

[Review Article]

がん領域における研究者主導臨床試験の 安全性情報マネジメント

Clinical Safety Data Management in Investigator-Initiated, Oncology Clinical Trials



秦 友美^{*1} 青谷恵利子^{*1} 野中 美和^{*1}
川上 温子^{*1} 金津 佳子^{*1} 坪井 沙絵^{*1}
藤原 恵一^{*2} 紀川 純三^{*3} 落合 和徳^{*4}

1 わが国の臨床試験の安全性情報管理

臨床試験において安全性情報を適切に収集することは、試験的治療（試験薬・試験機器・試験的手法など）の安全性の評価を正しく実施するために必須である。また、臨床試験に参加する被験者の保護、ならびに将来その試験的治療が適切に実施されるためにも不可欠である。

現在、本邦の臨床試験は、目的および規制要件（規制を受ける法令や通知、指針等）により、医薬品の承認申請を目的とする治験とそれ以外の臨床試験（研究者主導臨床試験ならびに先進医療）に区別されている。この区別によって、報告対象・報告期限・報告先は若干異なっている。

治験は、医薬品・医療機器の製造販売承認を得ることを目的に実施される臨床試験であり、関係する企業、医師、医療従事者は、安全性情報の管理についても薬事法や「医薬品の臨床試験の実施の基準に

関する省令（GCP 省令）」などの法規を遵守しなければならない。先進医療として実施する臨床試験では、将来そのデータが承認申請資料の一部となることを考慮し、厚生労働省の医政局・医薬食品局・保健局が合同で発出した通知¹⁾に基づき、適切な安全性情報の管理を行わなければならない。

治験以外の研究者主導臨床試験においては、「臨床研究に関する倫理指針」などの各種倫理指針²⁾に従うことになる。倫理指針は、研究機関が自主的に遵守することを目的に制定されているため、法的拘束力はない。しかしながら、研究者は指針の枠組みの中で収集ならびに報告が必要となる安全性情報について、臨床試験の内容（疾患や病態の特殊性等）を考慮したうえで、プロトコルや手順書に独自の安全性情報管理手順を定めて試験を実施している。

さらに、この区別は医療機関での試験実施体制にも違いをもたらしており、特に研究者主導臨床試験

^{*1}北里大学臨床研究機構

^{*2}埼玉医科大学国際医療センター

^{*3}松江市立病院

^{*4}東京慈恵会医科大学附属病院

Tomomi Hata, Eriko Aotani, Miwa Nonaka, Atsuko Kawakami, Yoshiko Kanazu, Sae Tsuboi : Kitasato Academic Research Organization, Kitasato University ; Keiichi Fujiwara : Saitama Medical University International Medical Center ; Junzou Kigawa : Matsue City Hospital ; Kazunori Ochiai : The Jikei University Hospital

Corresponding author : Eriko Aotani, RN, MSN, CCRP, Kitasato Academic Research Organization, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8642

e-mail : aotani-e@insti.kitasato-u.ac.jp

表 1 安全性情報の取扱いに関連する法規

ICH-E2A
ICH-E2D
ICH-GCP (E6)
NCI Guidelines : Adverse Event Reporting Requirements
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成 9 年厚生省令第 28 号)
医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の内容 (中央薬事審議会答申) (平成 9 年 3 月 13 日)
「[医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令] のガイダンスについて」の一部改正等について (平成 25 年 4 月 4 日薬食審査発 0404 第 4 号)
臨床研究に関する倫理指針
先進医療通知 (医政発 0731 第 2 号, 薬食発 0731 第 2 号, 保発 0731 第 7 号) (2012 年 7 月 31 日)
薬事法施行規則等の一部を改正する省令 (平成 24 年 12 月 28 日薬食発 1228 第 1 号)

では、治験と比べて CRC などのサポート体制が十分でないために、安全性情報の管理は試験担当医師のみが関与している場合が多い。

また、がん領域の臨床試験では有害事象の評価基準として NCI CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) が一般的に用いられているが、CTCAE による“Grade 評価”と法規による“重篤”の定義をいかにマッチングするかについてこれまでほとんど議論されてこなかったために、研究者間の統一見解が得られていない。

これらの理由から、研究代表者や研究事務局はプロトコル単位で安全性情報の管理手順を確認しなければならない。一方、参加医療機関ではサポート体制が不十分であるにもかかわらず、研究者は研究グループやプロトコルごとに異なる安全性情報の報告手順に個別に対応しなければならない現状にある。

