

**Q17: 最近、治験における有害事象の緊急報告の評価基準が変更になってきているが、理由は？**

A17: FDA Rule 改正 (28 Sep 2011 effective) に基づき、米国における有害事象の因果関係の判定が Reasonable Possibility の考えに基づき、欧州と同様の立場へと移行したことに起因します。

ICH-E2A では、「合理的な可能性 (Reasonable Possibility)」による因果関係判定と、「因果関係を否定できないこと (Causal Relationship Cannot Be Ruled Out)」による因果関係判定という2つの考え方が述べられており、どちらに重きを置くかが日米欧の3極で異なっています。

日本では、「因果関係を否定できないこと (Causal Relationship Cannot Be Ruled Out)」による因果関係判定が主流となっており、薬審第 227 号通知「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」には、「因果関係を否定できない」という考え方のみ記載されています。一方、米国は、従来は日本と同じ方針をとっていましたが、米国連邦規則 21 条 312 (21CFR312) を改定し、2011 年 9 月からは、「合理的な可能性」へと方針転換しました。欧州は従来から「合理的な可能性」を重視する立場でした。

米国連邦規則 21 条 312 は、スポンサーが因果関係評価を行うことを要求しており、FDA への緊急報告の要・不要はスポンサーの因果関係判定に基づいて行われます。FDA は被験薬の投与を受けた被験者に起きた予測できない有害事象の中から、合理的に因果関係があると判断された Suspected Adverse Reaction 報告のみ受け取りたいと考えており、さらに治験で認められたある特異的な事象の集計分析 (たとえば基礎疾患による背景発現率として知られているもの、または治験中の状態、薬剤治療に関係なく治験集団内で通常生じるそれ以外の事象) で対照群、またはヒストリカルなコントロール群よりも薬剤投与を受けた集団に発生頻度が多いことが判明した場合についても報告を求めています。

FDA の方針転換は、過去の膨大な副作用報告の振り返りから、「因果関係を否定できない (Causal Relationship Cannot Be Ruled Out)」の考え方では安全性情報を検出するシステムにノイズを混入させるだけであったという知見を得ての決断でした。

したがって、欧米での申請を考える治験依頼者は、「合理的な可能性 (Reasonable Possibility)」に転換してきていることが予想されます。

参考資料:

1. 米国連邦規則 21 条 312  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=312>
2. ICH-E2A  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf)
3. 薬審第 227 号  
<http://www.pmda.go.jp/files/000156127.pdf>
4. CIOMS VI Working Group Report, Management of Safety Information from Clinical Trials, Appendix7(2005)
5. 製薬協 2011 年 9 月発刊ニュースレター 【ホットな話題をわかりやすく解説】くすりと有害事象の因果関係

[http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/newsletter/archive\\_until2014/pdf/2011\\_145\\_03.pdf](http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/newsletter/archive_until2014/pdf/2011_145_03.pdf)