

- 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の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るはずである。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 VI¹⁾ and VII²⁾ 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/V³⁾ 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 ⁴¹ 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

cal 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

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 itself¹⁰⁾. 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 Committees⁶⁾. 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は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二つある。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、二番目に特有な点として“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。⁵ 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られ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だから、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 CIOMS III/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