JGOG (Japanese Gynecologic Oncology Group : 婦人科悪性腫瘍研究機構) データセンターでは、2011 年より臨床試験の種類別に「関連法規に定められた安全性情報の遵守事項」ならびに「CTCAE と重篤な有害事象 (Serious Adverse Event : SAE) の関係性」を整理して標準化することにより、研究者主導臨床試験の安全性情報管理の確実性と効率性の向上に取り組んでいる。

2 がん領域の研究者主導臨床試験における重篤な有害事象報告体制の現状

がん領域の研究者主導臨床試験の多くは、多施設共同臨床試験グループ主導で実施されている。臨床試験グループでは、各種規制やガイドラインに準じた有害事象報告体制を策定し、それぞれに運用している。詳細な臨床情報の報告を義務づける対象となる重篤な有害事象や報告期限、報告内容等は臨床試験グループごとに若干異なっているのが現状である。それゆえに参加医療機関の研究者は、グループごとに異なる規準と手順に従って当該臨床試験の有害事象報告を行わなければならない。海外の状況を見ると、米国では NCI が定めた規準により、NCI がスポンサーとなる Cooperative group では共通の有害事象報告を規準に重篤な有害事象報告がなされている。現在、日本にはこのような共通規準が存在しない点は今後の大きな課題といえる。

3 JGOG 臨床試験における重篤な有害事象報告の旧体制 (2011 年 8 月まで)

臨床試験の安全性情報管理に関連する規制の主なものを表 1 に示す。

北里大学臨床研究機構臨床試験コーディネーティング部は、これまで JGOG の臨床試験をはじめとするさまざまな研究者主導がん臨床試験において、データセンター業務の一環として安全性情報の管理を担当してきた。

JGOG 試験では、ICH-E2A ガイドライン、ICH-E2D ガイドライン、臨床研究に関する倫理指針、NCI Guidelines : Adverse Event Reporting Requirements および日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group : JCOG) が公開している安全性情報取り扱いガイドライン^{3,4)}などを参考にしながら、2011 年 8 月まで表 2 に示す規定に則り、安全性情報の収集を行ってきた。

しかし、この規定は「入院」を重篤度の指標としていなかったため、ICH ガイドラインや臨床研究に関する倫理指針に厳密には準拠していなかった。入院の対象となる事象が本邦と欧米で異なることは推測できたが、JGOG がスポンサーとなって日本主導型国際共同試験を実施するにあたり、参加各国の報告要件を満たす必要があった。

表 2 JGOG 臨床試験における報告対象事象 (改訂前)

有害事象		医療機関から データセンターへの 報告と期限	倫理指針による 報告義務
内容	因果関係		
プロトコル治療中もしくは最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡	問わない	急送報告 一次報告：72 時間以内	報告対象
予期されない Grade 4 の非血液毒性	あり	二次報告：15 日以内	報告対象
最終プロトコル治療日から 31 日以降の死亡	あり	通常報告	報告対象
予期される Grade 4 の非血液毒性	あり	15 日以内	報告対象
予期されない Grade 2, 3 の有害事象	あり		一部対象 (重篤事象のみ対象)
永続的または顕著な障害 再生不良性貧血, 骨髄異形成症候群, 二次がん	あり		一部対象 (未知事象のみ対象)
その他重大な医学的事象	あり		一部対象 (未知事象のみ対象)

表 3 JGOG 臨床試験における報告対象事象 (改訂後)

	Grade 1	Grade 2		Grade 3				Grade 4 & 5	
	未知/ 既知	未知	既知	未知		既知		未知	既知
				*入院/入院 の延期を 要する	*入院/入院 の延期を 要さない	*入院/入院 の延期を 要する	*入院/入院 の延期を 要さない		
関連なし	不要	不要	不要	10 日以内	不要	10 日以内	不要	10 日以内	10 日以内
関連を 否定できない	不要	10 日以内	不要	10 日以内	10 日以内	10 日以内	不要	**24 時間 5 日以内	5 日以内

*「入院」の定義：集中治療を要する入院を指し、試験開始前に計画された入院や、被験者の負担を軽減する目的等で計画された入院、検査目的のための入院は除く。

**Grade 4 および 5 の未知の事象については、発生後 24 時間以内に何らかの報告で通知し、5 日以内に報告書の提出を要する。ただし、原疾患の進行による死亡が明らかな事象に対しては、24 時間通知は不要だが、報告書は提出しなければならない。

