

「臨床試験における安全性データの収集と管理」 の紹介

CIOMS ワーキング・グループ VI 報告書 第4章より

令和5年12月

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 データサイエンス部会

序文

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会では、時代ごとに大所高所からの解説や提言、個別の課題に対する業界団体だからこそできる課題共有、課題対応に関する提言等を製薬協ウェブサイト¹や、製薬協ニューズレター²、あるいは外部団体／学会等を通じて、多くの場合は無料で入手可能な資料として発信してまいりました。私たちの長年にわたるこれらの成果物は、製薬協会員会社のみならず、関係各所の皆様にも参照していただき、個人の研鑽のための資料としても活用していただき、多くの方々からご好評をいただいているところです。一方で、このような成果物の公表の維持にもコストが伴うため、一定期間が経過した成果物については公表を終了することになっております。しかし、期間満了により公表終了した成果物の中には再公表の要望を多くいただくものがあります。このように長く必要とされる成果物については今後、公表の仕方を変更させていただくか、あるいは公表を続けるための何らかの仕組みを用意する予定です。

このたび再公表させていただく『CIOMS ワーキング・グループ VI 報告書 第4章より、「臨床試験における安全性データの収集と管理」の紹介』は、製薬協ニューズレターにおいて2014年から2015年にかけて3回の連載として製薬協ニューズレターに掲載したものです。この資料は、安全性データの収集と管理について多くの示唆を与えてくれ、今日においても全く色あせない原理原則を説明している資料であり、今日に至るまでCRCやモニタリング関連の多くの研修会等においても参考資料として提示させていただいております。臨床試験／臨床研究の計画、実施、報告に関わる業務の中でご活用いただければ幸甚です。

令和5年12月
日本製薬工業協会
医薬品評価委員会
データサイエンス部会

¹ <https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/>

² https://www.jpma.or.jp/news_room/newsletter/

CIOMSワーキング・グループ VI 報告書 第4章より

「臨床試験における安全性データの収集と管理」の紹介 第1回〈全3回〉

医薬品評価委員会 データサイエンス部会

小宮山 靖、酒井 弘憲、松下 泰之、兼山 達也

国際医学団体協議会 (Council for International Organization of Medical Sciences、CIOMS) のワーキング・グループ VI が2005年に公表した報告書は、臨床試験中の安全性情報の取り扱いに焦点を当てたものでした。中でも第4章は、臨床試験や臨床研究における安全性情報の収集や管理について、その原則を述べたものです。ここに記された原則は、開発段階の臨床試験のみならず、市販後に行われる調査や研究、臨床試験においても適用できるもので、医薬品の開発から市販後まで安全性情報を扱うすべての方々にも有用と考えられます。そこで、邦訳を3回に分けて連載することとしました。なお邦訳は、CIOMSから許諾を得ておりますが、原著の著作権はCIOMSに帰属することにご留意ください。

[訳者注] 本連載を読んでCIOMSワーキング・グループ VI 報告書全体に興味をもった場合、原著は購入できます。くすりの適正使用協議会薬剤疫学部会海外情報研究会が監訳した「臨床試験からの安全性情報の取扱い—CIOMS Working Group6報告」も販売されています。

第4章のテーブル

第4章 臨床試験における安全性データの収集と管理	
第1回	a. 序文
	b. 誰が?
	c. 何を? 1. 一般的な原則 2. 因果関係評価
第2回	3. 報告すべきは診断名か症状・兆候か
	4. 特に注目すべき有害事象
	5. 臨床検査値
	6. 有効なエンドポイントとしての罹患率と死亡率
	7. 特別な状況
第2回	d. どのように? 1. 一般的考察 2. 重篤な有害事象と他の重要な有害事象
	e. いつ?
第3回	f. 安全性データ管理の留意点 1. 有害事象の臨床的記述 2. コード化の手順 3. 割付け情報が明らかになったデータの扱い 4. データ処理上の問題

a. 序文

医薬品の臨床開発全体にわたり、安全性データは、症例報告書(Case Report Form、CRF)や重篤な有害事象報告書、臨床検査結果などを用いて収集される。収集の手段は、紙や電子媒体の場合もあるし、電話の場合もある。臨床試験の実施中にどのようにデータを収集するかは、安全性モニタリングの過程で最も重要な課題であり、研究にかかわる医師、スポンサー、規制当局、患者にとっての関心事である。

個別症例についても、集積されたデータの分析においても、医学的解釈を適切に行えるよう、データは正しく収集されなければならない[1][2]。どのような安全性データを、どのような場合に収集すべきかは、予測される利用目的と被験薬に対する危惧を慎重に検討して決めるべきである[3][4]。スポンサーは、あらゆる情報を収集しておこうとして、実際に解析に必要とされる以上のデータを収集しがちである[5]。このことが、医師やスポンサー自身に必要以上に負担をかけること

[1] Morse MA, Califf RM and Sugarman J. Monitoring and ensuring safety during clinical research. Journal of the American Medical Association 2001; 285: 1201–1205.

[2] Moody LE and McMillan S. Maintaining data integrity in randomized clinical trials. Nursing Research 2002; 51(2): 129–133.

[3] Enas GG and Goldstein DJ. Defining, monitoring and combining safety information in clinical trials. Statistics in Medicine 1995; 14(9): 1099–1111.

[4] Ioannidis JPA and Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials. Journal of the American Medical Association 2001; 285: 437–443.

[5] Salsburg D. Deming Principles Applied to Processing Data from Case Report Forms. Drug Information Journal 2002; 36: 135–141.

■ 解説

にもなるし、試験の実施中やモニタリング時に、より重要な問題から注意をそらさせる可能性もある。解析され評価されることが合理的に予想されるデータのみ収集することを目標とするべきである。とはいえ、第Ⅰ相から第Ⅲ相までに安全性データをより広範囲に収集することは賢明な姿勢である。対照的に第Ⅳ相、特に安全性プロファイルがよく確立されている化合物では、非重篤な有害事象や過剰な臨床検査値を収集しても、すでに得られている知見に新たな価値を追加することはほとんどない。

世界共通の臨床試験の実施基準 (ICH E6 ガイドライン) は存在するが、安全性監視のためにどのようなデータを収集すべきかを詳細に定めた基準はない。ICH E2Aガイドラインは、重篤で予測できない副作用の緊急報告に含めるべき主要なデータ要素を規定し、ICH E2Bガイドラインは個別症例の副作用の緊急報告を規制当局へ電送する際に含めるべきデータ要素を規定しているが、これらの基準は、試験実施中に必要になるかもしれないすべての安全性データを規定しようとはしていない。試験のプロトコルは、試験の実施方法を規定するための最も重要なツールであるはずだが、こと安全性データの監視や収集については、必ずしも十分に特定されていなかったり不十分であったりする。プロトコルの安全性の箇所標準的な雛形を用意し、必要に応じて改定や補足を行えるようにすることは有用である。

【訳者注】 規制対応、報告のためのデータ収集ではなく、被験者を保護するとともに当該化合物の潜在的な安全性プロファイルを明らかにするためのシステムティックな戦略が重要である。一般的に収集に配慮すべき安全性の課題はCIOMS VI第3章e.に記載されているが、これに加えて当該化合物について得られている情報から推定される課題について計画に含めることが推奨される。また、これら課題に対する臨床試験に参加する医師への教育(事象の定義、診断を含む)が情報の収集力の向上に役立つ場合がある。

スポンサーのモニター (Clinical Research Associates、CRAs) は、臨床試験参加施設からの有害事象報告が正確かつ適切に行われているかの確認に大きな影響力をもっている。安全性情報の完全性、正確性を評価し、不備を発見し、適切な安全性報告を安全性担当部門にタイムリーに行うことは、モニターの責務である。モニターの役割についての有用なまとめが公表されている [6]。

本章も本報告書のほかの章も、新医薬品の開発、つまり第Ⅰ相から第Ⅲ相試験までに焦点を当てているが、医薬品の安全性プロファイルを理解するための第Ⅳ相試験の役割を過小評価するべきではない。第Ⅳ相試験は、大規模な市販後調査や観察研究とは区別され、販売承認の条件として規制当局から求められる約束 (post-authorization study requirements) の一部である場合もある。第Ⅳ相試験には、臨床試験データベースを拡充するという重要な役割がある。この種の試験では、第Ⅰ相から第Ⅲ相試験までのように丁寧に安全性モニタリングを行うことは必ずしも求められないが、本章で述べられる原則や考え方は適用可能である。

第Ⅳ相試験は比較試験である場合もそうでない場合もあり、(投与方法も含め) 臨床の実態に近づけ、多数の患者を組み入れるが、ある程度の一般的な安全性モニタリングを求めることがある。一方、承認前後の試験 (申請時に試験結果を提出する試験の完了の頃に開始され、第Ⅲ相試験で収集されていた評価項目と同様の評価項目が収集される試験) では、より丁寧な安全性モニタリングを行うことが非常に重要である。

【訳者注】 このような臨床試験が実施されるのはそれなりの必要性があるはずだが、それが安全性に関するものでない場合であっても、申請時の安全性データを丁寧にレビューし、安全性データの充実がなされるべきである。

検討が求められる安全性の課題に、より焦点を当てる必要がある場合もある。これはオーファン薬に対する市販後研究にも当てはまる。このような研究は、有効性をさらに評価することを主要目的とする場合もあるが、(オーファン薬では) 承認前の患者への曝露が限られているため、安全性モニタリングも極めて重要な要素である。ワクチンや迅速な承認が与えられた医薬品 (抗HIV薬や抗がん剤など) では、オーファン薬と同様かそれ以上の留意が必要である [7]。

診断名が特定されているときの症状・兆候の収集に関して、どのようなデータ要素を収集するか、いつからいつまで収集するか、スポンサーへの報告の時間枠はどのくらいか、医師はどのように因果関係評価を行うべきかなど、参加施設対

[6] Nylen RA. The Impact and Responsibilities of the Clinical Research Associate (CRA) on the Accuracy of Adverse Event Reporting. Regulatory Affairs Focus 2000; April: 16–20.

[7] ワクチンの多くの開発プログラムに含まれる集団はかなり大きなものであるが、実際に使用される一般の集団 (通常小児) に比べれば、なお小さな集団である。追跡期間が短い場合も多い。遅発性の後遺症について信頼性、正確性の高い検出を行うのは困難である。したがって、市販後の研究デザインが非常に重要になる (特定の地域で研究を開始するが、比較対照が異なった地域に存在したり、異なった季節であったりするクラスター・デザインなど)。

■ 解説

する要求がスポンサーごとに異なっている。スポンサーごとにデータ収集にどれほどのばらつきがあるかについては、原書の別添3のアンケート結果の第3項から第8項を参照されたい。安全性データの項目、定義、収集方法がスポンサーによって異なることが、医師たちに混乱や非効率をもたらす可能性がある。あまり取り上げられないことがない最も重要な問題の1つに、来院時や別の機会に医師やスタッフが患者と話す間に安全性情報を実際に聞き出す方法がある。

安全性データ収集や情報の取り扱い方が一貫していることは、臨床試験の効率化に非常に役立つ可能性がある。このことが、解析に利用されるデータに、より大きな信頼性をもたらし、医師、スポンサー、規制当局がデータのレビューに時間を使えるようにさせ、ひいては、試験に参加する被験者のみならず、その治療の恩恵を享受するであろう将来の患者の健康や福祉にも貢献することになる。

本章では、データの収集に誰が責任を負うのか、何を収集するべきなのか、どのように、そしていつデータを集積すべきなのか、ひとたび収集されたデータを管理するための技術的な留意点を考察することにより、上述したさまざまな問題に対するアプローチを議論する。

b. 誰が？

収集されるデータの起源は、患者／被験者、医療関係者、患者の代諾者にある。しかし、患者からデータを収集し情報を適切に記録し最終的にスポンサーに報告する責任は、通常は参加施設（医師やスタッフ）にある。患者が患者日誌やePRO（electronic Patient-Reported Outcome）に記録する場合も、われわれの焦点は主に施設でのデータ収集に当てられる。患者のデータが適切に収集されスポンサーに報告されているかを確認することは、治験担当医師の責任である。第I相試験では、スポンサーが治験担当医師の役割を担い、これらの責任を負う場合もある。

