

[Case Report]

重篤な有害事象発現時に 治験薬との因果関係の判定を行う問題点

Investigation of Relationship between Investigational New Drug and Serious Adverse Events during Clinical Trials



池田 博昭*	小島美樹子	井田 裕美	亀田 美保	後藤 志保
深川恵美子	古屋 由加	宮井ふみ子	宮中 桃子	山中 恵子
栗屋 智一	川上 由育	木平 健治	沈 永新	平川 勝洋

はじめに

治験薬 (investigational new drug : IND) 投与期間中に医療機関で発現した重篤な有害事象 (serious adverse event : SAE) と IND の因果関係は、プロトコル記載の判定基準を用いて、重症度や発現経緯、IND の薬理作用や投与からの時間的關係、被験者の病歴や併用薬剤などの情報をもとに治験責任医師もしくは治験分担医師が判定する¹⁾。

一方、治験審査委員会 (institutional review board : IRB) は、治験責任医師もしくは治験分担医師の作成した SAE 報告を審査し、被験者へ説明するために説明文書を改訂すべきかの判断等を求められる²⁾。

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (Japanese-Good Clinical Practice : J-GCP) に記載の副作用は、当該 IND と有害事象との間の因果関係について、「投与量にかかわらず、投与された IND に対するあらゆる有害で意図しない反応 (臨床検査値の異常を含む。)。すなわち、当該 IND と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な

可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。因果関係の判定を行う際には、投与中止後の消失、投与再開後の再発、既に当該被験薬又は類薬において因果関係が確立、交絡するリスク因子がない、曝露量・曝露期間との整合性がある、正確な既往歴の裏付けにより被験薬の関与がほぼ間違いなく説明可能、併用治療が原因である合理的な可能性がみられない等を参考にすることができる。」と定義している³⁾。

グローバル治験のプロトコルに記載された SAE の判定基準は、ICH-GCP (International Conference on Harmonisation-GCP : ICH-GCP) や FDA (Food and Drug Administration : FDA) の基準を採用しており、国内治験とは異なる SAE の因果関係の判定基準への対応を求めているとの報告がある^{4~6)}。

2012 年、当院で実施した患者対象のグローバル第 I 相治験で、IND の初回投与 4 時間後に水様性下痢、8 時間後に吐血し死亡の恐れに至る SAE が発現し、内視鏡処置により止血し入院期間の延長を認めたため、治験責任医師は直ちに「SAE に関する報告書 (第 1 報)」を病院長と治験依頼者へ報告した。

広島大学病院臨床研究部, *: 2014 年 4 月より北陸大学薬学部

Hiroaki Ikeda*, Mikiko Kojima, Hiromi Ida, Miho Kameda, Shiho Goto, Emiko Fukagawa, Yuka Furuya, Fumiko Miyai, Momoko Miyanaka, Keiko Yamanaka, Tomokazu Awaya, Yoshiiku Kawakami, Kenji Kihara, Yongxin Shen, Katsuhiro Hirakawa : Department of Clinical Research, Hiroshima University Hospital, *: Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University

