

薬食審査発第0916001号

薬食安発第0916001号

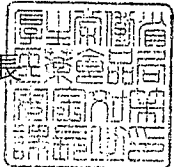
平成17年9月16日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



厚生労働省医薬食品局安全対策課長



### 医薬品安全性監視の計画について

近年、優れた新医薬品の地球規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、承認申請資料等の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されています。

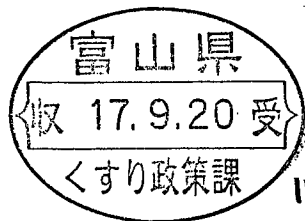
このような要請に応えるため、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、品質、安全性、有効性を含む各分野で、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われているところです。

今般、ICHにおける三極の合意に基づき、ICH E2Eガイドライン「医薬品安全性監視の計画」を別紙のとおりとりまとめたので、下記事項を御了知の上、貴管下関係業者等に対し周知方御配慮願います。

### 記

#### 1. 本通知の取扱い

医薬品の製造販売業者又は外国特例承認取得者が実施する製造販売後の調査及び試験については、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令171号。以下「GPSP省令」という。）」及び関連通知に基づいて実施することとされているところであるが、GPSP省令で定める製造販売後調査等基本計画書（以下、「基本計画書」という。）には本通知中の安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画が含まれるものであり、本通知により基本計画書の充実が図られるものであること。



1543

## 2. 承認申請時の取扱い

新医薬品の製造販売承認申請に際しては、平成13年6月21日付医薬審発第899号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」により「コモン・テクニカル・ドキュメント（国際共通化資料）」（以下「CTD」という。）を用いることとされているところであるが、基本計画書の案が既に承認申請時に作成されている場合にあつては、CTDの第1部（モジュール1）に当該基本計画書の案を添付すること。

別紙：

## ICH E2E：医薬品安全性監視の計画

### 目次

1.	緒言.....	2
1.1	目的.....	2
1.2	背景.....	2
1.3	適用範囲.....	3
2.	安全性検討事項.....	3
2.1	安全性検討事項の要素.....	4
2.1.1	非臨床.....	4
2.1.2	臨床.....	4
a.	ヒトにおける安全性データベースの限界.....	4
b.	承認前の段階で検討されなかった集団.....	5
c.	有害事象（AE）／副作用（ADR）.....	5
	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的リスク	
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）.....	5
e.	疫学的特徴.....	5
f.	薬効群共通の作用.....	6
2.2	要約.....	6
3.	医薬品安全性監視計画.....	6
3.1	医薬品安全性監視計画の構成.....	6
3.1.1	安全性に関する継続検討課題の要約.....	6
3.1.2	通常 of 医薬品安全性監視活動.....	6
3.1.3	安全性の課題に対する行動計画.....	7
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.....	7
3.2	医薬品安全性監視の方法.....	7
3.2.1	観察研究の計画及び実施.....	7
4.	参考文献.....	8
	別添－医薬品安全性監視の方法.....	9

## 1. 緒言

### 1.1 目的

本ガイドラインは、特に新医薬品（本ガイドラインでは、「医薬品」とは化学合成医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品、ワクチンを指す）の市販後早期における医薬品安全性監視（pharmacovigilance）活動の計画の立案を支援することを意図したものである。本ガイドラインでは、承認申請の時点で提出される場合がある安全性検討事項（Safety Specification）及び医薬品安全性監視計画（Pharmacovigilance Plan）に主たる焦点を当てている。本ガイドラインは、独立した文書の作成を望む地域ではその作成のガイダンスとして、あるいは安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画の要素をコモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）に組み込む場合のガイダンスとして企業が使用することができる。

本ガイドラインは、医薬品の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、及び承認前に検討されていない潜在的なリスク集団及びその医薬品が使用される可能性のある状況等の重要な不足情報を要約する方法について記述する。本ガイドラインは、医薬品安全性監視計画の構成を提案し、観察研究の計画及び実施に関する標準的な実施方法の原則を示す。本ガイドラインは、リスクに関する情報提供（risk communication）等、医薬品のリスクを低減するための方法については記載しない。本ガイドラインは、これらの事項に関する ICH 三極及びそれ以外で進行中の活動全般を考慮して作成されている。

本ガイドラインは、医薬品安全性監視の全範囲を網羅するものではない。“医薬品安全性監視”とは、「医薬品の有害作用又は関連する諸問題の検出、評価、理解及び防止に関する科学及び活動」という WHO の定義を用いている。この定義には、薬剤疫学研究の使用も含まれる。

