

フォーラム

臨床試験において収集される有害事象情報の実態調査

吉 富 克 則^{*1} 古 川 裕 之^{*2} 宮 本 謙 一^{*2}

1. はじめに

臨床試験において必要とされる情報は試験ごとに異なるため、症例報告書の内容もそれぞれ異なっている。しかし、有害事象はどの試験においても発生するものであり、画一的に評価できることが求められる。しかしながら、因果関係のように各試験共通の情報を収集するはずの項目においても、症例報告書上の選択肢は異なっている¹⁾。そこで本研究では、症例報告書上の有害事象に関する選択肢やその判定基準の現状と、その問題点を明らかにすることを目的に調査を行った。

2. 調査方法

金沢大学附属病院において、2004年度と2005年度に製薬企業(32社)と契約した計59試験の症例報告書と実施計画書を対象に、有害事象に関する選択肢や判定基準を調査した。

具体的には以下の4点について調査を行った。

- 治験薬と有害事象の因果関係の選択肢
- 副作用として扱う因果関係の範囲
- 有害事象の程度、重症度の判定基準
- 有害事象の転帰の選択肢、判定基準

いずれも解析を単純化するために類似の表現を統一して集計した(たとえば、「関連あり」と「あり」を統合して「関連あり」、「多分関連あり」と「おそらく関連あり」を統合して「多分関連あり」として集計した)。また、判定基準の「又は」や「かつ」などの条件範囲を示す接続詞は無視し、分割して集計した(たとえば、「処置あるいは投与の中止が必要となった」という判定基準は「処置や治療が必要」および「治験薬の中止が必要」の2項目として集計した)。

3. 集計結果

1) 調査対象

調査した32社それぞれの契約試験数をFig.に示し

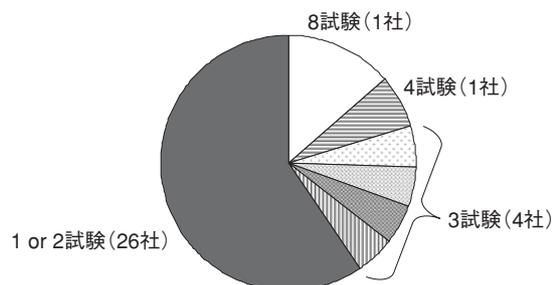


Fig. 各社が占める試験の構成

た、試験依頼者が同一の試験では、症例報告書や実施計画書が類似したものが多かった。

2) 治験薬と有害事象の因果関係の選択肢

調査した全症例報告書において、有害事象と治験薬との因果関係を記入・入力する項目が認められた。また、その回答方法はいずれも2つ以上の選択肢からなる選択式であった。

選択肢を構成別および選択肢別にまとめたものをTable 1に示した。調査方法に示したように類似の表現をまとめて集計したが、それでもなお選択肢の種類は多岐にわたった。選択肢をその構成別にみると、各構成が用いられた頻度に大きな差は認められなかったが、選択肢別にみると「関連なし」、「関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「明らかに関連あり」の選択肢を採用した試験が多かった。

また、英語もしくは英語併記の症例報告書が8試験に認められたが、因果関係の選択肢の英語表現とそれに与えられている日本語訳との対応をTable 2に示した。1つの英語表現に対して複数の日本語訳があり、とくに「Probable」、「Unlikely」はそれぞれ「あり」、「なし」という断定的な表現と、「おそらく関連あり」、「ありそうにない」という曖昧な表現が認められた。

3) 副作用として扱う因果関係の範囲

ICH (International Conference on Harmonisation of

Key words : case report forum, clinical trial, adverse event, severity, outcome

^{*1} 金沢大学大学院自然科学研究科 ^{*2} 金沢大学附属病院臨床試験管理センター

別刷請求先: 古川裕之 金沢大学附属病院臨床試験管理センター 〒920-8641 金沢市宝町 13-1
(投稿受付2008年1月15日, 第2稿受付2008年2月25日, 掲載決定2008年3月26日)