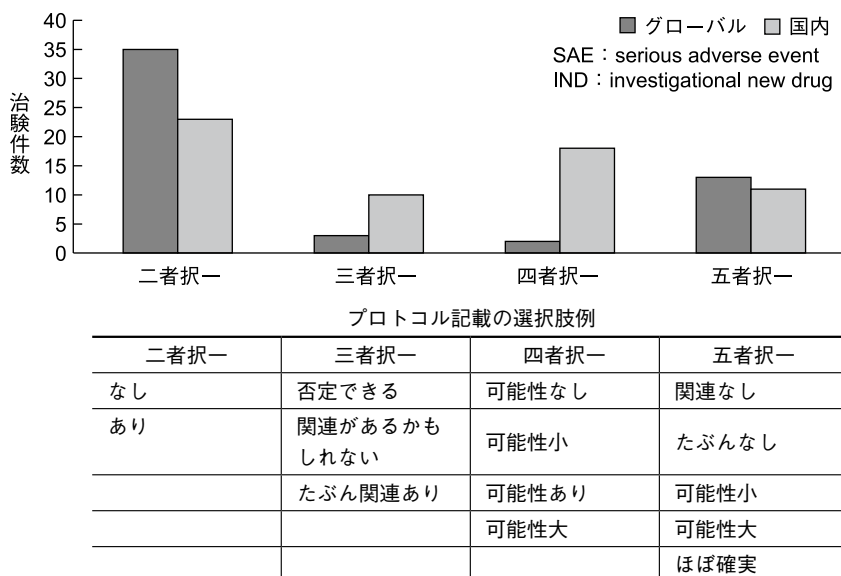


図1 SAEとINDの因果関係の判定基準

SAE発現1週間後に「SAEに関する報告書(第2報)」を病院長と治験依頼者へ報告した。その第1報で治験責任医師は「SAEとの因果関係あり」と判定したが、第2報で「SAEとの因果関係なし」へ判定を変更した。第2報の治験責任医師の因果関係の判定変更はIRBで論議となり、判定根拠の妥当性を理解するため、3名のIRB委員(医師)が治験責任医師へ聞き取り調査を実施した⁷⁾。この聞き取りから、これまでIRBで行ってきた因果関係の基準、統一書式に記載された因果関係判定基準を用いて審議していたが、プロトコル記載の因果関係の判定基準を考慮していなかったことが判明した。

今回、SAEを適切に審議することを目的に当院で過去3年間に実施した治験のプロトコルに記載されたSAEの因果関係の判定基準を調査し、プロトコルによる相違を検討した。

対象と方法

1 対象と方法

2009年1月～2012年12月に当院で新規企業治験として申請のあったプロトコルを対象に記載されているSAEの因果関係の判定基準を対象とした。

調査内容は治験の開始年度、治験実施域(グローバルまたは国内)、SAEとINDの因果関係の判定基準、SAEの定義(grade)、SAEの重症度(grade)、がん対象試験の有無とした。

準、SAEの定義(grade)、SAEの重症度(grade)、がん対象試験の有無とした。

2 解析方法

SAEとINDの因果関係の判定基準のなかで、プロトコルに記載の多い基準の上位2基準をそれぞれ基準変数にして、治験の開始年、治験実施域、SAEとINDの因果関係の基準、SAEの定義、SAEの重症度を説明変数として、多変量解析(数量化II類)で解析した。多変量解析のレンジスコアは1.0以上を影響する因子として評価対象とした。

結 果

1 対象と方法の結果

調査期間中に新規治験として申請のあったプロトコル数は、115件(グローバル53件、国内62件)だった。グローバルの53件は、2009年13件、2010年12件、2011年13件、2012年15件だった。

SAEとINDの因果関係の判定基準は二者択一から五者択一(図1)で、二者択一は115件中58件(グローバル35件、国内23件)、三者択一は同13件(グローバル3件、国内10件)、四者択一は同20件(グローバル2件、国内18件)、五者択一は同24件(グローバル13件、国内11件)だった。因果関係の判定基準の50%を占めた二者択一は2009年13件、2010年

