

第6回JCOG患者市民セミナー

科学性と倫理性を保つ仕組み

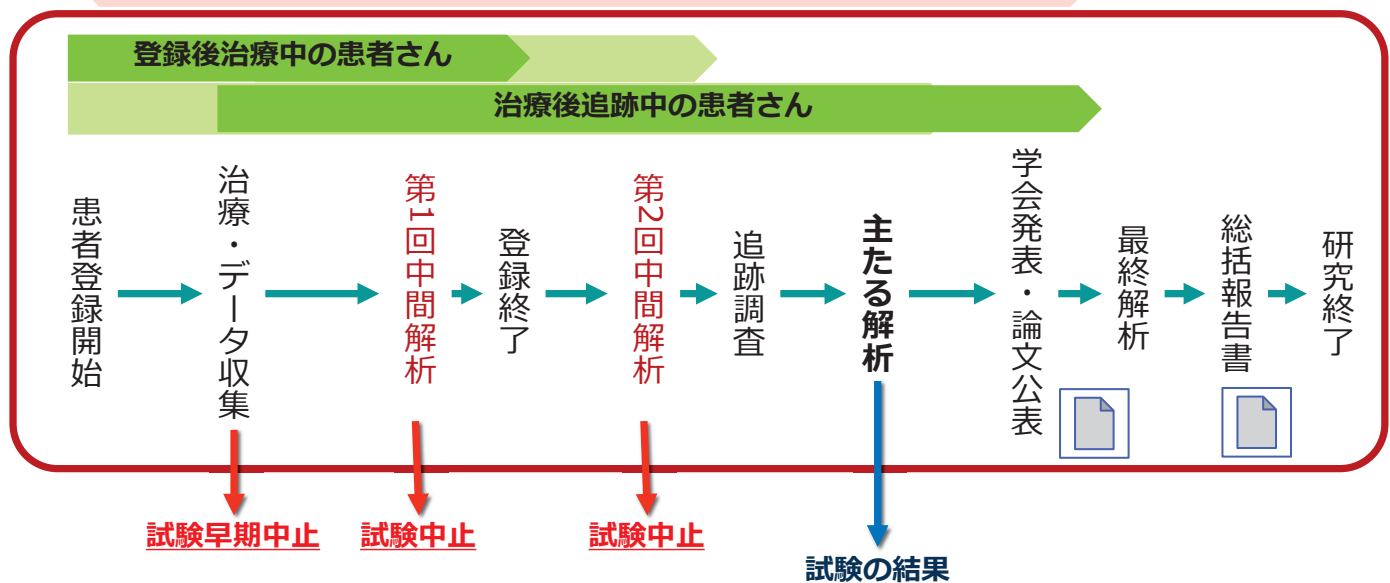
講義3【有害事象報告】

所属：JCOG運営事務局

片山 宏

JCOG試験の流れ

有害事象報告



有害事象報告とは？

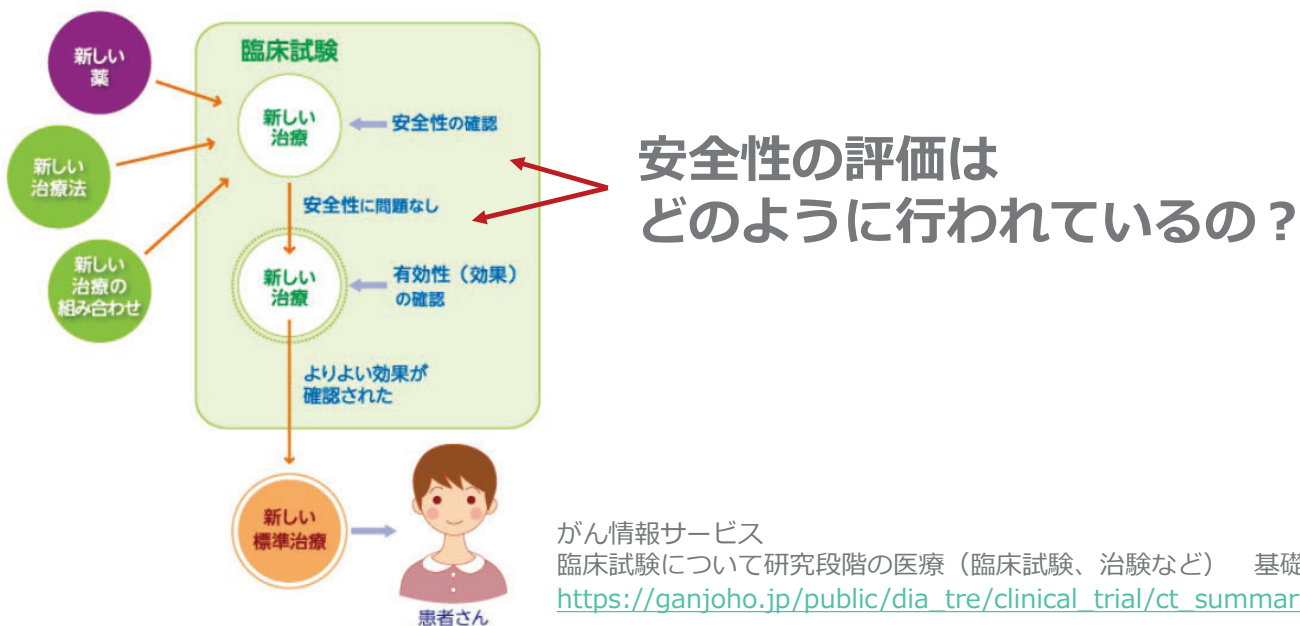
- 有害事象とは？
⇒「用語の定義」で説明します。
- 誰が誰に報告する？
⇒「報告の流れ」で説明します。
- 何のために？
⇒このあと説明します。

2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

3

“標準治療”ができるまで



2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

4

臨床試験を行う際に大事なこと

- **ヘルシンキ宣言 16-18.** (リスク、負担、利益)
 - 人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が被験者のリスクおよび負担を上回る場合に限り行うことができる。
 - リスクを最小化させるための措置が講じられなければならない。リスクは研究者によって継続的に監視、評価、文書化されるべきである。
- **医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP) (総則)**
 - 治験を開始する前に、個々の被験者及び社会にとって期待される利益と予想される危険及び不便とを比較考量すること。期待される利益によって危険を冒すことが正当化される場合に限り、治験を開始し継続すべきである。
- **臨床研究法 施行規則第9条「臨床研究の基本理念」**
 - 臨床研究により得られる利益及び臨床研究の対象者への負担その他の不利益を比較考量すること
- **人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (総則)**
 - 第1-③「研究により得られる利益及び研究対象者への負担その他の不利益を比較考量すること」

利益 >> リスク・負担

2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

5

リスクを最小化するために

- リスクが生じた際に患者さんに適切な診断・治療ができる
- リスクが生じた原因を考察して研究者間で情報共有する
- 同じことが起きないようにする or 起きても適切に対応できるようにする

