

臨床研究セミナー 基礎編

安全性評価

(安全性評価入門)

国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門

古谷 秀樹

2024/8/13



Disclaimers

本内容は、発表者本人の意見に基づくものです。また、法規制の内容はセミナー時点の内容です。最新の情報は、厚生労働省やPMDAのホームページをご確認お願いいたします。

クスリを後ろから読むと**リスク**になる。

このことが象徴するように医薬品を適正に使えば、人の生命を救ったり、QOLを大幅に向上させることができるが、使い方を間違えると副作用が生じ、薬害をまねくことは、繰り返されてきた不幸な歴史が物語っている。医薬品を適正に使用するためには、有効性と安全性に関する正確な情報が必要である。

本日の内容

用語の定義

ICH E19とは

共通言語、がん領域における重症度の評価規準

重篤な有害事象が発生した時の報告ルール

有害事象と副作用、疾病等

- 有害事象(治、臨、指) Adverse Event

被験者(研究対象者)に生じた全ての疾病またはその兆候

- 副作用(治、指)

有害事象の内、治験使用薬(当該研究)と少なくとも合理的な可能性があり、因果関係が否定できないもの

- 疾病等(臨)

当該臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症

有害事象

副作用・疾病等

治: 医薬品医療機器等法

臨: 臨床研究法

指: 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針

重症と重篤

重症 (Severe)

事象の強さ(激しさ)を表す。事象によって、重症の定義は異なります。がん領域におけるCTCAEやClavien-Dindo分類のように様々な判定基準がある。

重篤 (Serious)

患者の**生命または身体機能を危険にさらす事象**に関連した患者や事象の転帰または処置基準に基づく。薬機法、臨床研究法、生命・医学系指針、ICHで定義の表現に多少の違いはあるが、定義に該当する場合に「重篤」と判断する。どの有害事象でも共通。

重篤の定義

ICH E2A	薬機法	生命・医学系指針	臨床研究法
①死に至るもの	①死亡	①死に至るもの	①死亡
②生命を脅かすもの	②死亡につながるおそれ	②生命を脅かすもの	②死亡につながるおそれ
③治療のための入院または入院期間の延長	③治療のための入院又は入院期間の延長	③治療のための入院又は入院期間の延長	③治療のための入院又は入院期間の延長
④永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの	④障害	④永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの	④障害
⑤先天異常を来すもの	⑤障害につながるおそれ	⑤子孫に先天異常を来すもの	⑤障害につながるおそれ
	⑥①～⑤に準じて重篤		⑥①～⑤に準じて重篤
	⑦後世代における先天性の疾病又は異常		⑦後世代における先天性の疾病又は異常

③について、

- ・あらかじめ予定されていた入院
- ・当該AEの治療目的ではない入院・入院期間延長は該当しない。

因果関係の判定 (NCI : National Cancer Instituteの定義)

判定	判定の考え方
definite	The AE is clearly related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性がほとんどないと判断される
probable ICH-E6(R3)(案)	The AE is likely related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化した可能性はありそうになく、プロトコール治療による可能性が高いと判断される
possible ICH-E2A	The AE may be related to the intervention 有害事象が、どちらかと言えばプロトコール治療により生じた/重症化したと考える方がもっともらしく(plausible)、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性は低いと判断される
unlikely	The AE is doubtfully related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したと考えるよりも、どちらかと言えば原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)によると考える方がもっともらしい(plausible)と判断される
unrelated	The AE is clearly NOT related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化したことが明らかで、プロトコール治療による可能性がほとんどないと判断される

ICH-E2A では、「合理的な可能性 (Reasonable Possibility)」と、「因果関係を否定できない (Causal Relationship Cannot Be Ruled Out)」の2つの視点で判定することを求めている。日本においても、GCP省令ガイダンスにおいて、副作用を「当該治験使用薬と有害事象との間の因果関係について、**少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応**」と定義している。

ICH E6(R3)2023年7月パブコメ募集時の日本語訳

副作用 Adverse Drug Reaction (ADR) :

