

があるため、医療機関などは副作用などの発生を知った場合に、必要に応じて厚生労働大臣に、直接情報提供する必要性が示されている。

尚、市販後医薬品に関する調査は、大きく以下の3種類に分類されている。

- (1) 市販直後調査;かつて使用成績調査と呼ばれていたもので、市販後半年幹に安全性情報を中心に、当該医薬品を扱う全医療施設を対象に実施されるものである。また、この中には、使用成績調査も含まれており、日常診療において、医薬品をしようする患者の条件を定めることなく、副作用による疾病などの種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報、その他の適正使用情報を把握する事が義務付けられている。
- (2) 特別調査;小児、高齢者、妊婦、腎機能疾患、肝機能疾患、長期服用者など治験では対象に出来なかった患者に対する調査である。
- (3) 市販後臨床試験;日常診療、治験、市販直後調査、特別調査の成績、その他の適正使用情報の検討の結果得られた、有効性・安全性及び品質に関する情報を検証し、または診療においては得られない適正情報を収集するために企業等により実施される試験であり、既承認医薬品の用法・用量、効能・効果に従って、新 GCP を遵守して行われる。例えば、成人病や高血圧の治療薬のように、効果や副作用を長期的に観察する必要がある場合や新薬が条件付きで承認された場合などに行われるものであり、必ずしも承認には必要でないと考えられるものの、医薬品の最適な使用法を明らかにする事が重要である場合に行われる。この場合も、市販後の調査であることから、より多くの患者に対して投与されることにより、安全性や効果に関する多くのデータを得る事が可能となる。

これらの特徴的な点としては、以上の定義及び各種調査の趣旨からも明らかなように、市販後医薬品の安全性情報については、企業のみが報告者となる治験の場合とは異なり、医薬品などを取扱う全ての人(企業のみならず、医師、医療従事者、薬剤師など)が報告者となる事が示されている点である。

1-2-2. 企業主導の市販後医薬品の調査に関する急送報告の対象と報告期限について

市販後医薬品の調査においても、全ての情報を同じ優先順位で評価することは出来ないため、厚生労働大臣へ急送報告すべき情報は以下の様に限定されている。

(1) 重篤有害事象(感染症も含む)

医薬品の添付文書から予見されない未知の重篤有害事象については、知り得た日から15日以内の出来るだけ早い時期に、一方、既知の重篤有害事象については、知り得た日から30日以内の出来るだけ早い時期に厚生労働大臣へ報告しなければならない事が示されている。

(2) 未知かつ軽微でない副作用

医薬品の添付文書から「予測されない」未知、かつ軽微でない副作用は、知り得た日から30日以内のできるだけ早い時期に厚生労働大臣へ報告しなければならない事が示されている。

2. 医師/研究者主導の臨床研究で採用している安全性情報報告規定

2-1. 医師/研究者主導の治験における安全性情報報告

- (1) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成15年厚生労働省令第

106 条)

省令によれば、前述の企業主導の治験において準拠すべき安全性情報報告規定(4-1-1-1)に従うべき事が示されている。

2-2. 医師/研究者主導の臨床研究(治験以外)における安全性情報報告

(1) 医療機関等からの医薬品または医療用具についての副作用、感染症及び不具合報告(医薬発第 0515014 号 厚生労働省医薬局長通知 平成 15 年 5 月 15 日)

これまで「医薬品等安全性情報報告制度への御協力について」(薬発第 633 号厚生省薬務局長通知、平成 9 年 5 月 15 日)に基づき、医療機関等から直接、医薬品、または医療用具等による健康被害の再発防止対策の一環として不具合情報を広く収集する制度がしかれていたが、今般、医師主導治験の概念が加わり、薬事法が一部改正されたことに伴って本制度が義務付けられることとなった。しかし、報告の必要性は報告者(医師、歯科医師、薬剤師、その他医療従事者等)の判断に委ねられており、報告者への周知が不十分であること等から、臨床現場で生じた多くの有害事象が適切に報告されず、闇に葬られている可能性がある。

(2) 臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第 255 号、平成 15 年 7 月 30 日)

本指針は、世界医師会によるヘルシンキ宣言に示された倫理規範や、我が国の個人情報保護法の法制化に伴い、臨床試験の患者の福利に対する配慮という点に最も重点をおいている。臨床研究が極めて多様な形態をとることによる限界から、品質管理・品質保証の必要性、及びそのレベルなどに関しては言及しておらず、安全性情報収集についても自主規制、つまり研究者の裁量に任される形になっている。

12.3.3.2.3.2 有害事象急送報告システム原案作成過程を通して明らかとなった問題点について

(1) 従来の企業主導の臨床試験で用いられていた既存のシステムの見直しにより明らかになった急送報告すべき事象の範囲に関する問題

医師主導の臨床試験(ミニ移植)において採用する有害事象急送報告システム原案作成の際には、従来、企業主導の臨床試験で用いてきた既存のシステムを参考にした。前述の通り、企業主導の治験においては、重篤有害事象のみが急送報告の対象となっており、市販後臨床試験においては、重篤有害事象に加え、未知かつ軽微でない(以下、中等度以上と略す)副作用が急送報告の対象となっていた。

本試験においては、評価すべき多剤併用療法の中に、未承認医薬品、既承認医薬品が混在しており、いずれの規定に従う事がより適切であるかという点が未解決であった為、患者保護の観点から、より広く情報を収集でき、安全と考えられた市販後の安全性情報報告規定を採用することとした。

医師主導の臨床試験では、企業主導の治験の場合のように、単一の未承認医薬品を評価するのではなく、未承認・既承認の医薬品等が混在する多剤併用療法や集学的治療法など、個々の治療方法の集合体を評価する状況が多いため、企業の開発治験の要素と市販後の要素を併せ持つ急送報告システムの原案作りが必要である事が分かった。但し、十分なエビデンスが得られていない現段階の解決策としては、患者保護を第一優先し、より安全な対応を取る手法を選択しなければならないということが考えられ、本原案

を採用した。

(2) 有害事象急送報告すべき事象の定義の問題

市販後の安全性情報報告規定によれば、重篤有害事象及び未知中等度以上の重要な副作用が急送報告の対象となる。

重篤有害事象は、前述の規定に従い、死亡、及び生命あるいは生理機能に重大な支障を及ぼすものと定義できた。

一方、未知中等度以上の重要な副作用について、その定義に 2 つの問題がある事が分かった。未知/既知とは副作用の予見性に関する評価であり、中等度とは副作用の程度に関する評価である。

まず‘未知’の定義に問題が有る事が分かった。治験の安全性情報報告規定に従えば、予見性の判断を行う際の、医薬品に関する適用可能な情報源として、治験薬概要書が規定されている。一方で、市販後医薬品の安全性情報報告規定に従えば、医薬品の添付文書がこれに相当するものと規定されている。一般に、治験段階では、患者保護の観点から、予知し得る安全性情報を可能な限り治験薬概要書に盛り込むのに対して、医薬品の添付文書では、一定頻度以上に認められた副作用を纏めて記載するため、市販後医薬品を用いた臨床試験を行う場合には、治験を行う場合に比べて‘予見されない副作用’が必然的に多く発生することになる。これは、必要な報告を取り漏らす可能性を低くしているものの、同時に報告量の膨大化を招く可能性がある。この解決策として、予見性の判断に用いる資料の見直しが候補として考えられる。しかし例えば、同じ治療法を評価している国内外の公表論文など、過去に施行された医師主導の臨床試験のデータを用いることについては、データの信頼性の確保が困難であることが予測される為、現時点において、この資料の定義を明文化する事は困難であると考えられた。本試験においては、評価すべき多剤併用療法の中に、未承認医薬品、既承認医薬品が混在し、既承認医薬品であっても、適応外の用量で使用されたり、他の併用薬剤との併用効果に関する情報が不十分であったりするものも存在しており、いずれの規定に従う事がより適切であるかという点は未解決であったが、患者保護を第一優先し、より幅広く情報を収集でき、安全と考えられた市販後の安全性情報報告規定を採用し、対象となる多剤併用療法の全ての医薬品に対して、医薬品の添付文書を基に予見性を判定することとした。尚、この妥当性については、本試験だけでは症例数が少なく、十分な検討は行えなかった。

