充実してほしい（1にあたるかもしれない）／市販（国内外）で分類する必要があると思われる／市販後臨床試験と治験の間で報告範囲を一致させる／事象の新規性、重篤度、報告者・依頼者による関連性の見解によって細分化した重み付けの基準を作る／治験を計画しているのに因果関係について「否定できない」などと責任を回避（無責任というべきか）するような判定が多すぎる、責任をもって単に情報のたれ流しを行うべきではない／治験依頼者も義務でただ症例経過表を提出するのではなく、前回までの集積データを含めて判断した評価表を提出してほしい／収集した情報について治験の継続の可否、計画書の改訂の有無等は依頼者で判断し、「継続可能」と判断できた情報を医療機関に報告してもらえたら助かります、医療機関は報告された情報でさらに「継続可能」と判断します／重篤度、未知、既知、発生源（治験・市販）etc.でグレード分類し、一例報告、集計報告etc.に整理して報告してもらう／審議後の書類を簡素化する、依頼者に対して治験の継続を却下する場合のみ通知を出す、継続の場合は書類を不用とする／特に4について「重篤な事象」も詳細にみれば、差があると思う、レベルの分類をして欲しい／有害事象に対する発現例数、重篤性、転帰等の集積情報を併せて報告してほしい

【標準化・指針等】 治験依頼者による情報の取扱い方法のちがいを解消する／製薬協又は〇〇大学の提案を基にガイドラインを作成する／受託医療機関毎で報告内容・方法に差が生じないための報告様式の統一化／全国的にある程度統一された評価方法ができればよい／単に「重篤な事象」では分かりにくく、事例とレベル評価のハンドブック集のようなものが必要

【形式の改善】 個別症例情報が見づらい／CIOMSの表記内容が異なることにより、同一症状と見られるのに別の疾病名で未知の有害事象となって報告される場合が多い／各社統一した書式で簡潔に報告してほしい／〇〇大学で進めている企業とのAEの共有フォーマットを使用し情報の流れを簡略化する／有害度（又は重篤度）による報告内容形式を変える、報告内容の乏しいものも発生件数、発生部位などを中心にFormを変える。（見やすく印象がつかみやすく）

【電子化】 CIOMSフォームを含む全てを電子情報として特定サーバーより閲覧可能とし、ペーパーレス化を図る／有害事象を電子化できないのだろうか

【人員の能力向上】 CRCによる報告レベルを上げる／有害事象の判断をきちんとできるための、治験全般を含む内容での医師への啓蒙・教育

【情報があることが重要】 まず情報を出すこと、評価（医療機関）は次、まずキャッチするシステム作りを／海外市販品については設問7の回答1で良いと考えるが、その他については治験依頼者に取捨選択をさせるのは危険が大きいと、現行どおりとするのが良いと思われる

【規制上の問題】 医療機関への報告の責務を当局と同様にしないような規定の見直しを厚生省、製薬協、ICHで検討しない限り話は進まないと考える

【回答不能】 倫理委員会を設置しており治験未実施

4. 考察

今回アンケート調査を実施したのは比較的大規模な医療機関であった。GCP上、治験実施医療機関では原則として治験審査委員会を置かなければならないことになっている。しかし、現在、治験の実施がより小規模の医療機関に移行しており、SMOが中核となるような共同治験審査委員会が設置されるようになってきた。これらの治験審査委員会はそれぞれGCPの規定内で設置、運営されていると考えられるが、その数は不明であり、審査内容も明らかではない。

我が国の治験のスピードが遅いことがよく指摘される。多施設で実施される治験に関しては、中央治験審査委員会の利用が治験のスピードをあげるための方策としてあげられている。現行のGCPで実施可能であるのかなど検討を要するが、中央治験審査委員会の活用は今後の方向性の一つであろう。しかし、現時点で中央治験審査委員会を積極的に利用すると回答している施設は少なく、今後は中央治験審査委員会の役割等を明確にしてゆく必要があると思われる。望ましい中央治験審査

委員会を組織する団体として、公益法人、学会などと共にNPOが候補としてあがっていた。治験の倫理性、科学性を審査でき、第三者性を堅持できる組織が望ましく、中央治験審査委員会としてどのような要件を満たせばよいのかは今後の検討が必要であろう。

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。

本調査は、質問票における質問内容の用語や概念、質問の意図を回答者に十分に伝達し切れなかった部分もあると思われ、調査結果は必ずしも再現性の高いものではないと考えられるが、本調査結果は、平成17年度に継続して前年度までの課題を引き継いだ研究事業「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」研究班においても、平成17年度に厚生労働省医薬食品局に設けられた「治験のあり方に関する検討会」でも、検討素材として度々活用されている。同検討会では、平成17年内または17年度内に中央治験審査委員会の制度改正に関する結論が出されると予想されるが、検討会における結論が得られた後にも、より一層の制度改善、現場における治験審査委員会の運用改善のための検討素材として本稿が寄与しうることを望みたい。