計画段階の準備が重要

2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

6

用語の定義

有害事象報告に関する用語の定義

1. 「有害事象/有害反応/薬物有害反応」
2. 「重篤な」
3. 「予期されない」
4. 「因果関係」

- 有害事象報告に関する共通ガイドライン

(JCTN※1-有害事象報告ガイドライン※2) ver1.1.2. に基づき説明

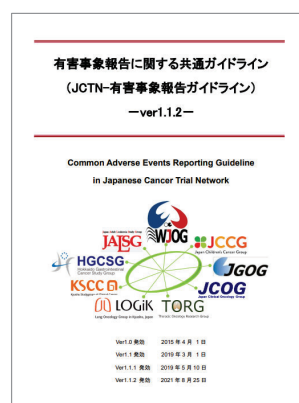
※1 9のがん多施設共同試験グループのネットワーク

※2 ICH E2A,E2Dガイドライン ※3に準拠し定義

※3 ICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）が公表したガイドライン

E2Aガイドライン「治験中に得られる安全性情報の取扱いについて」

E2Dガイドライン「承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準について」



http://jctn.jp/doc/JCTN_AEreporting_guideline_ver1_1_2.pdf

1 「有害事象／有害反応」

- **有害事象 Adverse Event (AE)**

患者に生じた好ましくない医療上のあらゆる出来事。
当該治療との因果関係は問わない。

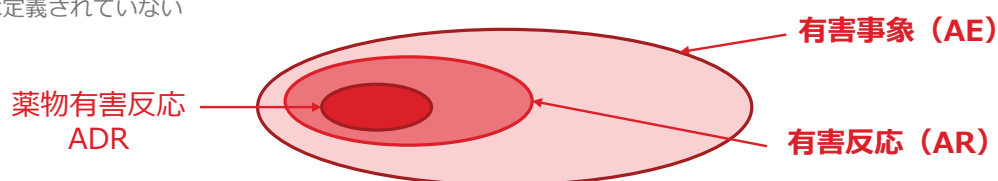
- **薬物有害反応 Adverse Drug Reaction (ADR)**

投与量にかかわらず、医薬品に対する有害で意図しない反応。
有害事象のうち医薬品との因果関係が否定できないもの。

- **有害反応 Adverse Reaction (AR)**

医薬品のほか、放射線治療、手術などの治療、併用療法と有害事象との間の因果関係が否定できないもの。

※ICH ガイドラインでは明確には定義されていない



副作用

- ICH E2ガイドライン

- Adverse drug reactionの訳として使用
 - 「医薬品に対する反応のうち」→因果関係否定できない
- JCTN「有害事象ガイドライン」の解説
 - ① 主作用に対する“side effect”の意味もある
 - ② 否定的な（好ましくない）結果を示すことが多い
 - ③ 肯定的な（好ましい）結果にも使われることあり

用語の使い方に注意が必要

- GCPや添付文書では②の意味で「副作用」が使われている。

厚生労働省：治験について（一般の方へ）

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/fukyu.html>

2 「重篤な」

- **重篤な有害事象** **Serious Adverse Event (SAE)**

- 患者の生命または機能を危険にさらす事象

≠重症 (severe)
例：重症の頭痛

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの

- 規則・通知により少し表現が異なるが、意図するところは同じ

※「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、JCTN-有害事象報告ガイドライン、ICH-E2Aガイドラインは同じ定義

3 「予期されない」

- **予期されない有害反応** Unexpected Adverse Reaction

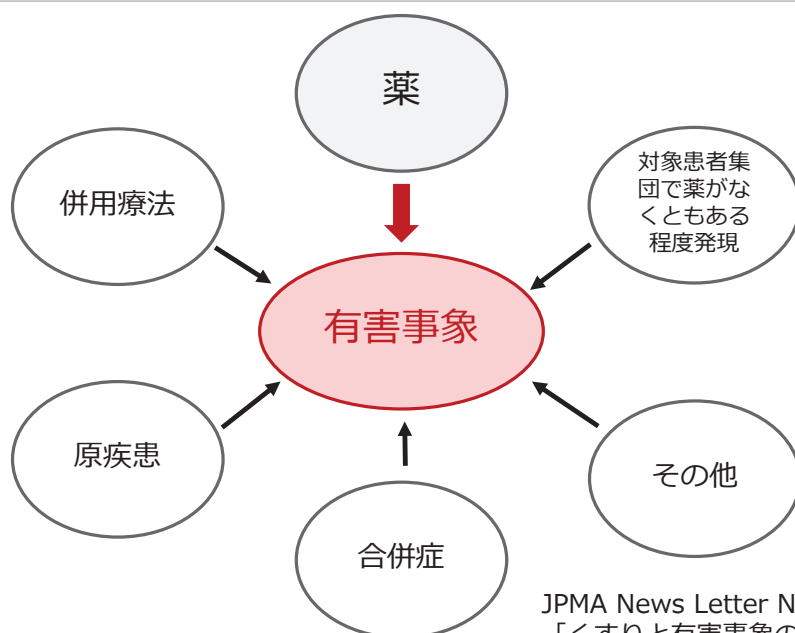
- 性質、重症度、特異性または転帰が既に公表された信頼できる資料や研究計画書の記載に一致しないもの
- 予期されるか否かを判断する資料
 - 添付文書
 - 治験薬概要書
 - 公表された（信頼できる）論文 ※プロトコールに記載する
- 「予期される」は「振り返って起こりえたと考えられる」ではない

