

## 第一部

# ICH E19「安全性データ収集の最適化」

## 背景、ガイドライン案の概要 - ①

MHLW/PMDA トピックリーダー  
医薬品医療機器総合機構  
西岡 絹恵

# 第1部の構成

- ガイドライン作成の経緯・背景について(西岡)
- ガイドライン案の概要－第1項、第2項(西岡)
- ガイドライン案の概要－第3項、第4項(渡部)

# Outline

- ガイドライン作成の経緯・背景について
- ガイドライン案について—第1項
- ガイドライン案について—第2項

# Outline

- ガイドライン作成の経緯・背景について
- ガイドライン案について—第1項
- ガイドライン案について—第2項

# 検討の経緯

- 2016年11月 大阪会合において新規トピックとして採択
- 2017年5月29日～6月1日 モントリオール会合
  - E19 Concept paper承認、Expert Working Group発足
- 2017年11月13～16日 ジュネーブ会合(EWG第1回対面会合)
- 2018年6月4～7日 神戸会合(EWG第2回対面会合)
- 2018年11月12～15日 シャーロット会合(EWG第3回対面会合)
- 2019年2月 Step1合意

# E19 Expert Working Group

メンバー:

## (規制当局)

FDA, US  
EC, Europe  
MHLW/PMDA, Japan  
Swissmedic, Switzerland  
Health Canada, Canada  
NMPA, China  
ANVISA, Brazil  
HSA, Singapore  
TFDA, Chinese Taipei

## (産業界)

PhRMA(米国研究製薬工業協会)  
EFPIA(欧州製薬団体連合会)  
JPMA(日本製薬工業協会)  
BIO(バイオテクノロジーイノベーション協会)  
IGBA(国際ジェネリック・バイオシミラー医薬品協会)  
WSMI(世界セルフメディケーション協会)

オブザーバー: WHO(世界保健機関)、IFPMA(国際製薬団体連合会)

# 背景

- 患者の安全性の保証は重要
- 一方、臨床開発の後期に行われる承認前の臨床試験や製造販売後臨床試験におけるいくつかの試験において、薬剤の一般的な副作用が十分に理解され、示されている場合には、臨床試験でルーチンに収集される「一部の安全性データ」に関して、以下のような課題があると考えられる。
  - 被験者に対して不必要な負担を生じ、臨床試験の参加の意欲をそぐ要因になるかもしれない
  - 今後新たに得られる情報は限定的かもしれない
  - 有益な臨床試験を実施するための障壁になり得るかもしれない
- 「一部の安全性データ」に該当するデータの例  
非重篤な有害事象、ルーチンに行われる臨床検査、身体検査、バイタルサイン、併用薬など

# 背景

FDAにおいてのみ、現在、選択的な安全性情報の収集に関するガイドライン\*が存在している。

\* FDA Guidance for Industry: Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late Stage Premarket and Post-approval Clinical Investigations, February, 2016

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291158.pdf>

# 背景

- 以下の点を提示できるような国際的なガイドラインを作成することは有益である。
  - ✓ 安全性データの収集に関する選択的なアプローチをいつ考慮すればよいのか
  - ✓ そのようなアプローチをどのように適用すればよいのか
- 国際的なガイドラインを作成することで、患者負担が軽減され、より多くの有益な臨床試験やより大規模な臨床試験が実施されるようになり、公衆衛生に貢献する。

# トピックの概要

臨床開発の後期に行われる承認前の臨床試験や製造販売後臨床試験におけるいくつかの試験において、安全性データの収集に関する選択的なアプローチをいつ用いるのが適切であるのか、そのようなアプローチをどのように適用すればよいのかについて、国際的に協調されたガイダンスを作成する。

# Step2ガイドランスの公表

- 2019年4月5日：ICHによりStep2ガイドランス公表
- 2019年5月21日：国内においてパブリックコメントの募集を開始
  - コメント期間：2019年5月21日～2019年8月18日（3カ月間）

# ワークプラン： 今後の重要なマイルストーン

完了予定日	成果物
2019年4月～10月	<ul style="list-style-type: none"><li>パブリックコメント期間(各地域で30日～6カ月の期間の幅で設定)</li></ul>
2019年10月	<ul style="list-style-type: none"><li>寄せられたパブリックコメントのレビュー</li></ul>
2019年11月	<ul style="list-style-type: none"><li>シンガポール対面会合 パブリックコメントに基づきテクニカルドキュメントの修正</li></ul>
2020年6月、11月	<ul style="list-style-type: none"><li>対面会合(予定) パブリックコメントに基づきテクニカルドキュメントの修正</li></ul>
2021年6月	<ul style="list-style-type: none"><li>Step4到達(予定)</li></ul>

