

## フォーラム

## 治験依頼者における有害事象の管理体制に関する調査

古川 裕之<sup>\*1,2</sup> 内 瀧 将 宏<sup>\*5</sup> 松 嶋 由 紀 子<sup>\*1,2</sup> 長 田 幸 恵<sup>\*1,2</sup>  
 横 山 英 子<sup>\*1,2</sup> 松 田 静 枝<sup>\*2,3</sup> 石 崎 純 子<sup>\*1,2</sup> 清 水 栄<sup>\*5</sup>  
 分 校 久 志<sup>\*2,4</sup> 宮 本 謙 一<sup>\*1,2</sup>

(受付：2002年4月5日)

## 緒 論

臨床試験（以下、治験）への参加と継続参加の意思決定時に大きな影響を及ぼす因子は、治験で得られる利益と治験で受ける不利益（とくに、健康被害）のバランスであり、不利益に直結する重篤な有害事象に関する情報は、被験者にとって重要な関心事である。

著者らはこれまで、治験依頼者から提供されるすべての有害事象情報について分析し、①平均報告件数は約15件/月、平均報告症例数は約100症例と非常に多いこと、②報告された有害事象の80%以上が海外において発生しており、とくに情報が不十分な外国での市販後医薬品の有害事象の報告件数が多いこと、③報告された有害事象と治験薬との因果関係に関して、「因果関係不明」症例が全体の48%を占めていることを報告した。そして、有害事象と治験薬との因果関係が不明な症例が多いことから、治験依頼者側で判定困難な有害事象の評価を治験実施医療機関の治験責任医師やIRBが行う必要があり、治験実施医療機関側の負担が大きいことが情報管理上の問題点であると指摘した<sup>1)</sup>。また、情報管理上の問題点を解決する試みとして、本院では1997年から表計算ソフト（Microsoft Excel<sup>®</sup>、以下、MS-Excel）を用いて有害事象情報のデータベース化を試み<sup>2)</sup>、一部の治験依頼者からMS-Excel形式のデータが提供され、情報管理の効率化が実現されている。

治験薬と有害事象との因果関係を評価するために必要な情報項目と、因果関係を評価するための標準的基準を設定することにより、有害事象に関する質の高い情報を効率的に収集するシステムを整備し、因果関係判定の精度を高めることが必要である。このため、情報技術を利用した情報伝達は、医療機関側だけでなく

治験依頼者にとってもデータ管理の効率化につながると思われ、情報技術を利用した標準的システムの早急な開発が望まれる。

## 目 的

本研究では、治験依頼者における有害事象情報の評価体制と情報管理への情報技術導入状況について調査を行い、治験依頼者と治験実施医療機関で合意可能な情報伝達方法について検討する。

## 方 法

医薬品の臨床開発を行っている治験依頼者50社の開発責任者を対象に、治験薬の有害事象報告の評価体制と情報管理面での情報技術の応用に関する調査を行った。調査対象の治験依頼者は、2000年3月期連結決算に基づき、国内売上高の上位から順に50社を選択した。50社の内訳は、国内企業32社および外資系企業18社であった。

調査は、調査用紙（Fig. 1）への記入方式により実施した。期間は2001年1月11日から1月31日とし、調査用紙はファクシミリを用いて回収した。

## 結 果

## 1) 治験依頼者を対象とした調査に対する回答

調査に対する回答率は、100%（50社）であった。

## 2) 治験薬有害事象の評価体制

「因果関係の評価基準の有無」については、「評価基準がある」が32社（64%）、「評価基準はない」が18社（36%）であった。「評価基準がある」とした企業のうち27社（84%）は「社内独自基準」で、うち2社はFDA基準も併用していた。その他の基準としては、Naranjo

キーワード：adverse event, clinical trial sponsor, information technology, evaluation criteria, database

\*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 金沢大学医学部附属病院看護部

\*4 金沢大学医学部附属病院医療情報部 \*5 金沢大学大学院自然科学研究科医療薬理学



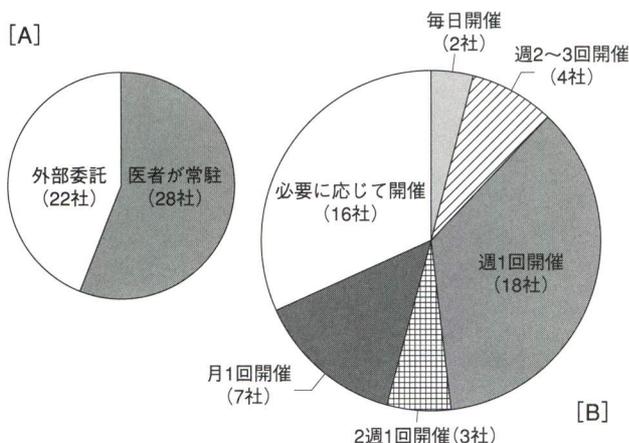


Fig. 2 有害事象の審査体制  
(A：評価医師の有無，B：評価委員会の開催頻度)