投与量にかかわらず医薬品に関連する好ましくない、意図しない反応(例えば兆候(臨床検査の結果など)、症状又は疾病)で、**医薬品と有害事象との間に合理的に因果関係が存在する可能性がある**もの。副作用の臨床試験薬との関連性に関する確実性のレベルは様々である。当該副作用が高い確実性をもって医薬品に関連していることが疑われる場合は、安全性参照情報及び(又は)臨床試験薬概要書に記載されるべきである。

予測できない重篤な副作用 Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) :

疑われる(Suspected)、予測できない(Unexpected)、重篤(Serious)の3つの基準に該当する副作用

疑われる(Suspected) : 当該医薬品が副作用を引き起こした**合理的な可能性がある**。

予測できない(Unexpected) : その性質又は重症度が、医薬品に関する適用可能な情報(例:臨床試験薬概要書又は適用される規制要件に従って代替となる文書に含まれる安全性参照情報)と一致しない副作用。

既知と未知

	規制	判断基準
治験	薬機法	<ul style="list-style-type: none"> ・被験薬 最新の治験薬概要書に記載されている有害事象から予測できない場合、「未知」と判断。 ・被験薬以外の治験使用薬 最新の科学的知見を記載した文書（添付文書、インタビューフォーム又は学術論文等）※から予測できない場合に「未知」と判断。 ※どれを用いるかは治験実施計画書に記載。
臨床研究	臨床研究法	<p>当該臨床研究の実施に起因するもので予測できない場合に「未知」と判断。 ※本セミナー開催時点では、薬機法や生命・医学系指針のような判断基準は示されていない。</p>
	生命・医学系指針	<p>研究計画書、インフォームド・コンセントの説明文書等（既承認医薬品・医療機器を用いる研究では、当該品目の添付文書も含む）に記載されていないもの又は記載されていても、その性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものを「未知」と判断。</p>

侵襲と軽微な侵襲（生命・医学系指針）

	定義
侵襲	研究目的で行われる穿刺、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体又は精神に 傷害又は負担が生じること
軽微な侵襲	侵襲のうち、研究対象者の身体又は精神に生じる 傷害又は負担が小さいもの

「軽微な侵襲」と「侵襲」どちらにあてはまるか、国立がん研究センターのように、目安を作られている場合あり。

介入（生命・医学系指針）

定義
研究目的で、人の 健康に関する様々な事象に影響を与える要因 （健康の保持増進につながる行動及び医療における疾病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む） の有無又は程度を制御 する行為（通常の診療を超える医療行為であって、研究目的で実施するものを含む。）

本日の内容

用語の定義

ICH E19とは

共通言語、がん領域における重症度の評価規準

重篤な有害事象が発生した時の報告ルール

ICH E19

開発後期の承認前又は承認後に実施される特定の臨床試験における 安全性データ収集の選択的なアプローチ(2023年5月9日発出)

その他のAE	用量変更・中止に至ったAE	死亡以外のSAE	死亡
高い	発現頻度		低い
低い	個別症例の評価の重要性		

ガイドラインの概要

- 選択的な安全性データ収集とは・・・
開発後期の承認前または承認後に実施される特定の臨床試験において、当該収集アプローチを正当化する因子を十分に検討した上で、臨床試験において特定の種類のデータ収集を減らすこと。
- 薬剤の安全性プロファイルを特徴づけるには、頑健な安全性データベースを有していることが重要である。
- 選択的な安全性データ収集が正当化され、適切にデザインされている場合は、臨床試験において安全性に関するデータを選択的に収集することで、患者の治療や安全性を損なうことなく、重要な科学的疑問に答えるための大規模な有効性及び安全性の試験の実施を促進する。

ガイドラインの適用範囲

- 範囲内
主に承認後の介入試験に限定し、状況によっては承認前の試験も対象
- 範囲外
遺伝子治療や希少疾病の臨床試験は対象外

パブコメで寄せられた主な意見(企画:PMDA / 製薬協、2024年1月30日開催の ICH E19ガイドラインシンポジウムより)

Q:「安全性プロファイルが十分に特徴づけられた」という考え方に世界的なハーモナイズはあるか。

A:「安全性プロファイルが十分に特徴づけられた」との判断は、各規制当局で判断すべき内容であると考えます。
(医薬品の特性や対象疾患、それまでに得られているデータも異なるため、一律に定義することは難しい)

Q:安全性プロファイルが明確な薬剤であれば、**第II相試験から適用することも可能か?**

A:基本的には、ガイドラインの「1.3 ガイドラインの適用範囲」等に記載のとおり、**特定の第III相試験や製造販売後臨床試験への適用を想定**しています。本ガイドラインの原則に基づく**第II相試験への適用可能性については、対面助言等を活用**して、個別品目ごとに、相談いただければと思います。

Q:承認前の治験の段階において、どこまで収集する情報を絞り込むことが可能なのか?

