

# *ICH E2Eガイドラインについて*

NPO日本医薬品安全性研究ユニット(DSRU Japan)

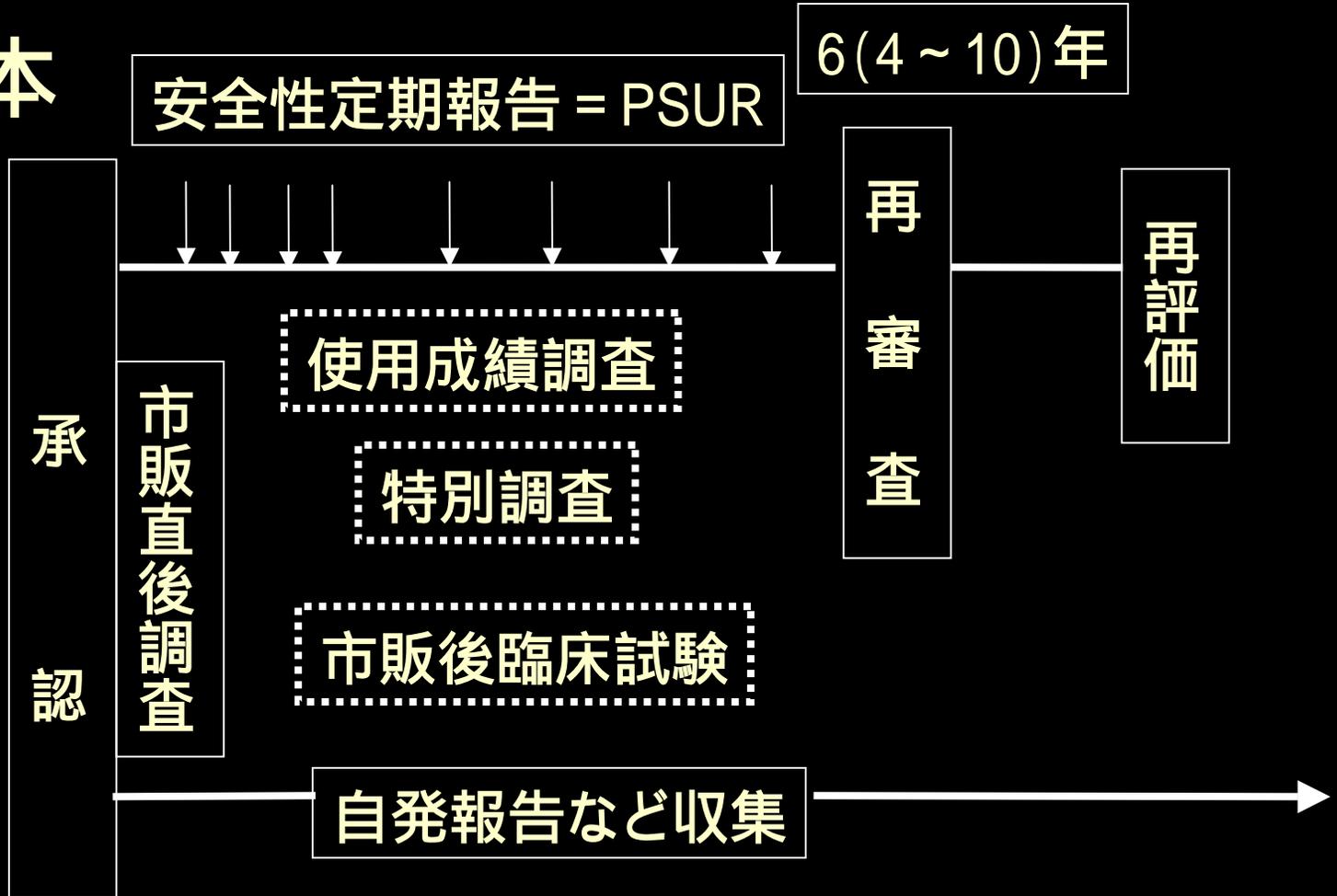
東京大学大学院医学系研究科 薬剤疫学講座

久保田潔

kubotape-tky@umin.ac.jp

# 企業による市販後調査

日本



# 企業による市販後調査

US

PSUR

最初の3年は年4回

承

Annual Report

認

自発報告など収集

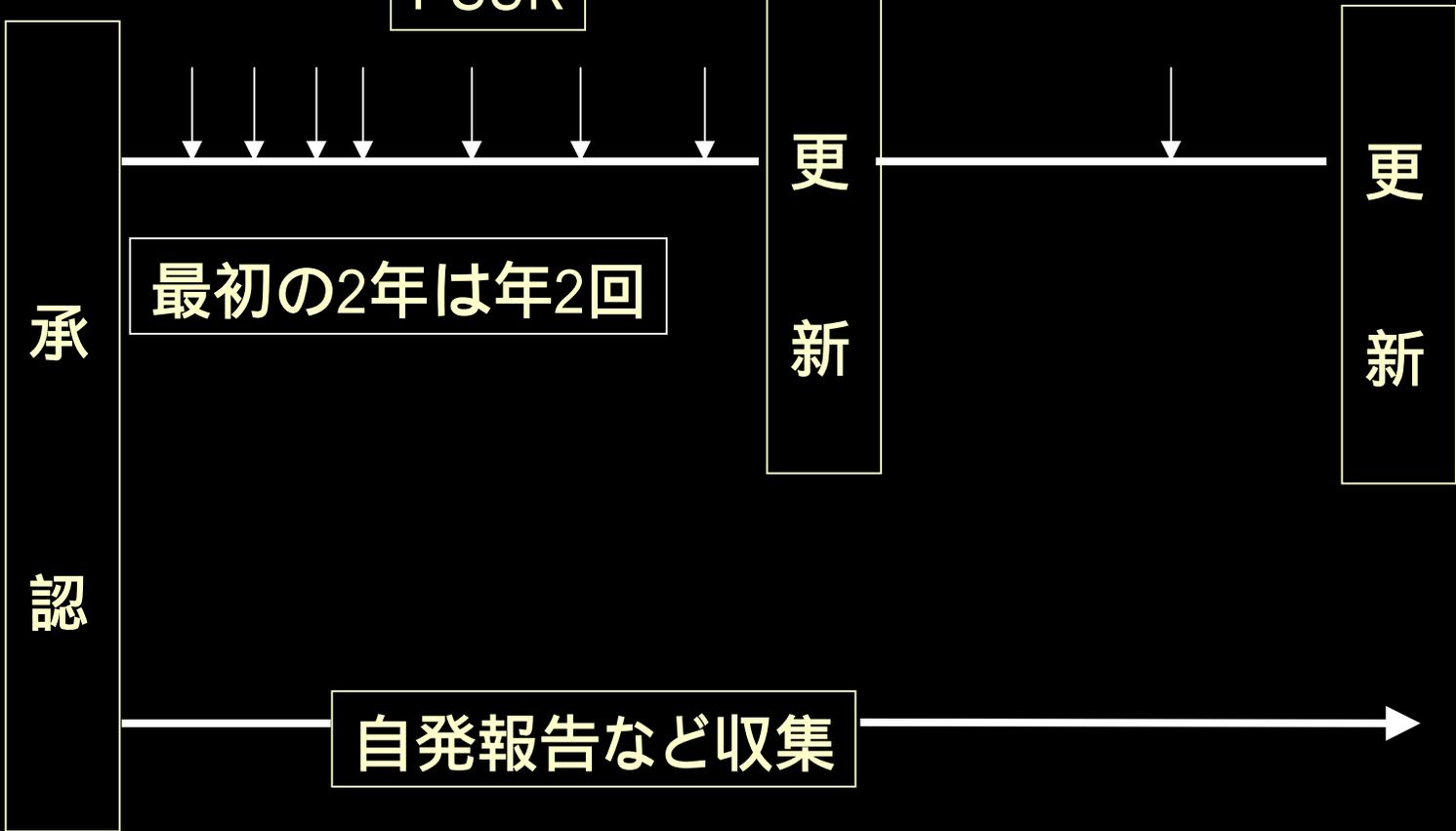


# 企業による市販後調査

EU