4 「因果関係」

2段階	5段階
因果関係あり	definite (明確に)
	probable (おそらく)
	possible (ありうる)
因果関係なし	unlikely (ありそうにない)
	not related (関係ない)

NCI GUIDELINES FOR INVESTIGATORS:
ADVERSE EVENT REPORTING REQUIREMENTS FOR DCTD (CTEP AND CIP) AND DCP INDs AND IDEsに準拠して定義

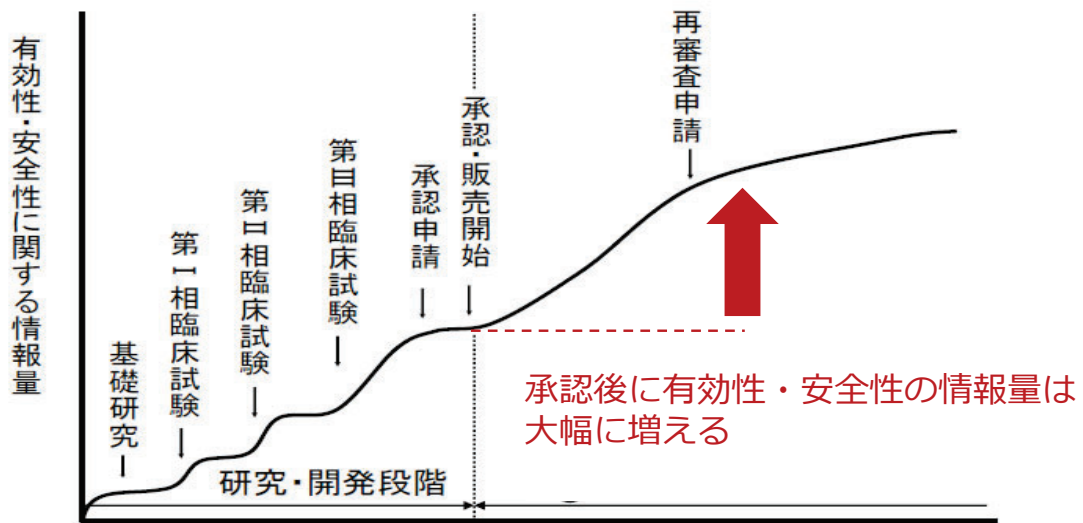
有害事象の原因は様々考えられる



JPMA News Letter No.145 (2011/09)
「くすりと有害事象の因果関係」 小宮山靖氏

有効性・安全性の情報量変化

<医薬品のライフサイクルと有効性・安全性の情報量の変化>



2009年8月 厚生労働省 会議資料より

2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

15

因果関係の判断は難しい・・・

- possible（ありうる）とunlikely（ありそうにない）の取り得る範囲の考え方に評価者間で異なる
- 早期開発では、疑わしいものは「因果関係あり」と扱って情報を蓄積・共有することが合理的なことあり
- 後期開発では、より積極的に因果関係が疑われるもののみを「因果関係あり」とすることが合理的なことあり

16

合理的な判断をするための規準

CIOMS VIワーキンググループによる因果関係の判断規準

個別事例における因果関係の判断規準

A. 個別症例に基づくエビデンス

1. リチャレンジ陽性（訳注；再投与による再発）
2. 疑いの余地がない（明確に特徴づけられ、文書化された症例の病歴が存在する）
3. 事象発現までの時間に説得力がある
4. デチャレンジ陽性（訳注；投与中止で消失）
5. 交絡するリスク因子がない
6. 曝露量や曝露期間から原因と効果の一貫した説得力のある説明が可能
7. 正確な病歴が裏付けられている
8. その症例の場合疑いの余地がなく容易に評価できる
9. 併用治療が原因である可能性が低い
10. その他の治験責任(分担)医師による判断
11. 他に説明できる原因がない