A:既承認医薬品の製造販売後の臨床試験(効能追加等に係る治験を含む)ではなく、未承認医薬品の治験の段階でどの程度収集する情報を絞り込めるかについては、ガイドラインの「2.2 医薬品の安全性プロファイルが選択的な安全性データ収集の正当化のために十分に特徴づけられているという結論に寄与する因子」がどの程度存在するか、またその内容により個別に判断されるため、対面助言等を活用して、個別品目ごとに、相談いただければと思います。

本日の内容

用語の定義

ICH E19とは

共通言語、がん領域における重症度の評価規準

重篤な有害事象が発生した時の報告ルール

有害事象名の用語集:MedDRA



感冒？
インフルエンザ？

風邪ひいた
かも



どのような有害事象が起きたのか、お互いに伝わるために共通の言語が必要。
MedDRA (**M**edical **D**ictionary for **R**egulatory **A**ctivities)がICHで作成された。
有害事象報告するときの事象名は、このMedDRAを用いる。

有害事象名の用語集: MedDRA

		例	
SOC	器官別大分類	感染症および寄生虫症	論文等の集計
HLGT	高位グループ用語	詳細不明な感染体による感染症	
HLT	高位用語	上気道感染	
PT	基本語	上咽頭炎	PMDAへ報告時の有害事象名 論文等の集計
LLT	下層語	感冒 上咽頭炎 熱かぜ etc	該当する用語検索 PMDAへ報告時の有害事象名

有害事象判定規準:CTCAE



発現した有害事象の重症度は？判定する規準が必要。

がん領域では、NCIの Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) が公表した「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)」が使われることが多い。

CTCAEのGrade判定

例：溶血の場合

Grade 1	軽症 or 症状がない 軽度の症状がある or 臨床所見または検査所見のみ 治療を要さない	検査で認められる 溶血のみ
Grade 2	中等症 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限*	溶血があり、かつ $\geq 2\text{g/dL}$ のヘモグロ ビン低下
Grade 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない 入院または入院期間の延長を要する 身の回りの日常生活動作の制限**	輸血または内科的 治療を要する
Grade 4	生命を脅かす or 緊急処置を要する	生命を脅かす、ま たは緊急処置を要 する
Grade 5	当該有害事象による死亡	死亡

*身の回り以外の日常生活動作 (instrumental ADL) とは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

**身の回りの日常生活動作 (self care ADL) とは、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。

Grading における”nearest match” ”what should be done”の原則

観察された有害事象が複数のGradeの定義に該当するような場合には、**総合的に判断してもっとも近いGradeに分類する。**

例えば、「Grade 3: 輸液を要する」と定義されている場合、輸液を一度でも行ったら Grade 3 とするのではなく、輸液が処置として本当に必要な状態であったかと前後のGradeを鑑みて、**総合的に判断し、もっとも近いGradeに分類する。**

何らかの治療的介入を「indicated(要する)」かどうかでGradeが定義されている有害事象は、**実際に何が行われたか (what was actually done) ではなく、何がなされるべきか (what should be done) の医学的判断 (medical opinion) に基づいてgradingする。**