PSUR

更新:5年ごと



承認

最初の2年は年2回

更新

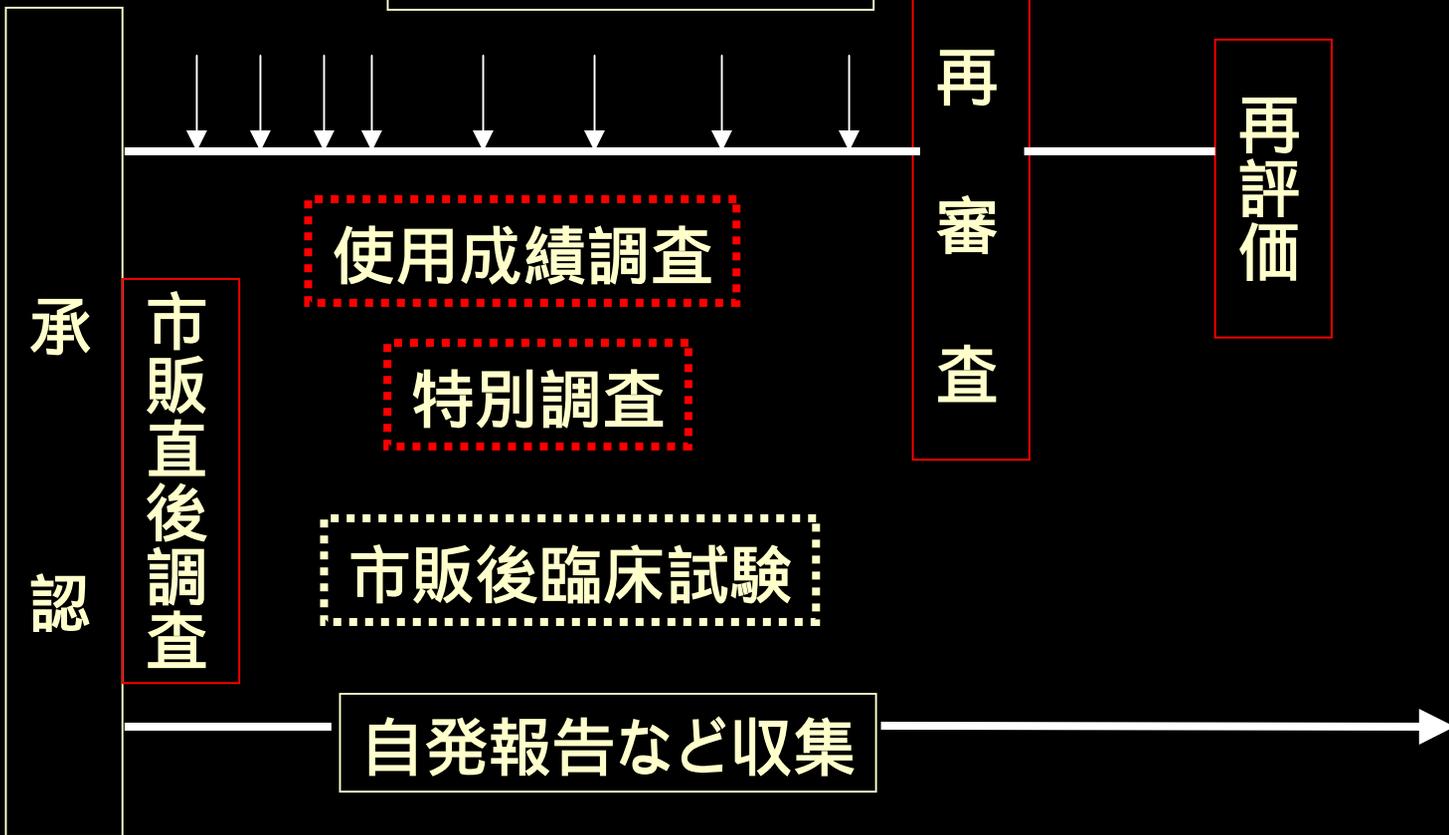
更新

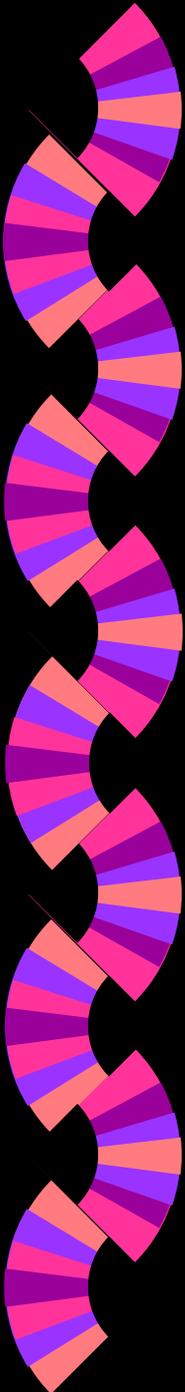
自発報告など収集

# 企業による市販後調査

日本固有の制度

安全性定期報告





# 市販後の調査に関する 国際ハーモナイゼーション

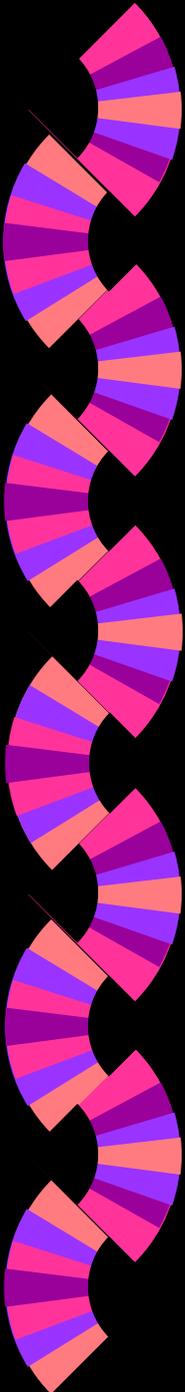
ICH三極の各国で相当な違い

当初ICH 「V」として出発

V1 E2C Addendum (PSUR)