# Outline

- ガイドライン作成の経緯・背景について
- **ガイドライン案について—第1項**
- ガイドライン案について—第2項

# Step2ガイドランスの目次

## 1 諸言

1.1 ガイドラインの目的

1.2 背景

1.3 ガイドラインの適用範囲

E19の経緯と  
適用範囲の説明

## 2 一般的原則

2.1 選択的な安全性データの収集が適切となる可能性のあるデータの種類

2.1.1 収集を限定する又は止めることが適切となる可能性のある安全性データの種類

2.1.2 全ての状況において通常収集されるべき安全性データの種類

2.1.3 ベースラインデータ

選択的な安全性  
データの収集を行  
う際のデータの種  
類の説明

2.2 どのような場合に選択的な安全性データの収集が考慮されうるのか？

2.2.1 選択的な安全性データの収集に関するベネフィット-リスクの検討

2.2.2 曝露の程度

選択的な安全性  
データ収集を行う  
場合の要件等

2.3 選択的な安全性データの収集が考慮されうる臨床試験の例

2.4 臨床試験における患者の安全性の確保

2.5 安全性データ収集の方法の変更

2.6 規制当局との早期からの協議

選択的な安全性  
データ収集を考慮  
する場合の留意点

# Step2ガイダンスの目次

## 3 実施方法

- 3.1 試験の全ての患者に対する選択的な安全性データ収集
- 3.2 特定の部分集団に対する包括的な安全性データ収集と、他の患者集団に対する選択的な安全性データ収集
- 3.3 代表的な部分集団に対する包括的な安全性データ収集と、他の患者集団に対する選択的な安全性データ収集
- 3.4 試験の初期での包括的な安全性データ収集と、その後の選択的な安全性データ収集

## 4 他のガイドライン/規制との関係



次の演者が説明

# 第1項: 諸言

## 1.1 ガイドラインの目的

- 医薬品の安全性プロファイルが十分に特徴付けられた場合に、承認前の後期開発ステージ又は承認後に実施されるいくつかの臨床試験について、安全性データの収集のための最適化された方法に関して、国際的に調和されたガイドラインを提供する。
- 選択的な方法を用いて安全性データ収集を最適化することにより、被験者の負担が軽減され、臨床試験の効率が向上する可能性がある。また、選択的な安全性データ収集に対して国際的に調和された方法を用いることで、臨床試験への世界的な参加を促進する可能性がある。

## 1.2 背景

- 規制当局及び企業は、重要な新規の医学的知識をもたらす公衆衛生を進展させるような臨床試験の実施を促進させつつ、被験者の負担を軽減することに対して共通の関心を示している。
- **臨床試験期間中の患者の安全性モニタリングは依然として非常に重要。**
- 一方、不必要で負担のかかるデータ収集は、臨床試験への参加の意欲をそぐかもしれない。

例：頻回で時間のかかる来院、臨床検査、身体検査等

- 医薬品の安全性プロファイルに関する知見は安全性データが集積するに従い、絶えず発展している。医薬品の開発過程やその後の医薬品が市販されている期間を通して、試験依頼者はバイタルサイン、臨床検査値及び有害事象の全てを含む広範な安全性に関連するデータを収集している。

## 1.2 背景(つづき)

- 開発の後期のステージにおいて、医薬品の安全性プロファイルが十分に理解され、記述されている場合、全ての安全性データを包括的に収集しても、追加で得られる臨床的意義のある知見は限られているかもしれない。そのような状況では、試験の目的と被験者の福利が損なわれない限り、安全性データ収集に関してより選択的な方法が適切かつ最適な場合もあり得る。
- 重要なことは、試験依頼者や試験担当医師は、このガイドラインに概説されている選択的な安全性データ収集の方法により、日常的な患者管理が損なわれないという点を保証すべきことである。
- 安全性モニタリングは、個々の被験者の保護に役立ち、標準的な医療として継続して行われるものであると認識されている。

## 1.3 ガイドラインの適用範囲

- 本ガイドラインは、承認後の状況及び承認前の特定の状況において、医薬品の後期開発ステージにおける介入試験及び非介入試験での安全性データ収集に対して適用するものである。
- 承認前の状況では、患者背景、合併症、併用療法等による部分集団間の差異の可能性を含む、有害事象の発現頻度、重症度、重篤度及び用量反応性を明らかにするために、包括的な安全性データの収集が期待される。
- しかしながら、医薬品の承認前であっても、十分な安全性データが利用可能である又は進行中の後期開発ステージの臨床試験において十分な安全性データを収集中であることについて規制当局との合意がなされている場合には、ある種の臨床試験においては選択的な安全性データの収集が適切な場合もあり得る。