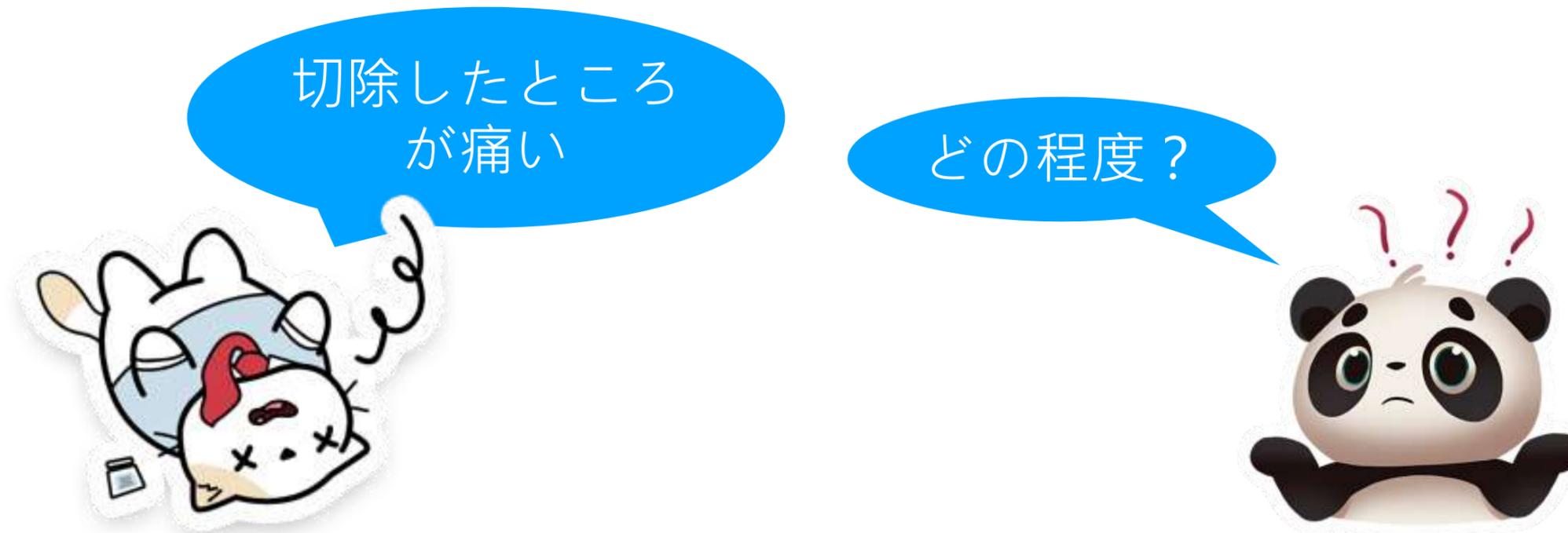
臨床検査のGrading

(例: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)

	ベースラインが基準範囲内の場合	ベースラインが異常値の場合
Grade 1	$>ULN-3.0 \times ULN$	$1.5-3.0 \times$ ベースライン
Grade 2	$>3.0-5.0 \times ULN$	$>3.0-5.0 \times$ ベースライン
Grade 3	$>5.0-20.0 \times ULN$	$>5.0-20.0 \times$ ベースライン
Grade 4	$>20.0 \times ULN$	$>20.0 \times$ ベースライン
Grade 5	—	—

ALTやALP、AST、Bilのようにベースラインが基準範囲内か異常値かによってGradeの判定基準が分かれているものがある。

JCOG術後合併症規準 (Clavien-Dindo分類)



CTCAEは、外科合併症では適切な事象名がないケースがある。

2004年に術後合併症に特化した外科合併症規準 (Clavien-Dindo 分類) が Daniel Dindo らにより提案された。

JCOG内に外科合併症規準小委員会が設けられ、Clavien-Dindo 分類に対応した術後合併症規準が作成された。

JCOG術後合併症規準（Clavien-Dindo分類）のGrade判定

Grade I	正常な術後経過からの逸脱で、薬物療法、または外科的治療、内視鏡的治療、IVRによる治療を要さないもの。ただし、制吐薬、解熱薬、鎮痛薬、利尿薬による治療、電解質補充、理学療法は必要とする治療には含めない（これらが必要と判断されたり行われたりしていてもGrade Iとする）。また、ベッドサイドでの創感染の開放はGrade Iとする。
Grade II	制吐薬、解熱薬、鎮痛薬、利尿薬以外の薬物療法を要する。輸血および中心静脈栄養を要する場合を含む。
Grade IIIa	外科的治療、内視鏡的治療、IVRによる治療を要する（全身麻酔を要さない治療）。
Grade IIIb	外科的治療、内視鏡的治療、IVRによる治療を要する（全身麻酔下での治療）。
Grade IVa	準集中治療室/ICU管理を要する、生命を脅かす合併症（中枢神経系の合併症を含む）、かつ、単一の臓器不全（透析を含む）。
Grade IVb	準集中治療室/ICU管理を要する、生命を脅かす合併症（中枢神経系の合併症を含む）、かつ、多臓器不全。
Grade V	患者の死亡