V2 E2D (市販後安全情報)

V3 E2E (市販後安全対策)



# E2Eガイドライン (PVP)

2004.11に「Step4」

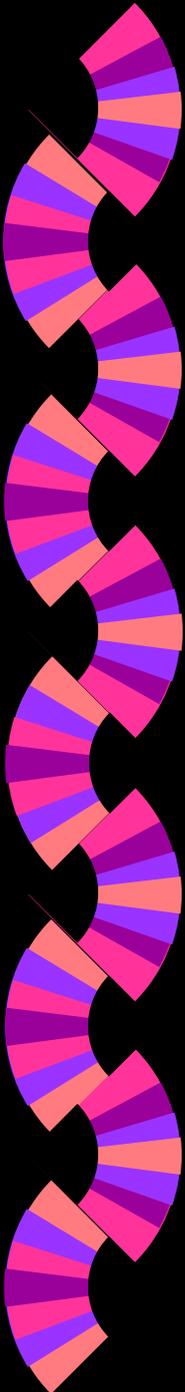
ICH E2E Guideline

**Pharmacovigilance Planning**

[http://www.ich.org/MediaServer.jserv?%40\\_ID=1195&%40\\_MODE=GLB](http://www.ich.org/MediaServer.jserv?%40_ID=1195&%40_MODE=GLB)

**「ICH E2E：医薬品安全性監視の計画(案)」**

<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=Pcm1010&BID=495040008>



# E2Eガイドライン (PVP)

Pharmacovigilanceを以下の2つに大別

1. Routine Pharmacovigilance

2. Pharmacovigilance Plan (PVP)

**Safety Specificationにもとづく**

(Routine Pharmacovigilanceと区別された  
additional action)