また、‘中等度’の定義にも問題が有る事が分かった。この中等度とは、厚生労働省薬務局安全課長通知「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」に基づいた表現である。ここでは、中等度という用語ではなく、重篤な副作用ではないが、軽微な副作用でもないものと定義されている。また、同通知内に、この基準は、個別の副作用症状の種類のみではなく、患者の全身状態、原疾患・合併症の現況、転帰等を勘案して総合的に評価されるべきである旨の記載もある。これは、医師の主観による定義であり、客観性を欠くため、評価者によるばらつきが増大する原因になり得る。また、日本独自の指標であり、海外データとの比較が困難であるという問題点もある。より客観性を保ち、かつ海外と共有可能な指標の導入が重要であると考えられた。造血幹細胞移植領域では、前処置関連毒性を評価するために、1988年 Bearman SI⁷³らにより構築された毒性評価規準が標準的に用いられている(以下、Bearman の毒性基準と略す)。元来、が

ん化学療法の治療関連毒性は、WHO⁷⁴や NCI-CTC⁵⁰の毒性評価基準が一般的に用いられてきたが、造血幹細胞移植領域の場合は血液毒性が通常 grade IV であるという背景から、造血幹細胞移植領域特有の前処置関連毒性評価指標として開発された。これは、白血病に対し骨髄移植が施行された 195 症例の retrospective な解析に基づいて作成されており、8つの臓器・症状に着目し、各々の毒性の程度について grade 0(正常)~IV(致命的なもの)の5段階に分類している。但し、この Bearman の毒性基準は、原則的に移植後 28 日までの毒性を評価する為の基準であること、また毒性の種類が造血幹細胞移植領域の事象に限られているなどの制限事項があるため、がん領域で標準的かつ客観的な指標である NCI-CTC を利用することとし、このうち、中等度を grade 2 以上と定義した。NCI-CTC は、grade 0(正常、正常/基準値範囲内、なし)、grade 1(軽症/軽度の毒性)、grade 2(中等症/中等度の毒性)、grade 4(生命を脅かすまたは活動不能にいたる毒性)、grade 5(毒性による死亡(因果関係あり))の6段階から構成されており、医師主導の臨床試験(ミニ移植)において中等度を NCI-CTC の grade 2 へ変換した理由は、NCI-CTC 中で grade 2 が中等度と翻訳されていたことに基づく。

尚、事象を副作用として取扱うべきかという点は、個々の試験薬剤(前処置療法、及び GVHD 予防に用いる医薬品;リン酸フルダラビン、ブスルファン、シクロスポリン、メトレキサート)、及び造血幹細胞の移植行為との因果関係の有無に基づいて判断することと規定した。因果関係の有無は、全て担当医の判断に委ね、1. 関連あり、2. おそらく関連あり、3. 関連あるかもしれない、4. 関連なし の4段階による評価を行うことと規定した。このうち、4. 関連なし 以外は、全て因果関係を否定出来ない有害事象、すなわち副作用とみなすことにした。また、試験薬剤あるいは、造血幹細胞移植の行為以外で、毒性の原因が明らかである場合には、その原因について症例報告書に記載し報告させることを規定した。

(3) 有害事象急送報告手順、体制に関する問題

有害事象急送報告に相当する事象が発現した場合の、情報処理の手順や体制が、これまで確立されていなかったという問題も明らかになった。医薬品を提供する企業側は、医薬品が投与された患者に重篤な有害事象、あるいは重要な副作用が生じた場合、厚生労働大臣に期限付きで報告する義務があり、より早い安全性情報の入手を希望するが、未承認医薬品の申請、既承認医薬品の売上げなどという利害関係が関わってくることから、公正な協力関係を維持するための方法論が必要不可欠である。企業主導の治験や市販後調査においては、安全性情報収集に関わる業務を MR(Medical Representative; 医薬情報担当者)^注が担当しているが、医師主導の臨床試験で企業の MR に業務協力を得る正当な理由がなく、また、特定の MR に業務協力を得る場合には、得られる情報の質が保たれない可能性が生じる。以上の問題点に対する現時点での解決策としては、医師主導の臨床試験の範疇で、取扱い可能な具体的な方法論を提案することと考えた。以下に示す具体的な連絡網を作成し、各々の役割を明確化し、適時、適切な情報の伝達を可能にした。医師・研究者と企業間の協力体制に関しては、安全性情報については、試験開始前に以下に示す秘密保持契約を締結し、各々が入手した安全性情報を共有化し、効率的運用を図ることとした。

注:MR=医薬品の適正使用に資するため、医薬関係者を訪問すること等により、医薬品の品質、有効性、

安全性に関わる適正使用情報を収集し、また、自分の担当する医薬品について、どのような疾患に、どの位の量をどのように使うと効果があるか、またその時にどのような副作用が起こり得るのか、あるいは新たに発生した副作用や追加になった適応症などの情報を提供することを主な業務として行う者を指す。以前は、プロパーと呼ばれ、自社の医薬品を売り込む営業的役割であったが、1993年、日本製薬工業協会により、MRと証する事が決定され、役割が大きく変化した。

(3-1) 有害事象急送報告手順

試験期間中(移植前処置開始日から同種造血幹細胞移植後1年(移植後 365 日)まで)に生じたあらゆる有害事象を収集する。安全性情報収集は医薬品の市販後調査の基準に関する新 GPMSP⁷に準拠し、重篤有害事象ならびに重要な副作用が発生した場合は、急送報告として速やかに対応する。尚、重篤有害事象とは、試験薬剤(前処置療法、及びGVHD 予防に用いる医薬品;リン酸フルダラビン、ブスルファン、シクロスポリン、メトトレキサート)との因果関係の有無に因らないもので、あらゆる有害事象のうち重篤なものとして定義した。一方、重要な副作用とは、試験薬剤との因果関係が否定出来ない有害事象のうち、各医薬品の添付文書から予期されない事象、すなわち‘未知’であり、かつ‘中等度’、すなわち NCI-CTC grade 2 以上のものと定義した。但し、本治療法が効果を発現するために予測される血液毒性など、造血幹細胞移植領域で必発と考えられるものは、既知と判断することとした。

試験責任/分担医師は、有害事象を認めた場合、患者のリスクを最低限にするよう、速やかに適切な診断と処置を行う。

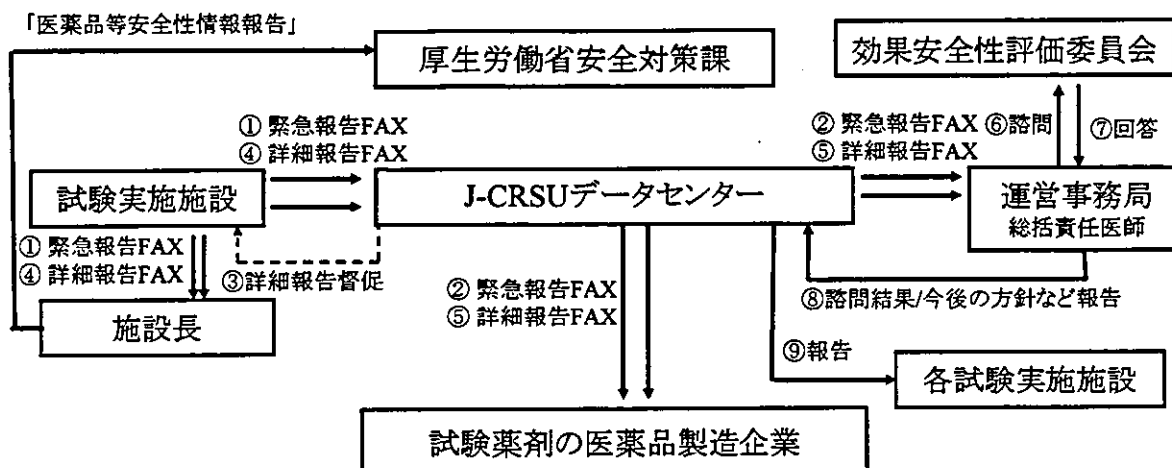
重篤な有害事象または重要な副作用が発生した場合、試験責任/分担医師は当該事象に関する緊急報告書を作成し、当該医療機関の長及び J-CRSU データセンターへ発生から72時間以内に報告する。尚、緊急報告書には、報告者に関する情報(施設名、診療科名、担当医師名、連絡先電話番号及び FAX 番号)、有害事象発現者に関する情報(患者識別コード、イニシャル、性別、年齢、合併症、入院外来区分)、有害事象に関する情報(発現日、有害事象・副作用名、NCI-CTC grade、3段階の重篤度判断(担当医師の判断)、重篤有害事象の場合はその判断根拠、有害事象・副作用の発現状況、経過、処置、薬剤の投与状況、併用薬、担当医の見解など、有害事象発現後の薬剤投与状況、有害事象と関連の可能性のある薬剤情報、有害事象の転帰)、報告書送付に関する情報(報告書の送信日、J-CRSU データセンター受領日)に関する情報を記載する。続いて J-CRSU データセンターより総括責任医師及び当該医薬品を製造する企業へ、得られた全ての情報を速やかに報告する。更に、試験責任/分担医師は当該事象に関する詳細報告書を作成し、医療機関の長及び J-CRSU データセンターへ発生から7日以内に提出する。尚、詳細報告書には、報告者に関する情報(施設名、診療科名、担当医師名、連絡先電話番号及び FAX 番号)、有害事象発現者に関する情報(患者識別コード、身長・体重、生年月日、患者の体質に関する情報(過敏症素因など)、性別、有害事象発現前の月経日、有害事象発現以前の原疾患、合併症、既往歴、並びに過去の処置に関する情報(外科処置、放射線療法、輸血歴など)、重篤有害事象・重要副作用を評価する上で重要な過去の薬剤治療歴)、重篤有害事象または重要に関する情報(発現日、有害事象・副作用名、NCI-CTC grade、3段階の重篤度判断(担当医師の判断)、重篤有害事象の場合はその判断根拠、有害