[訳者注] スポンサー企業がPhase I Unit（第I相試験を専門に行う組織）を有する場合がある。

一般に、治験の実施中は施設の治験担当者が患者にとっての窓口となる。施設の治験担当者は、安全性データが適切に収集され、スポンサーに送られていることを確認しなければならない。医師以外の治験担当者が（来院時あるいは来院と来院の間に）患者と対話をする中で有害事象の情報を（偶然に）得る場合もあるが、情報がプロトコルを遵守して集められているかを確認することは最終的に医師の責任である。スポンサーの代理人であるモニターは、データの記録の正確性、完全性、プロトコルの遵守を確認するために、CRFに記録されたデータと原資料を照合する。スポンサーは、収集されるべきデータと、これらのデータを収集する際に医師が従うべきプロセスを、明確に規定するという非常に重要な役割を担う。しかし、安全性上重要であると考えられる情報に治験担当医師が気づいた場合は、プロトコルでその情報を報告することが明記されていなくても、その情報はスポンサーに報告されるべきである（非常に重要であると判断された場合は速やかに）。このような情報に対する医師の感受性を確実なものにするために、データ収集と報告について治験参加施設の担当者を適切にトレーニングすることが、スポンサーの重要な責務の1つである。

多くの試験が医薬品開発受託機関（Contract Research Organization, CRO）や、公的・私的な研究機関、ほかの協働グループ、共同開発パートナーなどの協力のもとで実施されている。どのような体制であれ、データ収集は治験担当医師の責務である。協力者間で、明確な合意形成が行われ、試験のモニタリング、データの獲得や処理の責任を誰が担うのかが文書化されなければならない。データ処理を含むスポンサーの責務の多くはCROに委託される場合がある[8]。

医薬品の承認取得者がスポンサーでない試験は、製造者とは独立した研究者やその研究者が所属する研究機関（公的、私的）によって実施され、彼らが安全性データの処理や解析のスポンサーとしての役割や責務を担う。しかし、そのような製薬会社とは独立した試験に対して会社がなんらかの支援（薬の供給、研究資金など）を行う場合には、その企業は少なくとも因果関係が疑われる重篤な有害事象（Serious Adverse Event, SAE）のすべての報告を試験参加施設から入手するべきである[9]。すべてのSAEの報告を要求する会社もある。要求される義務を確実に果たすように、関係機関で調整されるべきである。治験担当医師は、試験実施中に発生した有害事象の報告に関する各国の規制を遵守することが期待されている。しかし、会社が重要な情報を入手したときには、その情報を自らのデータベースに格納し、会社が継続的に行っている安全性評価の際

[8] たとえば、アメリカFDAの規則21CFR312.52を参照。

[9] 何が企業による「支援」に含まれるかについて標準的な定義はない。たとえば、独立した研究者からの要請により医学的あるいは規制の観点からプロトコルをレビューすることは含まれるのだろうか。支援となり得るこの種のやり取りに注意している企業があることが知られており、そのような企業は、安全性情報を研究者から入手できるよう同意を取り付ける。

■ 解説

や、適切な定期的安全性報告 (Periodic Safety Update Report、PSURなど) を作成する際に考慮に入れるべきである [10]。

報告書としての最終結果や公表の取り扱いも研究者と製造者の合意事項に含めるべきである。承認され市販されている医薬品に関する動物試験も製造者から独立した研究者によって実施される場合がある。ここでも、支援が行われた場合 (通常、製品あるいは活性成分の供給)、結果が確実に入手できるようにすることは製造者の責務である。詳細は第7章のd.節を参照されたい。

c. 何を?

1. 一般的な原則

安全性目的で収集し評価すべきデータは、臨床試験のデザインに依存するが、次の項目を含めることが検討される。その項目は、有害事象、臨床検査値、薬物動態のデータ、精神状態の検査や身体所見、試験特有のデータ (ホルター心電図、脳波検査、心電図検査、聴覚検査、妊娠検査など)、薬理遺伝学的データ、QOLデータである。これらとは別に人口統計学的データ、被験薬の用量や投与期間、服薬遵守状況、合併症、併用治療も安全性データの解釈の際に極めて重要である。運動歴のような追加的なデータ項目はクレアチンフォスフォキナーゼ (CPK) や肝臓酵素などの値の変化 (の原因) を理解するために役立つ場合がある。しかし、治験担当医師たちは決して使われることのないデータの収集を頻繁に求められ、治験担当医師とスポンサーの双方の時間とリソースを浪費している。

[訳者注] 後で説明があるが、被験薬との因果関係が確立している有害事象について、個別症例の因果関係判定結果を収集し続けることもこれに含まれる。また、安全性プロファイルがかなり描かれている開発後期以降にすべての症例で収集され続ける併用治療や病歴は、「決して使われることのないデータ」 (新たな知見の提供に役立つことのないデータ) の典型である。これらの情報が使われる可能性が高いのは、組み入れ基準にかかわる場合と、臨床的に重要な安全性情報 (SAEや治療の中止に至る有害事象など) にかかわる場合であろう。

そうならないために、スポンサーは、被験薬の安全性 (そして有効性) を解析するために必要なデータを事前に注意深く選択したうえで、プロトコルやCRFを作成しなければならない。SAEの報告には、非重篤な有害事象よりも詳細な情報が求められる (連載第2回のc. 7. 節と原書の別添6を参照)。開発初期の段階では、市販後の研究よりも広範囲の安全性データを収集することが一般に必要である。ワクチンや免疫療法、生物製剤のように薬剤の種類によっては、比較的長い期間の追跡が必要になる場合がある。

第 I 相試験のデータの収集、モニタリング、評価では、次に挙げる2つの理由から、特別な注意を払う価値がある。

(a) 例外はあるが (抗がん剤の試験、臓器の障害をもつ部分集団における薬物動態試験など)、第 I 相試験は治療の必要がない健康な被験者を対象として実施されること。

(b) 試験結果は製品の開発を続けるかどうかを左右するため、注意深く精査し解釈しなければならないこと。

予防薬や予防ワクチンに対しては、後期の臨床試験であっても、同じ配慮が適用される。

Salsburg [11] が説明しているように、起こり得るあらゆる安全性の問題を評価するために必要なデータの記入欄がCRFにあるなどということは、まずあり得ない。彼はまた「過剰な」データの収集に関連する問題やデータの質への悪影響についても論じている。したがって、CRFの記入欄は、解析が行われるデータ、試験結果の集計表の中で提示される典型的なデータを考えたうえで選択されるべきである。

[訳者注] Salsburg論文より関連する箇所を引用する：医師に有害事象であると認識されていないが、ある種の情報をCRF上を含めることによって示唆されるような非常に例外的な有害事象が起こるかもしれないという類の危惧 (有害事象記入欄以外の箇所に記入された情報が、報告されていない有害事象の発見に役立つという危惧など) をもつメンバーが大抵いる。想像力は際限なく広がり、そのような危惧は常に存在する。そのような情報をすべて含んだCRFを作るという試みは、不可能に近い。「最終的な結論に使われることのない情報」をCRFから排除する提案がされるといつも、反対派は「そういう考え方は、被験者を統計家の視点でのみみようとしているものだ」と不平を漏らす。反対派はこうもいうだろう。「安全性情報にはきちんと構造化できない種類の情報があって、それは予見することもできないのだが、記録の一部ではあるべきだ」と。問題は、ある特定の質問や観測をCRFに挿入することがある種の構造 (データ間の関係) を与えてしまうことにある。このような構造は、情報の性質に制限を加えることになるし、この構造の中にあるすべてのデータ項目が表示される集計表が想定されるはずである。もし、反対派がそのような集計表を提案することができないならば、彼らの主張には重大な混乱と不一致があり、情報の解釈を不可能にしてしまう。どんなCRFにも医師のコメント欄があり、コメント欄こそが、最も制約のない、反対派が危惧する予見できないイベントの情報を集めることができる場所である。

[10] 日本の厚生労働省は、承認された医薬品の製造者が実施しながら新しい使用法 (適応症など) に関する研究を独立した研究者が実施することを奨励している。企業に対して医薬品の供給や重要な安全性所見を監視することを求めるという提案が検討されている。

[訳者注] 「医師主導治験」 (「自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」参照)。

[11] Salsburg, D. Deming Principles Applied to Processing Data from Case Report Forms. Drug Information Journal 2002; 36: 135-141.

■ 解説

カテゴリー分けできず規定の記入欄では簡潔に収集できない安全性データは、医師の臨床的判断として重要と考えられたときに、コメント欄に記録すべきである。コメント欄はコード化が容易ではないので、CRFの標準的な有害事象記入欄に関連付けて用い、試験開始前のトレーニングにおいて、治験担当医師にどのような場合にコメント欄を用いるかの説明がされるべきである。

試験開始前に、特定のデータ(有害事象、診断結果は症状・兆候を伴うかにかかわらず、臨床的アウトカム、因果関係評価、重篤で“臨床的に重要な”有害事象、特に注目すべき有害事象)をどのように収集するかを熟慮するべきである(連載第2回のc. 4. 節および、原書の別添1を参照)。適切な場合には、プロトコルに関連しない診断や試験治療下の発現を扱う手順をCRFのどこで収集するかを決めておくことも有用である。ここに挙げたすべての取り決めには、定義と仕様が必要である。

[訳者注] このことにより、計画的に収集された安全性データと、偶然収集された安全性データは明確に区別される。

臨床開発段階では、被験薬の安全性プロファイルの知見は限定的である。大部分の副作用(原因が被験薬である事象)と、患者集団で発生し得る有害事象であって、観察されたとしても試験治療との時間的関連性のみが認められる事象とを見分けるための決定的な方法は存在しない。したがってCIOMSワーキング・グループVIは以下を推奨する。

CIOMS ワーキング・グループ VI の推奨：

開発段階ではあらゆる臨床試験において、治験担当医師によって、あるいはスポンサーによって被験薬との関係があると考えられるか否かを問わず、重篤、非重篤のすべての有害事象を収集すべきである。これは、後で個別症例や集積データに対する標準的な方法を用いて因果関係評価を行えるようにするためである。このようなデータ収集は、被験薬だけでなく、プラセボ、無治療、実薬対照にも適用される。

承認直後の時期に開始される試験においても、このようなデータ収集を続けることは、賢明な姿勢である。市販された製品の安全性プロファイルが、ひとたびよく理解され、確立されたと判断されたら、収集するデータを減らすことが受け入れられるだろう。

SAEに関する詳細な情報は常に収集するべきであるが、安全性プロファイルがよく確立されている製品の場合は、非重篤な有害事象を、医師によって製品との関連が疑われる場合にのみ収集することが受け入れられる場合がある。これが特に適切なのは、承認された使われ方と患者集団、適応症、用量が一致した大規模でデータ収集を簡素化した市販後の試験の場合である。

上記の推奨に加えて、治療の中止に至った非重篤な有害事象の収集は注目される場合がある。このような事象は、たとえば、開発段階の試験とは若干異なる患者集団で実施される試験において重要となり得る。

承認後の研究では、臨床検査の血液生化学データを包括的に収集することは通常、必要とされない。すべての試験において、収集しなければならない有害事象と臨床検査データを、プロトコルで明確に特定するべきである。

最後に、患者または被験者により用いられる可能性のある生薬や他の通常の医薬品ではない療法のデータ収集は潜在的な重要性を有するが見逃されがちである。これらは、患者、被験者が薬であると認識していないことが多いものである。被験薬との併用が薬物相互作用をもたらす可能性があるため、それらを使用していないか聞き出すことが重要である[12]。生薬に対する最新の分類やコード体系が利用可能である[13]。さらに詳細に興味がある読者は、Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)によって生薬の安全性、品質、有効性を網羅した標準の科学的基盤を与えるように構成された最新の情報交換プロセスを参考にされたい[14]。

[12] Brazier NC and Levine MAH. Understanding drug-herb interactions. Drug Information Journal 2003; 12:427-430. および Willis J. Drug interactions—when natural meets ethical. SCRIP Magazine 2000 June; Issue 91: 25-27.