# *Routine Pharmacovigilance*

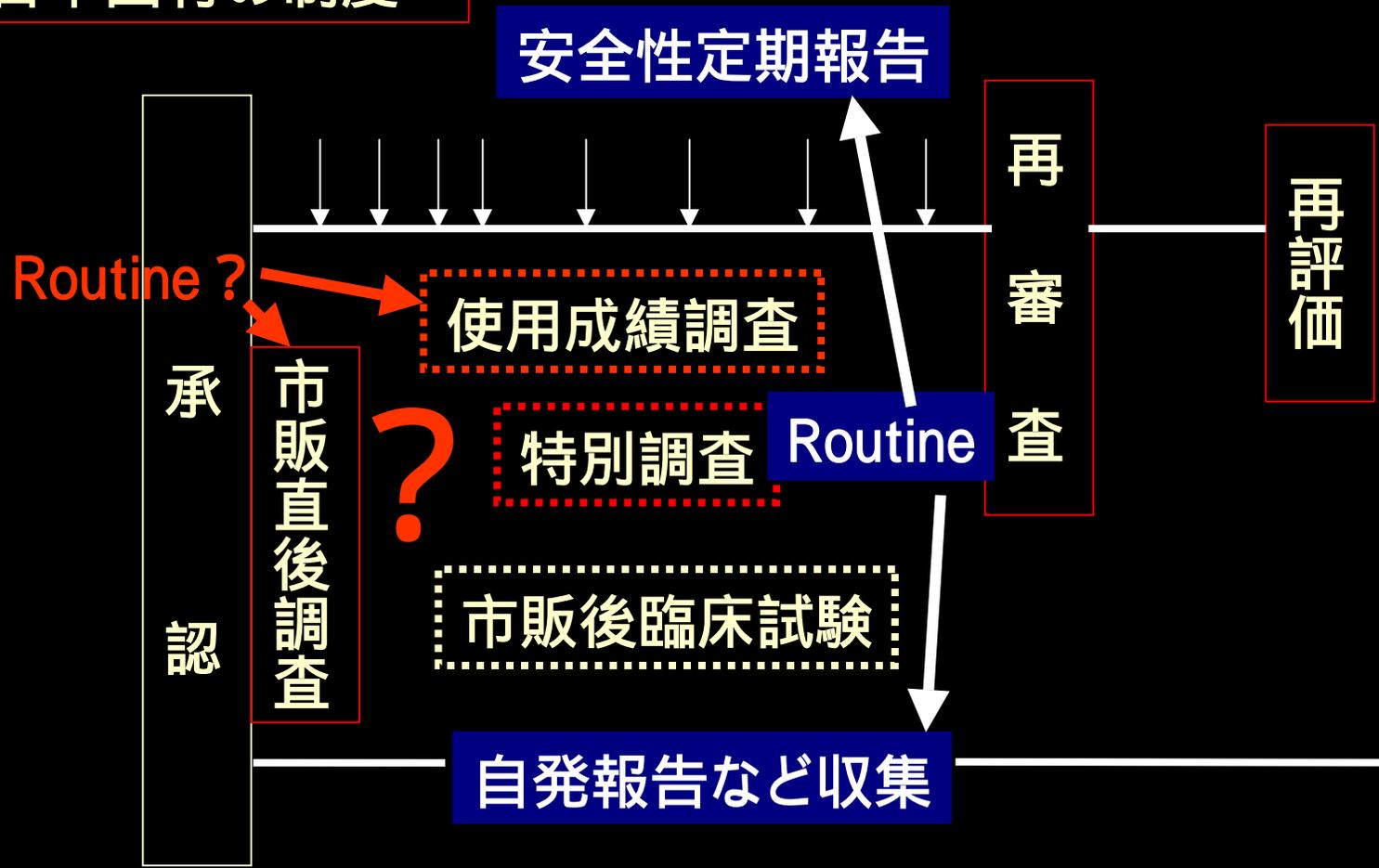
## 通常の医薬品安全性監視活動

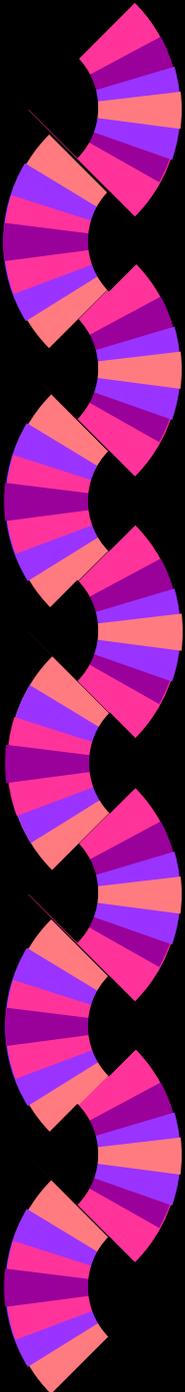
= 「Routine Pharmacovigilance」

- ・ 系統的な情報収集システム
- ・ 副作用 (ADR) の緊急報告 (15・30日報告など) と定期的安全性最新報告 (PSURs)
- ・ 安全性プロファイルの継続的モニタリング (添付文書改訂など)
- ・ 地域の規制当局によるその他の要件