事象・副作用の発現状況と経過(臨床検査値、その他の検査結果を含む)、処置、併用薬情報(薬剤名、用法・用量、投与期間、使用理由、事象発現後の薬剤投与状況、薬剤の再投与情報)、担当医の見解など、有害事象と個々の試験薬剤(その他)の因果関係及び予見性の判定に関する情報、有害事象の転帰(回復、軽快、未回復、後遺症あり、死亡、不明)及び転帰確認日、その他関連情報)、その他の併発した有害事象に関する情報(発現日、有害事象名、有害事象と個々の試験薬剤(その他)の因果関係、有害事象の転帰(回復、軽快、未回復、後遺症あり、死亡、不明)及び転帰確認日、死亡例は剖検の有無と死因・剖検結果)、報告書授受に関する情報(報告書の送信日、JCRSU データセンター受領日)に関する情報を記載する。J-CRSU データセンターは緊急報告書と同様に、総括責任医師ならびに当該医薬品を製造する企業へ報告する。総括責任医師は、各事象について、当該有害事象の取扱い、及び試験の中止/変更/継続に関して効果安全性評価委員会に諮問し、必要な措置について J-CRSU データセンターを通じて臨床試験実施医療機関へ連絡する。臨床試験実施医療機関の試験責任医師は、各試験実施医療機関の試験審査委員会の意見に基づいて医療機関の長が下した方針に従う。また、発現した有害事象については可能な限り追跡調査を行う。その他「医薬品等安全性情報報告」及び「副作用自発報告」に該当するものは、当該施設の規定に従い報告を行う。上記の連絡手段は、原則的に FAX を用いる。

尚、当該医薬品を製造する企業が、緊急報告を受けた事象について、別途調査が必要になった場合には、その調査内容を J-CRSU データセンターへ報告させ、J-CRSU データセンターはこの情報を総括責任医師へ報告する。総括責任医師は効果安全性評価委員に諮問した後、当該事象に関する必要な措置を講ずる。

その他、「医薬品等安全性情報報告」及び「副作用自発報告」に該当するものは、当該施設の規定に従い、各臨床試験実施施設ごとに厚生労働大臣へ報告を行う。以下に急送報告手順の模式図を示す。

図 12.3.3.2.3.2a 重篤有害事象及び重要副作用が生じた場合の急送報告手順



(3-2) 当該医薬品を製造する企業との秘密保持契約書の内容

総括責任医師が代表となる研究班、安全性情報の仲介役である、J-CRSU データセンター、及び各試験薬剤を提供する企業(無償・有償に関わらない)の3社で契約を行った。対象とする臨床試験名と、対象医薬品を明示した上で、医薬品の安全性情報を共有する上での秘密保持に関する契約書を下記内容で作成した。

第1条(用語の定義);「安全性に関する情報」(以下、「安全性情報」という)とは、厚生労働省安全対策課に提出した本医薬品の副作用、感染症症例報告のうち、未知・重篤以上及び既知・死亡症例の「症例一覧」(いわゆるラインリスト)を指すものとする。

第2条(情報の開示);当該医薬品を製造する企業は、総括責任医師が代表となる研究班及びJ-CRSU データセンターへ、本契約締結後、本医薬品の安全性情報を定期的に開示する。

第3条(情報の通知);J-CRSU データセンターは、本試験のデータセンターとして、当該医薬品を製造する企業より提供された本医薬品の安全性情報を本試験実施計画書に定められた参加施設に速やかに通知する。

第4条(秘密保持);総括責任医師が代表となる研究班及びJ-CRSU データセンターは、当該医薬品を製造する企業より開示を受けた本医薬品の安全性情報に関し、秘密を保持し、これを当該医薬品を製造する企業の事前の書面による了解なしにいかなる第三者に対しても開示もしくは漏洩してはならない。但し、本試験実施計画書に定める研究組織及び本試験の参加施設に対して、本条に定める秘密保持義務と同様の義務を課すことを条件に、当該医薬品を製造する企業から開示された本医薬品の安全性情報の場合は、この限りではない。

第5条(情報の返還);総括責任医師が代表となる研究班及びJ-CRSU データセンターは、本試験が終了し、当該医薬品を製造する企業からの要請があった場合、第2条に基づき、当該医薬品を製造する企業から開示された安全性情報を速やかに当該医薬品を製造する企業に返還する。

第 6 条(契約違反);総括責任医師が代表となる研究班または J-CRSU データセンターが本契約に違反した場合、当該医薬品を製造する企業は第 2 条に基づき開示した安全性情報の速やかな返還を求め、違反者に対して損害賠償を請求できる。

第 7 条(契約期間);本契約の有効期間は本契約締結日から 5 年間とする。但し、本試験の有効期間内であっても、本試験の終了時点で当該医薬品を製造する企業からの安全性情報の開示は終了する。

第 8 条(協議);本契約に定めのない事項、または各条項の解釈・運用に関する疑義が生じた場合には、当事者間で誠意をもって協議し、その解決にあたるものとする。

尚、上記契約締結の証として、契約書 3 通を作成し、三社記名捺印、契約年月日を記載の上で、各自 1 通を保有した。

12.3.3.2.3.3 有害事象急送報告システム原案の運用を通して明らかとなった問題点について作成した有害事象急送報告システムの原案を用いて実際に運用し、適切性の検討を行った。登録開始から約半年後の 2002 年 8 月 6 日までに移植前処置が開始されていた症例は 7 症例であった。この時点で、7 症例全例で少なくとも 1 つ以上の急送報告の対象となる重篤有害事象または重要な副作用の報告があり、J-CRSU データセンターで受けた急送報告は 25 件であった。以下に、急送報告 25 件の一覧を示す。

表 12.3.3.2.3.3a 有害事象急送報告システム原案を用いた場合の急送報告

(7 症例 25 件、2001 年 11 月 5 日～2002 年 8 月 6 日)

No.	登録番号	有害事象名	発現日(前処置開始後日数)*1	NCI-CTC grade**2	重篤度*3	転帰
001	R-002	総ビリルビン値上昇	6	2	重要(軽微)	消失
002	R-002	静脈炎、皮膚局所の障害	10	2	重要(軽微)	消失
003	R-002	静脈炎	14	2	重要(中等度)	消失
004	R-003	低アルブミン血症	12	2	重要(軽微)	消失
006	R-006	低 Na 血症	3	3	重要(軽微)	消失
007	R-003	高カリウム血症	30	2	重要(軽微)	消失
008	R-004	菌血症	14	3	重要(中等度)	消失
009	R-003	肝機能異常	35	2 3	重要(軽微)	消失
010	R-004	低 Na 血症	19	3	重要(軽微)	消失
011	R-006	低 Na 血症	13	3	重要(軽微)	消失
012	R-006	総ビリルビン上昇	19	2	重要(軽微)	消失
013	R-006	口内炎	19	3	重要(中等度)	消失
014	R-006	低リン血症	22	3	重要(中等度)	消失
015	R-006	低 Mg 血症	22	2	重要(中等度)	消失
016	R-005	高トリグリセリド血症の増悪	23	2	重要(軽微)	軽快
017	R-004	高カリウム血症	28	3	重篤	消失
018	R-004	クレアチニン値上昇	29	2	重要(中等度)	消失
019	R-004	口内炎	15	3	重要(中等度)	消失
020	R-006	低 Ca 血症	28	2	重要(軽微)	消失
021	R-004	高カリウム血症、	51	3	重篤	消失