### 1.2 背景

医薬品の承認決定は、医薬品の添付文書に規定された条件下において、ベネフィットとリスクのバランスが満足すべきものであることに基づいて行われる。この決定は、承認時点における入手可能な情報に基づいて行われる。医薬品の安全性プロファイルに関連する知見は、患者背景の拡大及び使用症例数の増加に伴い、時間の経過とともに変化する。特に市販後早期においては、臨床試験とは異なる状況下で使用され、比較的短期間に臨床試験よりはるかに多くの患者に使用される可能性がある。

医薬品が上市されると新たな情報が生まれ、それは医薬品のベネフィット又はリスクに影響し得る。これらの情報の評価は、企業と規制当局との協議の下に行われる継続的なプロセスであるべきである。医薬品安全性監視活動を通じて生み出された情報の詳細な評価は、すべての医薬品にとって、その安全な使用を保証するために重要である。医薬品使用者への時宜を得た情報のフィードバックを可能にする効果的な医薬品安全性監視により、患者のリスクを低減することによって、ベネフィット-リスクバランスを改善することができるだろう。

企業及び規制当局は、より優れた、より早期の医薬品安全性監視活動の計画を医薬品の承認又は販売許可を受ける前に作成する必要性を認識している。本 ICH ガイドラインは、ICH 各極の調和と一貫性を促進し、努力の重複を回避するために作成されており、世界各国において新医薬品を使用する際、公衆衛生に対し有益であることが期待される。

### 1.3 適用範囲

本ガイドラインは、新規の化学合成医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品及びワクチンに対して最も有用であるだけでなく、既存の医薬品における重要な変更（例えば、新剤型、新投与経路又はバイオテクノロジー応用医薬品における新製造方法）及び既存の医薬品の新しい集団への導入又は重要な効能追加、あるいは重要な安全性の懸念が新たに生じた場合に対しても同様に有用である。

本ガイドラインの目的は、“医薬品安全性監視計画”の構成及び計画の中で取り上げるべき特定されたリスク及び潜在的リスクについて要約する“安全性検討事項”を提案することにある。本ガイドラインは、以下の項目に分かれている：

- 安全性検討事項
- 医薬品安全性監視計画
- 別添一 医薬品安全性監視の方法

企業においては、医薬品安全性監視の専門家が医薬品開発の初期段階から参画することが推奨される。また、医薬品安全性監視計画の作成及び規制当局との対話も承認申請のかなり前から開始すべきである。安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画は、既存の医薬品（例えば、新規効能の追加又は重要な新たな安全性の懸念のあるもの）に対しても作成することができる。本計画は、他の ICH 地域及びそれ以外の地域における規制当局と医薬品安全性監視活動について協議する際の基礎となり得る。

重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報のある医薬品については、これらの懸念に対処するように計画された追加の安全対策を医薬品安全性監視計画に含めるべきである。一方、特別な懸念がない医薬品については、3.1.2 項に記載されている通常の医薬品安全性監視が市販後の安全性のモニタリングとして十分であり、さらなる追加措置（安全性に関する試験又は調査等）は必要ないものと考えられる。

計画の種々の項目を実施する過程において、新たに得られたあらゆる重要なベネフィット又はリスク情報について検討し、それを計画の改訂に盛り込むべきである。

本ガイドラインは、以下の原則に基づく：

- 医薬品のライフサイクルを通じた医薬品安全性監視活動の計画
- 科学的根拠に基づくリスクの文書化
- 規制当局と企業との効果的な協力
- 医薬品安全性監視計画の ICH 三極全てにおける適用可能性

## 2. 安全性検討事項

安全性検討事項は、医薬品の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報を要約したものとすべきである。また、医薬品の使用が予測される潜在的リスク集団、また、承認後にベネフィット-リスクプロファイルに関する理解を深めるために更なる調査を必要とする重大な安全性の問題についても述べるべきである。この安全性検討事項は、企業及び規制当局が特定のデータ収集の必要性を明確にすることを支援し、且つまた、医薬品安全性監視計画の作成を容易にすることを意図したものである。安全性検討事項は、承認前の段階で作

成することができるが、承認申請の時点で、開発の過程で検討してきた課題の状況を反映する必要がある。

コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD)、特に安全性の概括評価 [2.5.5 項]、ベネフィットとリスクに関する結論 [2.5.6 項] 及び臨床的安全性の概要 [2.7.4 項] の各項目は、医薬品の安全性に関連する情報を含んでいるので、安全性検討事項で特定する安全性課題の基礎とすべきである。企業は、安全性検討事項の作成に際して、CTD の関連ページ又は他の関連文書への参照を明記すべきである。安全性検討事項は、通常、医薬品安全性監視計画と組み合わせて独立した文書とすることができるが、CTD にその要素を組み込むこともできる。文書の長さは、一般に医薬品及びその開発プログラムによって変わる。重要なリスク又は分析結果について、より詳細な説明を提供することが重要であると考えられる場合は付録を追加する。