Table 1 因果関係の選択肢

構 成 別		試験数		割合(%)	
2 選択肢		試験数	割合(%)		
「関連が疑われる」「関連なし」		7	11.9		
「関連あり」「関連なし」		5	8.5		
「可能性あり」「可能性なし」		3	5.1		
「関連が疑われる」「関連が疑われない」		1	1.7		
3 選択肢		試験数	割合(%)		
「関連あり」「関連あるかもしれない」「関連なし」		6	10.2		
「関連あり」「多分関連あり」「関連なし」		3	5.1		
「関連あり」「関連なし」「関連不明」		2	3.4		
「関連あり」「可能性あり」「関連なし」		2	3.4		
4 選択肢		試験数	割合(%)		
「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連あるかもしれない」「関連なし」		7	11.9		
「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連なしとはいえない」「関連なし」		4	6.8		
「関連あり」「多分関連あり」「関連あるかもしれない」「関連なし」		3	5.1		
「関連あり」「多分関連あり」「関連なしとはいえない」「関連なし」		1	1.7		
「関連あり」「多分関連あり」「多分関連なし」「関連なし」		1	1.7		
「関連あり」「多分関連あり」「関連なし」「関連不明」		1	1.7		
5 選択肢		試験数	割合(%)		
「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連あるかもしれない」「関連なし」「評価不能」		3	5.1		
「関連あり」「多分関連あり」「関連あるかもしれない」「関連ないらしい」「関連なし」		2	3.4		
「ほぼ確実」「可能性大」「可能性小」「多分関連なし」「関連なし」		2	3.4		
「関連あり」「多分関連あり」「関連なしとはいえない」「関連なし」「関連不明」		2	3.4		
「関連あり」「多分関連あり」「関連あるらしい」「関連なし」「関連不明」		1	1.7		
「明確に」「多分、十中八九は」「ありそう」「ありそうにない」「関連なし」		1	1.7		
「関連あり」「多分関連あり」「関連あるらしい」「関連なし」「関連不明」		1	1.7		
6 選択肢		試験数	割合(%)		
「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連あるかもしれない」「ほとんど関連なし」「関連なし」「関連不明」		1	1.7		

Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) によれば、副作用とは「有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないもの」とされているが²⁾、実際に症例報告書に使用されている選択肢をみると、否定的なニュアンスを含むものの、完全に否定しきっていない選択肢（「可能性

構 成 別		試験数		割合(%)	
2 選択肢		試験数	割合(%)		
「関連なし」		55	93.2		
「関連あり」		30	50.8		
「多分関連あり」		30	50.8		
「関連あるかもしれない」		22	37.3		
「明らかに関連あり」		15	25.4		
「関連が疑われる」		8	13.6		
「関連不明」		8	13.6		
「関連なしとはいえない」		7	11.9		
「可能性あり」		5	8.5		
「多分関連なし」		3	5.1		
「可能性なし」		3	5.1		
「評価不能」		3	5.1		
「ほぼ確実」		2	3.4		
「可能性大」		2	3.4		
「関連あるらしい」		2	3.4		
「可能性小」		2	3.4		
「関連ないらしい」		2	3.4		
「明確に」		1	1.7		
「たぶん、十中八九は」		1	1.7		
「ありそう」		1	1.7		
「ほとんど関連なし」		1	1.7		
「ありそうにない」		1	1.7		
「関連が疑われない」		1	1.7		

小」, 「多分関連なし」, 「ほとんど関連なし」, 「ありそうにない」, 「関連ないらしい」) が認められた (Table 1). そこで、これらの否定的なニュアンスを含む選択肢が、実施計画書上で副作用として定義されているかどうかを集計したものを Table 3 に示した。

「多分関連なし」は試験によって、副作用として扱うものと扱わないものとが認められた。また、それぞれの実施計画書上の判定基準は以下のとおりであり、両者の間に明確な違いはみられなかった。