		血中クレアチニン上昇(軽微)	9	2		消失
022	R-008	血管炎	14	2	重要(軽微)	消失
023	R-009	静脈炎	4	2	重要(軽微)	消失
024	R-009	静脈炎	9	2	重要(軽微)	消失
025	R-009	静脈炎	19	2	重要(軽微)	消失
026	R-005	高尿酸血症	88	1	重要(軽微)	消失

*1: 移植前処置開始日を1日と定義した場合の前処置開始後日数

*2: NCI-CTCに含まれていない毒性については、以下の内容でgradingする

grade0: 正常、基準値範囲内

grade1: 軽症/軽度の毒性

grade2: 中等症/中等度の毒性

grade3: 重症/高度の毒性

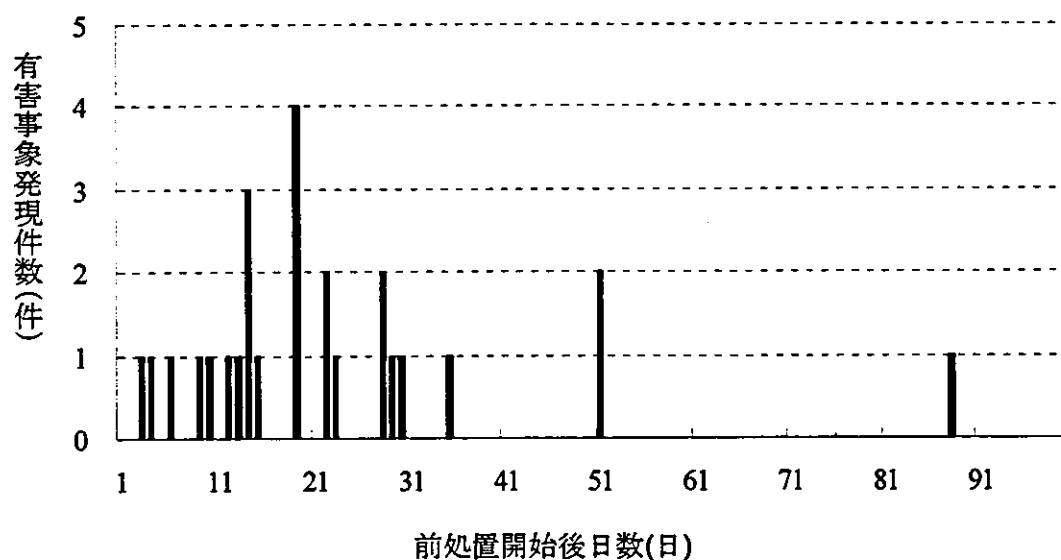
grade4: 生命を脅かすまたは活動不能にいたる毒性

grade5: 毒性による死亡(因果関係あり)

*3: 医薬品等の副作用の重篤度分類基準を用いた試験責任医師による評価

7 症例の観察期間は移植前処置開始日を1日として中央値120(48-159)日であった。有害事象報告「No. 021;血中クレアチニン上昇」は「No. 021;高カリウム血症」と一連のものであり1件として扱った。急送報告25件の有害事象発現日は移植前処置開始日を1日と定義した場合に、中央値19(3-88)日であり、うち23件(92%)は前処置開始後38日以内(造血幹細胞移植日を0日とした場合の移植後30日以内)に発現していた。

図 12.3.3.2.3.3b 有害事象急送報告システム原案を用いた場合の急送報告の発生時期



25 件の急送報告の内訳は、生化学検査—酵素(肝機能検査):1 件、生化学—血清蛋白(アルブミン):1 件、生化学—アミノ酸及び窒素化合物(尿酸、クレアチニン):3 件^{*1}、生化学—脂質関係(トリグリセライド(TG)、総ビリルビン(T-Bil))3 件、生化学—電解質・金属関係(ナトリウム (Na), カリウム (K)^{*1}, リン (P), マグネシウム (Mg), カルシウム (Ca)など)9 件、症状名(静脈炎・皮膚局所の障害、静脈炎、血管炎、菌

血症、口内炎)9件であった。

*1: クレアチニン上昇とカリウム上昇が一連の事象として出現した症例を1例認めた。

重篤有害事象は2件のみで、重要な副作用23件のうち14件(61%)がNCI-CTC grade 2の毒性であった。急送報告された25件の有害事象について、試験責任/分担医師がこれらの事象について、重篤度をどの様に評価しているかを明らかにするため、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」に基づく3段階(グレード1:軽微、グレード2:中等度、グレード3:重篤)の重篤度判定基準を用いた、意識調査を行った。重要な副作用と評価された23件の事象のうち、16件(69.6%)が、本来の中等度の基準を満たしていない、軽微な事象と評価されていることが分かった。これら16件の内訳は、生化学—電解質・金属関係(ナトリウム (Na), カリウム (K), カルシウム (Ca)など):5件、生化学—脂質関係(トリグリセライド (TG), 総ビリルビン(T-Bil)):2件、生化学検査—酵素(肝機能検査):1件、生化学—血清蛋白(アルブミン):1件、生化学—窒素化合物(尿酸、クレアチニン):2件、症状名(静脈炎など皮膚局所の炎症):5件であった。軽微な事象と評価された重要な副作用16件のうち5件が無処置で経過観察されていた。その他11件は、処置を要したが、電解質補正:3件、リパオールガーゼなど外用剤塗布:5件、尿酸排泄剤投与:1件、アルブミン投与:1件で対処されていた。以下に詳細を示す。

表 12.3.3.2.3.3c 軽微と判断された重要な副作用に対する処置

No.	登録番号	有害事象名	発現日(前処置開始後日数)	NCI-CTC grade	処置
001	R-002	総ビリルビン値上昇	6	2	なし
002	R-002	静脈炎、皮膚局所の障害	10	2	リパオールガーゼ
004	R-003	低アルブミン血症	12	2	ブミネート
006	R-006	低 Na 血症	3	3	10% NaCl
007	R-003	高カリウム血症	30	2	なし
009	R-003	肝機能異常	35	2 3	ウルソ
010	R-004	低 Na 血症	19	3	10% NaCl
011	R-006	低 Na 血症	13	3	10% NaCl
012	R-006	総ビリルビン上昇	19	2	なし
016	R-005	高トリグリセリド血症の増悪	23	2	なし
020	R-006	低 Ca 血症	28	2	なし
022	R-008	血管炎	14	2	リパオールガーゼ
023	R-009	静脈炎	4	2	リパオールガーゼ
024	R-009	静脈炎	9	2	リパオールガーゼ
025	R-009	静脈炎	19	2	リパオールガーゼ
026	R-005	高尿酸血症	88	1	ザイロリック

本調査により移植後30日以内に急送報告の対象となる有害事象が多数発現し、急送報告された事象のうち61%の事象について、医師が本来の'中等度'の基準を満たしていない'軽微な'事象であると判断している事が分かった。これらは、国内外を問わず引用可能な論文やそれらを基に作成されている造血幹細胞移植領域の著名な教科書などから得られる知見から、移植前処置に関連する毒性として十分予見し得るものであり、その対処法についても専門的な知識や特殊技術を要さない、内科領域で一般的に行われる基

本的な処置に限られていることが分かった。

有害事象急送報告としての本来の意義を持たない軽微な事象であるにも関わらず、急送報告せざるを得ない事象が多数発現してしまった理由として、以下の原因が考えられた。

第1点目として、予見性を評価するための資料として医薬品の添付文書を利用したことに加え、この医師主導の臨床試験が、多剤併用療法の評価に着目していることが原因として考えられた。医薬品の添付文書を利用することにより、情報が膨大化する可能性については、急送報告システムの前案を作成した時点から予測されていたが、多剤併用療法の問題点は、実際の運営を通して具体的な問題箇所が明らかになった。多剤併用療法や集学的治療法の評価において有害事象が発生した場合、ほぼ同時期に投与された複数の医薬品や治療手技の中から毒性の原因を特定することは困難であり、報告された全ての事象について、単一の医薬品が原因薬剤として同定できている事象は無かった。原因薬剤の可能性が疑われた複数の医薬品の添付文書のうち、いずれか1つ以上に副作用としての記載がなければ‘未知の副作用’として扱わざるを得なくなるため、‘未知の副作用’の発生件数は単剤に比し、大幅な増大を招くことになってしまう。

第2点目として、重要な副作用の‘中等度’の定義に問題があった可能性が考えられた。有害事象急送報告システム前案を作成した時点では、中等度という用語が客観性に欠け、日本独自の毒性評価基準であったことから、海外との情報の共有が可能で、かつ客観性に富む NCI-CTC grade 2 へ変換して対応することとしていたが、この grade の設定が不適切であった可能性が考えられた。そこで、この NCI-CTC grade 2 の毒性について、造血幹細胞移植領域における毒性の程度に関する位置づけを確認する作業が必要と考えた。NCI-CTC と一般的に用いられている造血幹細胞移植領域の毒性の評価基準である Bearman の毒性⁷³との比較、及び従来、企業で用いてきた「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」に基づいた、従来の3段階の重篤度分類基準との比較を行った。