C. 有害事象、薬剤（薬効群）についての既知の知見

1. 安全性に的を絞った試験でのポジティブな結果
2. 発現割合がプラセボや対照薬に対して一貫して高い（統計的に有意であるかは問わない）
3. 用量反応関係が認められる（固定用量あるいは漸増法の試験）
4. その事象による中止症例の割合が対照群より高い
5. 対照群に比較して、より早期に発現している、あるいは重症度が高い
6. 関連する症状のパターンに一貫性がある
7. 発現までの時間に一貫性がある
8. 異なる試験間で一貫した傾向が観察される
9. 臨床的狀態や潜伏のパターンが一貫している

蓄積された情報に基づく因果関係の判断規準

B. 複数の症例に基づくエビデンス

1. 安全性に的を絞った試験でのポジティブな結果
2. 発現割合がプラセボや対照薬に対して一貫して高い（統計的に有意であるかは問わない）
3. 用量反応関係が認められる（固定用量あるいは漸増法の試験）
4. その事象による中止症例の割合が対照群より高い
5. 対照群に比較して、より早期に発現している、あるいは重症度が高い
6. 関連する症状のパターンに一貫性がある
7. 発現までの時間に一貫性がある
8. 異なる試験間で一貫した傾向が観察される
9. 臨床的狀態や潜伏のパターンが一貫している



- 個別事例では判断できず、集団で見ても判断できることがあり得る
- その判断はSponsorの責務

報告の流れ

研究計画書で事前に決めている

肝胆膵グループJCOG1202の研究計画書より

JCOG1202 ver. 1.4+

7. 予期される有害反応

7.1. 予期される有害反応

7.1.1. 薬剤で予期される有害反応は以下のとおり。

7.1.2. 補助化学療法により予期される有害反応

	Grade1 (N=)	Grade2 (N=)	Grade3 (N=)	Grade4 (N=)	All grade (N=)
食欲不振 ¹⁾	27 ¹⁾	9 ¹⁾	0 ¹⁾	0 ¹⁾	36 ¹⁾
下痢 ²⁾	21 ²⁾	12 ²⁾	0 ²⁾	0 ²⁾	33 ²⁾
嘔吐 ³⁾	23 ³⁾	6 ³⁾	3 ³⁾	0 ³⁾	32 ³⁾
疼痛 ⁴⁾	18 ⁴⁾	0 ⁴⁾	0 ⁴⁾	0 ⁴⁾	18 ⁴⁾
皮膚薬疹 ⁵⁾	46 ⁵⁾	3 ⁵⁾	0 ⁵⁾	0 ⁵⁾	49 ⁵⁾
四肢末梢麻痺 ⁶⁾	12 ⁶⁾	6 ⁶⁾	0 ⁶⁾	0 ⁶⁾	18 ⁶⁾
貧血 ⁷⁾	6 ⁷⁾	3 ⁷⁾	0 ⁷⁾	0 ⁷⁾	9 ⁷⁾
軽中度 ⁸⁾	3 ⁸⁾	0 ⁸⁾	0 ⁸⁾	0 ⁸⁾	3 ⁸⁾

7.1.3. 外科的切除術により予期される有害反応・手術合併症

7.2. 有害事象/有害反応の評価

予期される有害反応は何か？
が記載されている
薬物治療以外（手術の影響）も含む

JCOG1202 ver. 1.4+

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録検査項目

8.1.1. 手術前後

8.1.2. 術前検査

8.1.3. 登録検査項目

8.1.4. 化学療法開始時に実施する検査(血液検査)

