

## 臨床試験における有害事象報告の問題点の分析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/6733">http://hdl.handle.net/2297/6733</a>

## 臨床試験における有害事象報告の問題点の分析

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

(受付：2001年5月14日)

### Study on the Problems in the Adverse Event Report of Clinical Trials

Hiroyuki FURUKAWA<sup>\*1,2</sup> Masahiro UCHIKATA<sup>\*3</sup> Junko ISHIZAKI<sup>\*1,2</sup>  
Yukiko MATSUSHIMA<sup>\*1,2</sup> Sachie OSADA<sup>\*1,2</sup> Shizue MATSUDA<sup>\*2,4</sup>  
Eiko YOKOYAMA<sup>\*1,2</sup> Sakae SHIMIZU<sup>\*3</sup> Hisashi BUNKO<sup>\*2,5</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> Division of Pharmacy and Health Science, Graduate School of  
Natural Science and Technology, Kanazawa University

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

<sup>\*5</sup> Department of Medical informatics, Kanazawa University Hospital

The decision making process by patients of whether or not to participate in clinical trials occurs in relation to the balance of profits obtained from clinical trials and the disadvantage (especially, health damage) experienced in clinical trials, and the information about a critical adverse event is an important factor in the decision making process.

Among all report cases (1,907 cases) provided to our hospital, 1,014 cases (53%) were known adverse reactions and 844 cases (44%) were newly detected,

The investigators (physicians) judged the causal relationship between the investigational drug and adverse events observed, as follows ; "definite" 228 cases (12%), "probable" 555 cases (29%), "unlikely" 118 cases (6%), and "unknown" 907 cases (48%). Because about one half of all events make up "unknown" events, the burden and responsibility of the medical institutions which undertake clinical trials to evaluate the clinical importance of reported events are very large.

Many of the events are observed in the drugs which are available commercially in

<sup>\*1</sup> 金沢大学医学部附属病院薬剤部 〒920-8641 金沢市宝町 13-1

<sup>\*2</sup> 金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター <sup>\*3</sup> 金沢大学大学院自然科学研究科医療薬剤学

<sup>\*4</sup> 金沢大学医学部附属病院看護部 <sup>\*5</sup> 金沢大学医学部附属病院医療情報部

foreign countries at present, and the burden of information management is great for the institutions. Another new problem is the difference in the interpretation of information given in English, such as CIOMS report style and MedWatch report style, which may cause some confusion.

It is possible to enhance the accuracy of judging a causal relationship by standardization of the information item and establishing the collection system. The transmission of information using electronic media can increase the efficiency of data management in both the medical institutions and the clinical trials subjects.

**Key words** : good clinical practice, decision making, adverse event, causal relationship

## 結 論

臨床試験（以下、治験）参加への意思決定に大きな影響を与える因子は、治験で得られる利益と治験で受ける不利益のバランスである。治験で得られる利益としては、新しい治療や丁寧な医療サービスが受けられることなどが挙げられる。また、治験で受ける不利益としては、安全性が確立していないこと、通院回数・検査回数が多くなることなどが挙げられる。

このうち、「安全性が確立していない」点はとくに重要であり、治験過程で健康被害に関する事象（以下、有害事象：adverse event）が新たに発生すれば、治験を依頼した製薬企業（以下、治験依頼者）は、それを規制当局（厚生労働省）、治験実施医療機関の長と治験責任医師に情報提供する必要がある（薬事法第80条の2第6項、薬事法施行規則第66条の7）。また、治験への継続参加について被験者の意思決定に影響を与えるものと認める情報を入手したときは、必要な場合は説明文書を改訂し、直ちに文書により当該情報を被験者に提供し、治験に継続して参加するかどうかを再度確認する必要がある（GCP 省令第48、54条）。