# 「通常の医薬品安全性監視活動」は？

日本固有の制度



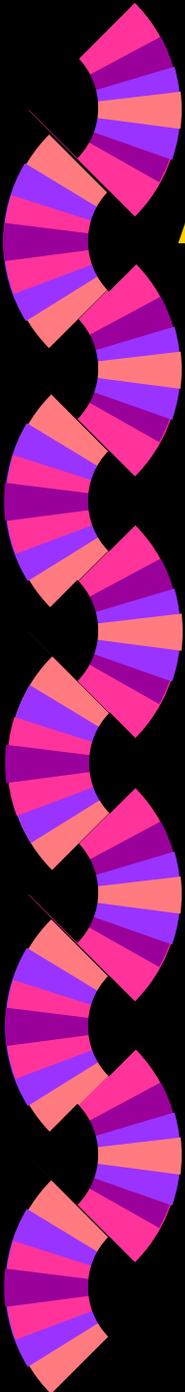


## 市販直後調査や使用成績調査はPVP?

US、EUでは「通常」行われていない調査

「通常の医薬品安全性活動」(「地域の規制当局によるその他の要件」と理解することも可能

PVPはSafety Specification (医薬品安全性監視事項) に基づくものだが・・・



# E2EガイドラインにおけるPVPの説明

Pharmacovigilance Plan should be based on the Safety Specification . .

医薬品安全性監視計画(PVP)は、医薬品安全性監視事項(Safety Specification)に基づいて作成する。安全性監視事項及び計画は、同じ文書の2つの部分とすることが可能。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。

Safety Specification

Pharmacovigilance Plan



# PVPが不要なときもある

## 3 Pharmacovigilance Plan前文

For products for which no special concerns have arisen..

特別な懸念が生じていない医薬品では通常の医薬品安全性監視が承認後の安全性モニタリングとして十分であり、さらなる追加措置は必要ないと考えられる場合がある。

..「特別な懸念」= 安全性上の具体的な問題

これに対し、一般的な懸念は常にある=一般的な懸念に対するRoutine pharmacovigilanceは常に必要



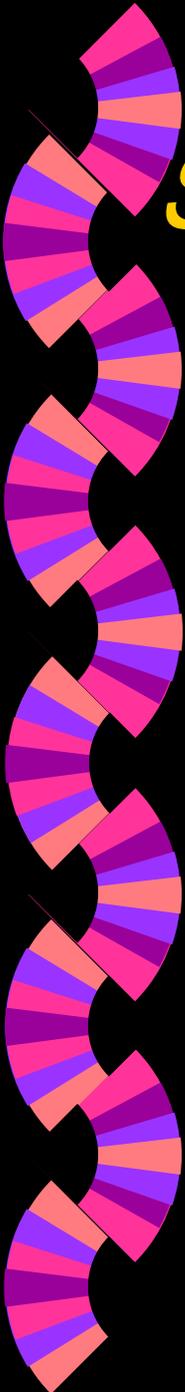
# 最良の方法は課題によって異なる

## 3.2 医薬品安全性監視の方法 Pharmacovigilance methods

The best method to address a specific situation can vary . . .

特定の状況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、選択すべき方法は、特定されたリスク、潜在的なリスクあるいは不足情報が課題となっているのか、或いは、徴候の検出、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。

特定される問題が具体的で互いに異なるので、最良の方法も一律ではない



# *Safety Specification*における問題特定

## 3.1.3 安全対策の計画 Action Plan

The Plan for each important safety issue should be presented and justified according to the following structure: (safety issue, objective, action, rationale, monitoring, milestone)

重要な安全性上の課題それぞれに対する計画を以下の構成で根拠をもって示すべきである(課題・目的・対策・根拠・管理方法・節目となる予定日)