[13] Guidelines for Herbal ATC Classification and a Herbal ATC Index. The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala Sweden 2004. (<http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=105834&mn1=7347&mn2=7259&mn3=7297&mn4=7502>) および WHO Guideline on Safety Monitoring of Herbal Medicines, ibid. 生薬はWHO-Drug Dictionaryに記載されている。詳細はwww.umc-products.com および www.who-umc.org を参照。

[14] 同Forum (FHH)では、各国の規制当局が情報を共有したり、各国の取り組みを調整したり、専門知識を学んだりする場を提供している。<http://www.fhhm.net> を参照されたい。

■ 解説

2. 因果関係評価

治験担当医師は重篤な有害事象を知り得た場合、直ちにスポンサーに報告しなければならない。そして、臨床的判断によって、治験薬との潜在的な関連性を評価するべきである。個別症例の報告に際して因果関係を見極めることは、特にランダム化比較試験では「時間の無駄である」という意見をもっている人がある。個別症例の因果関係評価は治験担当医師にとってもスポンサーにとっても困難であるが、治験担当医師の意見は、規制当局への緊急報告の必要性をスポンサーが判断する際（個別症例の因果関係に依存した要求であるため）の助けとなる。複数の症例や集積データの解析に基づいた因果関係評価のほうがほとんど常に有意義であり、同意説明文書、試験デザイン、重要な安全性情報の改訂を含め、試験実施に大きな影響を与えることが多い。集積されたデータに基づく評価は、最終的により信頼性の高い情報となるが、治験担当医師による個別の有害事象に対する因果関係評価は、重要な安全性の問題を早期に発見する役割を担い、特に稀な事象の理解に役立つ。医師は、被験薬や介入治療に関係しているかもしれない患者のいつもと違う変化をとらえるため最も良い場所にいる。医師は、患者のベースラインの状態を知っているはずで、それ故、その患者がどのような経過をたどり得るか推測できるはずである。したがって、被験薬や介入治療と有害事象との因果関係についての医師の意見は、SAEの報告に際して、要求されるべきなのである。非重篤な有害事象に対する医師の因果関係評価を収集することはほとんど価値を追加せず、日常的に規制当局への報告をする必要もない。

CIOMS ワーキング・グループ VI の推奨：

医師に対して非重篤な有害事象の因果関係を常時求めないことが推奨される。しかし、注目すべき非重篤な有害事象のように、医師の評価が有用で重要な場合もあり得る。

【訳者注】 すべての非重篤な有害事象について、個別症例における因果関係評価を求めることに警鐘を鳴らしている。すぐ後で説明があるように、「因果関係評価がどうであったかによらず、集積されたデータの分析が、すべてのデータを対象に実施される」べきであり、個別症例の因果関係評価を収集しなければ、従来スポンサーが疎かであった集積されたデータに基づく因果関係評価を促すことにもなる。訳者らも大賛成である。

企業は、重篤な有害事象の原因が被験薬である可能性（もつもらしさ）をカテゴリー分けするために、さまざまな方法や用語を用いて医師に尋ねる。たとえば、「多分関連あり (likely)」、「多分関連なし (unlikely)」、「おそらく関連あり (possible)」、「関連がある可能性が高い (probable)」、「確実に関連あり (definite)」、「確実に関連なし (definitely not)」、「可能性は低い (remote likelihood)」、「因果関係を否定できない (cannot-be-ruled-out)」のような用語が用いられてきた。さまざまな企業が因果関係の程度に異なったものさしを与えかねないさまざまな方法を用いてきたが、われわれは次のように提案する。

CIOMS ワーキング・グループ VI の推奨：

CIOMS ワーキング・グループ VI は、重篤な有害事象の因果関係は、簡潔に二者択一（関連がある、ない）で医師に尋ねることを推奨する。

有害事象の因果関係を確定的に「あり」「なし」と判断するのに十分な情報や経験がある場合は限られており、データ解析や規制当局への報告をするときに、因果関係にさまざまな勾配をつけることは、ほとんど、あるいはまったく利点がない。第一義的には、（個別症例の）因果関係の判断は、個別症例を規制当局への報告を行うべきかを決めるための優先順位付けの手段として主に用いられる。用語 (probably, possibly, likely など) の意味や重み付けについては、同じ言語を用いる人々の間でもほとんど合意がなく、言語が違えばなおさらである。こうすれば良いのではないかといわれてきた方法の1つは、治験薬が有害事象の原因である「合理的な可能性がある」「合理的な可能性がない」を簡潔に尋ねる方法である。あるいは、「合理的な可能性がありますか?」と尋ね、「はい」「いいえ」を選択させる方法である。因果関係評価がどうであったかによらず、集積されたデータの分析は、すべてのデータを対象に実施されるものである。「不明」「因果関係を否定できない」を用いることも安全性の懸念を早期に見極める際にほとんど価値を追加しない。因果関係を暗示する「因果関係を否定できない」を用いることは、過剰な報告を助長し、(新たなリスクを発見しようとする) システムに膨大なノイズを混入させることにな

■ 解説

ろう。個別症例の報告において、有害事象の原因となる薬の役割を完全に否定することなど事実上不可能である。

上記の推奨は満場一致ではなかったものの、二者択一の選択肢はCIOMS ワーキング・グループ VI の大多数が賛同したものであった[15]。

医師がSAEの原因を判断する過程を手助けするために、本ワーキング・グループは、CIOMS ワーキング・グループ III/V 報告書の提案を採用することを推奨する。つまり、CRFやSAE報告書に、原因の候補となる標準的な選択肢を示し、医師が自身の意見としてもっともらしく思われるものを1つ選択させるのである。具体的には、病歴、有効性の欠如、治療対象の病態の悪化、治験薬、ほかの治療(併用治療、前治療)、試験治療の中止(離脱反応が薬剤性であると考えられる場合)、誤投与、プロトコルが要求する手順、そのほか(具体的に記載)[16]。

CIOMS ワーキング・グループ VI の推奨：

CIOMS ワーキング・グループ VI は、医師が用いるSAEの報告様式に、CIOMS ワーキング・グループ III/V が提案した、可能性がある原因の選択肢を含めることを推奨する。医師がある事象の原因が被験薬ではないと考える場合には、もっとも可能性が高いほかの原因が示されるべきである。

CIOMS ワーキング・グループ III/V 報告書は、新たな副作用やほかの安全性データを製品情報に追加する閾値に達したかどうかを判断することを目的として、個別症例や複数症例(集積されたデータ)の両方に基づいて因果関係を評価する際に役立つ基準も与えている。臨床試験においては、これと同じ基準に若干の留意点を加えることで、どのような場合に情報を治験薬概要やDCSI (Development Core Safety Information) に追加するべきかを判断するために有用になる(原書の別添7を参照)。医師たちは通常、個別症例についての因果関係判定を行うよう求められるので、治験開始前にそのような評価についてトレーニングされるべきである。原書の別添7のほとんどの部分が、このような目的に役立つであろう。

[訳者注] 個別症例および集積された情報において被験薬との因果関係評価を行うための判断基準は本報告書の別添7にまとめられているが、これらについての解説は以下を参照されたい。市販後・データサイエンスアドバイザーグループ有志. 科学的な安全対策への転換をめざして(2) 一箇別の有害事象が副作用になるまで一. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014; 45(2); 98-105. (https://www.pmrj.jp/teigen/PMDRS_45-2-098.pdf で入手可能)

訳者あとがき

CIOMS ワーキング・グループ VI 報告書は2005年に公表されましたが、2008年、2010年の2回増刷されています。このことからこの考え方が支持されていることがうかがわれます。しかし、日本では臨床治験、製造販売後調査を問わず「あらゆる情報を収集しておこう(all-inclusive)」という習慣がいまだに大勢を占めています。また、SAEは異なる診療科領域のものであることもあり(たとえば内科領域の治療に対する眼科領域の事象)、このような有害事象を適切な診断を含め収集することは、治験担当医師または処方医師にとって「あらゆる情報を収集しておこう」方式ではかなり無理があります。

質の高い安全性データの収集には計画による「選択と集中」が必要です。「あらゆる情報を収集しておく」ことで、さまざまな自覚症状(不定愁訴を含む)や軽微な個々の臨床検査値の変動を収集することが安全性データの質を高めるものではありません(安全性データが乏しい段階では「見逃さないため」にこのような努力は重要ですが)。「あらゆる情報を収集しておく」ことが、「医師やスポンサー自身に必要以上に負担をかけることにもなるし、試験の実施中やモニタリング時に、より重要な問題から注意をそらさせる可能性もある」という本報告書のメッセージは肝に銘じておくべきでしょう。

[15] 副作用のさらなる議論については用語集(原書の別添1)を参照。

[16] Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs Second Edition. Including New Proposals for Investigator's Brochures. Report of CIOMS Working Group III/V. CIOMS Geneva 1999.

Comment | 解説

CIOMS ワーキング・グループ VI 報告書 第4章より

「臨床試験における安全性データの収集と管理」の紹介第2回(全3回)

医薬品評価委員会 データサイエンス部会

小宮山 靖、酒井 弘憲、松下 泰之、兼山 達也

今回は、3回に分けて連載している国際医学団体協議会 (Council for International Organization of Medical Sciences, CIOMS) ワーキング・グループ VI 報告書 第4章の邦訳第2回目です。「c.何を?」の前号からの続きからはじまり、「d.どのように?」、「e.いつ?」の節まで紹介します。なお邦訳は、CIOMSから許諾を得ておりますが、原著の著作権はCIOMSに帰属することにご留意ください。

第4章のテーブル

第4章 臨床試験における安全性データの収集と管理		
第1回	a. 序文	
	b. 誰が?	
	c. 何を? 1. 一般的な原則 2. 因果関係評価	
第2回	3. 報告すべきは診断名か症状・兆候か 4. 特に注目すべき有害事象 5. 臨床検査値 6. 有効なエンドポイントとしての罹患率と死亡率 7. 特別な状況	
	d. どのように? 1. 一般的考察 2. 重篤な有害事象と他の重要な有害事象	
	e. いつ?	
	第3回	f. 安全性データ管理の留意点 1. 有害事象の臨床的記述 2. コード化の手順 3. 割付け情報が明らかになったデータの扱い 4. データ処理上の問題

c.何を?