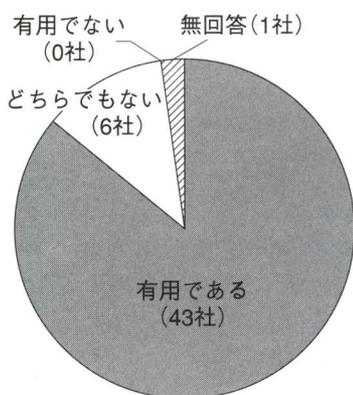


Fig. 3 有害事象情報のデータベース化の有用性

Score, WHO 基準などが挙げられた。

「評価医師の社内常駐の有無」については、「常駐している」が28社(56%)、「外部委託」が22社(44%)であった(Fig. 2A)。これを1999年医薬品売上高世界上位(以下、世界上位企業)11社と2000年3月決算国内上位(以下、国内上位企業)10社と比較すると、国内上位企業では2社で医師常駐がなく外部委託であったのに対し、世界上位企業では全社で医師が常駐していた。

「評価委員会の開催頻度」については、「週1回開催」が18社(36%)、「必要に応じて開催」が16社(32%)と大半を占めていた。これを企業規模別で見ると、世界上位企業では「毎日開催」が2社(4%)、「週2~3回開催」が3社(6%)みられたのに対し、国内上位企業では「週2~3回開催」の1社(2%)が最高と開催頻度が少なかった(Fig. 2B)。

平成12年(2000年)11月20日付厚生省医薬安全局審査管理課長通知(医薬審第1249号)において、「外

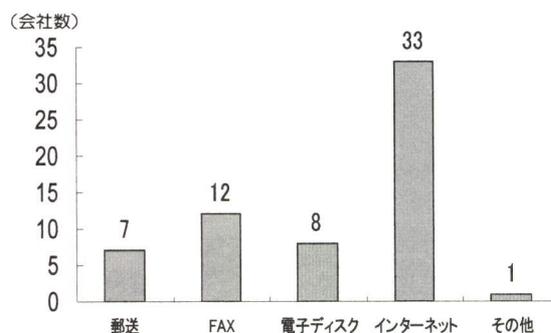


Fig. 4 企業が希望する有害事象情報の提供方法

国で発生した既承認医薬品について副作用情報の規制当局への報告は、英語資料があれば日本語資料は不用とされたが、これを医療機関への報告にも適用するか、別に日本語資料を添付するか?という質問に対して、「英語資料を適用する」が22社(44%)、「適用しない」が24社(48%)、無回答4社(8%)であった。また、英語資料を適用するとした企業22社のうち、「日本語資料を添付する」としたのは41%(9社)、「添付しない」としたのは59%(13社)であった。

### 3) 治験薬有害事象報告の電子化

「治験薬有害事象のデータベース化は、迅速・正確な情報提供をするために有用か?」という質問に対し、「有用である」が43社(86%)、「有用でない」は0社(0%)、「どちらでもない」が6社(12%)であった。「どちらでもない」とした理由として、データベースやその運用の内容次第との意見が挙げられた(Fig. 3)。

「情報を効率よく整理し、提供するために有用と思われる方法」については、インターネットの利用が33社(66%)、FAXの利用が12社(24%)、フロッピー・ディスク等の利用が8社(16%)となった。その他としては、「直接持ち込んで説明」、「FAXとインターネットの併用」などが挙げられた(Fig. 4)。

「大学病院共通ソフト(治験管理システム：東京医科歯科大学作成)を使っている医療機関に対し、SGML形式情報を提供しているか?」との質問に対しては、「提供している」が33社(66%)、「試験提供したことがある」が8社(16%)、「通常業務として提供」と「提供を検討中」がそれぞれ4社(8%)であった。その他(1社)として、安全性情報の提供はしていないが、治験申込時のプロトコル情報などは行っているとの回答が得られた。

