

フォーラム

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

古川 裕之*^{1,2,3} 内 瀉 将 宏*⁴ 松 嶋 由 紀 子*^{1,2} 長 田 幸 恵*^{1,2}
横 山 英 子*^{1,2} 石 崎 純 子*^{1,2} 清 水 栄*⁴ 神 谷 晃*^{3,5}
宮 本 謙 一*^{1,2}

(受付：2002年4月8日)

1. はじめに

有害事象に関する情報は、被験者が治験への参加あるいは継続参加の意思決定を行うために、また治験審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) が施設内で実施している治験についてその継続の可否を判断するために重要である。しかしながら、IRB で有害事象の審査を行う際の統一された基準がなく、その対応に苦慮している治験実施医療機関 (以下、実施医療機関) は少なくない。

金沢大学医学部附属病院 (以下、本院) では、これまで実施医療機関における有害事象の情報管理上の問題点についての分析を行い¹⁾、さらに治験依頼者 (以下、依頼者) における有害事象情報の管理体制について調査を行ってきた²⁾。

この一連の研究を通して、実施医療機関は膨大な有害事象情報の管理と IRB における審議に多くの時間を費やしていること、また依頼者は有害事象情報を実施医療機関に報告するときに実施医療機関ごとに異なる報告様式、報告基準、報告期限を求められるため、その対応に苦慮していることが明らかになった。

これらの問題点解決のために、本院では 1997 年から表計算ソフト (Microsoft Excel[®]: MS-Excel) を用いて、有害事象情報のデータベース化を行っている³⁾。また、すべての有害事象を ① 未知・既知、② 重篤度、③ 因果関係の有無の 3 要素から分類¹⁾し、被験者の意思に影響を与えると判断された事象について、治験責任医師に治験継続の可否、被験者への情報伝達方法などの意見・評価を求め、IRB で審査を行っている。

一方、日本製薬工業協会 (以下、製薬協) は 2001 年から、有害事象情報の管理と情報伝達の効率化を目的

とした医療機関への情報伝達方法についての検討を開始し、モデル案の作成を進めている。しかしながら、依頼者と実施医療機関がそれぞれの立場で対応策を検討するだけでは限界があり、膨大な有害事象情報を評価し効率的に管理するためには、両者の協議を通して整合性を図り、具体的な解決策について合意を形成する必要があると思われる。

今回、有害事象情報の効率的な管理と伝達における問題点を解決するために、情報技術の利用を前提とした医療機関側と依頼者の双方が合意できる効率的な情報管理および情報伝達方法のモデルについて提案を行う。

2. 本院に提供された有害事象情報の分析

1999 年 9 月から 2001 年 12 月の 28 カ月間に治験依頼者から本院に提供された有害事象情報 (4,185 症例) を、発生場所、検出時期 (治験中・市販後)、因果関係の評価に基づいて分類し、有害事象情報の内容について分析した。

調査期間内 (1999 年 9 月～2001 年 12 月の 28 カ月間) に依頼者から本院に提供された有害事象の情報受付件数は 16.4 回/月、報告症例数は 4,185 症例 (149.5 症例/月) であった (Fig. 1)。提供された有害事象情報のデータベース化は治験コーディネーター (CRC) が担当し、その所要時間は約 500 分/月であった。

有害事象を発生場所で分類すると、「国外」での発生が 90.1% (3,770 症例)、「国内」が 9.9% (415 症例) と、国外で発生した有害事象の報告が大半を占めている。また、有害事象の検出時期 (治験中・市販後) で分類すると、市販後に検出された有害事象は、国内で

* 本論文の主な部分は、第 22 回日本臨床薬理学会年会 (2001 年 12 月、横浜) において発表

キーワード: adverse event, information technology, clinical trial, transmission system

¹⁾ 金沢大学医学部附属病院薬剤部 〒920-8641 金沢市宝町 13-1

²⁾ 金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター ³⁾ 日本病院薬剤師会臨床試験対策特別委員会