## 2.1 安全性検討事項の要素

企業は、安全性検討事項を取りまとめる際、以下に示された要素の構成に従うことが推奨される。ここに含まれる安全性検討事項の要素はあくまでも指標である。安全性検討事項には、当該医薬品の特性及び開発プログラムによって付加的な項目を含むことができる。逆に、既に市販されている医薬品に安全性の懸念が新たに生じた場合は、項目の一部のみが関連することもある。

安全性検討事項の焦点は、特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に当てられるべきである。その際、以下の要素を含むように考慮すべきである。

### 2.1.1 非臨床

安全性検討事項の中で、この項では臨床データによって対応できていない非臨床上の安全性に関する所見について示す。例えば：

- 毒性 (反復投与毒性、生殖/発生毒性、腎毒性、肝毒性、遺伝毒性、がん原性等を含む)
- 安全性薬理 (心血管系 (QT 間隔延長を含む)、神経系等)
- 薬物相互作用
- 他の毒性関連情報又はデータ

医薬品が特殊な集団における使用を意図したものである場合、特定の非臨床データの要否を考慮すべきである。

### 2.1.2 臨床

#### a. ヒトにおける安全性データベースの限界

ヒトにおける安全性データベースの限界 (例えば、試験対象集団の規模、試験における被験者の選択/除外基準等に関する制約) を考慮する必要がある、市場における医薬品の安全性の予測に関するこのような限界が何を示すかを明確に議論すべきである。医療現場で意図される又は予測される医薬品の使用対象となると考えられる集団については、特に検討する必要がある。世界的な使用経験について、以下の点などについて簡潔に議論すべきである：

- 世界における使用量（使用患者数）
- 新たに明らかとなった、或いは異質と特定された安全性上の問題点
- 安全性のための規制上の措置

**b. 承認前の段階で検討されなかった集団**

安全性検討事項では、承認前の段階でどの集団について試験されなかったか、あるいは限定的にしか試験されなかったかを議論すべきである。市場における医薬品の安全性の予測について、これが意味するところを明確に記載すべきである（CTD 2.5.5 項）。検討すべき集団として、次のようなものが含まれる（但し、必ずしもこれらに限定されない）：

- 小児
- 高齢者
- 妊婦又は授乳婦
- 安全性検討事項と関連のある合併症を有する患者（例えば、肝障害又は腎障害患者等）
- 罹患している疾患の重症度が臨床試験において検討された重症度とは異なる患者
- 安全性検討事項との関連が既知もしくは予測される遺伝子多型を有する部分集団
- 人種及び／又は民族的要因の異なる患者

**c. 有害事象 (AE) / 副作用 (ADR)**

この項では、更なる特徴付け又は評価が必要な重要な特定されたリスク及び潜在的リスクを列挙する。具体的な臨床安全性データが記載されている箇所への参照は、審査担当者が把握できるようにすべきである（例えば、CTD 2.5.5 及び 2.7.4 の関連する項）。

特定された有害事象／副作用に該当するリスク因子及び推定機序について検討する際には、CTD の任意のパート(非臨床及び臨床)からの情報、及び他剤の添付文書、科学的文献、市販後の使用経験等の他の関連情報を利用すべきである。

**更なる評価を必要とする特定されたリスク**

最も重要な特定された有害事象／副作用に関しては、より詳細な情報を含むべきであり、それには重篤又は高頻度で起こるもの及び医薬品のベネフィットとリスクのバランスに影響を及ぼすと考えられるものも含むべきである。この情報には、因果関係、重症度、重篤性、頻度、可逆性及びリスク集団に関するエビデンスを、入手可能ならば含むべきである。リスク因子及び推定機序についても検討すべきである。これらの副作用については、通常、医薬品安全性監視計画の一部として更なる評価が要求される（例えば、通常の使用状況下での頻度、重症度、転帰及びリスク集団等）。

## 更なる評価を必要とする潜在的リスク

重要な潜在的リスクは、この項に記述すべきである。潜在的リスクが存在するとした根拠について提示すべきである。あらゆる重要な潜在的リスクをも特定するために、関連性を特徴付けるための更なる評価が行われるべきと考えられる。