3. 報告すべきは診断名か症状・兆候か

医師の専門性は、スポンサーが有害事象を解釈する際に助けとなり重要である。特に、診断可能な場合に診断名を報告することがそうである。診断名で報告可能な場合に、あるスポンサーは、すべての症状・兆候も一緒に記録することを医師に要求し、別のスポンサーは、診断名のみを要求する。スポンサーが異なる複数の試験に医師が参加している場合には、異なったデータの収集方法に混乱させられたり、一貫性が損なわれたりすることにつながる。診断名あるいは症候群としてではなく、非特異的な症状・兆候を収集することは、しばしば製品情報に冗長なリストをもたらす、処方者にとってあまり有益ではなくなる。したがってCIOMSワーキング・グループ VI は以下を推奨する。

CIOMSワーキング・グループ VI の推奨:

医師は、被験者に発現した事象を評価し、症例報告書には個々の症状・兆候よりも(適切に診断が行える場合には)診断名を記録するよう促されるべきである。このような指示は、プロトコルに明示するべきである。しかし、医師が診断名を含む重篤な有害事象を報告する場合は、診断の根拠となった症状・兆候や、診断を支持するほかの情報を症例経過等の記述(ナラティブ)として記録することが重要である。

重篤な有害事象では症状・兆候を収集し記録すべきという推奨は、過剰な情報や冗長な情報を収集すべきでないという前述の推奨とは相容れないと思えるかもしれない。また、MedDRA®の留意事項(3.1節) [1]とも、相容れないと思えるかもしれない。しかし、症状・兆候を知ることは、規制当局に迅速に報告する可能性がある重篤な有害事象では、特に重要である。確定診断を下すための情報が不足している場合が多いからである。臨床検査や精密検査などの追加情報が得られるにしたいが、当初考えられた診断の変更が必要になる場合もある。症状・兆候の記述は、第I相試験などある種の臨床試験や医師が確定診断できない状況でも重要な場合がある。診断の手引きとして、CIOMSが提案した副作用を見極めるための基準があるので、これを参照することは有用であろう [2]。これを利用することで、副作用の用語の使用がより正確で一貫したものになる。試験参加施設に対して関連する診断用語の適切な使用についてトレーニングを行うことは、一貫したデータ収集を実現するために重要である。

[訳者注] 関連する症状、所見として構造化した収集が望ましい。

CIOMSワーキング・グループ VI の推奨：

試験開始前に、重要で予想される有害事象を特定・定義するための基準を確立し、有害事象の発見、評価、報告を行う医師に伝えることを推奨する。

たとえば、肝機能検査でよく用いられる基準「正常範囲上限の3倍以上」で定義される顕著な上昇などのように、定義や基準がプロトコルの安全性の箇所に記述されるべきである。

4. 特に注目すべき有害事象

重篤ではないが特定の医薬品やドラッグクラスにおいて特別な意味をもっているような、重要である有害事象について事前に考察しておくことは有用である。通常は、非重篤な有害事象について特定の定義や基準を作る必要はないが、一見非重篤な事象がより重篤な病態の前兆(前駆症状)である可能性がある場合には、重要である。たとえば、筋肉痛とCPK上昇が併せて起きた場合には、まだ顕在化していない横紋筋融解症を示唆する。事象自体が、生活の質に影響を及ぼし得るような非重篤な事象もある(勃起障害、脱毛など)。そのような事象がしばしば特に注目すべき有害事象と呼ばれるものである。それらの潜在的な重要性についてエビデンスや疑いがあるときの、より詳細な議論は用語集(原書の別添1)を参照すること。

毒性試験などの非臨床試験で、ヒトにおける重篤な有害事象の潜在的な可能性が示唆される場合もある。臨床試験を開始する前に、スポンサーがこれらのデータから、あるいは類薬での経験から特に注目すべき有害事象を特定し、特別な収集や報告を医師に求める場合がある。たとえば、開発中の化合物が頻脈の原因となる傾向が示されている場合、あるいは同じドラッグクラスのほかの化合物でそのような危惧がある場合に、ヒトの臨床試験において継続して注意することは賢明であろう。ヒトに対するそのリスクが詳細に判明するまで、医師は心電図をモニターし、スポンサーに日常的に報告すべきである。動物試験はヒトにおける潜在的な毒性を予測できる場合もできない場合もあるが、すべての潜在的な毒性を排除することはできない。

CIOMSワーキング・グループ VI の推奨：

「特に注目すべき有害事象 adverse events of special interest」をプロトコルで明確に定義し、たとえ通常の規制基準で非重篤と考えられたとしても、詳細にモニターしスポンサーへ迅速に報告することを規定することが重要である。

[1] <http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>を参照。

[訳者注] 節番号およびURLは、原著どおりでなく最新版のものに修正した。

[2] Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for their Use, Edited by Z. Bankowski, et al., Council of International Organizations of Medical Sciences, Geneva, 1999 (http://www.cioms.ch/publications/reporting_adverse_drug.pdf); Venulet, J. and Bankowski, Z. Harmonizing Adverse Drug Reaction Terminology, Drug Safety, 19(3):165-172 (1998)も参照。

5. 臨床検査値

早期臨床試験では、毒性のサロゲートマーカーとして、臨床検査値を用いることが非常に重要である。造血系（全血算や分画）、生化学（筋骨格、腎臓、肝臓、心血管、脂質代謝など）、尿検査などの臨床検査値は、すべての早期臨床試験で収集されるべきである。早期の毒性試験の結果によっては、内分泌系、凝固系、免疫系、生殖系などに的を絞った臨床検査が必要な場合もある。ある種の臨床検査パラメータは特に注目すべき有害事象にもなり得、通常よりも高頻度に検査を行い、評価することが必要になる場合もある。

6. 有効なエンドポイントとしての罹患率と死亡率

重大な罹患や死亡にかかわる疾患（がん、敗血症、エイズなど）の病態を扱う試験では、医学的に予想されるある種の事象を、有害事象としてではなく、有効性アウトカムとして収集するほうが適切である場合がある。乳がんの進行による死亡などがそうである。このような予想される臨床的エンドポイントが設定されていない試験では、死亡につながるような事象も重篤な有害事象と考えられる。有効性アウトカムとして収集すれば、重い疾患の試験において、疾患に関係するすべての重篤な有害事象を報告しなければならない医師の負担はいくらか軽減されるだろう[3]。収集方法は、重篤な有害事象の収集方法とは異なり、より簡潔（データがより少ない）であったり、まとめて（迅速ではなく週単位など）であったりする場合もある。収集の手順はプロトコルに明確に説明されるべきである。ICH E2Aガイドラインは、そのような状況を管理するための条件を述べている。そのような手順に従えば、（いくらか問題があることは認めざるを得ないが）アウトカムの情報は臨床試験データベースにのみ入力し、多くの企業が重篤な有害事象や市販後の自発報告を別に蓄積しているデータベースには入力されない（d.2節、f節を参照）。一方、規定された有効なエンドポイントの事象と同時に因果関係を疑われる重篤な有害事象を患者が経験した場合には、すべての情報が両方のデータベースに入力されるべきである。

【訳者注】 ICH E2Aでは、3.4「ブラインド治験症例の取り扱い」の中で「しかしながら、致命的またはそのほか何らかの重篤な転帰が有効性の主要評価指標である場合は、盲検性が破られるとその試験の信頼性に問題が生じる可能性がある。このような、またはこれに類似する状況の場合には、重篤な有害事象のうち、疾患に関連する事象として取り扱い、通常の緊急報告の対象とはしない事象について、治験依頼者と規制当局との間であらかじめ取り決めをしておくことが適切であることもある」とされている。

CIOMSワーキング・グループ VI の推奨：

予想されていた医学的に重篤な臨床事象を有害事象としてではなく、有効性のアウトカム／エンドポイントとして収集した場合であっても、これらのデータは医師が記録し、スポンサーやデータ安全性モニタリング委員会（DSMB; Data Safety Monitoring Board）に定期的に報告しなければならないし、プロトコルで規定されたスケジュールに従い、スポンサーやDSMBはこれをレビューしなければならない。

プロトコルには、どの程度迅速に、どの程度の頻度で報告するかを規定するべきである。また、どのような頻度で、どのようにレビューされるか（盲検下か盲検解除の下か）、必要に応じてDSMBの利用も含め、誰がレビューするのかが明確にされるべきである。そのようなレビューの過程で、試験治療が臨床的アウトカムを悪化させると意図した効果と逆の効果をもたらさないかを考えることが重要な場合がある[3]。試験開始前に、試験のエンドポイントがどのように報告されるかに関して試験に参加するすべての国の規制当局と合意しておくべきである。

7. 特別な状況

情報がたとえ有害事象と考えられなくても、その医薬品の安全性についての全般的な知見に寄与する可能性がある場合には、医師はスポンサーに迅速に伝えるということを確認しておくべきである。たとえば、プロトコルで定められた用量（特に推奨される用量より高い用量）からの逸脱は、これに関連する事象がなくても、重篤な有害事象（Serious Adverse Event、SAE）と同じ時間枠でスポンサーに報告されるべきである。投与経路の誤りを含め、投薬ミスも迅速に報告されるべきであ

[3] Nichas I. Clinical Trial Safety Surveillance in the New Regulatory and Harmonization Environment: Lessons Learned from the "Fialuridine Crisis", Drug Information Journal 1997; (31) : 63-70.

る。会社によっては、そのような情報を収集するために便宜上、各社独自のSAE様式や別の様式を用いる場合がある。

臨床試験実施中に起こった妊娠は、ほかとは違った状況である。臨床試験の女性被験者に妊娠が見つかった場合には、中絶または出産予定日まで追跡するべきである。出産後の適切な期間、新生児の成長をモニターする必要がある特別な状況もある。男性被験者のパートナーの女性の妊娠をモニターする必要がある特別な状況もある(クラスエフェクト、生殖毒性試験でのエビデンスなど)。パートナーの個人情報、その女性の追跡の際に問題となる場合がある。プロトコルには、妊娠が認められた際の監視や管理のプロセスを詳細に記述するべきである。

安全性を目的とする遺伝情報の収集は、多くの議論を引き起こし続けている[4][5][6][7]。この話題は本ワーキング・グループのテーマの範囲外であるが、ほかのCIOMSワーキング・グループが検討している[8]。

CIOMSワーキング・グループ V は、症例追跡についての範例を含めた推奨の一部として、さまざまな有害事象について、重篤性、予測性に応じて収集されるべきデータ項目を一覧で示している[9]。CIOMSワーキング・グループ V は、主に市販後の症例に焦点を当てているが、臨床試験の安全性モニタリングでは、同じかそれ以上のデータ項目が重要である(原書の別添6を参照)。各症例の症例報告書(CRF)の一部として、これらのデータ項目のうち可能な限り多くを収集することを検討するべきである。重篤な症例を報告する場合には、CRFに含まれていなくても、これらのデータ項目は収集されるべきである。

重篤な有害事象や特に注目すべき有害事象を発現した症例のデータを医師から収集するための書式は企業ごとに異なっているが、できるだけすべてのスポンサーが利用する標準的な書式の作成に、興味が高まっている。CIOMSのアンケートにおいて、回答者の大多数(21社中16社)が業界標準のグローバルフォームの使用を支持している(原書の別添3の第9項目を参照)。データ収集の書式や項目は、それを用いる会社の社内標準やコンピュータシステムにしばしば依存すると認識されている。しかし、どのような書式が考えられるかを説明するために、本ワーキング・グループは原書の別添8に例を示す。ワーキング・グループはこの例が標準になるとは考えていないが、自社の書式を作りたいと考える読者の参考のため提供する。

[訳者注] 原書の別添8には、重篤な有害事象の報告様式の例が示されている。

CIOMSワーキング・グループ VI の推奨：

どのような書式が用いられようとも、データ項目の選択と定義は、スポンサーのデータ処理が必要な場合、最終的には電送を容易にするために、ICH E2Bガイドラインに従うことを強く推奨する。

d. どのように？

1. 一般的考察

有効性データと同様、安全性データを収集するためにさまざまな方法が用いられている。大部分の臨床試験データは紙のCRFか電子的な手段で収集される[10]。収集方法は、プロトコルに明確に定義されるべきである。試験の効率やデータマネジメントの効率を向上させるため、多くのスポンサーによってワイヤレス技術やインターネット技術が利用されるようになってきているが、紙への記録から電子的記録へと移行する中で新たな問題も生じている。通常、患者は自分の症状を、プロトコルで規定された医師の診察やほかのスタッフによる検査の時に訴える。診察や検査の時あるいはその後、医師やアシスタントが関連する所見とともに有害事象をCRFに記録する。入院患者以外では、緊急措置が必要な急性で医学的に重篤な有害事象は、通常、電話で最初に知ることになるし、救命救急医から知らされることもある。そのような状況では、施設間の連絡が極めて重要である。重篤な有害事象については、CRFやSAE報告書を補うために、医師が当該症例の病院の

[4] Freund CL, Wilfond BS. Emerging ethical issues in pharmacogenomics, American Journal of Pharmacogenomics 2002; 2(4) : 273-281.