「医療機関に対する報告を全面的に電子化する社内計画(複数回答)」については、「計画なし」が45社(90%)、「検討あり」が5社(10%)であった。検討

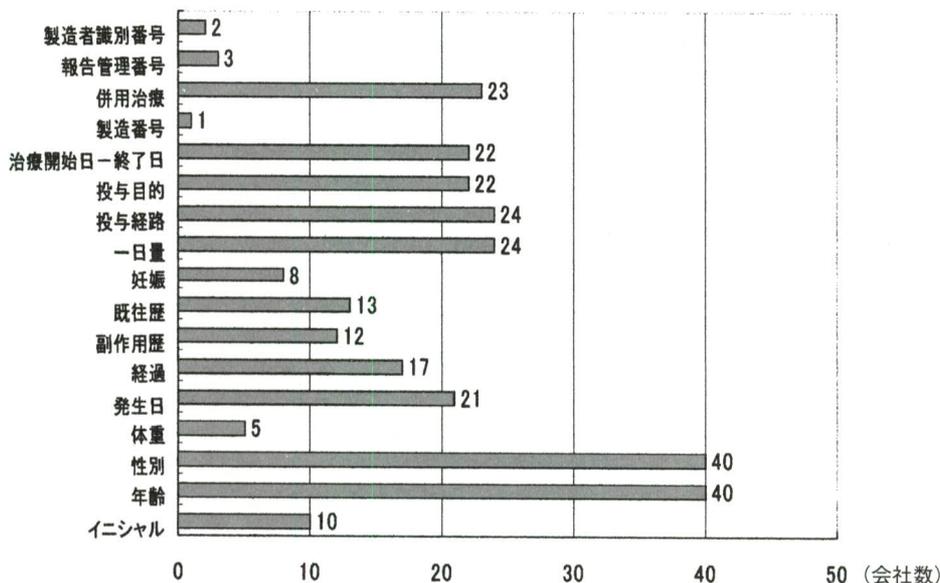


Fig. 5 本院データベースへの追加希望項目

案としては、FAXソフトを利用しメールとFAXを同時に送信するものが挙げられた。

「インターネット経由の自動報告受け取りシステムが稼動した場合に不都合と考えられる点（複数回答）」については、「伝送時のセキュリティ」が39社（78%）と最も多く、続いて「社内データベースとの整合性確保」が20社（40%）、「受け取り側の機密管理体制」が21社（42%）、「文字にできない部分の説明機会がない」が8社（16%）となった。その他としては、「受け取ったか確認する仕組みが必要」が4社（8%）、「文字化けの問題」が3社（6%）などが挙げられた。

#### 4) 本院のデータベース項目

「本院のデータベース項目に追加すべきもの」については、「年齢」「性別」が40社（80%）と最も多く、続いて当該医薬品の使用履歴（「1日量」「投与経路」「併用治療」「投与目的」「投与開始日-終了日」）が22~24社（44~48%）、「事象発生日」が21社（42%）、「経過」が17社（34%）の順であった（Fig. 5）。

#### 5) 医療機関からの要望・意見

「有害事象報告について他の医療機関から受けた要望」については、「医療機関独自の様式での報告を指定」（6社）、「治験依頼者間で緊急報告・定期報告の基準統一」（4社）、「情報不足が多い」（3社）などを受けたと回答した。

#### 6) 医療機関への要望・意見

「治験薬有害事象報告について医療機関に望むこと」については、世界上位企業の全社が「特になし」または空欄であったのに対し、国内上位企業は報告様式に

関しての意見が多く認められ（12社）、「多施設統一の報告様式を望む」（8社）、「規制当局用書類をそのまま使用したい」（2社）、「製薬企業様式を認めてほしい」（2社）などが挙げられた。次に多かったのは「医療機関から治験依頼者への報告」に関するもの（7社）で、「すばやく、わかる限り最大の情報がほしい」、「もっとわかりやすい表現をしてほしい」などの回答があった。ほかには「IRB審査が必要なときはすばやく開いてほしい」、「各医療機関で報告基準がばらばら」などの回答があった。「データベース化」についての意見としては、「治験依頼者から医療機関だけでなく、逆方向も電子化すべき」、「治験責任医師のところまで電子化すべき」、「データベースへのアクセス権管理が問題」などが指摘された。

#### 考 察

調査で得られた結果に基づき、治験薬の有害事象の評価体制と有害事象情報の電子化の可能性について考察する。

##### 1) 有害事象の評価体制

治験薬と有害事象の因果関係に対する評価基準は、全体の64%に当たる32社が持っていたが、その84%に当たる27社は「社内独自基準」を使用しており、すべての治験依頼者が因果関係について評価基準を備えているわけではないこと、またすべてに共通した因果関係の評価基準が存在しないことがわかった。

