

〈抄録〉第25回 日本臨床薬理学会年会 2004年9月17～18日 静岡

シンポジウム5 (安全性分野) : 薬物による有害事象の早期発見・回避に向けた新たな取り組み

—有害薬物反応学の確立を目指して—

4. 治験薬による有害事象の早期発見のための効果的モニタリング

山 田 浩*

治験は新薬承認のために行われる臨床試験であり、健常者(第I相試験)から患者(第II、III相試験)での有効性と安全性を確かめる試験へと順次段階を経て行われる。治験薬による有害事象の早期発見や未然回避をもたらすためには、当該治験薬の安全性情報を十分に把握する必要があるが、各治験段階での安全性情報はその前段階までの情報に依存している。すなわち第I相試験では非臨床試験での急性・慢性一般毒性試験、生殖発生毒性試験、一般薬理試験の結果および作用機序から人における安全投与量を推定し、低用量からステップを追って開始される。高用量ステップへの移行の可否は、安全性評価委員会ですべてに協議された後に決定される。第II、III相試験では、前相や海外における人の安全性情報から有害事象の発生を予測し、その予防措置は治験実施計画書(プロトコル)に反映されていく。しかしながら承認後の市販薬での患者数と比較し、治験中の対象患者数は少なく投与期間も限定されていることから、報告される安全性情報は臨床的に十分に因果関係が確かめられているとはいえない。また治験プロトコル上の選択・除外基準から、重篤な心、腎、肝機能障害を有する患者、妊婦、高齢者、小児等が除外されることも多い。従って長期投与での安全性や有効性、薬物相互作用の検討、妊婦、高齢者、小児での適用量の確認は、市販後臨床試験や大規模臨床試験等の検証を待たなければならない。

治験ではヘルシンキ宣言とGCP (Good Clinical Practice)に基づき、治験薬投与中に生じた被験者にとって好ましくないあらゆる事象が有害事象(adverse event)として拾い上げられることが、被験者保護の立場から法的に規制されており、その中から因果関係の否

定できない有害事象すなわち薬物有害反応(adverse drug reaction)を判定する。また緊急報告すべき重篤な有害事象が規定されており、生命または生理機能を脅かすような有害事象が発生した場合には、因果関係の判定と治験の進行に関わる速やかな判断が要求され、治験の中止、中断の必要性や、用法・用量、被験者層など適格条件、観察・検査項目等のプロトコル修正、同意説明文書等の書式の変更に必要に応じて行われていく。

治験薬による有害事象の早期発見のための効果的モニタリングを考えるにあたっては、安全性情報が発生した場合、正確な情報の収集、因果関係に関する科学的な評価が迅速に行われ、その情報を治験実施医療機関側にタイムリーに伝え、有害事象の発生を早期に発見し進展を未然に防ぐことにより、治験に参加している被験者の安全性確保に繋げることが必要不可欠となる。しかし安全性情報の正確な把握は、不確かな情報資料、特に海外からの情報の場合、困難を極めることが多い。また因果関係が確かめられていない、疑わしい段階で拾い上げられるため報告数は膨大となる。不確かな情報と膨大な報告例の結果、治験実施医療機関の治験審査委員会(institutional review board: IRB)では、安全性情報を十分に吟味し治験継続を審議することが困難となっている。実際、当院IRBで平成16年7月～9月の3ヶ月間で治験依頼者から報告された安全性情報の報告1591例の内訳を例に挙げると、因果関係分類が未記載あるいは情報不足と記載された事象が、治験依頼者の見解で418例(26%)、報告医師の見解に至っては849例(53%)認められた(Fig. 1-a)。さらに報告医師の見解で因果関係分類が未記載あるいは情報不足と記載された事象を、安全性情報の発生別(国内、海外)および治験、市販後別で比較す