[5] Roses AD. Pharmacogenomics and the future of drug development and delivery, Lancet 2000; 355: 1358-1361.

[6] Sander C. Genomic medicine and the future of health care. Science 2000; 287: 1977-1978.

[7] Polymeropoulos MH. Application of genetics and genomics in drug development, Drug Development Research 2000; 49: 43-45.

[8] Pharmacogenetics—Towards Improving Treatment with Medicines. Report of a CIOMS Working Group, CIOMS, Geneva, 2005. (以下で入手可能：http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/73287/1/19_1_2005.pdf?ua=1)

[9] Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic approaches. Report of CIOMS Working Group V, pp.128-130, CIOMS, Geneva, 2001.

[10] Ruberg SJ, McDonald M and Wolfred M. Integrated electronic solutions, Applied Clinical Trials 2002; 11(2) : 42-49.

記録のコピーを入手するよう求められることも多い。死亡に至った症例については、検死報告書や解剖所見を入手するべきである。しかし、医師が会社固有のSAE報告書に漏れなく記入し報告することの必要性を強調することは重要である。膨大な量になることもある補足的記録は解釈できない場合がある。

どのように安全性データを収集するべきかをさらに検討する前に、すべての患者からのデータ収集の基礎となる患者と医師や医療スタッフとの交流や対話について考えておくことは重要である。臨床検査や心電図など客観的な測定項目の値は、かなりわかりやすく一般に主観的要素があまりない。また、医療従事者は有害な作用を示唆する症状・兆候(発疹など)には、注意しているはずである。しかし、医師や、ほかのスタッフが被験者から情報や主張を聞き出すための方法は多様であり、漏れがなく、有意義で、偏りのないデータを引き出す力はバラバラである。たとえば、来院時に、「その薬を飲んで何か影響はありましたか?」(この問いかけは影響があり得るといふ疑いをもたせるかもしれない)とか、「その薬を飲んで何か良くない症状を経験しましたか?」(治療に伴って望ましくない事象と関連づけようと患者に影響を及ぼしかねない誘導的な問いかけである)といった自由回答形式の質問がされる場合がある。来院と来院の間に患者に何を体験したかを記録するよう求める場合もある。そのような記録に際して、あるいは来院時の質問の際に、患者に起こり得る有害事象を列挙して示すかもしれない(「頭痛、吐き気、…はありませんでしたか?」)。この種の情報を聞き出すために、メニュー形式の電子的な仕組みを使う可能性もある。

この分野はあまり注意を払われてこなかったが、本CIOMSワーキング・グループは非常に重要となる場合があると確信し、次のように推奨する。

CIOMSワーキング・グループ VI の推奨:

臨床試験において患者から情報を聞き出すために用いるプロセスは、施設間で、可能であるなら試験間でも一貫しているべきであり、プロトコル、同意に関する手順書、医師のトレーニングにおいて明確に説明されるべきである。どのような方法を用いようとも、その方法は試験全体で一貫しているべきである。投与開始前の情報についても同様である。

被験薬が望ましくない効果の原因となる可能性を思い起こさせるのではなく、一般的な言葉で患者への質問を構成することが、おそらく最も良い方法であろう。たとえば、「前回お会いした後、何か感じたことはありますか? 私とお話したいことはありますか?」などである。

患者の直近の経験を聞き出すときに、副作用の可能性のある事象の一覧を読み上げることは望ましくないが、医学的に重要な既知の副作用の疑いや副作用を示唆する症状・兆候については、医師が可能な限り早く知るために、患者に注意を促すべきである。

【訳者注】 事象の一覧を読み上げる場合、読み上げられた事象は過剰報告となり、それ以外では過少報告となる恐れがある。しかし、被験者保護の観点から重要(重篤)な副作用を早期に察知し回避することは優先される。

後者のような状況の例はHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の試験での筋肉痛や圧痛であり、これらは横紋筋融解症に関係している可能性があるからである。そのような重要な症状・兆候に特に注意を払い、医師から患者になるべく早期に知らせてもらうために、同意取得時に指導することもできるし、注意事項を書いた配布物を提供することもできる。どのような方法を用いる場合でも、患者へのこの種の「警告」は日常的に行うべきではなく、特別な状況下でのみ行うべきである。

【訳者注】 ここでいう「特別な状況下」とは、スタチンにおける横紋筋融解症のように、特定の重要(重篤)な事象が発現し得ることのエビデンスがある程度蓄積されている状況である。ここでは、そのような状況下で患者がなんらかの言語的または非言語的サインを示した場合に情報を引き出す方法の例を示している。

患者が主観的な訴えを行えない場合は、特に難しい状況である。たとえば、胎児や新生児、アルツハイマー病の患者、昏睡状態にある患者、患者の代理人としての親・介護者などが試験への参加に際して医師に應對する場合である。われわ

れの知るところでは、そのような状況にどのように対応すべきかの国際的な指針は存在しない[11]。しかし、もっと通常の状態では、そのような患者が含まれる試験については、データを収集するプロセスをプロトコルや同意説明文書で説明するべきである。

多くの企業ではプロトコルを補足する試験実施マニュアルを準備しており、プロセスや手順を概説している。これも、この問題に対処する方法であろう。

2. 重篤な有害事象と他の重要な有害事象

一般的に、重篤な有害事象が発現したときには、医師が速やかに報告することをスポンサーは求める。電話を通じて口頭で報告する場合もあるし、CRFとは別の報告様式をファックスで送る場合や、電子的な手段で報告する場合もある。前述のように、データ収集プロセスを簡略化し、一貫性をもたせ、重篤な有害事象をスポンサーに報告する医師の混乱を少なくするために、医師が記入する標準的な様式が検討されるであろう(原書の別添8)。

臨床検査値、生検、ECG、EEG、聴覚検査などの特別なデータが、ローカルラボ、セントラルラボ、クリニックから収集される場合がある。医師は、何か警告が必要な結果の知らせを速やかに受け取ることができるよう手配するべきである。このような知らせはスポンサーにも届けられるべきである。収集と通知を含んだプロセスはプロトコルに明記されるべきである。もちろん、適切である場合には、データの適切な解釈が行えるように、医師やスポンサーは臨床検査値の基準値を入力すべきである。

[訳者注] 日本において頻用される血液検査項目に関して、日本全国で共通して使用することが可能な共用基準範囲を日本臨床検査標準協議会が策定し公表している。詳細は製薬協ニューズレター2014年5月号No.161「血液臨床検査項目の共用基準範囲設定について」を参照。

多くのスポンサーは、安全性データを2つのデータベースで蓄積している。1つは、市販後の継続的な安全性監視活動(自発報告など)から得られた症例報告や、規制当局への緊急報告が必要になる可能性がある重篤な有害事象を蓄積するデータベースである。このデータベースに特に注目すべき非重篤な有害事象を含めることも薦められる。

このデータベース(「安全性データベース」)は、開発期間を通して、さらには市販後においても化合物の安全性データを蓄積するために用いられる。もう一方のデータベースには、臨床試験で得られたすべての安全性データ、有効性データ、そのほかのデータを含み、重篤な有害事象、すべての非重篤な有害事象が含まれる。通常、別途作られる安全性データベースとは異なり、この臨床試験データベースは特定の臨床試験データのみを含む場合が多く、試験が完了すれば解析のために「固定」される。スポンサーがこれらのデータを取り扱い、2つのデータベースが整合しており必要に応じて不一致が是正されていることを確保するために、明確なポリシーや手順をもつことが重要である[12]。安全性データベースにある情報は、試験が完了し、臨床試験データベースが固定された後に更新される可能性があることにも注意しなければならない。

総括報告書やデータ解析(すでに完了している場合)の修正が必要かどうかには、判断が必要であり、その判断はその製品の安全性プロファイル(さらにはベネフィット・リスクのバランス)上、重要な情報であるかに依存する。

e.いつ?

観察期間は試験ごとにプロトコルで定義しなければならない。患者が同意書に署名した時点が安全性データ収集の起点とする場合が多い(原書の別添3のアンケート結果第4項を参照)。この起点は明解であり、選択バイアスを避ける一助ともなる。同意書に署名し、数日以上後になって患者が試験に正式に組み入れられる場合は、治療へのランダム割付が行われた日から安全性情報を収集するほうが適切な場合もある。ランダム割付前に発現した有害事象は、既往歴と考えられる。そのような情報を収集することが重要なのは、「試験治療下での発現」という評価を行うためである。たとえば、同意書に署名し

[11] 欧州での例は以下を参照。Adults with Incapacity Act 2000 (Scotland; <http://www.scotland.gov.uk/Publications/2008/03/25120154/0>), および UK Department of Health's Draft Guidance on Consent by a Legal Representative on Behalf of a Person Not Able to Consent Under the Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2003. さらなる議論については以下を参照。Medical Ethics Today, 2nd edition, Chapter 14, British Medical Journal Press, 2004.

[12] 2つのデータベースの整合性を確保する最小限のデータ要素を決めている会社もある。たとえば、プロジェクト/プロトコル番号、医師番号、被験者のイニシャルや番号、性別、生年月日、有害事象の報告言語、有害事象の発現日、有害事象の重症度(軽度、中等度、重度など)、重篤性の基準に合致するか、医師による因果関係評価などである。

た後の試験治療開始前に発現した悪心は、有用な情報となるであろう。

【訳者注】これはあまり良い例ではないかもしれない。投与前に一時的に起きた事象から時間が経過し、投与後に同じ事象が発現したとしても、後者が試験治療と関連があるかは特定できないためである。「試験治療下での発現」は本来、試験治療が原因ではない事象（ノイズ）を最低限排除するための視点である。

試験によっては、投与開始前の安全性データを収集する必要がある場合がある。ウォッシュアウト期が投与計画に含まれている試験では、プラセボがこの期間で用いられるかによらず、この期間の安全性データを収集するべきである。こうすることで、試験治療下で発現した事象が投与前から悪化したのかを評価できる。また、試験組み入れ前のスクリーニング検査に侵襲的な手技（生検など）が含まれることがあり、この手技が有害事象のリスクとなる場合がある。そのようなデータは、収集されるべきであり、試験の被験者集団が経験した安全性関連所見としてまとめられるべきである。安全性データの収集開始時点はプロトコルで明確に説明されるべきである。ひとたびデータが記録されたら、安全性モニタリングに利用できるようにプロトコルの要求に従い、スポンサーに提出されるべきである。

プロトコルは、試験治療の最終投与、あるいはプロトコルが定めた最終来院以降の観察期間を特定するべきである。アンケート結果は、この観察期間が会社ごとにより異なっていることを示している（原書の別添3第5項参照）。プロトコルは、試験終了後の観察期間において、安全性データの収集をどのように、いつまで行うかを明確にするべきである。追加の来院が設定されたり、電話で確認されたりする場合もある。

CIOMSワーキング・グループ VI の推奨：

一般に、安全性データの収集は、最終投与の後、少なくとも半減期の5倍の期間は続けるべきである。

この追跡期間は被験薬の種類や、被験薬特有の性質によって変わるものである。この一般的な指針は多くの被験薬に適用可能であるが、開発品の多様性、患者特有の状態の多様性があるので、どんな場合にも適切なルールを設定することは困難である。たとえば、細胞毒性のある薬剤では毒性発現が遅発性である場合があり、より長期間のモニターが必要となる。一方、極端に長い生物学的半減期をもつ化合物（たとえば、ビスフォスフォネートの半減期は数年に及ぶ）では、試験終了後のモニタリングは半減期に比べてかなり短期間であることがあり得る。臓器障害は医薬品の半減期よりも遅れて発現することがある。

【訳者注】遅発性の有害事象を発見したり、その有害事象と被験薬の因果関係を見極めたりすることは困難な場合が多い。被験薬の投与から時間が経過すればするほど、事象を引き起こし得るほかの原因が増えていくからである。交絡するリスク因子が増えていく中で、それでもなお被験薬が原因であるという疑いを医療従事者がもった時に有害事象として報告される（自発報告の考え方）。一方、細胞毒性、特定の臓器（肝臓など）の臓器障害など、それを引き起こし得るといふエビデンスが得られている場合には、モニタリングの対象を特定の臨床検査値などに絞り込める場合もあるだろう。