## 1.3 ガイドラインの適用範囲(つづき)

- このガイドラインの原則に従った選択的な安全性データの収集は、各国や各地域の安全性報告の要件を変更するものではない。

# Outline

- ガイドライン作成の経緯・背景について
- ガイドライン案について—第1項
- **ガイドライン案について—第2項**

# 第2項: 一般的原則

## 2.1 選択的な安全性データの収集が適切となる可能性のあるデータの種類

### 2.1.1 収集を限定する又は止めることが適切となる可能性のある安全性データの種類

1. 非重篤な有害事象
2. ルーチンの臨床検査
3. 併用薬の情報
4. 身体検査(バイタルサインを含む)
5. 心電図

## 2.1.2 全ての状況において通常収集されるべき安全性データの種類

以下の種類の事象やデータについては、一般的には、それらを十分に評価できるようにするために、**例えば、既往歴、関連する有害事象、関連する臨床検査値、併用薬、バイタルサイン、転帰等の包括的な詳細が示されるべき**である。

1. 死亡
2. 重篤な有害事象
3. 被験薬の中止若しくは減量、又は併用療法の追加を含む介入に至った重要な有害事象
4. 著しい臨床検査値の異常(重篤の定義に合致したもの以外のもの)
5. 過量投与
6. 妊娠
7. 特に注目すべき有害事象(定義されている場合)

特に注目すべき有害事象は、これらの事象をより特徴付けるために、臨床試験の全体集団にわたり、特定の臨床検査パラメータ、バイタルサイン、リスク因子、併用治療、及び/又は合併症等の追加の情報を収集することの理由となり得る。例えば、消化管出血が特に注目すべき有害事象である場合に、臨床試験の全体集団にわたり、併用する抗血栓療法の情報積極的に収集したい場合もあるかもしれない。

8. 特に注目すべき臨床検査、バイタルサイン、心電図(定義されている場合)

## 2.1.3 ベースラインデータ

- 選択的な安全性データの収集方法を用いた場合でも、**ベースラインデータ収集に際して考慮すべき点に変更はない。**
- **ベースラインデータは被験者が試験への組入れの選択・除外基準を満たしていることを保証するために必要であり、安全性の評価においても重要である。**

例えば、特定の重篤な有害事象が、患者背景、ベースラインにおける疾患の特性、合併症、併用療法に基づいて定義される部分集団で頻繁に発現するかもしれない。

- そのような情報の解析は医薬品のベネフィット・リスクプロファイルを考える上で重要である。

## 2.2 どのような場合に選択的な安全性データの収集が考慮されるのか？

- 試験依頼者がある臨床試験に対して**選択的な安全性データ収集を実施することを選択する場合、科学的妥当性が示されるべき**である。
- 選択的な安全性データの収集が適切かどうかの決定に寄与する因子としては、以下が挙げられる。



9つの因子が記載(詳細は次ページ)

- 提案された臨床試験における**選択的な安全性データ収集の正当性を示すために、当該医薬品の安全性が十分に特徴付けられているかどうかを決定する際には、上記の因子が考慮されるべき**である。
- **承認前の状況では、終了した臨床試験から十分な安全性データが利用可能である場合には、選択的な安全性データ収集は正当化される可能性がある。**
- さらに、**1つ以上の進行中の後期開発ステージの臨床試験から十分な安全性データがまもなく入手可能となる場合には、同時に実施される承認前に開始される臨床試験においても選択的な安全性データ収集は適切である可能性がある。**

## 選択的な安全性データの収集が適切かどうかの決定に寄与する因子

1. 当該医薬品が開発中の効能・効果に対して、ある規制当局で既に製造承認を受けている
2. 当該医薬品の市販後の安全性データや所見の入手が可能である
3. 以前に実施された試験で用いられた用量、用法、剤形、投与経路、投与期間が、計画中の試験における医薬品の使用方法と同様である
4. 以前に実施された試験における患者集団が、患者背景、基礎疾患、併用薬及び他の重要な要因(例えば、CYP代謝活性の状態)について、計画中の試験の患者集団を代表するものである
5. 以前に実施された(又は該当する場合は進行中の)全体の安全性データベースに寄与する試験における曝露、すなわち医薬品が投与された症例数、投与期間
6. 以前に実施された試験にわたり安全性プロファイルが一貫していること
7. 以前に実施された試験の特徴(例えば、試験デザイン、試験の実施方法、安全性モニタリング/安全性データ収集の適切性、試験実施計画書の入手可能性、統計解析計画書、データへのアクセス等)
8. 試験中の医薬品の作用機序に関する知見
9. 同じ薬理学的クラスの既承認の医薬品における安全性プロファイルの知見

## 2.2.1 選択的な安全性データの収集に関するベネフィット-リスクの検討

- 医薬品のベネフィット・リスクプロファイルに対する非重篤な有害事象の寄与は、**適応症や患者の特性**(例えば、年齢、心血管リスクファクター等)**により異なる場合がある**ことを認識すべきである。
- 患者集団の比較可能性及び選択的な安全性データ収集の適用可能性を認める際には、**これらの要因**が考慮されるべきである。
- 例えば、進行した疾患の患者集団において安全性が十分に特徴付けられている場合であっても、それほど深刻な影響を受けない患者集団において、ベネフィットがリスクを上回ることを保証するために、臨床的に重症度の低い患者集団において包括的な安全性データ収集を行うことが適切であろう。