副作用として扱う: 「治験薬以外の要因 (例: 併用薬, 合併症) の可能性が高い, 又は時間的な関係から関連性がありそうもない」

副作用として扱わない: 「治験薬投与との時間的關係がほとんどなく, 治験薬に比べ関連性のより強い他

Table 2 因果関係選択肢の英語表記と日本語訳

English	日本語
Definite	明らかに関連あり
	明確に
Probable	あり
	おそらく関連あり
	たぶん、十中八九は
Possible	関連あるかもしれない
	可能性あり
	ありそうな
Suspected	関連が疑われる
Unlikely	ありそうにない
	なし
Not related	関係ない
Not suspected	関連なし
	なし
	関連が疑われない
None	関連なし

Table 3 否定的なニュアンスを含む選択肢が副作用として扱われるか否か

	副作用として扱う (試験数)	副作用として扱わない (試験数)
可能性小	2	0
多分関連なし	2	1
ほとんど関連なし	0	1
ありそうにない	0	1
関連ないらしい	0	2

の要因が考えられる」

4) 有害事象の程度・重症度の判定基準

調査した全症例報告書において、有害事象の強さを記入する項目が認められた。

その表現として、3段階の選択肢からなる選択式が50試験(84.7%)、NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) またはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) のグレードを記入するものが8試験(13.6%)、その両方を記入させるものが1試験(1.7%)認められた。NCI CTC またはCTCAE のグレードを記入するものはいずれも癌関連試験であった。

3段階評価における実施計画書上の程度・重症度の判定基準をTable 4に示した。

Table 4 程度・重症度の判定基準

高度, 重度		
要件	試験数	%
日常生活が送れない	20	33.9
日常生活に高度に支障をきたす	15	25.4
治験薬の中止が必要	11	18.6
処置や治療が必要	6	10.2
入院治療が必要	5	8.5
臨床状態に重大な影響が認められる	4	6.8
受け入れ難い	2	3.4
重篤な苦痛	1	1.7
強い症状	1	1.7
程度が強い	1	1.7
機能障害あるいは生命を脅かす可能性がある	1	1.7
基準なし	3	5.1
中等度		
要件	試験数	%
(一部, 中等度) 日常生活に支障をきたす	31	52.5
処置や治療が必要	17	28.8
治験薬の継続投与可能	8	13.6
高度ではないが, 軽度ではない	4	6.8
十分に不快	4	6.8
臨床状態に影響が認められるもの	4	6.8
治験薬の中止が必要	3	5.1
治験薬の用量変更や休薬などが必要	2	3.4
著しい, 顕著な症状	2	3.4
被験者に不安や苦痛を与える	1	1.7
かなり我慢すれば活動が行える	1	1.7
基準なし	3	5.1
軽度, 軽微, 軽症		
要件	試験数	%
日常生活に支障をきたさない	23	39.0
処置や治療が必要ない	16	27.1
(容易に) 忍容できる	12	20.3
一時的	10	16.9
治験薬の継続投与可能	8	13.6
症状が軽い	6	10.2
症状は自覚できる	6	10.2
容易に治癒する	4	6.8
軽微	3	5.1
一般状態又は生体機能に影響を及ぼさない	1	1.7
不快さがわずか	1	1.7
症状が無自覚	1	1.7
被験者に不安や苦痛を与える	1	1.7
基準なし	3	5.1

Table 5 転帰の選択肢

構成別			選択肢別		
転帰の選択肢の組合せ	試験数	割合(%)	選択肢	試験数	割合(%)
「回復・消失」「軽快」「未回復」 「(回復したが)後遺症あり」 「死亡」「不明」	22	37.3	回復・消失	49	83.1
「回復・消失」「軽快」「未回復」 「(回復したが)後遺症あり」	4	6.8	軽快	45	76.3
「回復・消失」「軽快」「不変」 「悪化」「死亡」「不明」	4	6.8	不明	39	66.1
「回復・消失」「軽快」「未回復」 「死亡」「不明」	2	3.4	死亡	38	64.4
「回復・消失」「軽快」「不変」 「悪化」「(回復したが)後遺症あり」 「死亡」「不明」	2	3.4	(回復したが)後遺症あり	34	57.6
「回復・消失」「軽快」「不変」 「追跡不能」	2	3.4	未回復	33	55.9
「回復・消失」「継続・持続・存続」 「死亡」「不明」	2	3.4	不変	13	22.0
その他の組合せ	各1試験 計12試験	1.7	悪化	11	18.6
			継続・持続・存続	5	8.5
			追跡不能	4	6.8
			回復(軽快を含む)	1	1.7
			他の原因による死亡	1	1.7
			その他(自由記述)	3	5.1