因果関係を評価する医師の配置状況について、医薬品売上高からみた世界上位企業と国内上位企業で比較

すると、国内上位企業では2社で医師常駐がなく外部委託であったのに対し、世界上位企業では全社で医師が常駐していた。医師の社内常駐もなく、有害事象の評価基準を持たないとした企業はすべて国内上位企業であった。

また「評価委員会の開催頻度」についても、世界上位企業では「毎日開催」が2社、「週2～3回開催」が3社みられたのに対し、国内上位企業では「週2～3回開催」の1社(2%)が最高と、国内上位企業は情報管理体制の整備が遅れている傾向が認められた。有害事象に関する情報は、被験者の治験参加と継続参加の意思決定における重要因子のひとつであるため、各社で共通して使用できる因果関係評価基準を作成し、治験依頼者としての責任を持ち、早急に評価体制の整備を進めることが必要である。

国外ですでに市販されている医薬品については、現在でも有害事象の報告件数が多く、情報管理の負担は大きい。厚生省医薬安全局審査管理課長通知(医薬審第1249号)に伴う「英語資料(CIMOS様式, Med Watch様式など)があれば日本語資料は不用」についての対応では、「英語資料を適用する」と回答した22社のうち「日本語資料も添付する」としたのは9社だけとの回答が得られたが、現状では厚生労働省様式を必須とする医療機関があることから、本通知をきっかけに切り替える治験依頼者は少ないと思われる。しばらくは日本語と英語の両方が用いられるとのことだが、医療機関側の理解が得られれば切り替えるとする回答もあり、英語資料だけとなった場合、わが国では言語の壁に起因する混乱が予測される。

## 2) 有害事象情報の電子化

情報提供の方法として、インターネットや電子デバイスによる提供を挙げた治験依頼者が40社(80%)に上ったことから、電子文書の提供に対する抵抗はなく、医療機関側が電子文書の提供を要請すれば対応可能であることが推察される。しかしながら、有害事象報告を電子化する社内計画については、ほとんどの企業が持っていなかった。また、治験管理標準化のために開発された大学病院共通ソフト(東京医科歯科大学作成)へのSGML形式での有害事象情報の提供は、ほとんど行われていなかった。提供実績としては、治験申込時のプロトコル情報などに限られており、有害事象情報の提供についてはまだ実績がない。現時点では、有害事象報告の電子化に関わる具体的な動きは見当たらないが、医療機関側にとって扱いやすい形式で、必要十分な内容を含む仕組み作りが望まれる。

インターネット経由での情報交換については、「伝送時のセキュリティ」への懸念や、「症例情報の閲覧で被験者と同意が得られている範囲を考えたセキュリティ管理」を求める意見が出された。暗号化伝送など秘密保持を実現できるようなシステム構築はもちろんのこと、システム利用者の業務マニュアルや倫理規定、情報へのアクセス権を定め、不慮の情報漏洩の防止対策を完備しなければならない。多くの企業が、「社内データベースとの整合性確保」への懸念を指摘した。

「医療機関ごとに報告様式が異なることによる弊害」が多くの治験依頼者によって指摘されたが、ICH E2b/M2で勧告されたSGMLフォーマット<sup>3)</sup>を利用すれば、規制当局、治験依頼者と治験実施医療機関の合意が得られやすいものと思われる。データベースへの登録は、このフォーマットの該当部分から直接抜き出す方法が考えられる。ただし、インターネット経由で報告を自動受け取りすることを考えた場合、SGML形式のデータは一般的にインターネットと親和性が低いとされているので、SGMLの拡張型ともいえるXML(eXtensible Markup Language)形式データの利用を考慮すべきである。

データベースへの登録項目としては、現在本院で登録しているものに加えて、被験者の「年齢」「性別」を追加する必要がある。「1日量」「投与経路」「併用治療」「投与目的」「治療開始日-終了日」は、データベースが各症例のサマリーとなる性質上、データベースの情報項目としないほうがよいと考えられる。代わりに詳細情報へのアクセス番号を項目に設定し、データベースから常に詳細情報を探し出せるような方法とすることが求められる。また、ICH E2b/M2勧告フォーマットには「発見医師と企業の因果関係見解」を直接示す項目がないなどの相違点があり、データベース登録項目に関してICH E2b/M2勧告フォーマットとの整合性を図る必要がある。