治験依頼者から提供される治験薬の有害事象に関する情報の管理は、医療機関においてさまざまな手続きを要する。これは新GCPに基づいた臨床試験の実施に不可欠の業務であるが、治験責任医師だけでなく、治験事務局、治験審査委員会（IRB）事務局や治験コーディネーター（CRC）の業務において大きな負担となっている。とくに、提供される情報量が多いので情報管理のために多

くの作業時間が必要なこと、また報告される有害事象のうち治験薬との因果関係が不明の症例に対して、因果関係の判断を医療機関に任せる場合も少なくない。さらに、有害事象の重要性の評価を求められる治験責任医師の負担が多いことなど、有害事象情報を取り扱ううえでの問題点が多く認められる。

そこで、治験依頼者から本院に報告された有害事象について、その件数と症例数、治験依頼者の因果関係評価の実態を調査し、有害事象情報を管理するうえでの問題点の分析を試みた。

## 方 法

治験依頼者（39社）から報告された他施設で発生した有害事象症例について、①報告事象の未知・既知、②因果関係の判断結果について調査した。調査期間は、1999年4月～2000年11月とした。報告症例数については、追加報告や報告取消しも1症例とみなした。

治験依頼者より報告を受けた有害事象症例は、一般用表計算ソフトを用いて項目ごとに入力し、データベース化した。本院における有害事象情報の管理の流れをFig. 1に示す。有害事象に関する情報は、治験依頼者から郵送または担当者の持参により本院（病院長と治験責任医師）に報告されてくるが、その報告数が膨大なこと、提供された報告書では情報管理が難しいこと、またIRBでの審議用資料として利用することは困難であるとの理由から、本院では臨床試験管理センターにおいて、Microsoft社のExcel<sup>®</sup>（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<sup>1,2)</sup>。

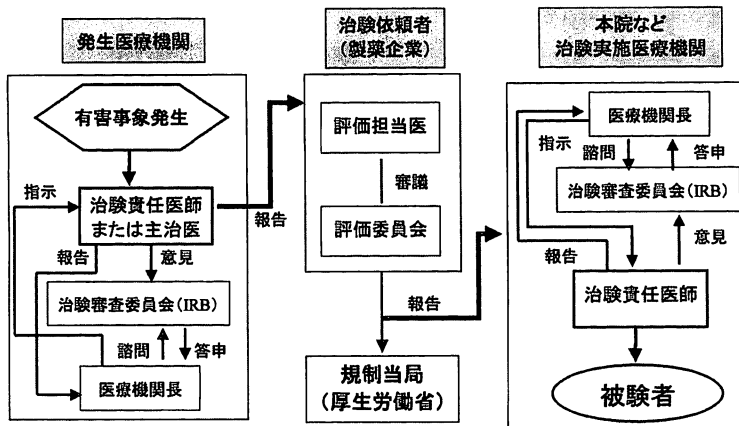


Fig. 1 治験における有害事象報告の流れ

データ登録後、臨床試験管理センターから治験責任医師に対し、治験依頼者からの有害事象報告と報告事象に対する評価報告書を送付し、①被験者の治験継続参加の意思決定に及ぼす影響、②説明および再同意取得の必要性、③治験継続の可否およびその結論の根拠について、治験責任医師の評価報告を義務づけている。そして、治験責任医師の評価もデータベースに入力している。

因果関係判定結果に基づくデータ解析は、MS-ExcelのデータをMicrosoft Access® (MS-Access)に移行して行い、統計処理はt検定を用いた。

治験依頼者からの有害事象情報に対する治験責任医師の評価結果を、①被験者の意思決定に及ぼす影響、②説明および再同意の必要性、③治験継続の可否の3点について分析した。調査期間は、治験責任医師に評価報告書の提出を義務づけた1999年9月～2000年11月とした。

## 結果

### 1. 本院における有害事象報告の管理

治験依頼者から提供される有害事象情報を、本院臨床試験管理センターにおいて、薬剤師がデータベース化している。データベース化に要する時間は、1カ月間で延べ約500分(約100症例)である。一部の依頼者からは、MS-Excelデータにより提出されており、この場合はデータベースのた