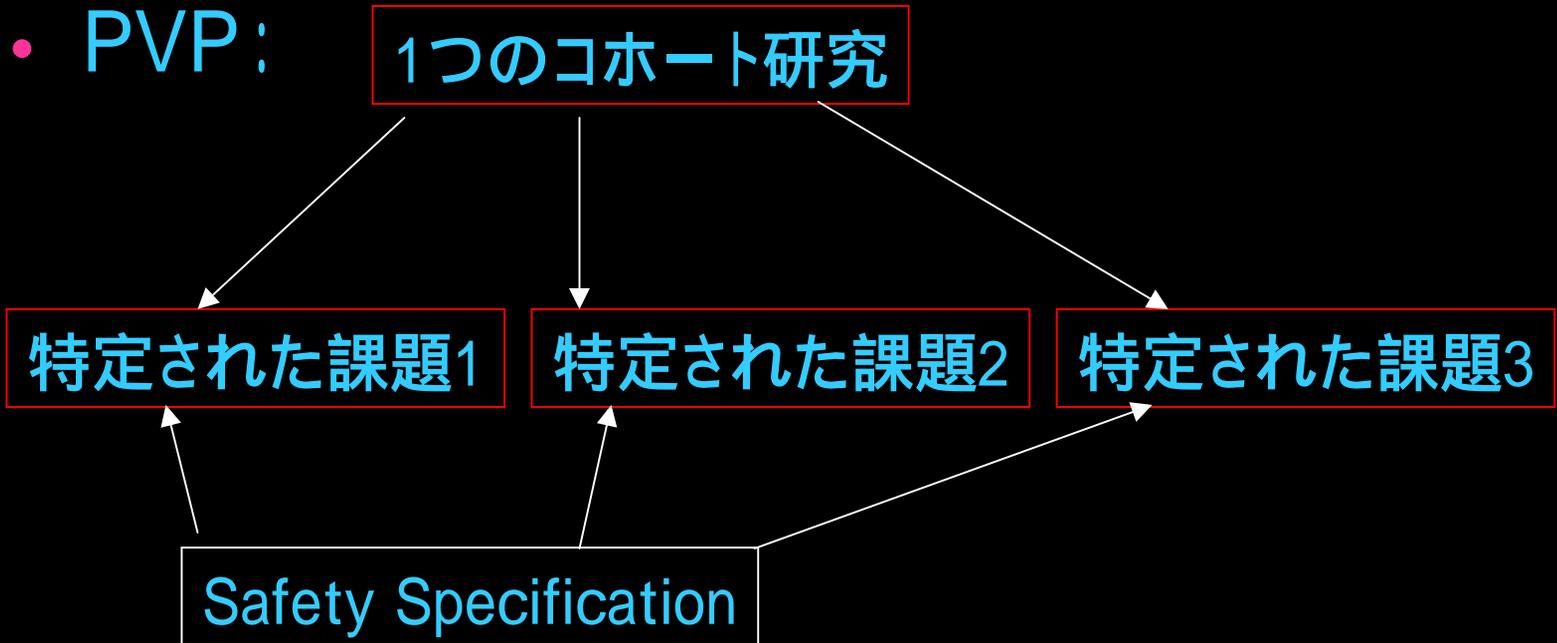
# 安全対策の要約

## 3.1.4 安全対策の要約 Summary of actions

one proposed action (e.g., a prospective safety cohort study) could address more than one of the identified issues.

一つの提案された安全性監視策(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

## PVPが1つのコホート研究として策定される場合



- Important identified risks **重要な特定されたリスク**
- Important potential risks **重要な潜在的リスク**
- Important missing information **重要な不足情報**