同時に、2010 年に高度医療評価制度（現在は先進医療 B）を用いた臨床試験を開始したことに伴い、臨床研究に関する倫理指針ならびに先進医療に関する通知に規定されている、個別詳細情報の報告が必要な有害事象が漏れることなく収集できるよう、報告義務のある有害事象カテゴリを変更した（表 3：改訂後）。

4 JGOG 臨床試験における重篤な有害事象報告の新体制 (2011 年 8 月以降)

現在の JGOG における重篤な有害事象報告は、「JGOG 臨床試験重篤な有害事象の取り扱いに関する手順」に則り行われる。2011 年 8 月に制定されたこの手順書では、表 3 に示すとおり報告義務のある

有害事象カテゴリを大幅に変更した。特に重要な変更点は、報告対象事象の定義を「入院を考慮した重篤度」と「CTCAE の Grade 基準」にて明確に区分した点である。この定義については、次項「5 重篤の定義」で解説する。

この手順書に規定された重篤な有害事象のカテゴリは、JGOG 試験の共通テンプレートとして使用され、JGOG 参加医療機関の研究者に対する重篤な有害事象報告対象に関する周知徹底をはかるためにも活用した。すべての JGOG 試験で共通の定義を用いることにより研究者に周知徹底をはかり、報告漏れをなくすることが期待されたが、その効果については定かではない。実際に現在でも、データセンターにおいて提出された症例報告書の内容から重篤な有害

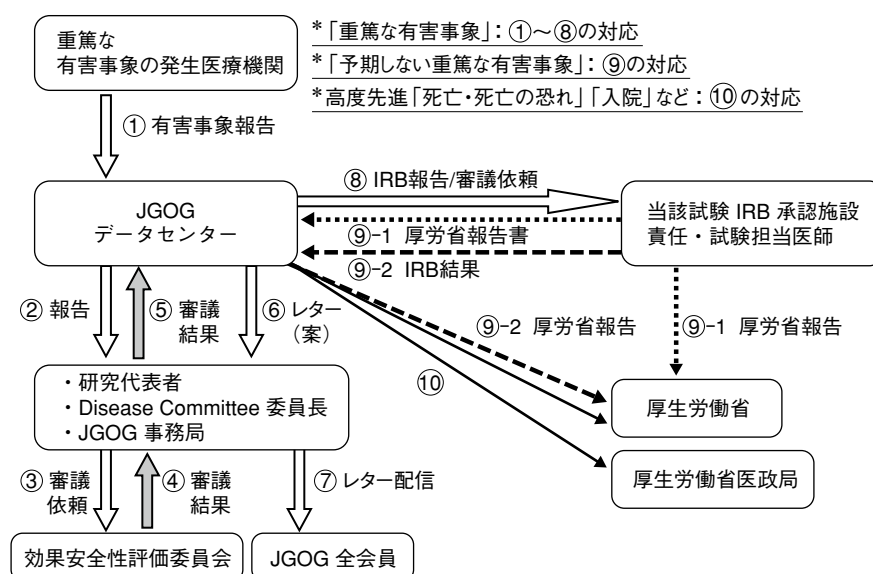


図 1 重篤な有害事象報告フローチャート

事象の報告漏れを発見することがある。

収集された重篤な有害事象情報については、「JGOG 効果安全性評価委員会規程」に則り、当該事象に関する判断の妥当性（因果関係・予見性・重篤性）、試験継続の可否、プロトコルならびに同意説明文書改訂の要否、規制当局への報告要否、研究者への周知の必要性（早急な周知、ラインリストでの周知、報告不要）について審議が行われる。

報告された重篤な有害事象については、研究代表者ならびに JGOG 事務局への報告、効果・安全性評価委員会の審議、すべての研究実施医療機関への情報提供、必要に応じて規制当局への報告完了までを、データセンターが全面的にサポートしている（図 1）。

5 重篤の定義

ICH において、臨床試験における重篤な有害事象は以下のように定義されている（ICH-E2A より抜粋⁵⁾）。

- results in death,
- is life-threatening, (The term “life-threatening” in the definition of “serious” refers to an event in which the patient was at risk of death at the time of the event ; it does not refer to an event which hypothetically might have caused death if it were more severe.)

- requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization,
- results in persistent or significant disability/incapacity, or
- is a congenital anomaly/birth defect.

また、がん臨床試験ではすべての有害事象が CTCAE を用いて報告され、重症度は次の 5 段階 Grade にて定義されている^{6,7)} (Grade 説明文中のセミコロン (;) は「または」を意味する)。

Grade 1： 軽症；症状がない，または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない

Grade 2： 中等度；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限

Grade 3： 重症または医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限

Grade 4： 生命を脅かす；緊急処置を要する

Grade 5： AE による死亡

ICH の重篤度の定義に CTCAE の Grade (重症度) を対比させて考えると，以下のように定義することができる。

- (1) 死に至る (→Grade 5)
- (2) 生命を脅かす (→Grade 4 の非血液毒性)

(3) 治療のための入院もしくは入院期間の延長が必要となる (→Grade 3 以上かつ入院)

ただし、「入院」とは集中治療を要する入院を指し、試験開始前に計画された入院や、被験者の負担を軽減する目的等で計画された入院、検査目的のための入院は除く

(4) 永続的もしくは顕著な障害や機能不全に陥る

(5) 先天異常もしくは生まれながらの欠陥がある

(6) 試験責任医師が医学的に重要な事象と判断する (→未知の Grade 2 または 3 を含む)

がん領域の臨床試験において、このような有害事象のカテゴリ化は米国 NCI スポンサーの臨床試験グループでは一般的に用いられている方法である。

さらに報告対象事象を明確にするために、有害事象の重篤度と重症度について詳細な検討を行った結果を以下に示す。

「(2) 生命を脅かす: is life-threatening」は CTCAE の Grade 4 に相当すると考える。抗がん剤 (殺細胞性抗がん剤) を用いた試験では、薬剤の特性により Grade 3~4 の白血球/好中球や血小板減少をはじめとする血液細胞の毒性が起こりやすい。しかしながら、多くの血液細胞の毒性は、適切な対症療法を実施すれば生命を脅かす状態に至ることはきわめてまれである。したがって、すべての個別症例の詳細情報を収集することは不要であると判断し、通常の殺細胞性抗がん剤を使用する臨床試験では Grade 5 以外のすべての血液細胞の毒性を報告対象から除外している。

「(3) 治療のための入院もしくは入院期間の延長が必要となる: requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization」は CTCAE の Grade 3 以上に相当すると考える。通常、Grade 3 以上の事象は重篤な有害事象に該当すると考えて問題ないが、有害事象の重症度すなわち被験者の臨床症状の重症度の判断は画一的に判断できない場合がある。たとえば「Grade 3 であるが入院治療を行わなかった」あるいは「Grade 2 であるが入院による治療を行った」という報告がまれに発生することがある。CTCAE では観察された有害事象が複数の Grade の定義に該当する場合には、総合的に判断してもっとも近い Grade に分類する (Nearest match の原則^{6,7)})。研究者はこの考え方に則り有害事象の

Grade を判定するため、このような Grade と入院の不一致が発生することもありうる。

重篤な有害事象として収集が必要な、詳細臨床情報について検討した結果、JGOG では原則として、CTCAE の Grade 3 以上と判定されかつ入院治療を実施した場合のみを、入院による集中治療が臨床的に必要と判断された「重篤な有害事象」とみなすこととした。Grade 2 で入院治療を行った場合には、結果的に入院による治療は行ったが集中治療を要するほどの重症度ではなかったとみなし、原則として報告対象からは除外することにした。この例として、Grade 2 で入院を伴うイレウスや嘔吐等がある。これは、入院が必須でなくとも患者の希望や付き添いがいないため患者の通院が困難な場合など、有害事象の重症度以外の要因によって入院することが少なくないことを考慮したものである。また、なかには Grade 3 の状態であっても臨床的には入院治療が必要なほど重症ではない事象も存在する。この例として、Grade 3 でも入院を伴わない蕁麻疹や斑状丘疹状皮疹、末梢性感覚ニューロパシー、高血圧、臨床検査値異常 (AST 上昇や ALT 上昇) などがある。ただしこのような場合は、当該医療機関の研究者の事象に対する判断を尊重して、重篤性の判断を行うこととした。