薬の生物学的効果が半減期の5倍を超えて続く場合がある。この点においても、収集を行う期間と、何を収集すべきかの説明をプロトコルに規定しなければならないし、臨床開発プログラムで期待されているタイムラインに落とし込む必要がある。

【訳者注】この問題はJohn Talbot, Patrick Waller. Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions, 5th Edition. WILEY. December 2003 第4章 P172～が参考になる。

CIOMSワーキング・グループ VI の推奨：

患者が安全性上の理由で治療を中止したとき、あるいは患者が治験終了した時点で重篤な有害事象や特に注目すべき有害事象が消失していない場合は、その事象が消失するか、状態が安定するまで、あるいは、事前規定したアウトカムに至るまで追跡するべきである。

患者の意思で中止する場合には、有害事象が発現している可能性があるので注意深く問診を行うべきである。Intention-To-Treat (ITT) 解析を適切に行えるように、可能な場合はいつでも、患者が中止したとしても最終規定来院日まで追跡するべきである(より詳しい議論は第6章を参照)。

[訳者注] ITT解析は、有効性の解析において用いられ、ランダム化で確保された群間の比較可能性を最大限重視する方法であるが、従来、安全性の解析においてはあまり用いられてこなかった。少なくとも1回の治験薬(被験薬)投与を受けた被験者全体と定義する安全性解析対象集団を設定するが多かった。本報告書の第6章では、安全性の解析においても、群間比較を行わなければ因果関係を評価できない事象については、群間の比較可能性を重視したITT解析を取り入れるべきであると提案を行っている。

普段とは異なるいかなる安全性情報、あるいは薬剤性であろうと考えられるいかなる安全性情報も、医師がこの情報に気づいた場合にはスポンサーに知らせるべきである。これには、試験に過去に参加していた患者(その患者にとっては試験は終了している)も含まれる。医師は、治療中止後に顕在化する可能性がある潜在性の安全性情報がないか注意し続けるべきである。スポンサーも医師のこのような姿勢を推奨するべきである。一例は、2年間の試験を終えた患者に3ヵ月後にみつけた薬剤性肝障害が疑われる事象である(説得力のあるほかの原因がみあたらなかった)。

[訳者注] この事例はDavidson CS, Leevy CM, Chamberlayne EC. (eds.) (1979) . Fogarty Conference. Guidelines for Detection of Hepatotoxicity due to Drugs and Chemicals. NIH Publication No. 79-313. USを参照。

訳者あとがき

前回は安全性情報の収集は、得られている情報量(症例数)とリスクの重要性により強弱を付けることが推奨されていた。今回は、具体的に収集する方法についてであるが、前回の内容と対応付けた理解が必要である。たとえば、集積されている症例数が少なく安全性データベースが貧弱な段階では、診断名のみでなく詳細な症状・兆候と状況あるいは広範囲の臨床検査値の報告があらゆる場合に求められるべきであるが、情報が蓄積して因果関係が明らかになった副作用については診断名のみによる簡潔な報告が推奨される。

例として、患者の「動悸と手足の冷感」という訴えから医師は「血圧低下」と診断し報告する場合があるが、実際の血圧が測定され確認されることはほとんどない。事故防止のため副作用のリストに「血圧低下」が記載された後の患者の「めまいと脱力感」という訴えは「血圧低下」と診断されやすくなる。しかし、実は低血糖かもしれない。このような誤った情報の結果、重篤な低血糖に至る症例が生じる可能性がある。

また、d.1. 節ではあまり論じられないことがない患者からのヒアリング方法について述べられている。一般に適用できる基本的な考えは、誘導による誤った情報の収集を避けることである。その一方で、患者は自身の状態を自覚し適切に表現することに慣れておらず、具体的な例示が必要な場合が少なくない。特に重篤な副作用の前駆症状を確実に聞き出すことは被験者保護のため優先されるべきである。

Comment | 解説

CIOMS ワーキング・グループ VI 報告書 第4章より

「臨床試験における安全性データの収集と管理」の紹介第3回<最終回>

医薬品評価委員会 データサイエンス部会

小宮山 靖、酒井 弘憲、松下 泰之、兼山 達也

今回は、3回に分けて連載している国際医学団体協議会(Council for International Organization of Medical Sciences、CIOMS)ワーキング・グループ VI 報告書 第4章の邦訳第3回目・最終回です。最後の節「f.安全性データ管理の留意点」を紹介します。なお邦訳は、CIOMSから許諾を得ておりますが、原著の著作権はCIOMSに帰属することにご留意ください。

第4章のテーブル

第4章 臨床試験における安全性データの収集と管理			
第1回	a. 序文	第2回	d. どのように? 1. 一般的考察 2. 重篤な有害事象と他の重要な有害事象
	b. 誰が?		e. いつ?
	c. 何を? 1. 一般的な原則 2. 因果関係評価		
第2回	3. 報告すべきは診断名か症状・兆候か	第3回	f. 安全性データ管理の留意点 1. 有害事象の臨床的記述 2. コード化の手順 3. 割付け情報が明らかになったデータの扱い 4. データ処理上の問題
	4. 特に注目すべき有害事象		
	5. 臨床検査値		
	6. 有効なエンドポイントとしての罹患率と死亡率		
	7. 特別な状況		

f. 安全性データ管理の留意点

どれほど良いデータを収集しても、データが適切に文書化され、検討、解析、公表、報告され、一貫性と正確さが確保されたうえでスポンサー内外の適切な利害関係者と共有されなければ、その利用価値は低い。データベースを作り上げる際に、有害事象やほかのデータ(臨床検査の所見など)が適切な用語で報告され、分類され、コード化されていることを確実なものとするためには、一定のレベルの判断力と専門性が必要である。本節では、安全性データ管理への指針や推奨を述べる。

一般に、標準化されたシグナル検出や評価のプロセスを確保するためには、データの質および完全性がなによりも重要である。この重要な目的のために、CIOMSワーキング・グループ VIIは以下の原則を推奨する。

CIOMSワーキング・グループ VI の推奨：

- 試験における個別症例の安全性報告は、可能な限り完全に文書化されるべきである。
- 個々の症例は、必要に応じて入念に追跡が行われるべきである。
- 医師が用いた有害事象名の報告語は、関連するすべてのデータベースに保持されなければならない。
- 医師が用いた有害事象名の報告語が臨床的に正確でないか、コード化に用いる標準の医学用語辞書に一致しないと考えられるときには、医師に事象の説明を求める努力をするべきである。もし合意に至らない状況が続くのであれば、スポンサーの判断で有害事象用語をコード化できる。しかし、医師の報告語と異なることがわかるようにしておくべきであり、なぜ異なるかの理由は文書化されるべきである。
- 報告語が一貫して正確にコード化されていることを確実なものとするため、コード化された用語は、医学と用語辞書の両方の知識をもち理解している担当者によってレビューされるべきである。
- 有害事象データの主要な解析は、スポンサーによって注意深く適切にコード化された医師の報告語や診断名に基づいて行われるべきである。追加の解析として、スポンサーが医師の報告語を修正した用語があるなら、それらを用いた解析も実施することができる。しかし、これらの解析の相違点は説明されなければならない。

以下ではこれらの原則を詳細に説明する。

1. 有害事象の臨床的記述

肝機能検査値異常、肝炎、肝細胞傷害、肝壊死、さまざまな症候群など、医薬品研究で広く用いられている用語について普遍的に受け入れられている基準や定義は存在しない。有害事象が不適切な用語や誤った用語に分類されることがないように常に注意するべきである。このような状況は、事象が医師の専門領域外の器官に影響を及ぼす場合にしばしば深刻な問題となる。事例として、ある抗生剤の開発プログラムにおいて次の5例があった。1例目は、「肝機能検査異常」あるいは「肝炎」と報告されたが、関連する臨床検査値の異常が何も報告されない例があった。2例目は、黄疸が発現している患者を説明すべき状況で「肝機能検査値上昇」を報告語とする例。3例目は、あるいは黄疸や脳症を伴わない「急性肝不全」の報告例。4例目は、無顆粒球症の患者についての「白血球減少症」の報告例。5例目は、造血系細胞で何ら減少が報告されない「再生不良性貧血」の報告例である。症状・兆候に加えて、関連する臨床検査値が利用可能な場合には、それらを報告された事象の臨床的評価の一環として用いるべきである。

ほかに起こりがちな例は皮膚反応であり、単に「発疹」と報告され、詳細な説明や特徴づけがされない場合が多い。発疹の重症度は過大評価されることも過小評価されることもある。良性麻疹様発疹を「多形性紅斑」とする報告、ステーブンス・ジョンソン症候群を示唆し得る軽度の兆候がある患者を単なる「発疹」とする報告などである。

不適切な臨床的診断は、真の安全性の問題の存在を覆い隠してしまう可能性がある。CIOMSは、多くの種類の有害事象、特に重篤な有害事象についての診断基準を公表しており、スポンサーがこのような問題に対する基準を作成するための助けとなり得る [1]。

個別症例安全性報告 (Individual Case Safety Report, ICSR) は、臨床医学とコード化について広い専門的知識をもつよう訓練された担当者をスポンサーが配して、分類・評価が行われなければならない。後でスポンサーが安全性評価を行う際に必要となるすべての情報が得られるように、医師に対して、臨床的に重要な事象が自分の専門領域外で発生した場合に専門家の意見を聞くことを推奨するべきである。

たとえば、抗生剤に関連する行動変化、鬱病や統合失調症で治療を受けている患者に発現した心臓系の症状、全身療法に伴う持続性の発疹である。スポンサーは肝障害、骨髄抑制、不整脈など重要な事象の解析に必要な詳細な情報を収集するために、診断基準に基づく質問表を利用することも考えるべきである。

[1] Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for their Use, Edited by Z. Bankowski, et al., Council of International Organizations of Medical Sciences, Geneva, 1999. 本報告書は、利用しやすいようにCD-ROMで提供される。

[訳者注] 現在はPDFファイルが公表されている。以下のURL参照。 http://www.cioms.ch/publications/reporting_adverse_drug.pdf

スポンサーが有害事象を適切に分類したり解釈したりするために、外部の独立した医学専門家や独立した専門家のグループに助言を求めたいと考える場合がある。データ安全性評価委員会(Data Safety Monitoring Board、DSMB)が設置されている試験の場合、DSMBの委員構成によっては、安全性(さらに有効性)のモニタリングをスポンサーから独立した立場で行うというDSMBの通常の役割・責任に追加して、このような相談業務を行うこともあり得る。

[訳者注] データ収集にかかわる医療機関やモニター・安全性担当者などは個別症例における安全性評価に主眼をおいているのに対し、DSMBは重篤な有害事象、治療中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象など、重要な有害事象についての個別症例における安全性評価に加えて、集積されたデータに基づく安全性評価に主眼をおいている。

医師は、スポンサーが合意しなかった報告語を変更しない権利を常に有している。すでに述べたように、スポンサーは意見が一致しなかった理由を詳細に文書化するとともに医師の報告語を残すべきである。そのような意見の相違は受け入れられる。たとえばICH E2BガイドラインのB.5.3「送信者による診断名/症候群および/または副作用/有害事象の再分類」は文書化のために用いられる場合がある。意見の重大な相違があるという状況はおそらく例外的であるが、解析や監査に備えて明確に文書化しておかなければならない。

とはいえ、候補薬の安全性プロファイルが十分にわかっていない開発初期において、医師が報告した“そのままの”情報を解析したり評価したりすることに利点がある場合もある。しかし、安全性情報が増え理解が深まるにしたがい、用語の標準化や標準的な用語やその定義について医師に伝えることを検討すべきである。