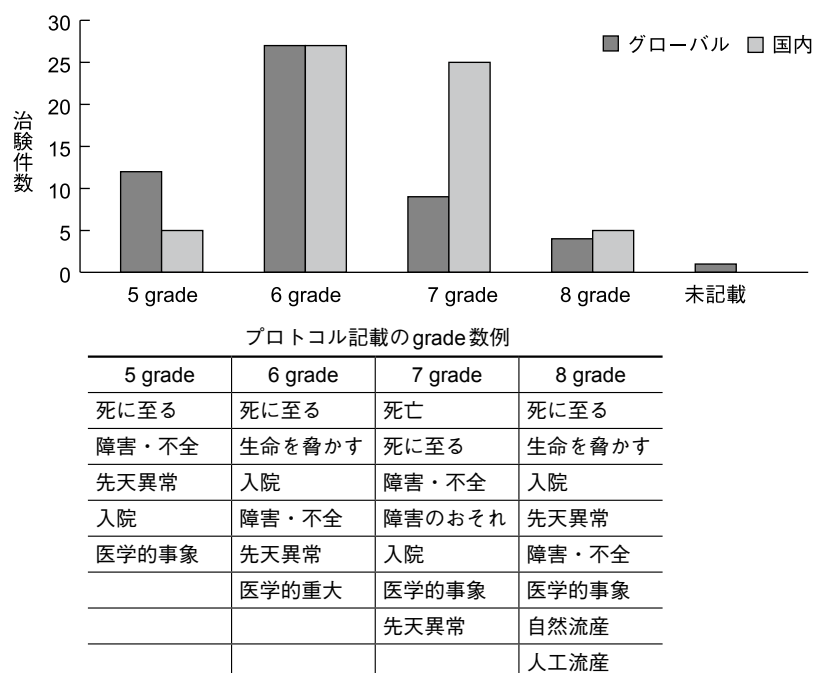


図2 SAEの定義基準のgrade

10件, 2011年16件, 2012年19件だった。

SAEの定義は5 gradeから8 gradeで, 5 gradeは115件中17件(グローバル12件, 国内5件), 6 gradeは同54件(グローバル27件, 国内27件), 7 gradeは同34件(グローバル9件, 国内25件), 8 gradeは同9件(グローバル4件, 国内5件), 未記載は同1件(グローバル1件, 国内0件)だった(図2)。SAEの定義の47%を占めた6 gradeは2009年17件, 2010年10件, 2011年10件, 2012年17件だった。

SAEの重症度は2 gradeから5 gradeで, 2 gradeは115件中3件(グローバル1件, 国内2件), 3 gradeは同78件(グローバル30件, 国内48件), 4 gradeは同14件(グローバル11件, 国内3件), 5 gradeは同17件(グローバル11件, 国内6件)だった(図3)。SAEの重症度の70%を占めた3 gradeは2009年26件, 2010年12件, 2011年19件, 2012年21件だった。

2 解析の結果

SAEとINDの因果関係の判定基準は二者択一, 五者択一の順に多かったことから(図1), 二者択一を基準変数にして, 治験の開始年, 治験実施域, SAEの定義, SAEの重症度を説明変数として, 多変量解析を実施した。また, 2番目に多かった五者択

一を基準変数にして, 同様に治験の開始年, 治験実施域, SAEの定義, SAEの重症度を説明変数として, 多変量解析を実施した。

判定基準の二者択一(基準変数)に影響する因子(説明変数)は, SAEの定義(レンジスコア:2.18), がん対象試験(同:1.24)だった(表1)。正準相関係数は0.57だった。SAEの定義のカテゴリスコア(表1)は, 定義数の増加とともに正の線形相関(-1.28~0.90)で増加した(R^2 :0.92)。がん対象試験のカテゴリスコアは, 非がん対象試験に二者択一の影響が認められた(表1)。

判定基準の五者択一(基準変数)に影響する因子(説明変数)は, SAEの定義(同:2.60), SAEの重症度(同:2.03), がん対象試験(同:1.64)だった(表2)。正準相関係数は0.42だった。

SAEの定義のカテゴリスコア(表2)は, 定義数の増加とともに負の線形相関(1.06~-1.54)で減少した(R^2 :0.98)。SAEの重症度のカテゴリスコア(表2)は, 定義数の増加とともに負の線形相関(1.42~-0.60)で減少した(R^2 :0.86)。がん対象試験のカテゴリスコア(表2)は, がん対象試験に五者択一の影響が認められた。