さらに「(6) 試験責任医師が医学的に重要な事象と判断する」と規定することで、研究者が報告を必要と判断したすべての事象は、重篤な有害事象として取り扱うようにしている。これには未知の Grade 2 または 3 の事象を含むものとした。未知の Grade 1 の事象については、重篤な有害事象報告としては情報収集しないが、半年に 1 度の頻度でデータセンターが作成して公開するモニタリングレポートに掲載することとした。

6 規制当局等への緊急報告対象となる有害事象と報告タイムライン

ここでは、規制当局等への緊急報告対象となる有害事象と報告タイムラインについて、指針および通知別にまとめる。

1) 臨床研究に関する倫理指針⁸⁾

第 2. 3 (9) において、「臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象および不具合等が発生した場

合」,すなわち「予期せぬ重篤な有害事象 (Suspected Unexpected Serious Adverse Events, SUSAE)」は速やかな報告義務がある。「予期できない」副作用とは、副作用のうち、治験薬概要書に記載されていないもの、または記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものをいう。また、既承認の医薬品等に関わる臨床試験の場合は、治験薬概要書の代わりに添付文書の情報を予期性判断の参考資料にすることができる。添付文書には記載されていないが、臨床試験結果等からすでに発生が規制当局に報告されている有害事象については、プロトコルに明記することにより「予期できる」既知の事象として取り扱うことができる。

2) 先進医療に関する通知¹⁾

第4項の7(5)において、①死に至る又は生命を脅かす症例については、発生を知った日より7日以内に届け出ること、②次に掲げる症例(①に掲げるものを除く。)であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が実施計画書等から予測できないものについては、発生を知った日より15日以内に届け出ること。

ア 重篤な有害事象等の治療のために別の入院又は入院期間の延長が必要とされる症例(ただし、重篤な有害事象等の治療のために入院したが、安静治療等により特段の対応を行っていない場合等は当該症例に該当するが、重篤な有害事象等の検査を行うための入院又は入院期間の延長が行われた場合、重篤な有害事象等が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院が行われた場合等は、当該症例に該当しない。)

イ 日常生活に支障をきたす程度の永続的または顕著な障害・機能不全に陥る症例(先天異常を来すもの、機器の不具合を含む)

ウ ア又はイに掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、①又はア若しくはイに掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例(例:集中治療を要する症例等)

なお、代替可能なすでに保険収載されている治療法等において同様の重篤な有害事象等が発生することが明らかにされている場合にあっても、報告すること。

すなわち、Grade 4, 5に該当するすべての重篤な

有害事象ならびに「予期せぬ重篤な有害事象 (Suspected Unexpected Serious Adverse Events, SUSAE)」は、それぞれ規定された期日内に報告義務がある。

3) ICH-E2A⁵⁾および ICH-E2D⁹⁾

承認前に得られる安全性情報については ICH-E2A, 承認後については ICH-E2D において、死亡や生命を脅かすものに加えて、被験薬との関連が疑われ (Suspected), 予測できない (Unexpected) 重篤な副作用 (Serious Adverse Reaction) は、「予期せぬ重篤な副作用 (SUSAR)」として、規制当局への報告が義務づけられている。報告期限は、ICH-E2A においては死亡および生命を脅かすものは7日以内、それ以外は15日以内とされている。ICH-E2D においては、すべて15日以内となっている。

これらの規制を遵守して安全性情報を収集し、必要に応じて期限内に当局報告できるように、「JGOG 重篤な有害事象の取り扱いに関する手順」では報告期限のある重篤な有害事象を前述の表3のように定義した。治験以外のいかなる種類の臨床試験(通常の研究者主導臨床試験, 先進医療として実施する臨床試験, 国際共同臨床試験)においても、当該試験が遵守すべき安全性情報を収集できる統一規準になったと考えている。

この改訂後の JGOG 規定では、臨床研究の倫理指針において報告が必須でない事象 (Grade 2 または 3 の因果関係を否定できない未知で非重篤の有害事象) についても報告対象に含んでいる。そのために、先進医療や国際共同試験でない、いわゆる通常の研究者主導臨床試験においては、より厳しい規定となっているともいえる。しかしながら、研究者の重篤な有害事象に対する認識、さらに「どのような有害事象について速やかな個別詳細報告が必要かという認識」を統一して周知徹底することを重視する、という観点から、試験の種類別に SAE 報告期限のルールを分けるよりも、すべての臨床試験において同じテンプレートで運用できるように規定を統一している。ただし、治験の場合は GCP 省令を遵守した運用としている。