8.1.5. 登録検査項目

8.1.6. 登録検査項目

いつ何を評価するか？
が記載されている

JCOG1202 ver. 1.4+

10. 有害事象の報告

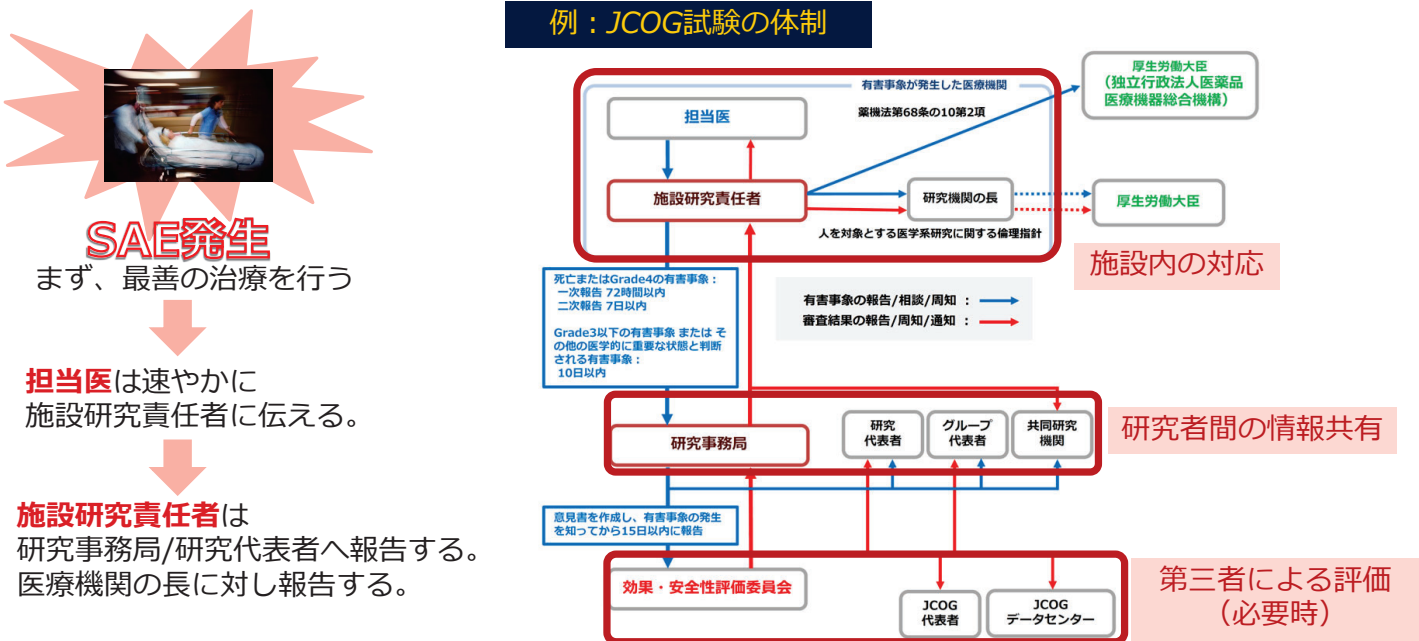
10.1. 有害事象の報告

10.1.1. 有害事象の報告

いつ誰が誰に報告するか？
が記載されている

安心して臨床試験に参加してもらおう体制

例：JCOG試験の体制



重篤な有害事象報告書

① 患者さんの基本情報

② 事象名、予期性、転帰

③ プロトコール治療との因果関係

④ その他の治療の情報

⑤ 経過

⑥ 検査結果

⑦ 合併症・既往歴

⑧ 担当医の見解

JCOG試験では研究事務局がとりまとめ

- 有害事象報告の検討と緊急対策の実施
 - 研究代表者、グループ代表者に報告・相談
 - 緊急対応の必要性の判断
 - 試験の中止、登録の一時停止、参加施設への周知など
 - プロトコール改訂の必要性の判断
- JCOG有害事象審査依頼書/意見書を作成
 - 当該有害事象に対する研究事務局の見解
 - 講じた対策と今後の対応
- 効果・安全性評価委員会に提出
 - 研究者の見解に問題がないかを確認（第三者的な立場で評価）

まとめ

- 有害事象報告は、**臨床試験に参加される患者さんのリスクを最小化するための対応の1つ**である。
 - 因果関係の判断は難しいため、施設の研究者だけでなく**様々な視点で評価できる体制が必要**である。
-