めの作業時間が短縮される。

データベース化のための作業は時間を要するが、データベース化により、治験薬剤ごとあるいは各データ項目単位の検索が容易であること、情報内容の要約が容易に一覧できることや治験審査委員会への審議用資料が短時間で作成できるなど、効率的な情報管理が可能になった。また、治験責任医師からの有害事象に関する問い合わせ(報告時期の確認、因果関係の評価など)にも、迅速に対応できるようになった。

### 2. 本院へ報告された有害事象情報の分類

1999年4月～2000年11月における、治験依頼者から本院への有害事象報告の合計件数は284件であり、1カ月あたりの平均報告件数は14.9回であった。また、報告症例の合計は1,907症例であり、1カ月あたりの平均報告症例は95.3症例であった。全報告症例のうち、未知の有害事象は1,014症例(53.2%)、既知の有害事象は844症例(44.3%)であった。有害事象の発生状況については、市販後に発生したものが1,316症例(69.0%)、治験中に発生したものが375症例(19.7%)と市販後の報告が多く、また発生場所は、海外が1,571症例(82.4%)、国内が286症例(15.0%)であり、海外からの報告が全体の80%以上を占めていた(Fig. 2)。

報告医による治験薬と有害事象との因果関係の

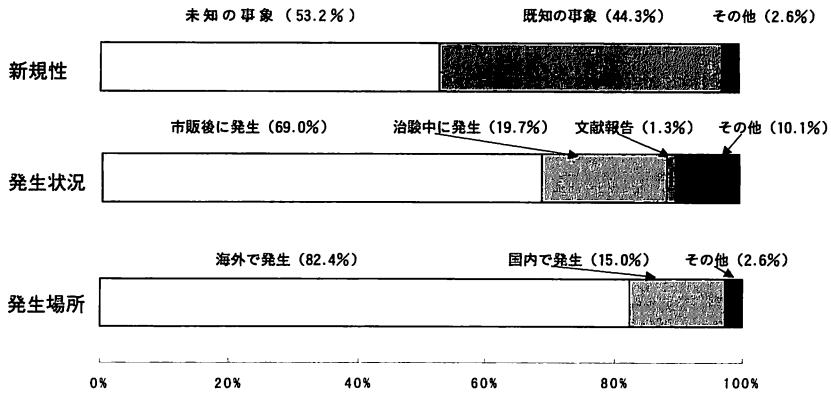


Fig. 2 本院に報告された有害事象情報の分類 (1999年4月~2000年11月)

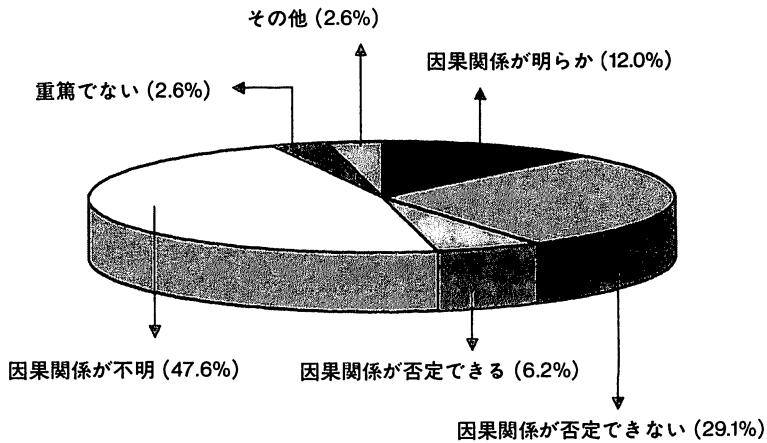


Fig. 3 有害事象報告症例の因果関係の分類

判断は、「因果関係が明らか」が228症例(12.0%)、「因果関係が否定できない」が555症例(29.1%)、「因果関係が否定できる」が118症例(6.2%)、「因果関係が不明」が907症例(47.6%)と、因果関係が不明とする症例が約半数を占めていた(Fig. 3).