* 浜松医科大学医学部附属病院臨床研究管理センター
〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

ると、国内よりも海外報告で(23% vs 55%, Fig. 1-b)、また治験よりも市販後報告で(22% vs 45%)、より多かった。

このような状況を鑑み静岡県が推進する静岡県治験ネットワークでは、中央倫理委員会に安全性情報評価部会を置き、緊急性、重要性の高い安全性情報を篩い分けることにより十分な審議を図り、且つ治験実施医療機関へその情報を迅速に提供する試みを開始した(Fig. 2)。安全性情報評価の具体的な流れとしては、まず治験依頼者からネットワーク事務局(ファルマバレーセンター:PVC)を介してラインリスト形式で安全性情報を入手する。次いで安全性評価部会における評価基準に基づき、緊急性、重要性が高く詳細情報が必要な情報を篩い分ける。詳細情報は安全性評価部会 Web 会議において評価し、専門家の意見が必要な場合は中央倫理委員会専門委員の意見を仰ぎ、その結果を資料としてまとめ、中央倫理委員会に報告する。さらに評価された安全性情報は速やかに治験ネットワーク参加医療機関に伝達され、治験薬による有害事象の早期発見や進展阻止を図ることにより被験者の安全性確保に結び付けていく。膨大な数の安全性情報の処理に苦慮している各サイト IRB にとって、審議参考資料としての提供は、治験継続の審議を円滑に行うことにも貢献することとなる。

その他治験ネットワークにおいて治験薬による有害事象の早期発見や迅速な対応を効果的に行う試みとして、治験情報システムの活用が挙げられる。具体例として、静岡県治験ネットワークではインターネットを介した治験情報システムの構築により、ネットワーク参加医療機関において緊急に有害事象が発生した場合、治験情報の閲覧による迅速な判断と対応を可能にしている。また CRC (Clinical Research Coordinator) の支援も重要であり、当大学が協力機関となっている浜松治験ネットワークでは聖隷浜松病院において、有害事象発生時の対応として CRC 宅直体制が取り入れられている。CRC は輪番制で携帯電話を 24 時間携帯し、被験者には治験参加カードやテレフォンカードでいつでも連絡可能として有害事象に迅速に対応することにより、治験薬による有害事象の早期発見に寄与している。

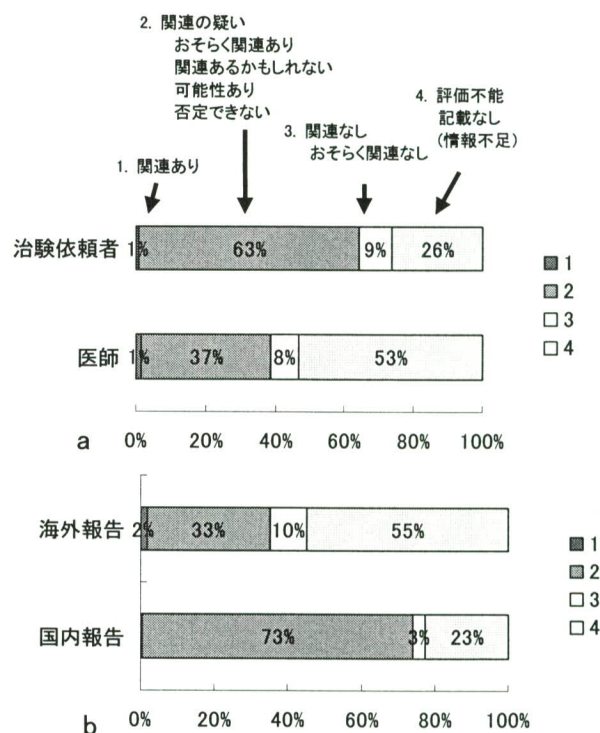


Fig. 1 安全性情報の因果関係分類での見解
a. 報告医師・治験依頼者別
b. 国内・海外発生別 (報告医師の見解)

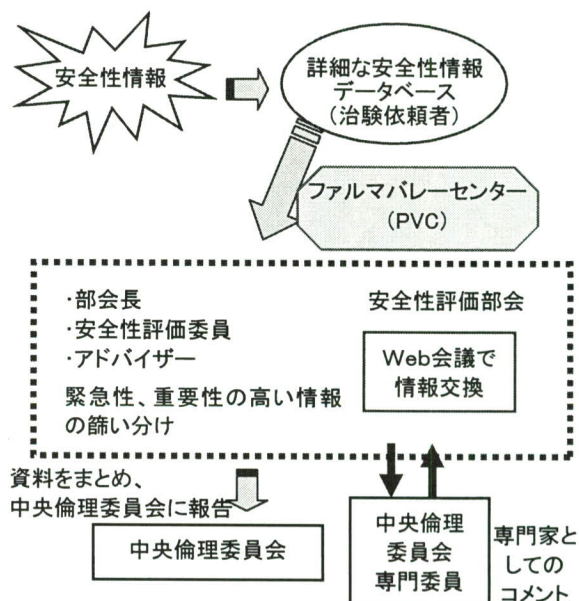


Fig. 2 静岡県治験ネットワーク安全性評価部会での安全性情報評価の流れ