### 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）

特定された及び潜在的な薬物動態学的及び薬力学的相互作用について検討すべきである。それぞれについて、相互作用を裏付ける証拠及び推定機序を要約し、異なる対象疾患及び異なる集団に対する潜在的な健康リスクについて検討すべきである。

### e. 疫学的特徴

投与対象となる疾患の疫学的特徴を検討すべきである。この検討には発現率、有病率、死亡率及び関連のある合併症を含み、また、可能な限り、年齢、性別、及び、人種及び／又は民族的要因による層別化を考慮すべきである。情報が得られる場合、（地域により適応疾患の疫学的特徴が異なる場合があるため）異なる地域における疫学的な差について検討すべきである。

また、更なる調査を必要とする重要な有害事象については、医薬品が適応となる患者におけるこれらの事象の発現率（すなわち、自然発現率、背景発現率）をレビューすることが有用である。例えば、病態 X が、医薬品 Y によって治療している疾患 Z の患者にみられる重要な有害事象である場合、医薬品 Y による治療を受けていない疾患 Z の患者における病態 X の発現率をレビューすることは有用である。この場合の発現率が疾患 Z の患者における病態 X の自然発現率である。情報が得られる場合には、有害事象（病態 X）に対するリスク因子に関する情報を記載することも有用と思われる。

### f. 薬効群共通の作用

安全性検討事項は、当該薬効群に共通すると考えられるリスクを特定すべきである。

## 2.2 要約

安全性検討事項の最後に、次の項目に関する要約を示すべきである：

- 重要な特定されたリスク
- 重要な潜在的リスク
- 重要な不足情報

企業には、問題となる事項に関連する非臨床及び臨床データを含めて、特定の安全性に関する継続検討課題を課題別に要約することが望まれる。



### 3. 医薬品安全性監視計画

本項では、医薬品安全性監視計画の構成に関するガイダンスを示す。医薬品安全性監視計画は、安全性検討事項に基づいて作成する。安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画は、一文書中に2つのパートとすることが可能である。医薬品安全性監視計画は、通常、企業が作成し、医薬品の開発中、新医薬品の承認前（すなわち、販売承認申請時）あるいは市販後に安全性の懸念が生じた場合に規制当局と協議することができる。医薬品安全性監視計画は、独立した文書とし得るが、CTDにその要素を組み込むこともできる。

特別な懸念が生じていない医薬品では、3.1.2 項に記載されている通常の医薬品安全性監視が市販後の安全性のモニタリングとして十分であり、さらなる追加措置（安全性研究等）は必要ないものと考えられる。しかし、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報のある医薬品については、これらの懸念に対処するように計画された追加の安全対策を考慮すべきである。

文書の長さは、医薬品及びその開発プログラムによって異なるであろうと考えられる。医薬品安全性監視計画は、安全性に関する重要な情報が得られた場合や評価の節目に達した時点で更新されるべきである。

#### 3.1 医薬品安全性監視計画の構成

以下に示した概要は、医薬品安全性監視計画の構成の参考例である。この構成は、当該医薬品及び安全性検討事項において特定された問題点によって異なる可能性がある。

##### 3.1.1 安全性に関する継続検討課題の要約

医薬品安全性監視計画の最初に、以下の点に関する要約を記載すべきである：

- 重要な特定されたリスク
- 重要な潜在的リスク
- 重要な不足情報

この要約は、医薬品安全性監視計画が安全性検討事項と別の文書になる場合には重要である。

##### 3.1.2 通常の医薬品安全性監視活動

医薬品安全性監視計画の一環として追加の対策をとることが適切と考えられるかどうかに関係なく、通常の医薬品安全性監視を全ての医薬品に対して実施すべきである。この通常の医薬品安全性監視には、以下を含むべきである：

- 当該企業の担当者に報告された全ての疑われる副作用に関する情報が、収集され、整備されていることを保証するシステム及びプロセス
- 規制当局に対する以下の報告書の作成：
  - 副作用（ADR）の緊急報告
  - 定期的安全性最新報告（PSURs）

- 既存医薬品の安全性プロフィールの継続したモニタリング (シグナル検出、課題の評価、添付文書記載内容の改訂及び規制当局との連絡を含む)
- 地域の規制当局により規定されたその他の要件

一部の ICH 地域では、医薬品安全性監視計画の中に医薬品安全性監視活動のための企業の組織と活動の概要を提示することが規制上の要件となっている場合がある。このような要件がない場合には、企業の通常の医薬品安全性監視活動が、上記の箇条書きで概説された要素を含んでいる旨を陳述すれば十分である。