[訳者注] たとえば、開発早期において「口が渇く」、「口渇」、「口内乾燥」と別々の用語で報告された有害事象の事象としての同一性について被験薬の作用機序を考慮し、開発後期にはこれらの事象を「口内乾燥」と報告すべきであると医師に伝えることは許容されるであろう。同一の現象に対して用いられた異なった報告語がICH国際医薬用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology、MedDRA)の中で異なった器官別大分類(System Organ Class、SOC)に分類されてしまう場合があり注意が必要である。

有害事象の集計表には、利用目的に応じて、医師による報告語^[2]とスポンサーによる報告語の両方を提示することができる。しかし、第5章で議論するように、主要な安全性解析、特に開発中核安全情報(Development Core Safety Information、DCSI)や企業中核安全性情報(Company Core Safety Information、CCSI)を作成するために用いる解析は医師の報告語に基づくべきである。

特に臨床開発の早期においては、適切な診断名を付けることができず、1つあるいは複数の症状・兆候からなる有害事象報告となることが多い(頭痛、悪心など)。どのような場合に、症状・兆候の集まりを潜在的に重要な病態の診断とすべきかは、課題である。

そのような情報はシグナルの検出や評価に役立つ。(連載第2回の)セクションc.3.で述べたように、医師は有害事象を、可能な場合にはいつも、診断名や症候群として報告することが推奨されるべきである。医師がそのような報告をしない場合であっても、報告される症状・兆候、検査結果、処置薬が既知の症候群(たとえば胸痛、CK-MB上昇、血栓溶解剤による急性治療)を強く示唆する場合には、スポンサーが解析目的で可能性の高い診断名(この例の場合は心筋梗塞)を割り当てることがある。

このような選択肢があることはICH E2BガイドラインB.5.3に述べられている。すでに推奨したように、集積されたデータに基づき因果関係を見極めるため、第5章、第6章で説明される標準的な方法を用いた評価を後に行えるよう、被験薬との因果関係が疑われるかどうかによらず、すべての有害事象を収集することが不可欠である。

ある種の事象は、ドラッグクラスとして予測されている場合がある。また、試験の対象となっている患者集団の性質から背景発生率が知られており、特別な注意が必要な事象もあるだろう。

[訳者注] ある種の事象は、患者集団の性質から被験薬が使用されなくても背景として発現することが知られている。その中には、早期に発見し、適切な対応を行うために注意が必要な事象がある。

^[2] 医師が最初に報告した用語は、スポンサーが日常の業務やコード化において用いている言語とは異なる言語である可能性がある。このような場合、ここでいう「報告語」とは、最初の報告語をスポンサーが用いている言語に適切に翻訳された用語であることを意味する。

そのような事象をプロトコルや施設に対して実施手順を説明した資料の中で、事象の診断基準とともに特定することは有用である。たとえば、CIOMSが作成した薬剤性肝障害や血液系の障害の定義は有用な基準を提供し得る([1]を参照)。

さらに、医薬品の安全性プロファイルについて一貫した解析・検討・評価を行うために、「特に注目すべき有害事象」を定義することも極めて重要である。これらの定義や特定の報告語を用いるための基準は、詳細にプロトコルを含め当該医薬品の安全性にかかわるあらゆる計画で説明されるべきである。

DCSIや最終的にはCCSIの中に、(本質的に同一の事象に対して)複数の事象名が使用されることは、医学的にほとんど、あるいはまったく有用でない情報となる。これを避けるために、個別の症状・兆候(発熱、発疹、悪心など)は、それらが別の事象として報告され、明確に特定の診断が下せない場合にのみ、集計目的で(別々に)コード化すべきである。

集積されたデータに対する解析では、個別にコード化された症状・兆候が別々に起こったものなのか、あるいは知られている臨床的症候群の一部をなすとは当初は考えられていなくても、一緒に報告されることが多い症状・兆候の組み合わせであるのか、の確認を試みるべきである。このような確認は、複数の無関係な原因があるかもしれない比較的非特異的な症状・兆候を不適切に分類することを避けるために、特に重要である。

[訳者注] たとえば発熱は複数の無関係な原因をもつかもされない。

[訳者注] 被験者に発現した事象をほかの事象と切り離してみていると問題を見逃してしまう可能性がある。複数の事象を関連する事象とまとめてみたり、時系列の中で1つの物語(ストーリー)として捉えられないかと考えてみたりすることは重要である。データの収集段階においては可能な場合に適切な診断名や症候群として報告すること、データの集計段階では関連する可能性がある事象を後述の標準MedDRA検索式(Standardized MedDRA Queries, SMQ)や組み合わせ用語(Combined Term)を用いてまとめてみるのが、不適切に分類することを避けるために必要である。

企業や規制当局によっては、規制上(緊急報告が必要な場合など)重篤性の基準に合致しない症例であっても、医学的に重篤で重要であると常に認識される事象名の一覧を維持している場合がある。そのような「常に重篤と考える(always serious)」有害事象の一覧は、特別に注意し評価するというアクションを取るための基準として日常的に用いられる。そのような一覧は、もともと市販後、特に自発報告を受け取った時に用いよう作成されたものであるが、承認前の臨床試験においても有用である可能性がある[3]。だが、治療が何であるか、研究対象の患者集団がどうであるかによって状況は大きく異なるし、完全な一覧はあり得ないのでわれわれは特定の一覧を承認することはしない。ただし、そのような一覧を正式に準備していなくとも、ある種の医学的に重要な事象が発生したときに注意喚起する必要はあり、被験者を保護し将来の害を防ぐために重要な考え方である。

2. コード化の手順

スポンサーは、あらゆる製品やプロジェクトに適用可能な、データの標準的なコード化の手順を実装しているべきである。データ入力にかかわるすべての担当者はその手順を行う前に十分教育されているべきである。

コード化を目的に、ICH M1のもとで開発され国際的に合意された医学用語辞書、MedDRAがある。本ワーキング・グループは、MedDRAの利用を推奨し、コード化の議論において一貫してこれを参照する。スポンサーの手順は、MedDRAによるコード化の原則が書かれた「用語選択：考慮事項(Term Selection：Points to Consider)」[4]に従ったものであるべきである。

しかし、本節で述べる原則は辞書に何をを用いるかにはよらない。診断の根拠となった症状・兆候や検査結果を、特に重篤な有害事象の場合には医師からもれなく収集するべきであるし、そのようなデータは試験のデータベースに格納されるべきではあるが、MedDRAの考慮事項にも概説があるように、このような詳細な情報に含まれる個々の事象は通常コード化すべきではない。臨床的な評価を行うために最終的な図表においてコード化されていることの意義を、データ入力の段階で考えるべきである。

辞書の用語と正確に一致しない有害事象の報告語を扱う場合が特にそうである。非特異的な「症候群」の用語、たとえば

[3] そのような一覧の候補として、この考え方に関する詳細な議論や、MedDRA、WHO-ARTの広範囲な一覧が提供されている。以下を参照のこと：Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches, Report of CIOMS Working Group V, pp. 107- 108 and Appendix 5, CIOMS, Geneva, 2001

[訳者注] 現在はPDFファイルが公表されている。以下のURL参照。 <http://www.cioms.ch/index.php/12-newsflash/229-publication-current-challenges-in-pharmacovigilance-pragmatic-approaches-report-of-cioms-working-group-V1snow-available-to-download-in-electronic-form>

[4] 最新版は以下のURLを参照。 <http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation>

MedDRAの基本語(Preferred Terms, PTs)の「血液障害NOS(Not otherwise specified)」、「大脳障害」などは、検索・評価・提示のいずれにおいても有用でないので使用を避けるべきである。非特異的な用語を必要とするような病態を特定できていない報告語については、報告した医師に問い合わせるべきである。

MedDRAを用いる際には、「SOC：社会的環境(Social Circumstances)」の用語は病歴にのみ用い、有害事象の報告語がたとえ正確にそのSOCの下層語(Lowest Level Term, LLT)に正確に一致したとしてもコード化には用いないことが一般に推奨される[5]。

スポンサーは、重篤な有害事象を発現した症例において報告された事象の「過剰なコード化」を避けるべきである。

[訳者注] 随伴するあらゆる症状・兆候を並列にコード化することは避けるべきだと述べている。

そのような報告には、臨床的な課題に対する検索を行うために必要な最小限の辞書用語のみを含むべきである。一方で、スポンサーは事象を“アンダー・コード”しないよう、つまり事象用語の重症度や重要度を格下げするようなコードを割り振ることがないよう、細心の注意を払うべきである。

臨床的に認められた事象の分類やコード化が一貫性を欠くことは、同じ試験やプロジェクトに参加する医師間のみならず、有害事象をコード化するために異なった辞書を用いているスポンサー間においても、MedDRAなど同じ辞書を用いているスポンサー間においても起こりがちである。多くの重要な病態に対する明確で広く受け入れられた定義がないまま、安全性データベースにおける有害事象を医師の報告語に強く依存して一言一句忠実にコード化する現在のやり方は、後で行う検索や分析の妨げになる可能性がある。たとえば、同一の病態に対して用いられた異なった用語(肝毒性など)が、複数のSOCや異なった階層に散らばってしまうことが起こり得る。

正確で有用な情報を作り出す際のもう1つの課題は、有害事象データを集計表などで提示するときに、辞書の階層構造の中でどのレベルの用語(LLTかPreferred Terms、PTか)を用いるべきかを定めることである。

CIOMS ワーキング・グループ VI の推奨：

CIOMS ワーキング・グループ VIIは、有害事象データを、SOCごとにまとめられた形で(たとえば、MedDRAの)PTを用いて提示することを提案する。しかし、MedDRAの粒度が高いために、1つのSOC中の同じ医学概念(同質の事象)を示す複数の有害事象/副作用を記述する際に、複数のPTが用いられる場合がある。したがって、状況によっては、SOCの階層構造の中で複数のレベルのデータ(PTとHigh Level Terms、HLT)を示すことが有用な場合がある。

これらのさまざまな課題を克服するための取り組みが、「SMQ」を扱った別のCIOMS ワーキング・グループによって行われてきた。このワーキング・グループは、規制当局、製薬企業、ICH MedDRAマネジメント・ボード、MedDRA Management and Support Organization(MedDRA MSSO)、WHOのシニア・サイエンティストの協働により数年にわたり活動している。このグループは数多く定義された病態のためのSMQガイドライン(適切なデータベース検索戦略)を開発している。

このガイドラインは、データベース上にあるさまざまな症状・兆候、診断、症候群、身体所見、生理学的データから症例を特定する際の手助けを意図したものである。一般利用を目的としてデータベースをリリースする前に、規制当局や製薬企業が保持するデータベースにおいてすべてのSMQが機能するかがテストされる[6]。その後、データベースはMedDRA

[5] CIOMS ワーキング・グループ VIIは、「SOC：社会的環境」は有害事象の報告語がたとえ正確にそのSOCのLLTに正確に一致したとしても、一般に副作用/有害事象のコード化には用いないとするMedDRA考慮事項バージョン3.3(2004年6月9日)の推奨に同意する。検索・分析・報告に影響を及ぼす可能性があるからである。「SOC：社会的環境」は、社会的要因を記述するものであり、社会環境歴のコード化に利用することを意図しているので、障害のSOCにみられるような多軸は設定されていない。障害のSOCに含まれる用語のほうが適切に医学的概念を表現できる場合に、コード化に「SOC：社会的環境」を用いることは、不適切な標準業務手順書(Standard Operating Procedures、SOP)へのマッピングであり、検索やシグナル検出に悪い影響を及ぼし得る。たとえば、「SOC：社会的環境」に含まれる「妊娠流産(Aborted pregnancy)」は、「SOC：妊娠、産褥および周産期の状態」に含まれるさまざまなタイプの堕胎を反映する複数の臨床的用語とともにグループ化されることも検索されることもない。したがって、「妊娠流産(Aborted pregnancy)」とコード化された場合、流産や自然流産の分析から不適切に除外されてしまう恐れがある。