本院では、報告された有害事象を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点から分類している。分類した結果をTable 1に示す。本院では、有害事象の説明範囲についてIRBで検討を行い、有害事象が「未知」+「重篤」+「因果関係が明らかなもの、または否定できないもの」については、被験者の治験参加継続の意思決定に明らかな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し、被験者に

対して新たに報告された重要な有害事象についての説明を行い、改めて被験者の意思を確認する(再同意)ことにしている。この条件に含まれる有害事象は、全体の22.4%である。

IRBでは、この分類に基づいた入力データ一覧、治験責任医師の評価報告書、治験依頼者から送られた報告書を対象に、本院における治験継続の可否について審議を行っている。IRBは8月を除き、毎月第2水曜日に開催している。ただし、当該有害事象が発生した対象疾患や患者背景、その情報を熟知した責任医師が同意文書の改訂は不要と判断した場合は、責任医師の判断根拠に対してIRBで審議を行い、判断根拠が正当であると判断された場合に限り、同意文書改訂と再同意取得

Table 1 本院に報告された有害事象症例の分類(1999年9月～2000年11月)

		因果関係の評価	ランク*	説明文書改訂の義務	症例数	%
未知	重篤である	明らか	1	要改訂→再同意	111	6.0
		否定できない	2	要改訂→再同意	305	16.4
		否定	6		52	2.8
		不明**	6		500	26.9
	重篤でない	因果関係問わず	8		46	2.5
既知	重篤である (死亡・生命)	明らか	3		102	5.5
		否定できない	4		192	10.3
		否定	7		54	2.9
		不明**	7		259	13.9
	重篤である (その他)	明らか	5		15	0.8
		否定できない	5		58	3.1
		否定	7		12	0.6
		不明**	7		148	8.0
	重篤でない	因果関係問わず	9		3	0.2
計				1,857		

\* ランク：同意への意思決定に影響を及ぼすレベルでランク付け

\*\* 因果関係不明：1,857 症例中 907 症例 (48.8%)

の免除を認めている。

審議の結果、治験実施計画書や説明同意文書の変更、被験者の治験参加について再同意の取得が必要とされた場合、IRBでの審査結果は治験責任医師と治験依頼者に通知され、両者はその決定に従わなければならない。CRCは治験担当医師からの依頼を受けて、再同意取得時の援助を行っている。

### 3. 有害事象報告数による治験依頼者の分類

調査期間内における治験依頼者1社あたりの報告件数の平均は7.28件、総報告症例数の平均は49.8症例であった。

全39社について、報告症例数が100未満の治験依頼者34社(A群：平均27.8)と100以上の治験依頼者5社(B群：平均192.2)に分け、各群について有害事象情報の性質(因果関係の有無、未知・既知の別)について分析した(Fig. 4)。総報告症例数に対する「因果関係が不明」症例の割合は、A群で平均38.6%、B群で57.8%とB群のほうが高い値を示した。「因果関係が不明」症例で認め

られた有害事象の新規性については、A群では未知事象の割合(25.0%)が既知事象の割合(6.2%)に比べて有意に大きかった( $p=2.78 \times 10^{-5}$ )。B群では有意な差が認められなかった( $p=0.421$ )。既知事象の割合(平均：35.4%)が未知事象の割合(平均：22.5%)より大きい傾向がみられた。また、治験依頼者を本邦設立企業と外資系企業に分けて比較したが、すべての項目で有意な差は認められなかった。

### 4. 治験依頼者からの有害事象報告に対する本院治験責任医師の評価

分析対象は、本院での治験終了のため被験者への説明が不要である有害事象報告など、IRBでの主要な審査対象とならないものを除いて、1999年9月～2000年11月に治験責任医師から評価報告を受けた151件とした。治験責任医師の評価は、報告書単位で行った。