いずれの選択肢においても、「日常生活への影響」が最も高頻度に基準として使用されており、続いて「処置や治療の必要性」や「治験薬の継続投与可否」が比較的多く使用されていた。

また、中等度の選択肢において「治験薬の継続投与可能」と、「治験薬の中止が必要」という、試験間で矛盾した判定基準が認められた。

5) 有害事象の転帰の選択肢

本調査において、有害事象の転帰を選択肢で収集する項目は50試験(84.7%)に認められた(残りは消失時期の収集のみであった)。

選択肢を構成別および選択肢別にまとめたものをTable 5に示した。多種の構成が認められたが、「回復・消失」、「軽快」、「未回復」、「(回復したが)後遺症あり」、「死亡」「不明」の組合せが50試験中22試験(37.3%)ととくに多く、また、選択肢別にみてもこれらの選択肢はいずれも50%以上と高頻度で用いられていた。

6) 有害事象の転帰の判定基準

本調査において、有害事象の転帰が認められた50試験中、実施計画書に転帰の判定基準の記載があるものは15試験のみであった。また、判定基準は試験ごとに異なっており、統一されていなかった。その中でもとくに試験間で異なっていた「軽快」の判定基準を集計したものをTable 6に示した。

「軽快」の要件として「症状・所見が改善傾向」(8試

験)のように曖昧な表現もあれば、「程度・重症度が最も高いものよりも低くなっている」(1試験)と、より具体的な要件が示しているものも認められた。

4. まとめ

1) 因果関係

本調査から、治験薬と有害事象との因果関係を表す選択肢の種類は非常に多く、その組合せも全く統一されていないことが分かった(Table 1)。また、選択肢の単一英語表現に対し、複数かつニュアンスの全く異なる日本語訳(「あり」と「おそらく関連あり」など)が認められたことから、外資系の企業や国際共同治験で問題になることが懸念される(Table 2)。

また、本調査において「多分関連なし」という選択肢を副作用として扱う試験とそうでない試験とが認められ(Table 3)、しかもその判定基準には明確な違いはみられなかった。このことから、副作用の範囲を考える際、これらの否定的なニュアンスを含む選択肢が問題となりうることが示唆された。

選択肢のリストをみただけで、どこまでを副作用として扱うかが明確に理解できることが望ましい。否定的なニュアンスを含む選択肢を用いないようにするなどして、副作用の範囲をはっきりさせる対策が必要である。

2) 程度・重症度

程度・重症度の判定基準は試験ごとに異なり、とく

Table 6 「軽快」の判定基準

要件	試験数	割合(%)
発現・投与前に近い状態に戻った	6	10.2
症状・所見が改善傾向	8	13.6
症状・所見がほぼ消失	4	6.8
症状・徴候がわずかに残っている	2	3.4
回復に至っていない	2	3.4
回復することが予測される	2	3.4
程度・重症度が軽減した	4	3.4
程度・重症度が最も高いものよりも低くなっている	1	1.7

に中等度の選択肢では「治験薬の継続投与可能」と、「治験薬の中止が必要」という、試験間で相反する判定基準が認められた (Table 4)。そもそも「治験薬の継続投与可否」に関しては試験ごとに異なるものであり、一般化しにくい。このような基準は可能な限り排除すべきであると考ええる。

ただし、Table 4 の基準いずれを適用しても曖昧さがあり、一般化するには限界がある。そこで、より厳密な定義がなされている指標として NCI CTCAE を指標として用いることが考慮される。NCI CTCAE はもともと癌とその治療に関連する有害事象の強さに関する指標であるため、一般的な使用に適するかどうかについては議論の余地があるが、その範囲は広く定義も具体的である。また、MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology) にも対応しており (日本語版は一部非対応)、データの標準化を考えた際にも利点が多い。問題点としては、5段階評価であるためこれまでの3段階評価とは異なることや、リストの中から当該事象を探すのが煩雑であることが挙げられる。後者は EDC (Electronic Data Capture) が普及すれば、検索機能を付与することなどで改善できると考えられる。