⁴⁾ 金沢大学大学院自然科学研究科医療薬剤学 ⁵⁾ 山口大学医学部附属病院薬剤部

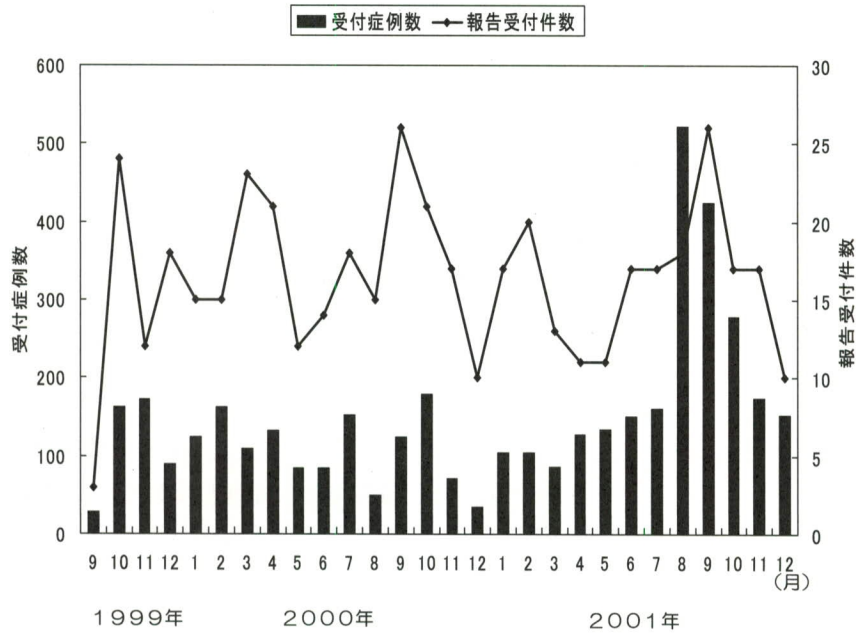


Fig. 1 本院に報告された有害事象情報の月毎集計 (1999.9~2001.12)
 合計：4,185 症例 (平均報告受付数：16.4 回/月, 平均報告症例数：149.5 症例/月)

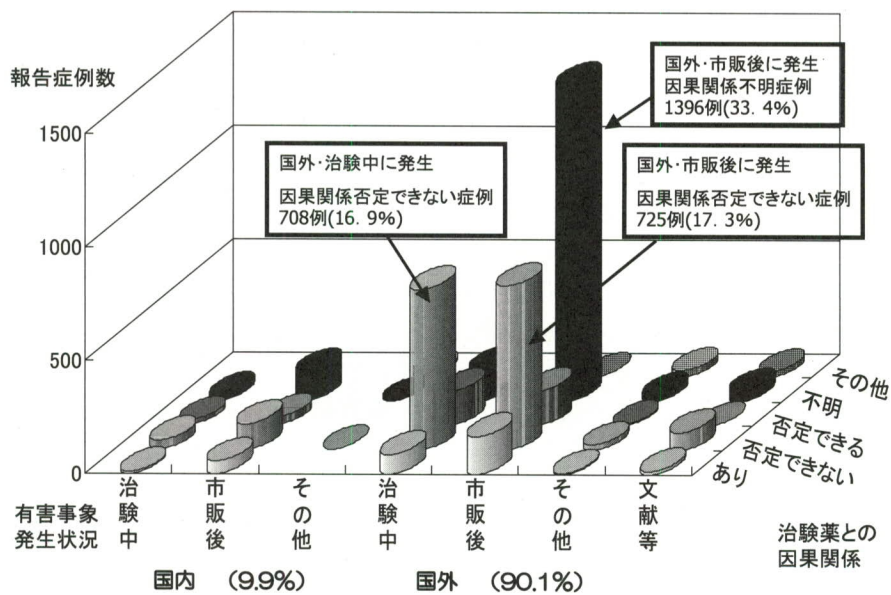


Fig. 2 本院に報告された有害事象報告の発生場所・検出時期・因果関係の評価による分類
 (4,185 症例：1999.9~2001.12)

は全体 (415 症例) の 77.8% (323 症例), 国外では全体 (3,770 症例) の 64.6% (2,439 症例) とともに高い割合を示した (Fig. 2).