退院時にも合併症が持続していた場合、接尾辞”d”（”disability”）を該当する合併症のGradeに付加する（II-d, IIIa-dなど）。

本日の内容

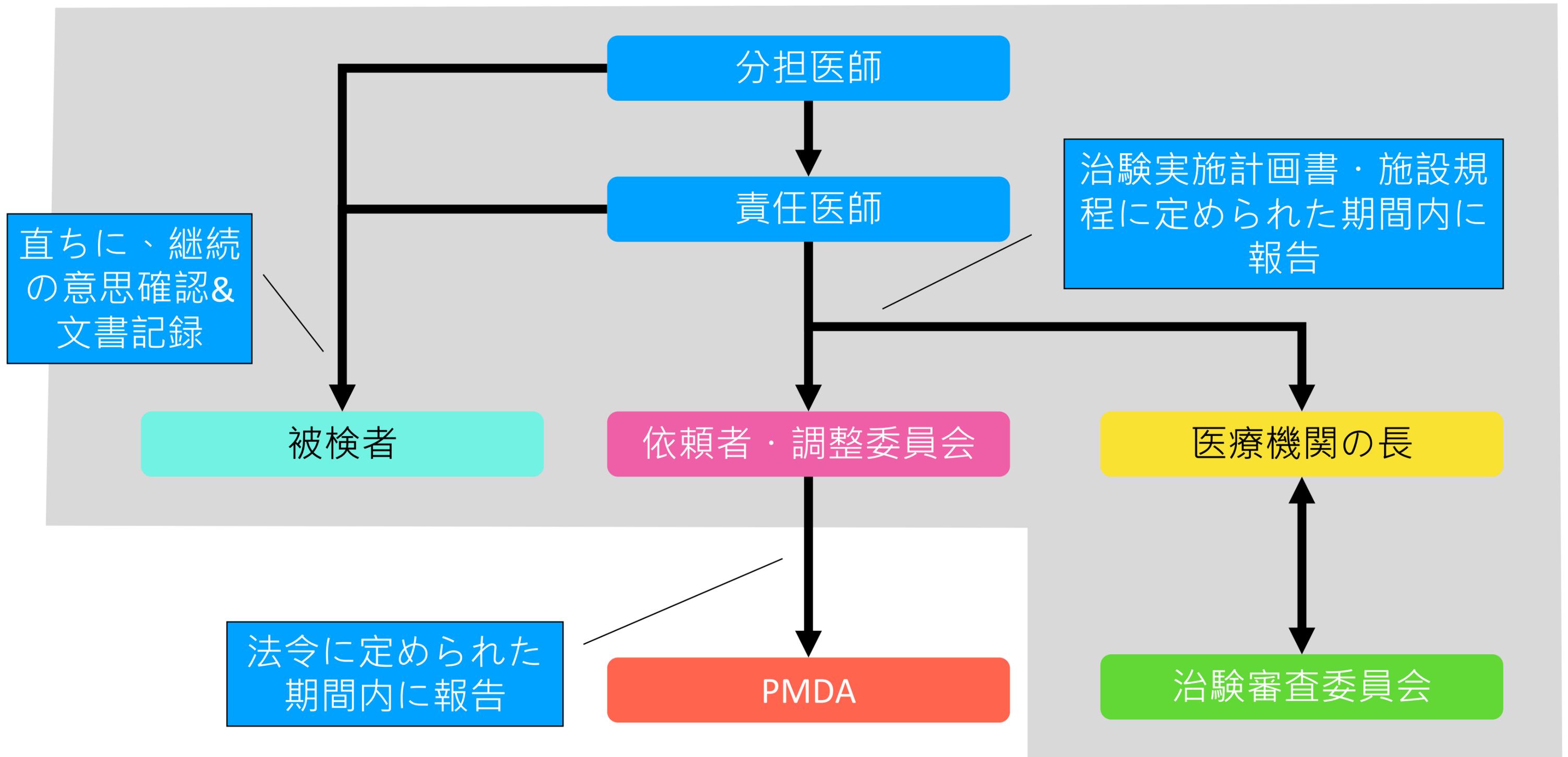
用語の定義

ICH E19とは

共通言語、がん領域における重症度の評価規準

重篤な有害事象が発生した時の報告ルール