被験者の意思決定に及ぼす影響については、「影響あり」が80件(53.0%)、「影響なし」が70件(46.4%)、「未記載」が1件(0.6%)であった。

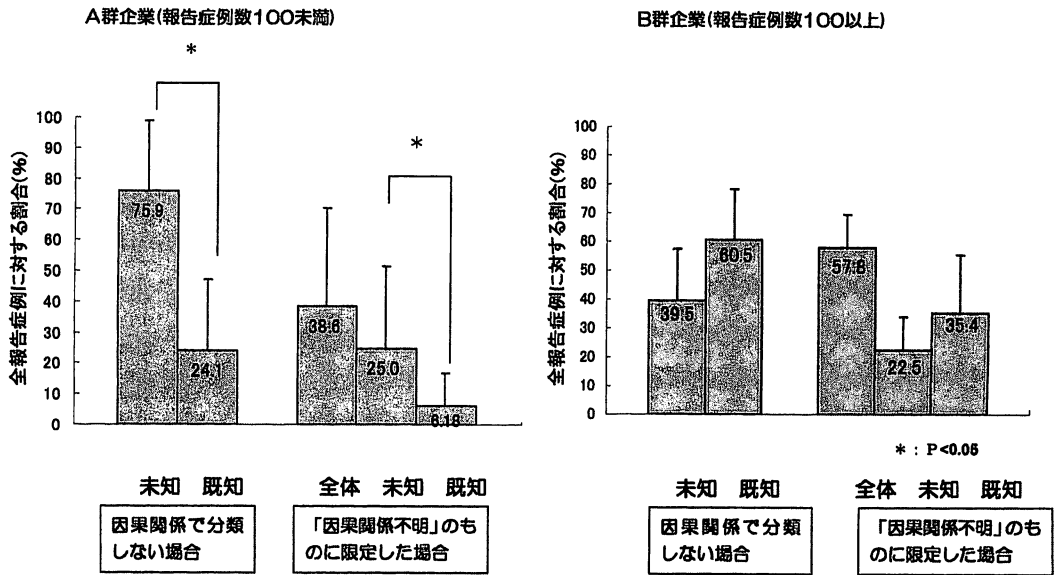


Fig. 4 報告数による治験依頼者の分類と報告内容 (1999年4月～2000年11月)

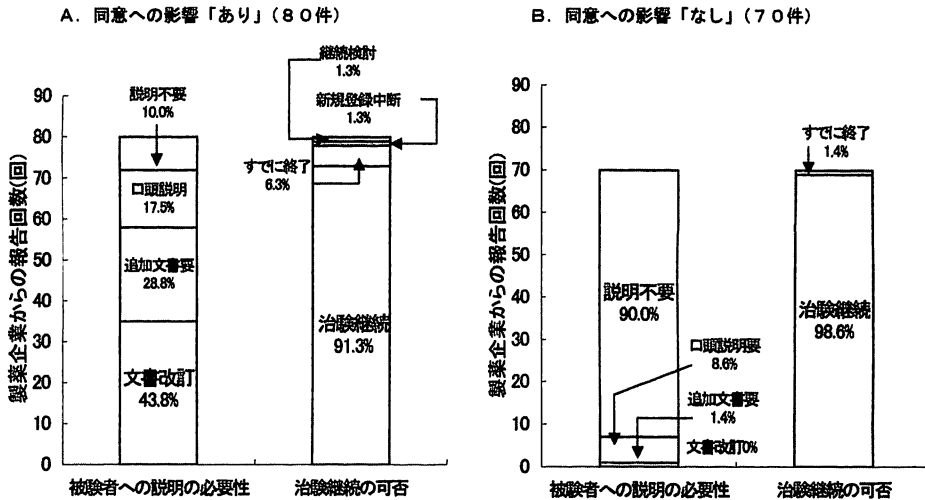


Fig. 5 治験依頼者からの有害事象報告に対する本院治験責任医師の評価

「意思決定に影響あり」80件に対する治験責任医師の判断は全体の90%で、何らかの説明が必要であるとしていた。一方、「意思決定に影響なし」70件に対しては、全体の10%しか説明を必要と判断していない (Fig. 5)。

