

〈抄録〉第29回 日本臨床薬理学会年会 2008年12月4~6日 東京
 シンポジウム8：有害事象と副作用情報の解釈と取り扱い

5. 製薬企業から提供された安全性情報を 評価管理する立場から

古川 裕之*

被験者283人を対象に実施した調査(2004年)¹⁾によると、「治験参加に関して不安なことがある」と回答した170人(60%)が挙げた主な理由は「副作用」が134人(79%)と「治験薬の効果」が99人(58%)である。つまり、自分が投与されている試験薬の安全性に関する情報(個別的安全性情報, Individual Case Safety Report, 以下, ICSR)は、被験者にとっても非常に重要な関心事であり、臨床試験参加とその継続についての意思決定に大きな影響を与えるものである。とくに、最近では、新規の作用メカニズムを持つ試験薬が投与され、これまで経験しなかった健康被害が観察されている。

被験者と直接に顔を合わせる医療機関の臨床試験実施者(医師, CRC)は、試験依頼者である製薬企業(以下, 依頼者)からICSRの提供を受けるだけでなく、その情報が被験者の安全に影響を与える可能性があるものかどうか、また、被験者の試験参加継続の意思に影響を与える可能性があるものかどうかについて評価を行う必要がある。そして、試験進行中の被験者の安全性の確認を行うとともに、伝達する必要があると判断した情報は被験者へ確実に伝達し、試験参加の継続について被験者の意思を再確認することが求められる。

金沢大学附属病院に提供されたICSR(8,804症例, 2004年)について、報告(発生)相を、臨床試験, 市販後, その他で3分類したところ、臨床試験で検出されたICSRは全体のわずか16%(1,374症例)であった。また、このうち、因果関係が「関連あり」と「否定できない」症例は報告全体の約10%(約900症例)であった(Fig.1)。つまり、医療機関側から見ると、依頼者から提供される安全性情報は、量が膨大(厚さにして15~20cm/月)なだけでなく、情報不足のもの

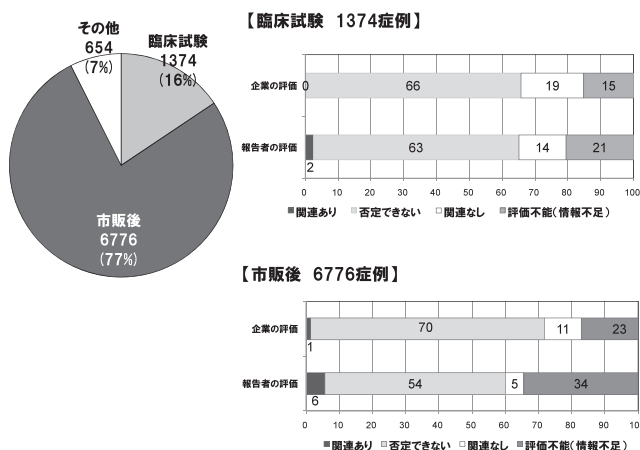


Fig.1 臨床試験中と市販後における ICSR の製薬企業と報告医師による因果関係評価 (8804 症例, 2004 年)

が少なくない。このため、ICSR の評価と効率的な保管・管理について、責任医師や CRC だけでなく事務局担当者にとっても大きな負担となっている。つまり、せっかく提供された ICSR の多くが、有効に活用されていないのが現状である。

これまで、依頼者から医療機関に提供される ICSR の情報内容とその提供方法について、日本製薬工業協会臨床評価部会の有志メンバーと問題解決に向けた議論を続けてきた。その結果、2003 年 9 月より MS-Excel 形式のデータの提供を受け、それを ① 新規性(未知・既知)と ② 因果関係評価(関連あり, 否定できない)の 2 点に注目してフィルター機能で ① 未知で因果関係ありの ICSR と ② 未知で因果関係が否定できない ICSR, ③ その他に分類し、① と ② にウェイトを置いた審議を開始した²⁾。これにより、IRB での審議時間は大幅に減少できた。

今回、GCP の改正(2008 年 3 月)で、ICSR の重要度によって情報提供のタイミングを分け、ラインリストの導入と電子データ(表形式)での提供、依頼者の評価の充実など、ようやく根本的解決に近付いてきた。

* 金沢大学附属病院 臨床試験管理センター
 (現: 金沢大学附属病院 医療安全管理部)
 〒920-8641 金沢市宝町 13-1

重篤副作用等の症例一覧

治験成分 記号	企業名称 又は企業 略称	管理No	副作用等 (MedRA-PT)	転帰	性別	年齢	投与量	投与開始日 ～ 投与終了日 (投与期間)	副作用等 発現年月 日	国	情報源	報告区分 7日/15日	調査単位期間
			B.2.1.2.b	B.2.1.8	B.1.5	B.1.2.2/ B.1.2.3	B.4.k.5.1 ～ B.4.k.5.5/ B.4.k.6	B.4.k.12～ B.4.k.14 (B.4.k.15)	B.2.1.4	A.1.2	A.1.4	A.1.9	