重篤な有害事象の報告（薬機法）

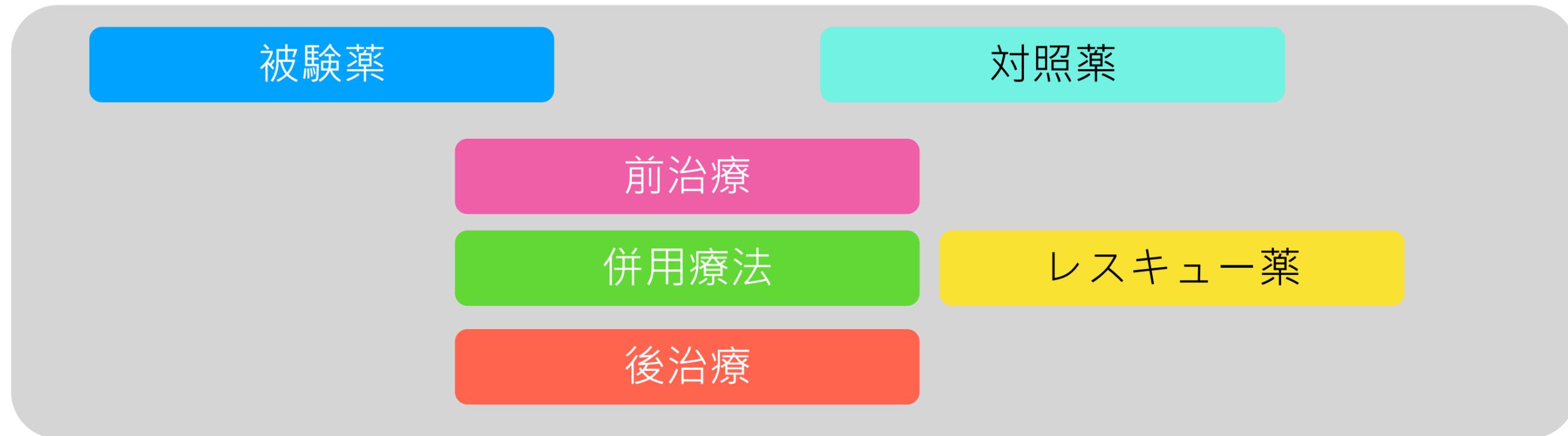


重篤な有害事象のPMDA報告期限(薬機法)

因果関係あり	未知	死亡 死亡につながるおそれ	7日
		その他の重篤	15日
	既知	死亡 死亡につながるおそれ	15日
		その他の重篤	不要
因果関係なし		死亡 死亡につながるおそれ	不要
		その他の重篤	不要