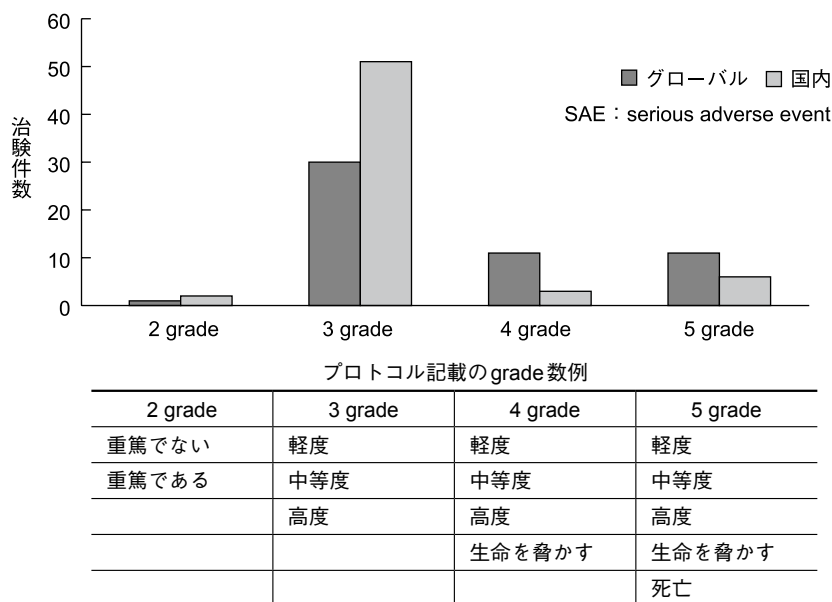


図3 SAEの重症度判定基準のgrade

考 察

調査対象の115プロトコルのうちグローバルは53件と経年的に増加傾向にあったことから、他の医療機関と同様に治験責任医師・治験分担医師およびIRBはSAEの判定時にプロトコルを含めICH-GCPやFDAの判定基準へ対応しなければならない⁸⁾ 頻度も増加していた。

4段階に分類されていたSAEとINDの因果関係の判定基準は(図1)、二者択一が50%で、五者択一、四者択一、三者択一の順に多かった。因果関係の二者択一の60%はグローバルだったことから、FDAのSAEに対する見解⁸⁾ が一因と考えられた。二者択一の判定に影響する因子のSAEの定義(表1)は、カテゴリの定義数の増加傾向にあったことから、二者択一の因果関係の判定時にはSAEの定義を詳細に行う傾向が観察された。がん対象試験(表1)はカテゴリが負のスコアであることから、がん対象試験に二者択一は利用されない傾向が示唆された。

五者択一の判定に影響する因子のSAEの定義(表2)は、定義数の増加と負の線形相関であることから、五者択一の因果関係の判定時はSAEの定義数が減少する傾向が観察された。SAEの重症度(表2)は、SAEの定義数の解析結果と同様に定義数が減少する傾向が観察された。がん対象試験(表2)は、

カテゴリが正のスコアであることから、がん対象試験に五者択一の判定は利用される傾向が示唆された。

SAEの定義は、6 gradeを採用した治験がグローバルおよび国内で多かった(図2)。しかしながら、グローバルは5から6 gradeで74%である一方、国内は6から7 gradeで83%だったことから、国内はグローバルより詳細な分類を求めている(図2)。これらの結果は、治験データの申請先である規制当局の審査方法が影響している可能性がある。

SAEの重症度は、3 gradeを採用した治験がグローバルおよび国内で多かった(図3)。しかしながら、グローバルは4 gradeおよび5 gradeも国内に比して採用しており、重症度の評価スタンスに違いが見られ、SAEの評価に対する考え方に違いがあった(図3)。

「はじめに」で説明した、当院IRBで議論した治験責任医師によるSAEの因果関係の判定の変更は、治験のグローバル化に対応した審査を行う必要性をIRBが改めて認識した結果となった。二者択一の判定はSAEの定義数の増加等、治験責任医師の負担と責任は大きい。INDの薬理作用から考えるFDA基準のSAEの因果関係の判定方法は、治験の新規審査時から確認しておく必要がある。SAEとINDの因果関係の判定に用いる二者択一は、治験責