表 4 GOG 試験における主な試験の急送報告対象事象 (AdEERS 報告)¹ (2013 年 5 月現在の運用)

	Grade 1	Grade 2	Grade 2	Grade 3		Grade 3	Grade 4 & 5 ²	Grade 4 & 5 ²
	Unexpected and Expected	Unexpected	Expected	Unexpected		Expected	Unexpected	Expected
				With Hospitalization	Without Hospitalization	With Hospitalization	Without Hospitalization	
Unrelated Unlikely	Not Required	Not Required	Not Required	7 Calendar Days	Not Required	7 Calendar Days	Not Required	7 Calendar Days
Possible Probable Definite	Not Required	7 Calendar Days	Not Required	7 Calendar Days	7 Calendar Days	7 Calendar Days	Not Required	24-Hours ; 3 Calendar Days

¹第IIおよび第III相試験で試験薬最終投与日から、30日以内に生じた有害事象の報告要件。ただし、CTEP-INDに基づく試験薬の最終投与より30日を越えて生じた、関連の可能性あり、おそらく関連あり、明らかに関連ありの有害事象は以下の報告が必要である。

AdEERSにて発生後24時間以内に通知、3日以内に完全報告書の提出を要するもの：

- Grade 4 および 5 の未知の事象

AdEERSにて発生後7日以内に報告：

- 入院を要する、または入院を延長させる Grade 3 の未知の事象
- Grade 5 の既知の事象

²明らかに病気の進行による死亡は AdEERS 24 時間報告は必要ないが、完全報告書の提出が必要とされる。

7 米国 NCI スポンサーの臨床試験グループにおける重篤な有害事象報告体制

本邦の18医療機関はGOG-Japanとして米国GOG (Gynecologic Oncology Group) が実施する臨床試験に参加しており、北里大学臨床研究機構はGOG-Japan コーディネーティングセンターとして、すべての重篤な有害事象を一元管理している。GOG試験では、米国での規制要件を遵守するように重篤な有害事象報告の対象と手順の要約がプロトコルに記載されており(表4)、その詳細はNCIがスポンサーとなるすべての臨床試験共通のガイドライン⁸⁾として公表されている。

GOGへの重篤な有害事象報告は、自動有害事象急送報告システム(Adverse Event Expedited Reporting System: AdEERS)を用いて行う¹⁰⁾。AdEERSとは、医療機関の研究者やCRCなどの研究協力者が、インターネットを介して電子的に重篤な有害事象に関連する臨床情報や検査データを入力し、瞬時にその情報がGOGの安全性情報担当者ならびに当該試験の研究代表者へ配信され、内容確認ならびに必要なに応じて追加情報が収集された後に、同じシステム上の情報をNCIおよびFDA (Food and Drug Administration)へ送信・共有できるシステムであ

る。GOG試験のみならず、米国NCIがスポンサーとなる臨床試験では、臨床試験の種類を問わず統一システムとして利用されているため、医療機関での認知度は高い。

国内で発生したGOG試験の重篤な有害事象は、まず研究者よりGOG-Japan コーディネーティングセンターに報告される。その後、重篤な有害事象報告書の作成、当該事象のAdEERS報告要否の確認、報告書作成のサポート(期日内報告と記載内容の確認)、NCI/GOGからの追加報告リクエストに関する対応、GOG-Japan 委員長ならびにJGOG事務局への報告、効果安全性評価委員会への報告と審議、すべての試験実施医療機関への情報提供、必要に応じて規制当局への報告完了までの一連の作業を、GOG-Japan コーディネーティングセンターの担当者が支援している。

8 研究者主導臨床試験における安全性情報管理の今後の課題

多くのがん臨床試験の安全性情報管理を担当してきた経験から、研究者および臨床試験グループが今後積極的に取り組まなければならないと思われる安全性情報管理の課題として、4つの側面を強調して

おきたい。

- ①個々の試験単位ではなく、臨床試験グループとして、できるだけシンプルで統一された安全性情報の手順書を整備すること、そしてそれを研究者に周知徹底すること（手順書整備と教育）。
- ②安全性情報管理に関する法規は改正・改訂が行われるため、キャッチアップできる体制を整えること（レギュレーション対応）。
- ③タイムリーに安全性情報を収集・配信するために安全性情報管理のIT化を推進すること（IT化）。
- ④安全性情報担当者を臨床試験の実施医療機関と中央管理機構の両方に配置して、それぞれの役割を明確にすること（責務の明確化とマンパワーの充実）。