5. 結論

今回のアンケート調査の結果、ほとんどの治験審査委員会は適切に実施されていると考えられるが、一部の施設においては初回審査が15分未満と極めて短時間であるところもあり、十分に審議が行われているのか疑問視されるところもあった。今後、治験審査委員会の登録制、審査委員の教育

を含めて、質の向上を図ることも視野に入れる必要がある。中央治験審査委員会を活用するためには、その機能、組織団体などについて共通の認識を得ることが必要であろう。膨大な有害事象報告は医療機関においてかなりの負担になっており、有意義な有害事象報告とするためには、制度上の基盤整備を行うとともに、形式・取扱い方の標準

化を図ることが必要であると考えられる。

資金源

本アンケート調査は、平成16年度厚生科学研究費補助金（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）「治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究班」（主任研究者：上田慶二）による。

* * *

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¹⁾ 清水 直容²⁾

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 Kurihara¹⁾ Naokata Shimizu²⁾

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GVP¹⁾とGPSP²⁾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³⁾、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⁴⁻⁶⁾、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⁷⁾(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⁸⁾、FDAでは2005年4月1日官報として発行⁹⁾、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	・ E2E : Pharmacovigilance Planning 「医薬品安全性監視の計画」
FDA	(1) Premarketing risk assessment (Premarketing Guidance) 「市販前リスク評価」(市販前ガイダンス) (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) (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)
CIOMS	・ Management of Safety Information from Clinical Trials 「臨床試験中の安全性情報の取扱い」

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

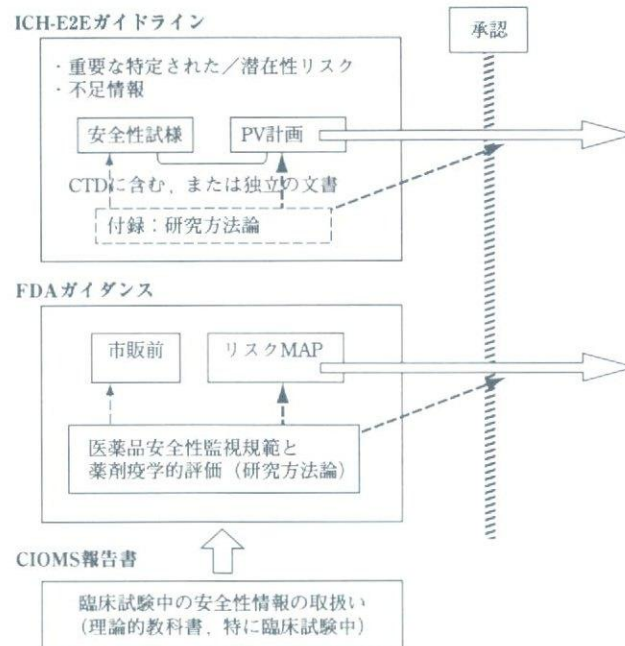


Table 2 Contents of ICH-E2E guidance document

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）の中に入れ込んでもよい。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”

・非臨床

- ・毒性（反復投与、生殖／発生、腎、肝、民族、がん原性など）
- ・一般薬理（QT延長を含む心血管への影響、神経系など）
- ・薬物相互作用 ・その他

・臨床

- ・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。
- ・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
- ・有害事象／副作用 Adverse-Drug Reactions：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。
- ・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。
- ・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。
- ・薬効群共通の作用：薬効群ごとの安全性の特定。

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、これを取集し解析し、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 ・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 ・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 ・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 C. 症例集積の構築 ・報告の重複を避けるべき、いず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 ・因果関係評価におけるポイント：有害事象が起ころうと考えられる時間（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、中止後消失か再投与再現か、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 ・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） ・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 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 ・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しうる。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。 ・MGPS (Multi-Item Gamma Poisson Shrinker) アルゴリズム ・PRR (Propotional Reporting Ratio) 法 ・Neural Network アプローチ ・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 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念事項 G. シグナルの検討：報告率と発生率の計算 ・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 ・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			
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、遅発性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或使用制限の遵守度、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 ・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 ・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 ・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			
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 ・詳細は、「リスクMAPガイダンス」やICH-E2Eへと委ねられる			

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 ¹⁰⁾
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 ¹¹⁾
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 ¹²⁾
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 ¹²⁾
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 brochres) に関する提案を含む。	E2C ¹²⁾
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 ¹²⁾ 補遺 ¹³⁾
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 CIOMS VI 報告書の概要と問題点

WG VI 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る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¹⁴⁾、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		