Bearman の毒性基準を作成する際に解析対象となった195症例の白血病症例は、全例で少なくとも1臓器に grade I の毒性を認め、30症例以上に grade III~IV の致命的な有害事象を認めていた。また、移植後100日での生存は、全体で66%(128/195)、毒性 grade の最悪値が grade I/II/III で各々84.8%/74.2%/10.5%であったと報告されている。更に、この Bearman の毒性基準における grade I は、NCI-CTC⁵⁰においては概ね grade 2 に相当することが示された。

表 12.3.3.2.3.3d Bearman 毒性基準と NCI-CTC の比較

	Grade I	Grade II	Grade III
心毒性	治療不要の軽度心電図異常、又は臨床症状を伴わないが胸部X線で心拡大が確認されたもの。	治療を要し、かつ治療反応性の中等度心電図異常、又は治療不要だが持続的な監視を要する中等度心電図異常。あるいはジキタリス製剤や利尿剤反応性のうっ血性心不全。	治療不応性又は難反応性の重度心電図異常。治療不応性又は治療難反応性の心不全。あるいは50%以上の電位低下。
NCI-CTC 評価	grade 2に相当	grade 3に相当	grade 3-4に相当
膀胱毒性	化学療法後2-6日目に発症した肉眼的血尿で、膀胱炎の自覚症状はなく、感染に因らないもの。	化学療法後7日目以降に生じた肉眼的血尿で感染に因らないもの、又は2日目以降に生じた自覚的な膀胱炎症状を有する血尿で、感染に因らないもの。	明らかな血液を伴う出血性膀胱炎で、硬化性薬剤の注入や腎臓造設術などの外科処置による侵襲的な局所治療を要するもの。
NCI-CTC 評価	grade 2-3に相当	grade 2-3に相当	grade 3に相当
腎毒性	基準値(通常、前処置開始前の最終測定値)から2倍未満のクレアチニン上昇。	基準値の2倍以上のクレアチニン上昇を認めるが透析を要さないもの。	透析を要するもの。
NCI-CTC 斎藤評価	grade 2に相当	grade 3-4に相当	grade 3-4に相当
肺毒性	胸部X線で変化がなく、感染又はうっ血性心不全に因らない呼吸困難。あるいは胸部X線で限局性浸潤影や軽度間質性変化を示すが、症状はなく、感染やうっ血性心不全に因らないもの。	呼吸困難を伴い、胸部X線で広範な局所浸潤影や中等度間質性変化を認めるもので、感染やうっ血性心不全に因らないもの。機械的換気や>50%酸素マスクは不要だが基準値より>10%のPO2低下で、感染やうっ血性心不全に因ら	機械的換気による補助もしくは>50%酸素マスクを要する間質性変化で、感染やうっ血性心不全に因らないもの。
NCI-CTC 評価	grade 1-2に相当	grade 2-3に相当	grade 4に相当
肝毒性	ビリルビン値 $\geq 2.0 - \leq 6.0$ mg%の軽度肝障害、又は基準値の $> 2.5 - < 5$ %の体重増加で心因性でないもの。あるいは前処置前最低値の2倍以上5倍未満のSGOT増加。	ビリルビン値 $> 6 - < (\leq) 20$ mg%の中等度肝障害又は前処置前の5倍以上のSGOT増加。臨床的に認められた腹水貯留又は画像上確認された100mLを超える腹水貯留。あるいは基準値の5%以上の体重増加で心因性でないもの。	ビリルビン値 > 20 mg%の重度肝障害。肝性脳症。呼吸機能に障害を及ぼす腹水。
NCI-CTC 評価	grade 2-3に相当	grade 3-4に相当	grade 3-4に相当
中枢神経系毒性	傾眠傾向だが容易に覚醒し、覚醒後見当識が保たれているもの。	覚醒後の錯乱を伴う傾眠傾向。あるいは意識消失を伴わない別他覚的中枢神経症状を新たに認め、他の薬剤、出血、中枢神経系の感染症で説明、証明できないもの。	痙攣発作又は昏睡で、他の薬剤、出血、中枢神経系の感染症で説明、証明されないもの。
NCI-CTC 評価	grade 2に相当	grade 2-3に相当	grade 3-4に相当
口腔粘膜毒性	麻薬性鎮痛剤の持続静注を必要としない疼痛 および/又は潰瘍。	麻薬性鎮痛剤の持続静注(モルヒネ点滴)を要する疼痛 および/又は潰瘍。	予防的挿管を要する重度の潰瘍および/又は粘膜炎。あるいは挿管の有無に関わらず誤嚥性肺炎が確認されたもの。
NCI-CTC 評価	grade 2に相当	grade 3に相当	grade 3-4に相当
消化管毒性	500mL以上2,000mL未満の連日の水様性下痢で、非感染性のもの。	2,000mL以上の連日の水様性下痢で、非感染性のもの、あるいは心血管系に影響を及ぼさない肉眼的血便で非感染性のもの。もしくは非感染性のサブイレ	経鼻胃管による吸引および/又は外科治療を要する非感染性のイレウス。あるいは心血管系に影響を及ぼし輸血を要する出血性腸炎。
NCI-CTC 評価	grade 2に相当	grade 3に相当	grade 4に相当

以上のことから、造血幹細胞移植領域においては、Bearman の毒性基準の grade I の事象、すなわち NCI-CTC の grade 2 以上に相当する「予見されない副作用」が多数発生するものの、これらが必ずしも試験継続に関わる決定的な問題にはならない可能性が示された。このことから、「中等度の NCI-CTC grade 2 へ変換」については、不適切に低い grade に設定してしまった為に、本来の急送報告の意義を満たさない軽微な事象を急送報告の対象として拾いあげてしまった可能性が示された。

この医師主導の臨床試験では、ミニ移植の評価を行っており、移植早期の前処置関連毒性の発現については、骨髄破壊的造血幹細胞移植に比べて少ない事が予測されていたが、実際の調査結果からは、移植後1ヶ月以内の早い時期に、急送報告が多数発現していることが分かった。今後、強度の前処置療法を用いた造血幹細胞移植に関する臨床試験を計画し、安全性情報管理のために、企業主導の治験や市販後臨床試験において用いられている従来の法規制(省令 GCP、新 GPMS)からなる急送報告システム原案を適用した場合は、急送報告の対象となる有害事象が今回の試験で得られた情報以上に、多数発生する可能性が示された。

本来急送報告とは、生命または生理機能を脅かすような有害事象が発現した場合に、臨床試験の進行に関わる速やかな判断(中止や中断などの方針の変更、用法・用量や患者層など適格条件の変更、必要な観察・検査項目の変更、同意説明文書/同意書の変更(再同意)などの判断)を要することから必要となる。この意思決定のために重要な資料となる急送報告書類は、患者に関する詳細な臨床データの推移が要求される。更に、このようにして得られた情報は、事務局、当該医薬品を製造する企業、及び効果・安全性評価委員会などの客観的な視点から、医学的安全性に関する助言を得た上で、必要な措置と共に、各試験実施施設へと速やかに周知させる必要があるため、事務局及び情報の仲介役である J-CRSU データセンターの業務は増大する。しかし、実際には、このようにして得られた情報の多くが、必ずしも試験進行を左右する重要な情報ではなかったことが、本調査結果より明らかになった。試験進行に関わるような医学的に重要な事象が少ないことが判明したことから、この煩雑なシステムを継続して採用するのではなく、代替案を立案・採用する必要があると考えられた。また、これらの煩雑な作業が試験実施施設の試験責任医師/担当医師に対する過度の負担となり、試験運営の膠着状態を招きかねず、安全性情報の適時の収集や情報伝達が妨げられることが、患者保護の観点から、非倫理的な状況に繋がる可能性がある点は問題であると考えられた。加えて、本質的でない膨大な量の急送報告を収集することにより、本質的な安全性情報が見過ごされる、あるいは希薄化される危険性を孕んでいると考えられた。