因果関係の評価結果で分類すると、「因果関係が不明」である症例は国内外全体 (4,185 症例) の 41.8% (1,749 症例) を占めていた。これを治験中と市販後、国内と国外で細分類すると、治験中の検出された有害事象 (1,163 症例) では、「因果関係不明」が国内で 18

症例, 外国で 138 症例と全体 (1,163 症例) の 13.4% (156 症例) であるのに対し, 市販後に検出された有害事象 (2,762 症例) では、「因果関係不明」が国内で 126 症例, 外国で 1,396 症例と全体 (2,762 症例) の 55.1% (1,522 症例) となり, 4 倍以上の割合を占めている。とくに国外の有害事象で, 治験中と市販後で「因果関係不明」の割合に大きな差が認められる。

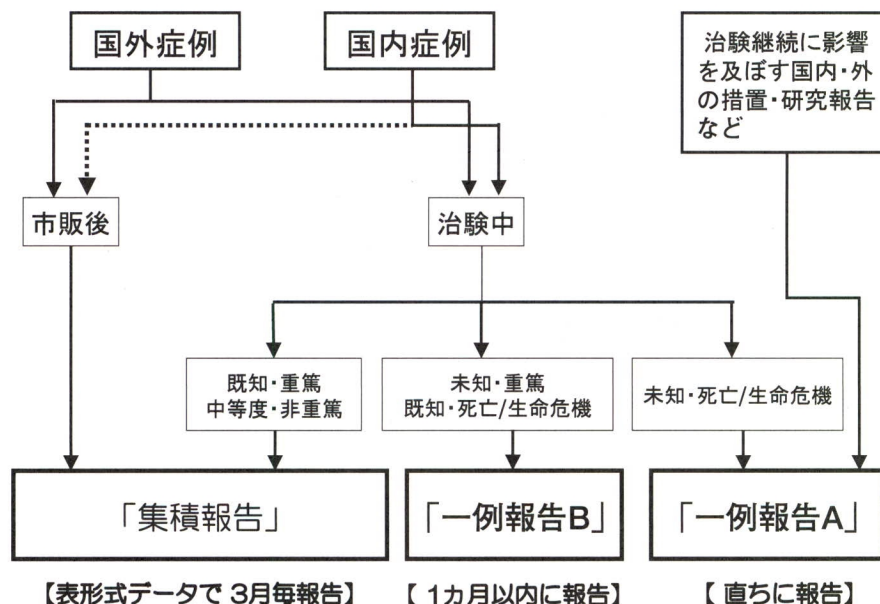


Fig. 3 有害事象情報の分類 (市販後臨床試験の場合も基本的には同等)

3. 情報提供モデルの提案

治験中とは投与条件が大きく異なり、報告症例数と「因果関係不明」が多い市販後に検出された有害事象を分離することが情報管理のうえで必要との判断から、有害事象を① 発生場所 (国内, 国外), ② 発生状況 (治験中, 市販後), ③ 新規性 (未知, 既知), ④ 重篤度 (死亡, 生命の危機, その他) の4基準によって3つのグループ (一例報告 A, 一例報告 B, 集積報告) に分類することを提案した (Fig. 3)。治験における安全性情報の伝達についての具体的な報告規定はないので、各グループに分類された有害事象の報告は、薬事法施行規則第66条7 (治験の場合) と第65条5の2 (市販後臨床試験の場合) に従って行った。

① 一例報告 A: 治験薬の投与で発生した「未知」で「死亡」または「生命の危機 (以下, 生命危機)」事象は、発生場所が国内外を問わず、情報入手後直ちに (7日以内) 1例ずつ報告する。

② 一例報告 B: 治験薬の投与で発生した「未知」で「重篤 (死亡, 生命危機を除く)」, または「既知」で「死亡, 生命危機」の事象は、情報入手後、1例ずつ1カ月以内に報告する。

③ 集積報告: 「国内」と「国外」における「市販後」の投与で発生した有害事象は、3カ月に一度まとめて報告する。「国内」の「市販後」は、効能追加を目的とした治験の場合に発生する。ただし、この報告間隔は製薬協との協議により変更もありうる。