# コホート研究の実施(仮想例)

PVP

新しい消炎鎮痛剤Aと旧来の消炎鎮痛剤Bを使った集団を追跡する前向きコホート研究

薬剤A使用者の高齢者における心血管イベントの発生頻度は？

Safety issue 1

重要な特定されたリスク

新しい消炎鎮痛剤には心筋梗塞の発生を促す可能性

腎機能障害の発生頻度は薬剤AとBで同程度か？

Safety issue 2

重要な潜在的リスク

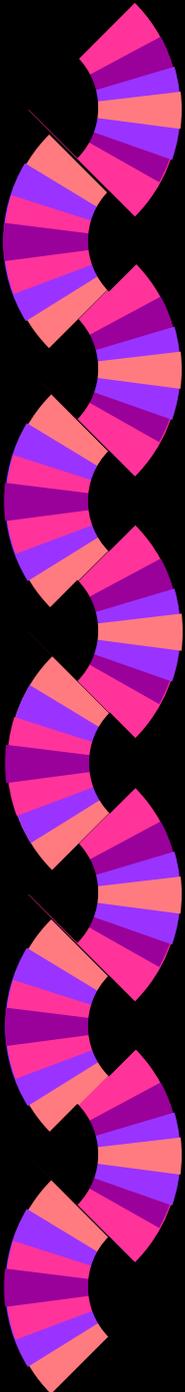
消炎鎮痛剤に伴う腎機能障害が新しい薬でも問題かも知れない

上部消化管出血の頻度は薬剤AとBで同程度か？

Safety issue 3

重要な不足情報

新しい消炎鎮痛剤の胃腸障害は低いとされているが出血の頻度は不明



## *Safety Issuesは・・・*

一つのコホート研究で明らかにしうる複数の  
事柄 = 具体的な問題として想定？

例：「薬A使用者の安全性を明らかにする」  
ではなく

「薬Aの重要な特定されたリスクとしての心筋  
梗塞発生についてより明確にする必要性」

「薬Aで比較的マレだが重篤な上部消化管出  
血の発生の頻度については情報が不足」



# 市販直後調査と*Safety Specification*

【市販直後調査の目的】 新医薬品の販売開始直後において、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、**重篤な副作用及び感染症**（以下「副作用等」という。）の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、副作用等の被害を最小限にすることを主な目的とする（平成12年12月27日医薬安第166号医薬審第1810号）

・ Safety Specificationに基づくPVPとは性格を異にする？ ・ 不特定の「**重篤な副作用及び感染症の情報**」

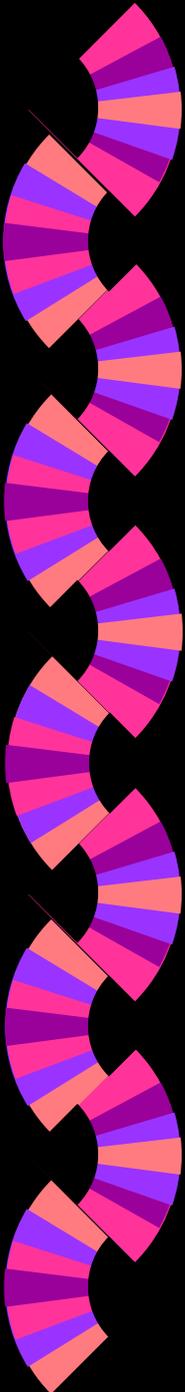


# 使用成績調査と*Safety Specification*

【使用成績調査の目的】 以下の事項等を把握することを主な目的とする。

- ア 未知の副作用(特に重要な副作用について)
  - イ 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握
  - ウ 安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因(平成12年12月27日医薬安第166号医薬審第1810号)
- ・・ Safety Specificationに基づくPVPとは違う？

不特定の「未知の副作用」「発生状況」「要因」

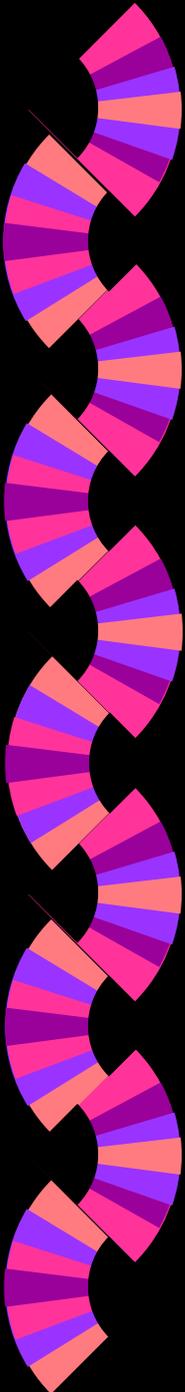


# PVPと薬剤疫学(観察研究)

## 3.2.1 観察研究の計画及び実施 Design and Conduct of Observational Studies

Carefully designed and conducted  
pharmacoepidemiological studies are important  
tools . . .

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)研究は、医薬品安全性監視(PVP)の重要な方法である。



# 今後の市販後調査の行方

可能性1:「日本では『市販直後調査』や『使用成績調査』がE2EのPVPにほかならない」

可能性2:「日本でも問題をより具体的に特定化した調査が必要」  
日本でも企業の市販後調査に薬剤疫学研究の手法の導入が必要