3) 転帰

有害事象の転帰は、その事象が最終観察時点で至った結果を示す重要な情報である。その選択肢と組合せは多様であったが、「回復」、「軽快」、「未回復」、「(回復したが) 後遺症あり」、「死亡」および「不明」の選択肢、組合せが最も多く使用されていた (Table 5)。これは ICH E2B (M) において挙げられている選択肢の構成と一致しており³⁾、また、医薬品医療機器総合機構への治験副作用報告に用いる選択肢とも一致する⁴⁾。標準化するのであればこの組合せが最も有力で

あると考えられるが、「未回復」の選択肢は「不変」、「悪化」、「他の原因による死亡」などを含むことが多いため、それらの情報はこの選択肢からは分からなくなるという問題点はある。

転帰の判定基準でとくに問題となると思われるのは「軽快」の選択肢である。「発現・投与前に近い状態に戻った」という曖昧な判定基準もあれば、「程度・重症度が最も高いものよりも低くなっている」というように程度・重症度を指標に判定するものも認められた (Table 6)。しかし、全くの無症状から軽度の頭痛が発症し、いったん高度に悪化した後、最終観察時点で中等度であった場合、最も高い重症度よりは低くなっているものの発現前に近い状態に戻ったとは言い難い。事象次第では転帰の選択が異なる可能性があり、統一した判定基準が求められる。

5. 終わりに

本調査では、症例報告書で収集される因果関係や程度・重症度、転帰は試験ごとにその選択肢や判定基準などが異なり、事象によってはどの選択肢を選ぶかが異なる可能性があることを明らかにした。現状では有害事象は画一的に評価できておらず、多くの部分が実施依頼者に任せられている。

質の高いデータを得るためには用語とその定義の標準化が重要であり、行政や製薬業界、医療機関などの関係者が解決に向けた話し合いの機会を持つことが求められる。可能であれば医薬品医療機器総合機構や日本製薬工業協会のホームページなどで標準を提示し、その使用を呼びかけるといった行動が期待される。

文 献

- 1) 原田和博. 統一的な因果関係判定基準の提案—治験実施計画書の調査および担当医へのアンケート調査の結果より—. *臨床薬理* 2006 ; 37(3) : 139-44.
- 2) 薬審 227 号. 厚生省薬務局審査課長. 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて. 1995 年 3 月 20 日.
- 3) 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, 厚生労働省医薬局審査管理課長. 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. 2001 年 3 月 30 日.
- 4) 薬食審査発第 0426001 号. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について. 2006 年 4 月 26 日.

FORUM

Survey of the Information of Adverse Events in Clinical Trials

Katsunori YOSHITOMI^{*1} Hiroyuki HURUKAWA^{*2} and Kenichi MIYAMOTO^{*2}

^{*1} Kanazawa University Graduate School, Natural Science Research Course

^{*2} Kanazawa University Hospital, Center for Clinical Trial Management
13-1, Takara-machi, Kanazawa 920-8641, Japan

Protocols and case report forms are different among clinical trials, however adverse events (AEs) occur in every trial and need to be assessed in the same way. Therefore, we conducted a survey to examine the actual condition of the information of AEs. We surveyed choices and criterions of items for AEs of 59 trials which were performed in Kanazawa University Hospital.

As a result of the survey, it became clear that choices currently used for each item were varied and different in each trial. Criteria of severity and outcome were also varied ; there were even contradicting criteria among trials. There were also contradictory judgments of adverse drug reactions (ADRs), and the definition of "Probably not" expressed as an ADR differed. Moreover, in these trials, the criteria for "Probably not" was not markedly different.

From these results, it was suggested that current the collection and assessment of the information of AEs were different in each trial and thereby assessments could also be different. Pharmaceutical companies, regulatory agencies, and medical institutions should be in discussion to determine standardization of the expression of choices and criterions of AEs.

Key words : case report form, clinical trial, adverse event, severity, outcome