④ 「一例報告 A」と「一例報告 B」で、「未知」かつ

Fig. 4 MS-Excel 一覧データの例

「因果関係が否定できない (definite, probable, possible, unknown)」場合は、原則として同意説明文書を改訂する。ただし、治験責任医師が明確な根拠をもって同意説明文書改訂の必要性を否定した場合は、この限りとしない。

⑤ IRB での審査は、「一例報告 A」と「一例報告 B」を個別に行い、「集積報告」は一括して行う。

⑥ 実施医療機関への報告については、依頼者は電子媒体 (フロッピー・ディスク, CD-R) による一覧データ (例: MS-Excel 形式) の添付 (Fig. 4) を義務付ける。一覧データ形式については、関連学会・団体 (例: 日本臨床薬理学会, 日本病院薬剤師会など) の理解を得て標準版とする。一覧データは標準版での提供のみ

治験薬との因果関係(報告医) ■あり ■否定できず □否定できる ■不明

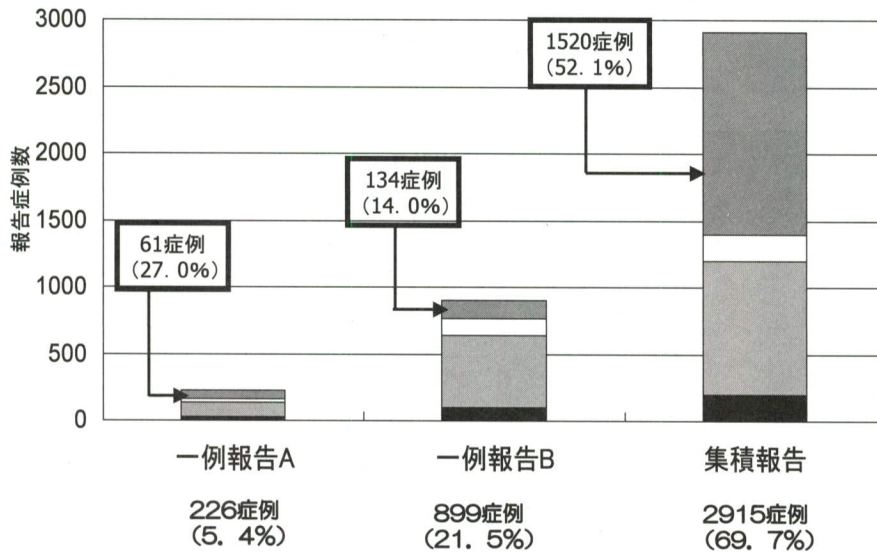


Fig. 5 本院に提供された有害事象症例の提案モデルによる再分類 (4,185 症例)

Table データベース化のための標準的項目 (案)

データ項目	備考
1 報告受付日	実施施設専用
2 製薬企業情報入手日	
3 治験薬名	
4 一般名	
5 製薬企業名	
6 発生場所 (国内, 国外)	
7 発生相 (治験中, 市販後)	
8 有害事象名 (MedDRA)	
9 重篤度	
10 新規性 (未知・既知)	
11 年齢	
12 性別	
13 治験薬投与 (減量・中止・継続・終了)	
14 転帰	
15 因果関係評価 (報告医師)	
16 因果関係評価 (製薬企業)	
17 個別必要項目: 因果関係評価 (責任医師)	実施施設専用
18 推定使用症例数 (市販後での検出時)	可能な限り記載
19 個別必要項目 A	依頼者専用
20 個別必要項目 B	依頼者専用
21 個別必要項目 C	実施施設専用
nn 個別必要項目 X	実施施設専用

とし、実施医療機関からの個別の改変要望には応じないこととする。

4. モデルによる有害事象情報の再分類

本院に寄せられた有害事象情報 (4,185 症例: 1999 年 9 月~2001 年 12 月) を、提案したモデルで再分類すると全体の 69.7% (2,915 症例) が「集積報告」に分類され、IRB での一括審議の対象となる (Fig. 5)。

「一例報告 A」に分類されるのは 5.4% (226 症例=8.1 症例/月)、また「一例報告 B」に分類されるのは 21.5% (899 症例=32.1 症例/月) となり、全体の 26.9% (1,125 症例=40.2 症例/月) が「一例報告」となり、これらが IRB での個別審議の対象となる。