そこで、有害事象急送報告システム原案を一部改訂した。改訂点は重要副作用の定義で、「未知かつ NCI-CTC grade 2 以上の重要な副作用」を急送報告の対象としてきた原案に代え、「未知かつ NCI-CTC grade2 以上を目安として、試験責任/担当医師が中等度以上と判断したもの」についてのみ急送報告の対象とした。医師の主観が入る基準を再び取り入れた点は、中等度をあえて NCI-CTC grade 2 に変換した経緯とは矛盾したものとなっているが、このように定義することにより、主観による国内独自の 3 段階の基準と客観的な NCI-CTC 基準との比較検討が行えることから、敢えてこのような改変を行った。主観に基づいた基準を取り入れ、急送報告の閾値を上げることによる重大な事象の見落としを防ぐ為、軽微と判断された事象についても、緊急簡易報告の対象とし、必要最低限の情報を収集し、内容が将来的に急送報告システムから除外可能であるか検討することにした。緊急簡易報告書は、緊急報告書に軽微と判断した理由の記載欄を追加したものであり、緊急簡易報告に相当する事象が発現した場合は、詳細報告書及び当該施設の施設長や、各試験実施施設への逐次の報告は省略可能と規定した。

この有害事象急送報告システム原案の改定案を採用した 2002 年 8 月 7 日以降、2005 年 3 月末までに J-CRSU データセンターに新たに報告された急送報告はドナーの死亡 1 例を除き、19 症例 49 件であった。以下に一覧を示す(下表はドナーの死亡 1 例を除いた結果を示す)。

表 12.3.3.2.3.3e 緊急簡易報告システム導入後の急送報告の一覧(2002年8月7日以降)

No.	登録番号	有害事象名	発現日(day)	重篤度	NCI-CTC grade	NCI-CTC	分類	転帰
027	R-005	間質性肺炎 低酸素症	121	重篤	4	肺炎炎/肺浸潤	肺	死亡
028	R-009	肝機能障害	70	重要(軽微)	2 3	SGOT (AST)、 SGPT (ALT)	肝臓	消失
029	R-013	高カリウム血症	-3	重要(軽微)	2	高カリウム血症	代謝/検査	消失
030	R-013	表在性静脈炎、皮膚炎	3	重要(軽微)	2	静脈炎(表在性)	心血管系(一般)	軽快
031	R-015	トランスアミンアーゼ上昇	0	重要(軽微)	3 3	SGOT (AST)、 SGPT (ALT)	肝臓	消失
032	R-015	口内炎	8	重要(軽微)	2	口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)	造血幹細胞移植特異的有害事象	消失
033	R-016	静脈炎	-6	重要(軽微)	2	静脈炎(表在性)	心血管系(一般)	消失
034	R-016	高ビリルビン血症	4	重要(軽微)	2	ビリルビン-GVHD関連	造血幹細胞移植特異的有害事象	消失
035	R-008	ARDS	189	重篤	4	成人呼吸促進症候群(ARDS)	肺	消失
036	R-016	口内炎	10	重要(軽微)	3	口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)	造血幹細胞移植特異的有害事象	消失
037	R-013	高血圧、錯乱	91	重要(中等度)	3 3	高血圧 錯乱	心血管系(一般) 神経学	軽快 消失
038	R-009	BO(閉塞性細気管支炎)疑いによる低酸素血症	181	重篤	4	低酸素血症	肺	悪化
039	R-013	クレアチニン上昇	122	重要(軽微)		クレアチニン	腎/泌尿生殖器	消失
040	R-013	血尿	127	重篤	3	血尿(腔出血がない場合)	出血	消失
041	R-013	好中球減少を伴わない感染	137	重篤	4	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少	消失
042	R-013	アシドーシス	137	重篤	3	アシドーシス(代謝性又は呼吸性)	代謝/検査	消失
043	R-013	ARDS	137	重篤	4	成人呼吸促進症候群(ARDS)	肺	消失
044	R-022	総ビリルビン値上昇	3	重要(軽微)	2	ビリルビン-GVHD関連	造血幹細胞移植特異的有害事象	消失
045	R-017	菌血症(好中球減少を伴わない感染)	82	重篤	4	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少	消失
046	R-017	高ビリルビン血症	96	重要(軽微)	2	ビリルビン-GVHD関連	造血幹細胞移植特異的有害事象	不変
047	R-017	低アルブミン血症	91	重要(軽微)	2	低アルブミン血症	肝臓	不変
048	R-017	血小板減少	96	重要(軽微)	4	血小板	血液/骨髄	軽快
049	R-024	低ナトリウム血症	-3	重要(軽微)	4	低ナトリウム血症	代謝/検査	消失
050	R-009	BO急性増悪、低酸素血症	271	重篤	4	低酸素血症	肺	悪化
051	R-013	3度A-V block	225	重篤	3	伝導異常/房室ブロック	心血管系(不整脈)	軽快
052	R-009	消化管出血	306	重篤	4	メレナ/消化管出血	出血	悪化
053	R-017	全身性アデノウイルス感染	167	重篤	4	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少	悪化
053追加	R-017	全身性アデノウイルス感染症	172	重篤	4	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少	死亡
054	R-026	注射部位の反応	-7	重要(軽微)	2	静脈炎(表在性)	心血管系(一般)	消失
055	R-024	肝機能障害(GOT上昇、GPT上昇)	58	重要(軽微)	2 3	SGOT (AST)、 SGPT (ALT)	肝臓	軽快
056	R-022	ステロイドによる糖尿病性ケトアシドーシス	113	重篤	3	アシドーシス(代謝性又は呼吸性)	代謝/検査	消失
057	R-022	全身痙攣	128	重篤	3	痙攣発作	神経学	消失
058	R-021	汎血球減少症	133	重篤	3 4 4	白血球(総白血球) ヘモグロビン 血小板	血液/骨髄 血液/骨髄 造血幹細胞移植特異的有害事象	軽快 軽快 軽快
059	R-021	腎機能障害	133	重篤	4 3 4	クレアチニン 低ナトリウム血症 高ナトリウム血症	腎/泌尿生殖器 代謝/検査 代謝/検査	軽快 消失 軽快
060	R-021	意識レベル低下	133	重篤	4	意識レベル低下	神経学	悪化
061	R-021	出血性膀胱炎(ウイルス性)	136	重要(軽微)	3	Grade3-4の好中球減少を伴う感染	感染/発熱性好中球減少	不変
062	R-009	細菌性肺炎疑い、BOの増悪	335	重篤	4 4	好中球減少を伴わない感染 肺炎炎/肺浸潤	感染/発熱性好中球減少 肺	死亡 死亡
063	R-021	Grade3-4の好中球減少を伴う感染	143	重篤	4	Grade3-4の好中球減少を伴う感染	感染/発熱性好中球減少	死亡
064	R-016	低酸素血症、一秒量の低下	309	重篤	3 3	低酸素血症 一秒量	肺 肺	軽快 軽快
065	R-030	血小板減少	85	重篤	4	血小板	造血幹細胞移植特異的有害事象	消失
066	R-028	GVHD	94	重篤	3	移植片対宿主病(GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準	悪化
067	R-029	ヘルペス感染による食道炎	103	重要(中等度)	3	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少	消失
068	R-029	真菌肺炎疑い	122	重篤	3	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少	消失
069	R-028	敗血症、多臓器不全	145	重篤	4	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少	死亡
070	R-031	心臓液/心膜炎	141	重篤	4	心臓液/心膜炎	心血管系(一般)	消失
071	R-039	T-Bil上昇、LDH上昇、 γ-GTP値上昇	0	重要(軽微)	3 2 3	ビリルビン-GVHD関連 γ-GTP 代謝/検査-その他	造血幹細胞移植特異的有害事象 肝臓 代謝/検査	消失 不変 消失
072	R-023	带状疱疹	124	重篤	1	皮膚その他	皮膚科/皮膚	軽快
073	R-027	白血病による死亡	306	重篤	4			死亡
074	R-030	GVHDによる食欲不振	324	重篤	3	移植片対宿主病(GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準	軽快
075	R-038	脳出血	200	重篤	3	中枢神経系の出血	出血	軽快

このうち緊急簡易報告は18件(上記表中の重要(軽微)に相当)であり、その内訳は、生化学検査値異常11件、血液毒性1件、静脈炎2件、口内炎2件、注射部位の反応1件、出血性膀胱炎1件であった。NCI-CTCのgrade3以上であったが、軽微な事象として緊急簡易報告の対象として報告を受けた8件の有害事象について、その詳細な経過と重篤度に関する試験責任医師の判断理由を以下に記す。有害事象報告「No.048;血小板数減少」は、骨髄異形成症候群に対するミニ移植施行後約3ヶ月経過の後、腸管