## 2.2.2 曝露の程度

- 以前に実施された臨床試験よりも低用量及び/又は短期間の臨床試験では、選択的な安全性データの収集が考慮されうる。
- 一方、以前に実施された臨床試験より高用量及び/又は長期の投与期間の場合は、一般的に、選択的な安全性データの収集は許容できないであろう。
- ただし、曝露期間が以前に実施された臨床試験より長期間になる場合であっても、選択的な安全性データの収集が適切な状況があるかもしれない。

例)

- ✓ 承認された適応症の範囲内での使用において、医薬品の長期使用に関連するまれに発現する重篤な有害事象(例えば、腎毒性、心筋梗塞、脳卒中等)を特徴付けるために計画された試験
- ✓ 5年間の試験が計画されていて既に1年間の試験期間が終了している場合

## 2.3 選択的な安全性データの収集が考慮されうる臨床試験の例

選択的な安全性データの収集は、以下の目的を評価するような臨床試験において適切であるかもしれない。選択的な安全性データの収集が適切であるのは、これらの状況のみであるというわけではない。

1. 既承認医薬品における新規効能の追加
2. 追加のエンドポイントの検討、例えば、症状の改善に対する患者報告アウトカム (PRO)、生活の質 (QOL)、アウトカム試験 (例えば、死亡率、罹患率、特定の安全性検討事項等)
3. 有用性/有効性の比較試験
4. 非劣性が既に示されていて、優越性を示す場合
5. 特に注目すべき有害事象の特徴付けの試験
6. 承認後の規制要件を満たすための試験、レジストリや電子診療録からのデータ収集に基づく承認取得後の安全性の試験
7. 市販前の後期開発ステージに実施される大規模集団のアウトカム試験

選択的な安全性データの収集を適用するさらなる例及び状況は、「3. 実施方法」の項にも示されうる。

## 2.4 臨床試験における患者の安全性の確保

- 患者の安全性モニタリングは、以下の2つの目的を果たしている。
  - ✓ 個々の被験者の福利を保護すること
  - ✓ 提案された適応症に対して、ベネフィット・リスクを評価するための安全性情報を集積すること
- 本ガイドラインの推奨事項は、**個々の患者の福利を保護するためのモニタリングを不要とするものではない**。選択的な安全性データの収集が適切であると判断されたときには、例えば、**非重篤な有害事象等のある種の安全性データについては症例報告書(CRF)に記録する必要はないかもしれないが、試験実施計画書には、患者は標準的な医療によりモニタリングされることを規定すべきである**。

### 例) 高血糖を起こすことが知られている医薬品の場合

- ✓ 添付文書で定期的な血糖モニタリングが推奨されている場合、臨床試験に参加している患者に対して血糖値のモニタリングがなされるべきである。
- ✓ 当該医薬品での高血糖の有害事象が十分に特徴付けられていれば、選択的な安全性データの収集を行う臨床試験において、血糖値のデータは、症例報告書に記録される必要又は試験依頼者に報告される必要はないであろう。
- ✓ 特に注目すべき有害事象や重篤な有害事象に関連する場合等のように試験実施計画書に規定されている場合は、血糖値は、症例報告書に記録され、試験依頼者に報告される。

## 2.5 安全性データ収集の方法の変更

- 市販後の安全性シグナル、非臨床試験からの所見、予想を上回る中止、データモニタリング委員会からの懸念等のように、試験途中で予期せぬ安全性上の問題が生じた場合、選択的な安全性データ収集の方法の変更が必要とされる場合がある。

方法の変更の例:

- ✓ 新たに特に注目すべき有害事象を提示する
- ✓ 包括的な安全性データ収集に戻す

## 2.6 規制当局との早期からの協議

- 臨床試験は、各国及び各地域の法律及び規制要件に従い実施しなければならない。
- 試験依頼者が介入試験において選択的な安全性データ収集を考慮する場合には、試験開始前に科学的根拠や計画された方法について規制当局と協議すべきである。規制当局からの要求に対応するために実施される非介入試験についても同様である。
- 医薬品の安全性プロファイルが十分に特徴付けられているとみなされ、提案された方法に全ての規制当局が同意している場合、選択的な安全性データ収集を用いた単一の試験実施計画書による国際共同試験を実施することが可能である。このガイドラインを考慮して十分に計画された国際共同試験は、試験依頼者が複数の地域の規制当局と合意に至ることに役立つ（「ICH E17-国際共同試験の計画及びデザインに関する一般原則」を参照）。