「因果関係不明」とされている有害事象の割合については、「集積報告」では 52.1% (1,520 症例) であるが、IRB での審議対象となる「一例報告 A」では 27.0% (61 症例)、「一例報告 B」では 14.0% (134 症例) と全体に占める割合は小さくなり、治験責任医師による評価と IRB での審査における負担が少なくなる。

5. 考 察

有害事象に関する情報は、被験者の治験継続の意思決定に大きな影響を及ぼすことから、慎重な取り扱いが必要である。本院では 1999 年 9 月より、① 未知・既知、② 重篤度、③ 因果関係の有無の 3 要素から分類し、有害事象が「未知」+「重篤」+「因果関係が明白ま

たは否定できない」については、被験者の治験参加継続の意思決定に影響を及ぼすとの判断から原則として同意説明文書を改訂（新たな有害事象の追加）し被験者の意思を再確認（再同意取得）している。本院の集計では、報告された全有害事象の約22%が再同意の確認が必要なグループとして分類されている¹⁾。しかしながら、5年間の有害事象の情報管理を通して、患者選択や併用薬剤などに制限の多い治験中に検出された有害事象と、制限がない市販後の使用において検出された有害事象を同一のものとして評価することは適切ではないとの結論に達し、本院の分類に④ 治験中・市販後の区別を加える必要が生じた。その結果として、本院の分類方法を改良したものを本報で提案したが、これが製薬協で検討されている案と類似していることを知り、2001年秋より製薬協(PMS部会、臨床評価部会)との間で整合性を図るための協議を進めている。

また、効率的な情報管理のために、1997年より表計算ソフト(MS-Excel)を用いた有害事象情報のデータベース化を開始し、最近では一部の依頼者の協力を得て、電子媒体(フロッピー・ディスク)での一覧データの提供を受けている。情報技術を利用した有害事象の情報管理は、依頼者と実施医療機関の両者で有効であると思われる。しかしながら、電子媒体を用いた一覧データ提供において問題となるのが、実施医療機関から個別的に寄せられる要望(例:自施設の様式に合わせてほしい)に対する依頼者の大きな負担である。本院が実施した治験依頼者対象の調査においてもこの問題が指摘されており²⁾、その対策として、依頼者と実施医療機関が合意できる標準的なデータ項目を設定する、情報はその標準データでの提供のみとする、実施医療機関は必要に応じて独自に改変するという方法が考えられる。この標準データ項目(Table)についても、製薬協との協議を進めている。また、日本病院薬剤師会「臨床試験対策特別委員会(「新GCP対策特別委員会」が2002年4月より改称)」においても、1998年の設置当初から有害事象の情報管理における問題点解決を課題のひとつと位置付けて取り組み、標準的データ項目を日本病院薬剤師会の標準版として共同利用する方向で検討を進めている。

提供される標準的データをもとに実施医療機関ごとに改変を行い、各施設に応じたデータベースを作成することにより、治験責任医師からの問い合わせへの迅速な対応や、IRBでの審議資料として利用することが可能になる。また、データベース化により検索が容易になり、被験者からの有害事象についての情報提供の

要求に対しても最新情報で容易に応じることができる。

有害事象情報の提供方法を標準化することにより、治験依頼者と治験実施医療機関の双方にとって、情報管理業務の効率化が期待できると考える。依頼者から実施医療機関への情報提供については、当面はフロッピー・ディスクやCD-Rなど、汎用されている電子媒体の利用が望ましいが、電子メールの利用についても検討を始める必要がある。また次の課題として、逆方向の情報伝達、つまり実施医療機関で検出した有害事象の依頼者への伝達についても、情報技術の利用を前提とした方法の検討を依頼者と実施医療機関両者で早急に開始することが必要と思われる。

将来的には、ICH E2b/M2で検討されている安全性情報の項目を電子媒体に記録し、インターネット上に情報を共同利用するためのデータベースを設置することが考えられる。インターネットを介することから十分なセキュリティ対策が必要ではあるが、依頼者と実施医療機関の双方にとって業務処理スピードの改善などが期待できる。