の急性 GVHD を合併し、腸粘膜の脱落部位からの感染と考えられる菌血症を合併した症例で、抗菌薬治療を施行中に血小板減少をきたしたが、入院観察中のために輸血による速やかな対応が可能であったため、NCI-CTC grade 4 の有害事象であっても軽微と判断されていた。また、有害事象報告「No.049;低ナトリウム血症」は、移植前処置開始以前より嘔吐によるナトリウム低下(血清ナトリウム値 114)があり、生理食塩水負荷により、2 日後に速やかに正常値に回復していたことから、NCI-CTC grade 4 であっても軽微と判断されていた。有害事象報告「No.028;肝機能障害(SGPT 上昇)」、「No.031;トランスアミナーゼ上昇(SGOT, SGPT)」、「No.071;T-bil 上昇、LDH 上昇」については無治療で経過観察されており、「No.036;口内炎」、「No.061;出血性膀胱炎」については鎮痛剤、外用剤、輸液などの対症療法主体の治療が施され、いずれも NCI-CTC grade 3 と毒性の程度は低くないが、無処置による経過観察、あるいは緊急介入的な処置または治療が必要でなかったことから、軽微と判断され、緊急簡易報告の位置づけとされていた。「No.055:肝機能障害(GOT 上昇[grade 2], GPT 上昇[grade 3])」について、本症例は以後 grade II の急性 GVHD を発症しており、この前兆となる生化学検査異常を報告したものであった。本症例はその後 GVHD 治療が開始されたが、同種免疫反応による効果を期待するミニ移植療法において、GVHD の発現はよく認められるものであり、治療法がある程度一般化されていること、及び本症例がこの時点では GVHD の確定診断がついていなかったことから、軽微と判断された。残る grade 2 の事象について、「No.034:高ビリルビン血症」、「No.044:総ビリルビン値上昇」については無治療で経過観察され、「No.028;肝機能障害(SGOT 上昇)」、「No.029;高カリウム血症」、「No.030;表在性静脈炎、皮膚炎」、「No.032;口内炎」、「No.033;静脈炎」、「No.039;クレアチニン上昇」、「No.046;高ビリルビン血症」、「No.047;低アルブミン血症」、「No.054;注射部位の反応」は、対症療法が主体で、緊急的介入的な処置または治療が必要でなかったことから緊急簡易報告の扱いとなった。以上のように、症例ごとの詳細な検討により、緊急簡易報告された事象は、いずれも医学的見地から臨床試験継続に関わる決定的な問題にはならないことが確認され、本臨床試験で採用された安全性情報に関する急送報告システム原案の改変は、安全性の面から問題なく行われ、妥当なものであったことが示された。

但し、NCI-CTC grade 3 以上の比較的重度の高い事象であっても、症例により、あるいは有害事象の発現時期により、軽微と判断されていたものもあり、症例ごとの入院・外来の別、症例のもとから備わっている身体機能、有害事象発生時の合併症や原疾患に対する治療状況、担当医の熟練度など、様々な要因により、試験責任医師による重篤度判断に差が生じていたことも明らかとなった。

本試験の限られたデータだけでは、確定的な結論は出せず、現時点では地道な作業を通じて、将来的に共有可能なデータベースとして利用可能な情報収集の方法を模索する必要があるということが分かった。今後は、患者ごとの周辺情報(入院・外来の別、個人の身体状況、併発症の有無など)を考慮した形での客観的な指標を作り、急送報告のシステムに取り入れることも有効である可能性があると思われる。

本試験では、質向上を目的とした信頼性調査業務の一環として、試験開始前の施設訪問説明会、試験実施中の施設訪問モニタリングを採用した。施設訪問説明会を開催した施設は、いずれも造血幹細胞移

植領域における主要かつ経験豊富な施設であった(国立がんセンター中央病院幹細胞移植科、東京大学医学部附属病院血液腫瘍内科、九州大学医学部附属病院第一内科、福岡大学医学部附属病院第一内科、原三信病院血液内科、国立九州がんセンター造血器科/小児科、今村病院分院血液内科、浜の町病院血液内科/内科、琉球大学第二内科)。各施設の試験責任医師及び試験分担医師の中に「医薬品等安全性情報報告制度」の内容を十分理解し、運用しているケースは非常に少ないことが明らかとなった(J-CRSU データセンター 施設訪問説明会議事録を付録 16.1.11.2 品質保証の方法-1: 施設訪問説明会 に添付する)。このことから、がん治療や造血幹細胞移植領域においては、本制度の報告義務に相当する重篤な有害事象及び重要な副作用に相当する事象は多数発生することが予測されるものの、本制度が適切に運用されていない可能性が示された。医療機関からの自発的な「副作用等安全性情報報告制度」の運用が期待できない以上、患者の安全性確保の面からも何らかの施策を講じる必要がある。現状打開のためには、臨床研究において収集された有害事象の報告システムの全国レベルでの整備とシステムの定期的な見直し、及び医薬品、医療用具、生物由来製品などの提供を受ける企業との協力体制の整備が必要不可欠であるということも分かった。

12.4 臨床検査値の評価

12.4.1 患者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表

以下に患者ごとの臨床検査値の経時的変化をプロットしたものを示す。

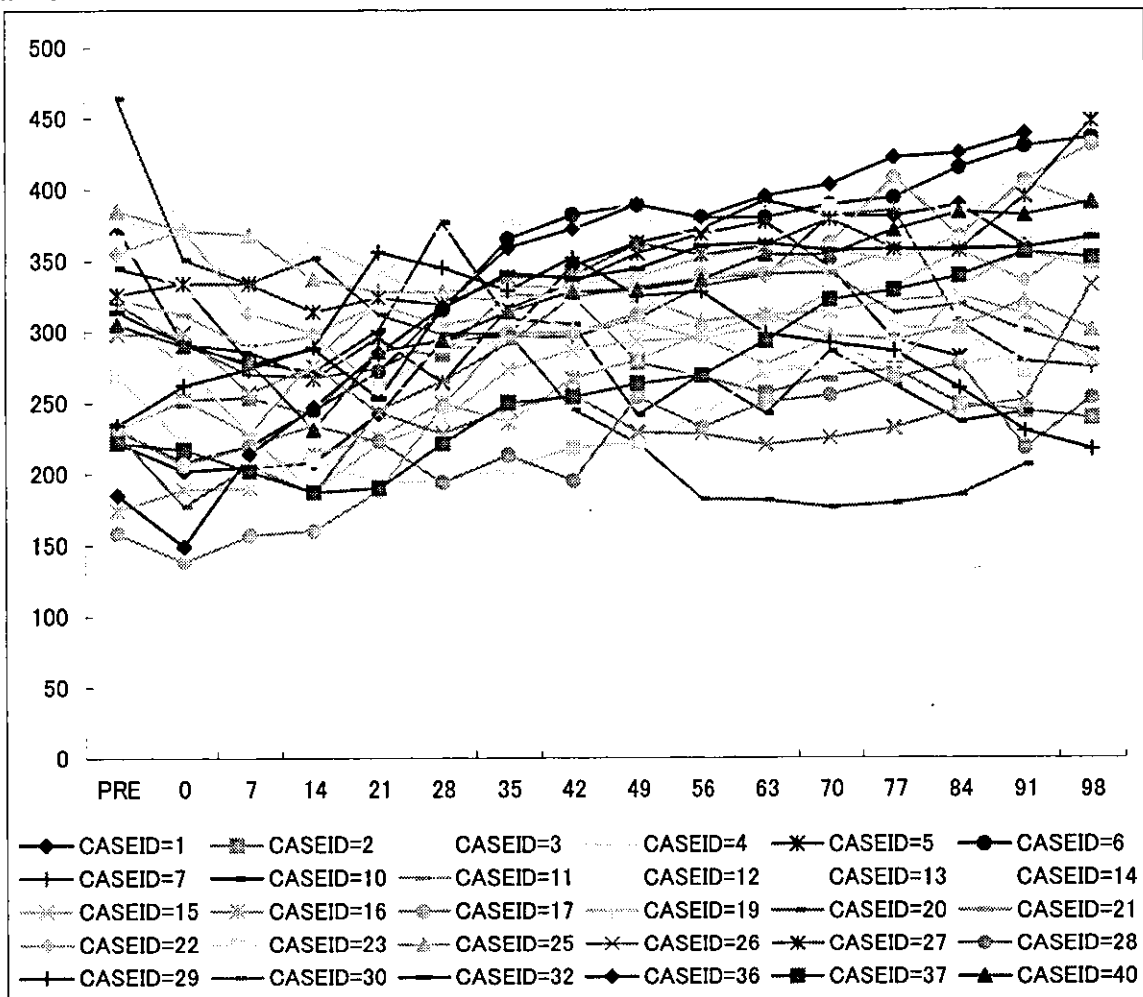
注: 図中の検査項目の単位は以下に従う。

赤血球数	$\times 10^4 / \mu\text{L}$	BUN	mg/dL
ヘモグロビン濃度	g/dL	血清クレアチニン	mg/dL
ヘマトクリット値	%	総ビリルビン	mg/dL
網状赤血球数	‰	直接ビリルビン	mg/dL
血小板数	$\times 10^4 / \mu\text{L}$	GOT(AST)	IU/L
白血球数	$/ \mu\text{L}$	GPT(ALT)	IU/L
好中球	%	ALP	IU/L
単球	%	LDH	IU/L
リンパ球	%	γ -GTP	IU/L
芽球	%	CRP	mg/dL
異型細胞	%	Na	mEq/L
総蛋白	g/L	K	mEq/L
アルブミン	g/L	Cl	mEq/L