MS-Excel形式のデータを同時に提供

副作用等の用語は、MedDRA/J version () を使用

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。
2. 「ICH国際医薬用語辞書(MedDRA/J)」に基づいた事象名を同一管理No.の症例単位にまとめて記載すること。同一管理No.の中で複数の副作用・感染症が発現している場合には、副作用発現日順に事象ごとのラインリストとして記載すること
3. 「管理No.」欄は、企業固有の症例番号を記載することで差し支えない。⇒ 管理番号で同一症例であることを判別可
4. 平成13年3月30日付医薬安発第39号・医薬審発第334号厚生労働省医薬局安全対策課長・審査管理課長通知「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様について」に規定されるE2b項目は、該当する具体的な内容を記載すること
5. 表中のE2b項目表示はあくまでも例示であり、年齢、投与量、投与開始日～投与終了日(投与期間)については、E2b項目に拘らず内容がわかるように記載すること

Fig. 2 依頼者から提供されるラインリスト・イメージと注意点

2009年4月からは、次のように変更になる。

・未知で重篤なICSR：従来どおり、個別詳細情報付きで1週間～1カ月単位で提供される。同時に、ラインリストとそのMS-Excelデータも提供される(Fig. 2)。

・既知で重篤なICSR：集積して定期的(6カ月)に提供される。この際、別紙様式「治験薬重篤副作用等症例定期報告書(Fig. 3)」が提出され、そこに「①重篤副作用等症例発現状況(別添様式に記載)」と「②集積評価を踏まえた見解及び安全対策」を記載する欄が設けられている。とくに、「②集積評価を踏まえた見解及び安全対策」に記載すべき項目は「定期報告書作成の留意点」で示されており、依頼者の見解が詳しく記載されることが求められている。現在、この定期報告書の「①重篤副作用等症例発現状況(別添様式に記載)」に関して、別添様式に示されている表部分をMS-Excel形式で入力したデータ(Fig. 4)の提供を、依頼者に強く要望している。これにより、情報管理は非常に効率的になり、被験者対応だけでなく、モニタリングと監査も効率的に実施できることが期待される。

今回の電子データ(Fig. 2とFig. 4)については、医療機関側は独自の要求は行わずに依頼者が提供する一形式を受領し、医療機関が必要とするデータ項目(例、情報受領日、診療科名など)は医療機関で設定しデータ入力することが前提となる。今回のGCP改正に合わせて取り組む電子データの利用は、情報伝達の標準化を進めるものである。

一方、依頼者は、「②集積評価を踏まえた見解及び安全対策」の記載が形式的なものではなく、被験者の安全確保に役立つ記載をお願いしたい。

別紙様式

治験薬重篤副作用等症例定期報告書

治験成分記号	初回投出年月日 国際誕生日
成分名	販売名
分量および剤型	承認年月日
予定される効果又は効果	報告起算日
予定される用法及び用量	
調査単位期間	報告回数
開発の相	
重篤副作用等症例発現状況	
集積評価を踏まえた見解及び安全対策	
備考	

上記により治験薬重篤副作用等症例定期報告を行います。
年 月 日

住所：(法人にあっては、または重篤副作用の所有権)
氏名：(個人にあっては、名称及び代表者の氏名) 印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

⇒ 別添様式「器官別大分類毎の発現状況一覧」にまとめる
⇒ こちらも、別添用紙に記載?

↓
モデルを示さないと、製薬会社によってバラバラになるおそれがあります。

Fig. 3 別紙様式「治験薬重篤副作用等症例定期報告書」

MS-Excel形式データでの提供を求めるデータ項目

治験薬名	企業名	MedRA基本語	当該調査 単位期間	累計	当該調査 単位期間	累計	当該調査 単位期間	累計

↑ 国内治験 ↑ 海外臨床試験 ↑ 海外市販後自発報告

※データ部分だけ切り取り、データベースとして蓄積。

Fig. 4 定期報告書の別添様式「重篤副作用等症例発現状況」の表部分をMS-Excel形式データ項目

臨床試験におけるICSRの伝達プロセスにおいて最も基本となるのは、試験薬投与中の被験者で観察された有害事象に関する事実記録を医療機関から依頼者に正確かつ適切に伝達することである。そのためには、試験担当医師とCRCの検出能力の向上だけでなく、試験薬投与との因果関係評価を行うために必要な情報項目と報告に使用する用語の標準化の必要性を強調する。

参考文献

- 1) 小林真一, 柏熊留里子, 古川裕之, 松嶋由紀子, 中野重行, 倉成正恵ほか. 治験参加患者を対象とした意識調査, 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ NO.18, 2004.05.
- 2) 古川裕之, 内湯将宏, 松嶋由紀子, 長田幸恵, 横山英子, 石崎純子ほか. 臨床試験における有害事象情報の効率的な提供システムの構築, 臨床薬理 2003; 34(1): 7-12.