6. 結 論

治験依頼者と治験実施医療機関はともに、有害事象に関する膨大な情報管理において大きな問題を抱えていた。その主要な原因は、依頼者と実施医療機関それぞれ独自の管理方法を用いることによる双方の食い違いがあったこと、またその方法が治験依頼者間あるいは治験実施医療機関間で異なっていたことにある。

この問題を解決するため、依頼者と実施医療機関の合意を前提に、①有害事象を発生場所(国内、国外)、発生状況(治験中、市販後)、新規性、重篤度によって3グループ(一例報告A、一例報告B、集積情報)に分類し、依頼者は表形式の電子的一覧データを添付して実施医療機関へ報告する、②IRBでの審査は、「一例報告A」と「一例報告B」は個別的に、「集積情報」は一括して行う、③電子的一覧データは標準版での提供とし、実施医療機関からの個別の改変要望には応じないこととする、④実施医療機関は必要に応じて電子データに項目追加を行い、各機関のニーズに合わせた有害事象情報データベースを作成することを提案した。一覧データの提供については、当面はフロッピー・ディスクやCD-Rなど汎用されている電子媒体で行うが、将来的には電子メールの利用を考慮する必要がある。

有害事象を分類しグループごとの対応を取ること、情報管理に情報技術を応用することにより、依頼者と

実施医療機関双方での有害事象に関する情報管理の効率化が進むことが期待できる。

文 献

- 1) 古川裕之, 内瀉将宏, 石崎純子, 松嶋由紀子, 長田幸恵, 松田静枝, 横山英子, 清水栄, 分校久志, 宮本謙一. 臨床試験における

- 有害事象報告の問題点の分析. *臨床薬理* 2001; **32**(6): 287-94.
- 2) 古川裕之, 内瀉将宏, 松嶋由紀子, 長田幸恵, 横山英子, 松田静枝, 石崎純子, 清水栄, 分校久志, 宮本謙一. 治験依頼者における有害事象情報の管理体制に関する調査. *臨床薬理* 2002; **33**(6): 281-86.
 - 3) 川井絵美, 古川裕之, 旭満里子, 松下良, 市村藤雄. 治験薬有害事象に関する標準的情報項目の検討. *病院薬学* 1999; **25**(2): 196-203.

FORUM

Construction of an Efficient Transmission System for Information on Adverse Events in Clinical Trials

Hiroyuki FURUKAWA^{*1,2,3} Masahiro UCHIKATA^{*4} Yukiko MATSUSHIMA^{*1,2}
Sachie OSADA^{*1,2} Eiko YOKOYAMA^{*1,2} Junko ISHIZAKI^{*1,2}
Sakae SHIMIZU^{*4} Akira KAMIYA^{*3,5} and Ken-ichi MIYAMOTO^{*1,2}

^{*1} Department of Pharmacy, Kanazawa University Hospital
13-1 Takara-machi, Kanazawa 920-8641, Japan

^{*2} Clinical Trial Control Center, Kanazawa University Hospital

^{*3} Clinical Trial Special Committee, Japanese Society of Hospital Pharmacists

^{*4} Division of Pharmacy and Health Science, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University

^{*5} Department of Pharmacy, Yamaguchi University Hospital

The major problem in the management of information on adverse events is found in both the clinical trial sponsor and the trial institution. The primary cause is inconsistency in the sponsors and trial institutions due to the use of original management methods which differ among sponsors or among trial institutions.

In order to solve this problem, it is proposed to classify adverse events into three groups: "Case Report A", "Case Report B" and "Accumulated Information" based on the detected place (Japan or foreign country), the detected phase (clinical trial or post-marketing), unknown or known event, and the degree of severity. "Case Report A" and "Case Report B" will be evaluated individually, and "Accumulated Information" will be evaluated collectively in the institutional review board.

Electronic list data is provided to the trial institution as the standard version only, and individual alteration request to the list data from institutions should not be accepted. Therefore, each institution should arrange the list data for creating its own database, if needed. The list data is presently provided by electronic media which are currently used widely such as the floppy disk or CD-R etc, but it might be necessary to plan for use by electronic mail.

By classifying the adverse events and using electronic data for providing information about adverse events, more efficient information management is expected in both sponsors and trial institutions.

Key words : adverse event, information technology, clinical trial, transmission system