有害事象報告による「治験継続の判断」につい

ては、「意思決定に影響あり」80件のうち「症例の新規登録の中断」1件(1.3%)と「継続を再検討」1件(1.3%)の治験継続に対して否定的な判断が認められた。「意思決定に影響なし」70件においては、このような判断は認められなかった。

## 考 察

今回の調査により、現在の治験依頼者からの有害事象報告に対し、いくつかの問題点が明らかになった。その主なものは、①因果関係の判定が不十分であること、②依頼者からの有害事象報告の方法である。

### 1. 有害事象発生の状況

治験依頼者から報告される有害事象症例のうち、未知の有害事象は全体の半数を超える。限定された患者群で実施される治験とは異なり、市販後は投与される患者層と人数が拡大する結果、未知の因果関係が否定できない有害事象（この場合は、有害薬物反応：adverse drug reaction）が発生することが予想される。実際に、全体の約70%が市販後に発生したものである。

また、セフェム系抗生物質「cefoselis sulfate（ウィンセフ注<sup>®</sup>：藤沢）」の痙攣や、糖尿病治療薬「troglitazone（ノスカル錠<sup>®</sup>：三共）」の重篤な肝障害に起因する死亡などのように、治験段階では検出できなかった有害事象が市販直後の短期間に発生する可能性が大きい。したがって、市販後における有害事象の効果的な検出システムを整備する必要がある。この意味で、2001年10月に開始予定の「市販直後調査」の実施に期待がかかる。また、報告される有害事象の海外での発生率が80%を超えていることから、有害事象情報の管理については、統一用語（副作用用語辞書 Med-DRA）の普及、効率的で有効な情報収集と伝達体制の早急な確立に焦点を当て、世界的規模で考える必要がある。

### 2. 因果関係の判定

分析対象の1,907症例のうち「因果関係不明」症例は全体の約48%と高く、報告された有害事象の臨床的重要性を評価しなければならない治験実施医療機関側の負担と責任は大きい。とくに、有害事象は被験者の安全性に大きく関わる問題（＝不利益）であり、治験参加に伴う不利益についての不十分な説明は、被験者の人権を軽視すること

になる。それが医療不信の誘因となり、医療訴訟につながる可能性もある。

本院では、治験依頼者から報告される有害事象情報について、本院作成の評価報告書を用いた治験責任医師の評価を義務づけているが、全責任医師は協力的である。有害事象に対する評価は、各医師の臨床経験、医学的根拠に基づき行われているが、評価の根拠がIRBで不十分と判断された場合は再評価を求めることにより、重要と思われる有害事象についてはできるだけ被験者に説明することにしている。

一般的に、有害事象（とくに、有害薬物反応）の因果関係判定は、時間的な相関性を基本に行われているが<sup>3)</sup>、その判定基準と判定体制は治験依頼者で差が認められる。因果関係の判定を行うために必要な情報項目を標準化<sup>4)</sup>し、標準項目についての記述を報告者に義務づけること、そして必要な情報を収集するシステムを確立し、続いて標準的な判定基準を設定することにより、因果関係判定の精度を高める必要がある。この目的で主要な治験依頼者50社に対し、各社が用いている因果関係の判定基準と判定のための社内体制などの実態と問題点について調査中である。