さらに、治験依頼者は医療機関からの有害事象報告に対して内容の不十分さを指摘し、「決められた項目に情報をすべて埋めること」を要望している。情報不足は因果関係の評価を困難にすることから、治験依頼者側が要望している「1症例ごとのSDV(source document verification: 原資料と症例報告書の照合)の実施」, 「SDV実施手続きの簡素化」などについて検討する必要がある。また有害事象報告では、同様と考えられる症状に対して用語表現が一部でも異なる場合、未知のものとして扱われている。有害事象の用語は、標準辞書(MedDRA)を使用することによりデータベー

ス化も容易になり、情報管理の効率化が期待できる。

## 結 論

膨大な有害事象情報の効率的な管理方法を検討するため、治験依頼者 50 社を対象に、臨床試験における有害事象の評価体制と効率的な情報管理のための情報技術の導入状況についての実態調査を実施した。

治験薬と有害事象の因果関係に対する評価基準は全体の 64%しか有しておらず、その 84%は「社内独自基準」を使用していた。因果関係評価のために医師を常駐している治験依頼者は 56%、評価を「外部委託」している企業は 44%であった。医師の社内常駐もなく、有害事象の評価基準を持たないとした企業は、すべて国内企業であった。評価委員会の開催頻度を含めて、国内企業では情報管理体制において整備の遅れが認められた。

有害事象情報のデータベース化については 88%が

有用としており、医療機関側が表形式データの提供に対応可能であることが推察される。しかしながら、治験依頼者は施設ごとの要望に応えるのではなく、標準的なものでの提供を希望していることから、治験依頼者と医療機関の両者が標準データ項目について合意する必要がある。

## 謝辞

本調査にご協力いただいた治験依頼者の臨床開発責任者の皆様に、心より感謝いたします。

## 文 献

- 1) 古川裕之, 内瀧将宏, 石崎純子ほか: 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, 32(6): 287-294 (2001).
- 2) 川井絵美, 古川裕之, 旭満里子ほか: 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, 25(2): 196-203 (1999).
- 3) ICH ガイドライン・ホームページ, <http://www.nih.go.jp/dig/ich/ichindex.html>

## FORUM

### Questionnaire Survey to Clinical Trial Sponsors on the Management Organization of Information on Adverse Events

Hiroyuki FURUKAWA\*<sup>1,2</sup> Masahiro UCHIKATA\*<sup>5</sup> Yukiko MATSUSHIMA\*<sup>1,2</sup>  
Sachie OSADA\*<sup>1,2</sup> Eiko YOKOYAMA\*<sup>1,2</sup> Shizue MATSUDA\*<sup>2,3</sup>  
Junko ISHIZAKI\*<sup>1,2</sup> Sakae SHIMIZU\*<sup>5</sup> Hisashi BUNKO\*<sup>2,4</sup>  
and Ken'ichi MIYAMOTO\*<sup>1,2</sup>

\*<sup>1</sup> Department of Pharmacy, Kanazawa University Hospital  
13-1 Takara-machi, Kanazawa 920-8641, Japan

\*<sup>2</sup> Clinical Trial Control Center, Kanazawa University Hospital

\*<sup>3</sup> Department of Nursing, Kanazawa University Hospital

\*<sup>4</sup> Department of Medical Informatics, Kanazawa University Hospital

\*<sup>5</sup> Division of Pharmacy and Health Science, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University

In order to examine the efficient management method of the vast amount of information on adverse events, a questionnaire survey on the evaluation organization of adverse events in a clinical trial and the implementation of information technology for information management was given to 50 clinical trial sponsors.

Of the sponsors, 64% has a evaluation criteria for the causal relationship of an investigational drug and adverse events, but the 84% is "internal original standard". With 56% of sponsors, a doctor permanently resides to perform causal relationship evaluation, and 44% of sponsors rely on "outsourcing". All sponsors with no permanent residence doctor and no evaluation criteria are Japanese companies. A delay in maintenance in information management organization, including the holding frequency of the evaluation committee, was observed in Japanese sponsor.

Among sponsors, 88% replied that it would be useful to create a database of adverse events, presuming that sponsors can correspond with front electric formal data. However, the sponsors do not wish to meet the request from each individual institution, rather they want to offer by standard format ; both the sponsor and the institution need to agree on standard data items.

**Key words** : adverse event, clinical trial sponsor, information technology, evaluation criteria, database