表1 SAEとINDの因果関係の判定基準・二者択一に影響する因子

説明変数	カテゴリー	カテゴリ スコア	レンジ スコア
SAEの定義(grade)	5	-1.28	2.18
	6	-0.01	
	7	0.41	
	8	0.90	
がん対象試験	がん対象試験	-1.03	1.24
	非がん対象試験	0.21	
治験の開始年度	2009年度	0.342	0.75
	2010年度	0.41	
	2011年度	-0.34	
	2012年度	-0.32	
SAEの重症度 (grade)	2	-0.54	0.59
	3	0.02	
	4	-0.07	
	5	0.05	
治験実施域 (国内・グローバル)	国内	0.25	0.54
	グローバル	-0.29	

数量化II型(判別的中率: 78.07%)

SAE: serious adverse event, IND: investigational new drug

表2 SAEとINDの因果関係の判定基準・五者択一に影響する因子

説明変数	カテゴリー	カテゴリ スコア	レンジ スコア
SAEの定義(grade)	5	1.06	2.60
	6	0.15	
	7	-0.36	
	8	-1.54	
SAEの重症度 (grade)	2	1.42	2.03
	3	0.20	
	4	-0.61	
	5	-0.60	
がん対象試験	がん対象試験	1.37	1.64
	非がん対象試験	-0.27	
治験の開始年度	2009年度	0.13	0.77
	2010年度	-0.57	
	2011年度	0.05	
	2012年度	0.20	
治験実施域 (国内・グローバル)	国内	0.29	0.64
	グローバル	-0.35	

数量化II型(判別の中率: 71.05%)

SAE: serious adverse event, IND: investigational new drug

任医師がINDの薬理作用に関連した判定を行うため、IRBはSAE報告書の審査にINDの作用機序や因果関係の判定基準の資料が必要になる。当院はSAEの審議を行う際、SAE報告書に加えて該当するプロトコル記載の有害事象との因果関係判定基準を参照、もしくは治験薬概要書の薬理作用に記載部分を参照してIRB審議する方法に改めた。

一方、医法研ガイドラインは「INDまたは治験との因果関係が否定できないもの」のみを補償対象としていないことから、治験責任医師が薬理学的因果関係でSAEの判定を行いやすい状況にあるが、患者側に立つことが多い治験責任医師は治験への参加との因果関係の判定に苦しみ場合がある。二者択一の判定はSAEの定義数の増加が観察されたことから、SAEの定義数やINDの薬理作用の知識等の治験責任医師のSAEの因果関係の判定に影響するかもしれない因子の解析は、今後の課題としたい。

結 論

SAEをIRBで審議する場合、プロトコル記載の因果関係判定基準とINDの薬理学的作用を審議資料

にしなければ、治験責任医師の判定を適切に審査できない可能性がある。

文 献

- 久保田潔, いまさら聞けない臨床試験の読み方, 活かし方 安全性評価 有害事象と副作用はどう評価されているの?, 薬事2012; 54: 2155-8.
- ロバート・J・アムダー編, 栗原千絵子, 斉尾武郎訳, IRBハンドブック 第2版—臨床研究の倫理性確保 被験者保護のために, 中山書店; 2009. p.55-64.
- 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンス, 薬食審査発1228第7号(平成24年12月28日)
- 小野俊介, 国際共同治験の経験を踏まえた次のステップ 医薬品開発のグローバル化がもたらした変化と今後の方向, 薬理と治療 2011; 39: 469-70.
- 深川恵美子, 池田博昭, 治験薬の容器・包装・表示で留意すべき点は?—医療機関からの要望—, PHARMA STAGE 2011; 11: 19-24.
- Geary E Stewart, 臨床試験における有害事象の取り扱い, CIOMS, ICHの動向を中心に, 臨床評価 2007; 34: 399-417.
- 小島美樹子, 原田浩徳, 宮井ふみ子ほか, FDA基準で有害事象の因果関係の判断を行う問題点, 臨床薬理 2012; 43(Suppl): S329.
- 小宮山靖, くすりと有害事象の因果関係, JPMA News Letter 2011; 145: 6-11.