### 3. 有害事象の報告方法

治験依頼者からの有害事象報告件数は、1カ月平均95.3症例であり、治験事務局あるいはIRB事務局においてそれらの有害事象情報を整理・管理し、IRBにおいて被験者に伝達する必要があるかどうかについて詳細に審議することは、限られた時間内では非常に困難を伴う。とくに、市販されている薬剤の治験の場合、市販後調査から得られる有害事象情報は因果関係評価が不十分なものが多く、市販前と市販後の情報を分けて管理することが必要と思われる。本院では、「未知」+「重篤」+「因果関係が否定できない」有害事象（Table 1のランク“2”）を市販前と市販後に細分類し、情報収集体制がより整備されている市販前の検出情報（＝治験実施条件に合致）を分離することにより、情報の質を考慮した情報管理への改善を検討している。



2000年11月20日に厚生省医薬安全局（現厚生労働省医薬局）から送られた通知「治験薬に係る副作用・感染症症例報告の取り扱いについて（医薬審第1249号）」において、①MedDRA/J記載の副作用用語が使用できるようになったこと、②外国での既承認医薬品で発生した副作用情報の医療機関への報告については、CIOMS（Council for International Organizations of Medical Sciences：国際医科学団体協議会）報告様式やMedWatch報告様式（アメリカ合衆国食品医薬品庁）など、英語記載の資料添付があれば様式2は不要になったことが記載されている。副作用の標準用語集MedDRAの日本語訳（MedDRA/J）の使用は副作用用語の標準化を実現し、データベース化も可能となり、情報管理の効率化が進むものと期待される。しかしながら、外国での既承認医薬品については処方件数が多いため、現在でも報告件数が非常に多く、情報管理の負担は大きい。これらの情報をCIOMS報告様式やMedWatch報告様式など、英語記載の資料のまま提供されることになると、言語の解釈の違いによる新たな問題を引き起こす可能性があり、いっそうの混乱が予想される。

これらの問題を解決するため、本院が試みているような一般用表計算ソフト（MS-Excel）を用いた電子的データ形式で、治験依頼者から有害事象情報の提供を受けることも方策のひとつと考えられる。このような電子的データによる有害事象情報の伝達は、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る。今後は、インターネットを含めた情報技術を活用し、治験依頼者、規制当局および実施医療機関すべてが利用できる標準システムの開発が望まれる。この電子的データ利用についても、考察2.で述べた治験依頼者を対象とした実態調査の調査項目に含め、現在、調査・分析を進めている。

### まとめ

治験参加への意思決定は、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

ランスの上に成り立ち、重篤な有害事象に関する情報は治験参加（または継続）のための意思決定における大きな要因である。

今回の分析結果によると、本院への全報告症例のうち、未知の有害事象は53%、既知の有害事象は44%であった。有害事象報告医の治験薬と事象との因果関係の判断のうち、「因果関係不明」症例は全体の約48%と極めて高く、報告された有害事象の臨床的重要性を評価しなければならない治験実施医療機関側の負担と責任は大きい。

報告される有害事象の80%以上が海外において発生しているなど、外国での既承認医薬品に関する有害事象の報告件数が多く、情報管理の負担は大きい。今後、これらの情報をCIOMS報告様式やMedWatch報告様式など、英語記載の資料のまま提供されることになると、言語の解釈の違いによる新たな問題を引き起こす可能性があり、いっそうの混乱が予想される。因果関係の判定を行うために必要な情報項目の標準化と標準項目への記載の義務化を進めること、必要情報の収集システムを確立すること、標準的判定基準を設定することにより、因果関係判定の精度を高める必要があると思われる。また、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、標準的システムの早急な開発が望まれる。

### 文 献

- 1) 川井恵美, 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).
- 2) 古川裕之: 治験審査委員会(IRB)からみた治験実施計画書の問題点. 日本病院薬剤師会(編): 薬剤師治験コーディネーター養成研修会講義録. じほう, 東京, pp. 69-87 (2000).
- 3) Kramer, M. S., Leventhal, J. M., Hutchinson, T. A., et al.: An algorithm for the operational assessment of adverse reactions. 1. Background description and instructions for use. JAMA, 242: 623-632 (1979).
- 4) 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて. 厚生省薬務局審査課長通知(薬審第227号), 1997年3月20日.