ま と め

がん領域では新薬開発や適応拡大への期待が高く、さらに集学的治療のエビデンスを構築する必要があることから、研究者主導臨床試験の実施が不可欠である。がんの臨床試験では疾患そのものの重症度が高く、かつ試験薬剤の毒性が強いという特徴から、他の疾患領域に比べて副作用の発現頻度が高く、重篤な有害事象の発現数も多い。しかしながら、医療機関における研究者主導臨床試験の安全性情報管理に関するCRCなどの支援体制は十分とはいえない。

このような現状において、臨床試験を安全で科学的に実施するには、重篤な有害事象を含む安全性情報を漏らすことなく確実かつ迅速に収集し、必要な情報を全参加医療機関ならびに規制当局へ伝達する「安全性情報の管理体制」の整備が必須となる。まず、安全性情報をタイムリーに漏れなく収集するには、できるだけシンプルに統一された報告手順（報告すべき事象・報告期限・報告書に記載すべき内容等）を規定して研究者に周知徹底することが必要である。そして、医療機関における安全性情報管理の支援体制整備（支援スタッフの確保を含む）にはこれまで以上に積極的に取り組まなければならない。さらに重要となるのは、データセンターなどの臨床試験グループの中央機構の役割である。中央機構には安全性情報担当者を配置し、医療機関に対するきめ細やかなサポートを提供しつつ安全性情報を集約管

理できる人的体制整備、ならびにインターネットなどを活用した安全性情報管理システム開発等を推進する環境整備が望まれる。

抄 録

本邦のがん領域の研究者主導多施設共同臨床試験では、研究グループや個別の研究ごとに若干異なる有害事象の報告規準を用いている。その背景には、日本では試験の目的および規制要件（規制を受ける法令や通知、指針等）によって、治験とそれ以外の臨床試験（研究者主導臨床試験および先進医療）が区別されているために、報告対象となる有害事象・報告期限・報告先が異なることがあげられる。また、がん領域の臨床試験では有害事象の評価基準としてNCI CTCAEが一般的に用いられているが、CTCAEによる“Grade評価”と法規による“重篤”の定義をいかにマッチングするかについてこれまでほとんど議論されてこなかったために統一見解に至っていないことも一因である。

本稿では、北里大学臨床研究機構臨床試験コーディネーティング部がデータセンターの役割を担うJGOGにおける有害事象の報告規定制定の背景とその実施体制を例に示し、がん領域における研究者主導臨床試験の有害事象報告体制整備の重要性について述べた。

文 献

- 1) 厚生労働大臣が定める先進医療および施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて（医政発0731第2号、薬食発0731第2号、保発0731第7号）（平成24年7月31日）
- 2) 厚生労働省ホームページ（2013年5月20日現在）
<http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyoku/i-kenkyu/index.html> (Accessed May 20, 2013)
- 3) 島田安博ほか. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の臨床安全性情報取扱いガイドライン（改訂版）. 薬理と治療 2001; 29: 937-51.
- 4) JCOG 臨床安全性情報取扱いガイドライン
<http://www.jcog.jp/basic/policy/index.html> (Accessed May 20, 2013)
- 5) INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN

- USE. CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT : DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING E2A. Current Step 4 version dated 27 October 1994
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf (Accessed May 20, 2013)
- 6) Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute, <http://ctep.cancer.gov>) (Accessed May 20, 2013)
- 7) 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語 JCOG 版 (JCOG 日本臨床腫瘍研究グループ)
<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae4.html> (Accessed May 20, 2013)
- 8) 臨床研究に関する倫理指針
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf> (Accessed May 20, 2013)
- 9) INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. POST-APPROVAL SAFETY DATA MANAGEMENT : DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING E2D. Current Step 4 version dated 12 November 2003
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf (Accessed May 20, 2013)
- 10) NCI Guidelines for Investigators : Adverse Event Reporting Requirements for DCTD (CTEP and CIP) and DCP INDs and IDEs
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/aeguidelines.pdf (Accessed May 20, 2013)

* * *