依頼者・調整委員会が知り得た日が起算日(0日)
 暦日で7・15日以内のため、土日祝日もカウントする。

PMDAへ報告の対象



※前治療や併用療法、後治療、レスキュー薬は被験薬の有効性及び安全性の評価に使用する治験使用薬と定められている場合。

被験薬との因果関係ありではなく、被験薬含めたいずれかの治験使用薬との因果関係ある場合に報告対象。

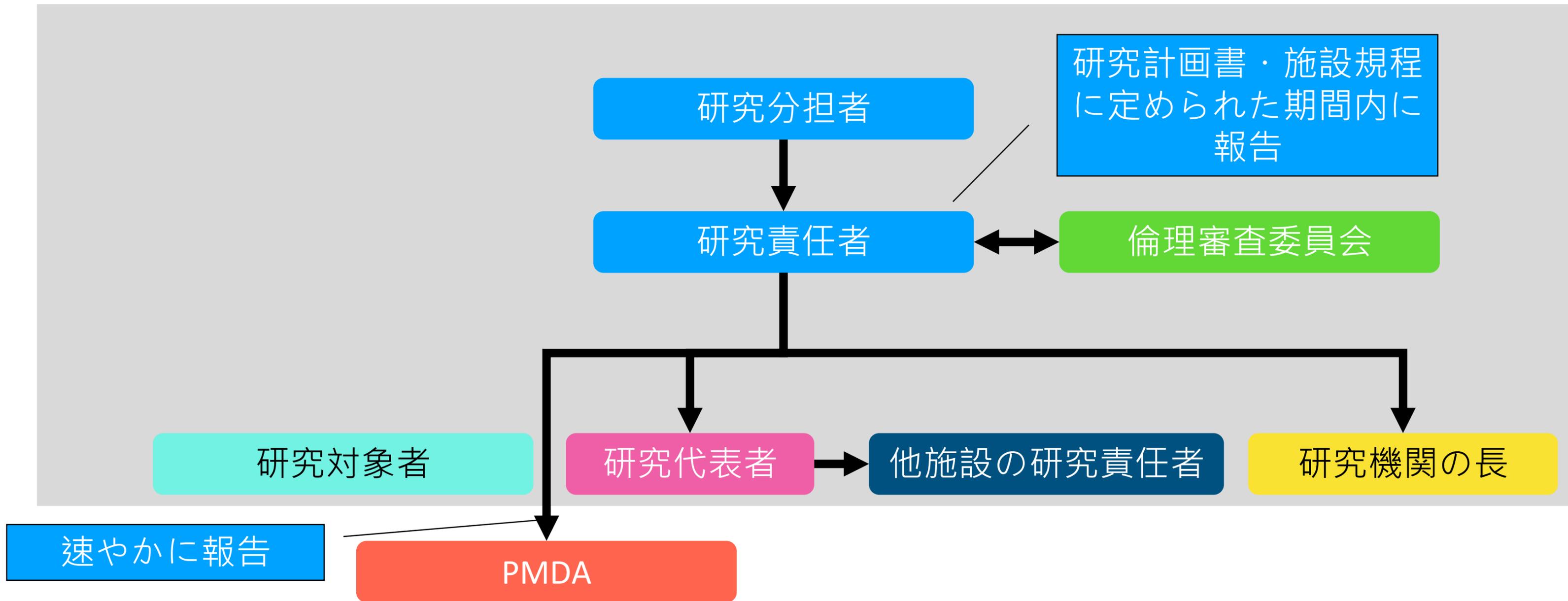
例)

被験薬との因果関係あり: 報告対象

被験薬との因果関係なし、併用療法との因果関係あり: 報告対象

重篤な有害事象の報告(生命・医学系指針)