### 3.1.3 安全性の課題に対する行動計画

重要な安全性の課題それぞれに対する行動計画を以下の構成で根拠をもって示すべきである：

- 安全性の課題
- 提案された安全対策の目的
- 提案された安全対策
- 提案された安全対策の論理的根拠
- 安全性の課題及び提案された安全対策に対する企業によるモニタリング
- 評価及び報告に関する節目となる予定日

特定の研究に関する実施計画書は、CTD の 5.3.5.4 項 (その他の臨床試験報告書) 又は適切と思われる他の項 (例えば、非臨床試験の場合はモジュール 4) に含むことができる。

### 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

ここでは、当該医薬品に関する全ての安全性の課題毎の対策を包括的な医薬品安全性監視計画として記載すべきである。3.1.3 項では、継続検討する安全性課題毎に実施計画を提示することを示しているが、本項では、当該医薬品に対する医薬品安全性監視計画は実施する対策毎に節目となる予定日とともに整理されるべきである。この理由は、一つの提案された安全対策 (例えば、前向き安全性コホート研究) により複数の特定された課題に対処できる場合があるからである。

安全性研究の完了や他の評価の節目となる予定日及び安全性評価結果を提出する節目となる予定日を医薬品安全性監視計画に含めることを推奨する。これらの節目となる予定日を策定するにあたり、以下の点を考慮すべきである：

- 当該医薬品の使用量 (使用患者数) が、問題としている有害事象/副作用を特定あるいは特徴付けるもしくは特定の懸念が解決したことを確認するために十分な水準にいつ達するか、  
及び/又は、
- 進行中の、又は提案している安全性研究の結果がいつ入手できるか

これらの節目となる予定日は、例えば、定期的安全性最新報告 (PSURs)、年次毎の評価 (annual

reassessment)、承認更新のような規制の節目となる予定日と整合させてもよいし、また、医薬品安全性監視計画の改訂に用いてもよい。

## 3.2 医薬品安全性監視の方法

特定の状況における安全性監視に取り組む最良の方法は、医薬品、適応疾患、治療対象の集団及び取り組むべき課題によって異なる。また、選択した方法は、特定されたリスク、潜在的なリスクあるいは不足情報の何れを目的としているのか、或いは、シグナル検出、評価あるいは安全性の立証が研究の主目的であるのかによって異なる。安全性の課題に対処するための方法を選択する際には、企業は最も適切なデザインを使用すべきである。医薬品安全性監視で用いられる主要な方法の要約を別添に記載する。これは、企業が安全性検討事項によって特定された個々の問題に対処するための方法を検討する一助となるものである。このリストは、全てを含んでいるものではないので、企業は適宜、最新の方法を使用すべきである。

### 3.2.1 観察研究の計画及び実施

慎重に計画され実施された薬剤疫学研究、特に観察（非介入、非実験的）研究は、医薬品安全性監視の重要な方法である。観察研究では、研究者は「通常の医療行為を超えてしまうような『管理』をする必要はなく、継続して行われている医療の結果を観察し評価する」<sup>1)</sup>。

医薬品安全性監視計画の一環としての観察研究を開始する前に、実施計画書を完成すべきである。関連分野の専門家（医薬品安全性監視の専門家、薬剤疫学の専門家、生物統計の専門家等）に助言を求めるべきである。研究を開始する前に、規制当局と実施計画書について協議することが推奨される。また、研究を早期に中止すべき状況についても規制当局と協議し、事前に文書化しておくことが提案される。完了後の研究報告書及び中間報告書（該当する場合は）は医薬品安全性監視計画における節目となる予定日に従って規制当局に提出されるべきである。

研究の実施計画書には、最低限、研究の目標及び目的、使用する方法及び解析計画を含めるべきである。総括報告書には、研究の目的、方法、結果及び主任研究者による結果の解釈を正確かつ完全に記載すべきである。

企業は、観察研究について「Good epidemiological practice」（疫学研究の実施に関する基準）及び国際薬剤疫学会（ISPE）ガイドライン<sup>2)</sup>等、国際的に承認されたガイドラインを参考とすることを推奨する。一部の ICH 地域では、地域の法律及びガイドラインが、観察研究の計画及び実施にも適用されるため、これらを遵守すべきである。

可能な限り、最高水準の専門的な研究の実施及び秘密保持を常に維持し、個人情報保護に関する国内関連法規を遵守すべきである。

## 4. 参考文献

- 1) CIOMS, Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V. Geneva; World Health Organization (WHO), 2001.
- 2) Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP), International Society for Pharmacoepidemiology, [http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines\\_08027.cfm](http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm), August 2004.