[6] 最初のSMQ報告書を参照。Development and Rational Use of Standardized MedDRA Queries. Retrieving Adverse Drug Reactions with MedDRA, CIOMS, Geneva 2004. これには、トルサード・ド・ボアン/QT延長、横紋筋融解症/ミオパチー、肝障害が含まれる。CIOMS ワーキング・グループの取り組みについての詳細や最新情報は以下のURLを参照。http://www.cioms.ch/index.php/2012-06-10-08-47-53/working-groups

MSSOによってユーザーの利用が可能になり、MedDRA MSSOによって適切に維持・改訂が行われる。

SMQは、可能な限り多くの重要な病態を検索できるように開発されているが、検索のためのそのようなグルーピングが、あらゆる製品にかかわるあらゆる病態に対しても利用可能であるとは考えられない。

[訳者注] SMQは、関連する可能性のある個別症例安全性報告の特定と検索を支援するために作成されている。抽出結果の症例レビューによりグルーピングが可能になる。

3. 割付け情報が明らかになったデータの扱い

臨床試験の実施中のいつであっても、免除が認められていない場合には、(連載第2回の)セクションc.6にあるように、ICH E2Aガイドラインに基づき、有害事象を発現した個別の症例について盲検解除が行われる。これは主に重篤で未知の副作用の場合であって、規制当局への緊急報告の基準に合致するかを判断することが目的である。企業は新たに利用可能となった割付け情報の取り扱いについて、さまざまな選択肢があり苦心している。これには誰がその情報にアクセスすべきかも含まれる。ほかにもたとえば以下のような課題がある。

- その割付け情報は試験のデータベースや安全性データベースに格納すべきか？
- もしそうならば、通常の割付け情報(プラセボ群、対照薬群、被験薬群など)とは別の変数に格納すべきか？
- そのデータの輸入は、試験が完了するまで待つべきか？
- その情報にアクセスできる人を一部の特定の人に限定するべきか？(安全性部門の全員あるいは一部の担当者にアクセスを許可し、試験の実施や解析にかかわる臨床担当者や統計担当者には許可しないなど)
- 一部の企業が行っているように、盲検解除した緊急報告を規制当局やDSMB、倫理委員会に提出した場合、試験に参加している医師に対してはその症例の割付け情報を開示しないままにしておくべきか？

このような問題に対して1つの正解はないし、規制当局からも指針は与えられていない。対処方法は、会社や会社の組織構造、そのような問題に対する会社のポリシー、データ管理に用いているシステムなど多くの要因に依存している。

しかし、CIOMS ワーキング・グループ VIの議論において、個別症例で盲検解除された割付け情報は安全性データベースに格納し、安全性部門や試験の実施にかかわる人にも制限を加えることなくアクセスを可能にしたほうが良いとの意見を複数のメンバーが述べた。そのような情報を簡単に利用可能にする根拠は、実施中のモニタリングや安全性評価の中で考慮に入れるべきという考えである。しかし、さまざまな意見があるこの問題に対する指針は、本ワーキング・グループの検討範囲を超えるものである。

4. データ処理上の問題

臨床試験の安全性データの処理や解釈が容易であることは減多になく、スポンサーや医師にとって課題の多い仕事になっている。課題の一部は、安全性データの包括的なレビューには個別症例の報告と集積されたデータの両方の分析が含まれているという事実に起因している。この重層的なアプローチによって、医薬品の安全性プロファイルを定性的にそして定量的に理解することが可能になる。

もう1つの課題は、重篤な有害事象など安全性情報の重要な構成要素はスポンサーが知り得てから規制で決められた時間枠の中でレビューしなければならないこと、その一方で、集積されたデータは試験の終了後あるいは開発プログラムの終了後と同様に定期的にレビューされるということである。臨床開発中に行われる安全性データのレビューが多角的であることが、データ・マネジメント・プロセスに対して柔軟性と堅牢性を要求するのである。

試験の安全性データの管理には多くの業務があり、それらをすべて網羅することは本章の範囲外である。中核をなす業務には、データ入力、エディット・チェック、エディット・チェックで発見された矛盾に対する問い合わせ、MedDRAなど標準的な辞書を用いた有害事象のコード化、複数の試験のデータを扱う場合には統合解析のためのデータ・セットのプーリングなどが含まれる。安全性データベースの正確性と完全性を保証するため、これらの業務は慎重かつ正確に行われなければならない。

しかし、試験が完了もしくは臨床開発プログラムが完了すると直ちにデータ解析を開始し報告書の作成が行えるよう、データベースを固定することへの大きなプレッシャーを負うことになる。安全性データの解析は可能な限り迅速に行うべきであるが、試験が完了した後で認められる可能性がある副作用の疑い(suspected adverse drug reactions)に医師やスポンサー

が対処する仕組みもなければならぬ。さらに、試験の完了時にはまだ消失していなかった副作用の疑いの追跡情報を入力する仕組みも実装されていなければならない。理想的には、そのような問題はプロトコルに記載されるべきである。

【訳者注】「副作用の疑い」という用語は、医療従事者あるいは研究者が個々の症例において薬がイベントに関連するかもしれないと判断したときに用いる。定義上、企業や行政に自発報告される症例報告は、「副作用の疑い」である。因果関係のエビデンス・レベルに応じた用語の使い分けについては以下の文献を参照。小宮山靖,ある有害事象が「副作用」とよばれるようになるまでの流れ,医学のあゆみ251(9):683-689.

多くのスポンサーが、データ入力やデータ・マネジメント、データ解析を含む試験管理業務のすべて、あるいは一部を医薬品開発業務受託機関(Contract Research Organization、CRO)に委託している。臨床試験データベースをCROがもっている場合もある。責任を有するスポンサーが迅速なレビューや要求されるいかなるアクションも行えるように、スポンサーがデータに容易にアクセスできることが重要である。したがって、データに容易にアクセスできるための合意と方法がなければならない。共同開発契約などほかの契約関係についても同じことが言える。

有害事象を検出・分類・文書化するための体系立てられた再現性のあるアプローチがあれば、スポンサーや医師は安全性プロファイルを臨床的にも統計的にも理解することができ理想的である。この目標に向かって別の方法を検討しているグループがある[7]。

安全性やほかの臨床試験データの解析・報告を容易にするために、標準化されたデータ・マネジメント技術を提供する新しい取り組みが行われている。近年設立された製薬業界や規制当局も協力しているオープンで非営利な組織「臨床データ交換標準コンソーシアム(Clinical Data Interchange Standards Consortium、CDISC)」は、電子的な臨床試験データの収集・交換・申請・保存を支援するための世界共通の業界標準の開発にコミットしている[8]。CDISCの取り組みには以下のものが含まれる。

- 新医薬品の販売承認を支援するための規制当局へのデータ提出に関するモデルの開発。CDISCのSDS (Submission Data Standard) には、汎用される安全性データや臨床試験で収集されるほかのデータのデータ要素を定義した標準ドメイン(人口統計学的データ、曝露、併用薬、臨床検査値、有害事象など)の形でデータが格納される[9]。
- ADaM (Analysis Dataset Model) は、安全性・有効性のレビューや規制当局の統計家による解析に用いられるデータ・セットを作成する標準的な方法を定義するための開発。

ほかのモデルも含めCDISCの標準は、それが現在の市販後の安全性監視にかかわる報告で利用が可能であるというよりも、はるかに情報量が多く包括的で正確な安全性データの収集を可能にし、この安全性データを用いて臨床家や統計家がレビューや解析をすることを可能にする。

CDISCは国際標準化機構(International Organization for Standardization、ISO)、非営利組織、HL7 (Health Level 7)とも正式な協業関係を構築している。協働グループのメンバーには、医療関係者、ベンダー、(イギリスの国民保健サービス・NHSなどの)保険償還者、コンサルタント・規制当局などが参加しており、ヘルスケア領域の臨床、管理の標準の開発や進展に興味をもっている[10]。

【訳者注】 CDISCなどに関する記載は本報告書が公表された2005年以前、つまり約10年前のものである。その後、多くの標準が開発されたり更新されたりしている。詳細はCDISCのウェブページを参照。 <http://www.cdisc.org/standards-and-implementations>

[7] たとえば以下を参照：Tangrea, J. A., Adrianaza, M. E., and McAdams, M. A., Method for the Detection and Management of Adverse Events in Clinical Trials, Drug Information Journal, 25:63-80, 1991; Gait, J. E., Smith, S. and Brown, S. L., Evaluations of Safety Data from Controlled Clinical Trials: The Clinical Principles Explained, *ibid.*, 34:273-287, 2000; Hsu, P.-W., Pernet, A. G., Craft, J. C. and Hursey, M. J., A Method for Identifying Adverse Events Related to New Drug Treatment, *ibid.*, 26: 109-118, 1992.

[8] CDISCのウェブサイト参照。CDISCには、日本・アメリカ・ヨーロッパ・インドなどからバイオテクノロジー企業、製薬企業、CRO、アカデミック・メディカル・センターがメンバーとして参加している。さまざまなCDISCワーキング・グループが日本・ヨーロッパ・インドでも設置されている。CDISCの解説や臨床検査値データ標準の報告については以下を参照。 S. Bassion. The Clinical Data Interchange Standards Consortium Laboratory Model: Standardizing Laboratory Data Interchange in Clinical Trials, Drug Information Journal, 37:271-281,2003.

[9] Submission Data Standards, Analysis Dataset Standards, Operational Data Model, and Laboratory Data Standards. <http://www.cdisc.org/standards-and-implementations>

[10] CDISC・HL7・FDAが共同座長を務めるRCRIM (Regulated Clinical Research and Information Management) 技術委員会は、上述のCDISCモデルの国際認証に向けて活動しており、市販後の安全性監視の報告を支援するHL7 messages、規制当局に心電図データを提出するための標準、安全性・有効性の評価と統計解析を支援することを目的として、臨床試験プロトコルの構成要素を標準化するprotocol representationなど、ほかの標準化にもかかわっている。これらの取り組みは、規制のもとで行われる臨床研究を支援するために、これらの標準やモデルを調和させること、さらにはヘルスケアと臨床試験の両領域間の相互データ利用を強化することのために最大限の努力を投じるものである。詳細は以下を参照。 <http://www.hl7.org/>

訳者あとがき

3回に分けて連載してきたCIOMS ワーキング・グループ VI報告書の第4章は、安全性データあるいはその周辺データの収集における原則を述べたもので、2005年に発行されましたが、いまだその内容は色あせていません。それどころかますます重要で、われわれに多くの示唆を与えてくれます。

本連載に興味をもった方には是非、ほかの章、特に第3章、第5章を読むことをお勧めします。しばしば単一の指標を用い単純化した意思決定の判断基準を事前に設定できる有効性評価と異なり、安全性評価は多面的かつ複雑そして継続的であり常に探索的側面を含むものです。

本来、安全性情報は画一的な収集や業務の定型化には不向きです。安全性データの収集の目標は“きれいな”データベースを作ることではありませんし、冗長な一覧表を作成することでもありません。安全性評価において、何ごどのように使われるかの明確なイメージをもち、使われる可能性が高いデータにこそ注意を集中すべきです。

今回翻訳した第4章は、「重要な安全性情報とは何か」、「収集された情報はどのように利用されるのかを見極めることが非常に重要であること」、「プロトコル策定や症例報告書 (Case Report Form、CRF) 記入の手引きなどの準備を行う計画段階にも熟慮が必要であること」、「データ収集を行っている現場でも常によく考えることが重要であること」を教えてください。

データ収集の現場では、“妙なお作法”が積み上げられることも多く目標を見失いがちです。データ収集にかかわる人々が「なぜこんなことをしなければならないのだろう?」と疑問に思うときには、必ずと言っていいほどデータ収集の原則から外れてしまっています。そんなときこそ本連載の原則に立ち戻って議論してほしいと思います。試験が実施中であっても運用を変えることで改善できる場合もあるでしょうし、次の試験ではもっと合理的なデータ収集ができるはずです。