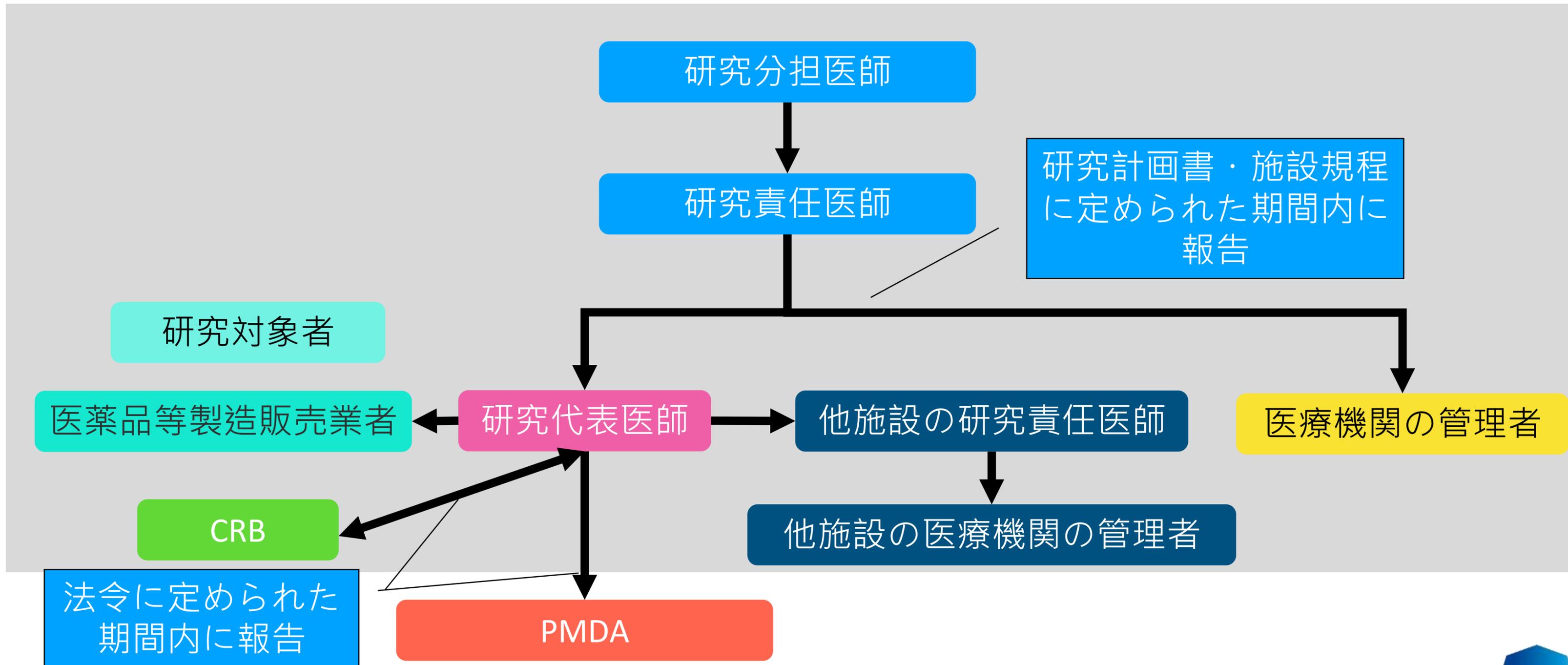
侵襲(軽微を含む)を伴う研究が対象



PMDAへは**侵襲あり(軽微を除く)** and **介入あり**の研究において、**未知の副作用**の場合に報告

疾病等の報告(臨床研究法)

因果関係がある有害事象が対象



疾病等の報告(臨床研究法)

				PMDA	委員会	定期報告
未承認・適応外	医薬品等	未知	死亡	7日	7日	○
			重篤	15日	15日	○
			非重篤		定期	○
		既知	死亡		15日	○
			重篤		定期	○
			非重篤		定期	○
	不具合 (医療機器、再生医療等製品)	未知	死亡のおそれ		30日	
			重篤のおそれ		30日	
			非重篤のおそれ			
		既知	死亡のおそれ		30日	
			重篤のおそれ		30日	
			非重篤のおそれ			
既承認	医薬品等	未知	死亡		15日	○
			重篤		15日	○
			非重篤		定期	○
		既知	死亡		15日	○
			重篤		30日	○
			非重篤		定期	○
	感染症	未知	死亡・重篤		15日	○
			非重篤		15日	○
		既知	死亡・重篤		15日	○
			非重篤		定期	○
	不具合 (医療機器、再生医療等製品)	重篤(死亡含む)のおそれ			30日	
		未知	非重篤のおそれ			
		既知	非重篤のおそれ			

起算日は研究代表医師が知り得た日。暦日のため土日祝日もカウント。

臨床研究法の概要令和2年7月7日 厚生労働省

おまけ

それは新規の有害事象？

Q64:

副作用名を記載する場合、例えば、「ショック」に随伴する「血圧低下、心拍数増加、尿量低下等」については「ショック」のみの記載でよいか？

A64:

再調査等によって報告者が「ショック」の症例であるとした場合は、(中略)「ショック」のみを記載することで差し支えない。

ただし、「H.1 臨床経過、治療処置、転帰及びその他の関連情報を含む症例の記述情報」に随伴症状である「血圧低下、心拍数増加、尿量低下等」を記載すること。

E2B(R3)実装ガイドに対応した市販後副作用等報告
及び治験副作用等報告に関する Q&A について
(令和4年6月24日 厚生労働省医薬・生活衛生局医
薬品審査管理課、医薬安全対策課事務連絡)

ご清聴ありがとうございました