表 12.4.1a 患者ごとの臨床検査値のプロット

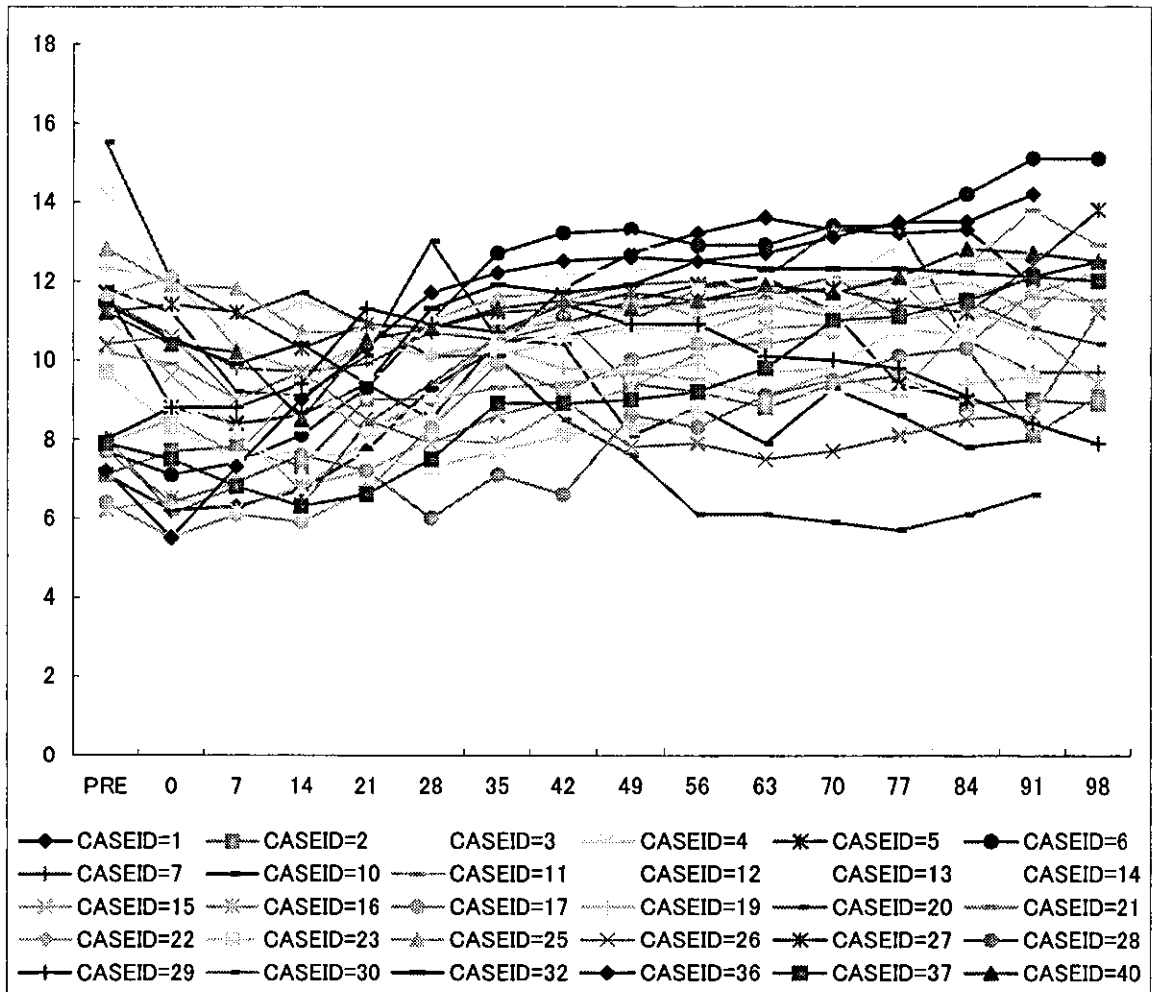
CTD.F6 患者ごとの臨床検査値のプロット

赤血球

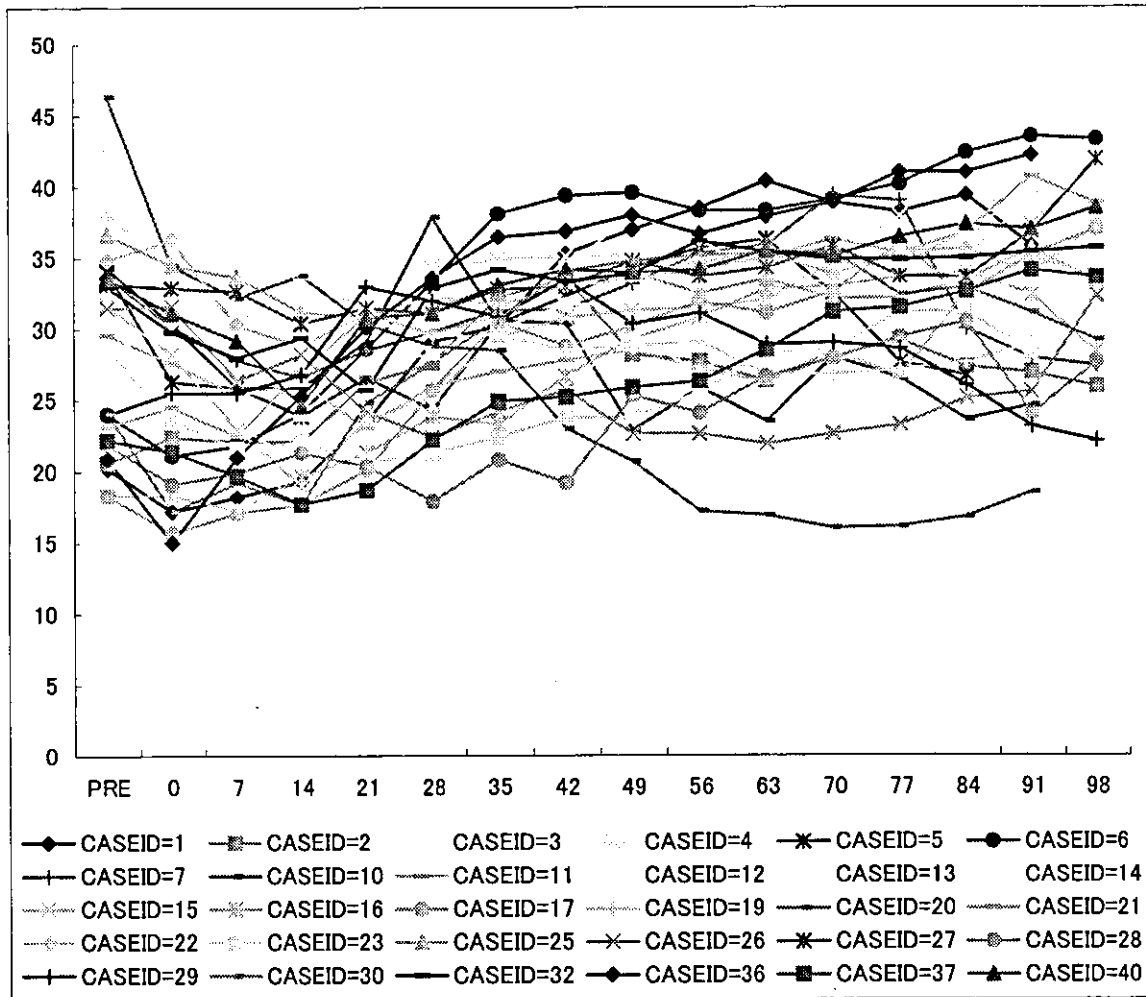


CTD_F6 患者ごとの臨床検査値のプロット

ヘモグロビン濃度



ヘマトクリット値



CTD_F6 患者ごとの臨床検査値のプロット

白血球数

