AE [Adverse Event] ：有害事象

目次

[1. ドメイン概要 2](#_Toc199075305)

[1.1. 有害事象とは？ 2](#_Toc199075306)

[1.2. データの収集単位 2](#_Toc199075307)

[2. 収集項目解説 2](#_Toc199075308)

[2.1. [AEYN] 有害事象の有無 2](#_Toc199075309)

[2.2. [AETERM] 有害事象名 3](#_Toc199075310)

[2.3. [AESEV] 重症度グレード 3](#_Toc199075311)

[2.4. [AETOXGR] 毒性グレード 3](#_Toc199075312)

[2.4.1. CTCAEについて 3](#_Toc199075313)

[2.5. [AESER] 重篤度 5](#_Toc199075314)

[2.6. [AEREL] 試験対象薬との因果関係 6](#_Toc199075315)

[2.7. [AEACN] 試験対象薬に対する処置 6](#_Toc199075316)

# ドメイン概要

AEドメインの目的は、有害事象に関するデータを収集・格納することです。

## 有害事象とは？

有害事象とは、「医薬品が投与された患者または被験者に生じた**あらゆる好ましくない医療上の出来事**で、必ずしも当該医薬品と**因果関係が明らかなもののみを示すものではない**事象」と定義されます。

一般的な「副作用」とは異なり、投与後に発生したあらゆる好ましくない事象が収集対象となることに注意が必要です。

## データの収集単位

このドメインに属するデータは、「被験者ごとの有害事象1つにつき、1レコード」となります。

発生から回復/転帰までを1つの事象として取り扱うため、回復後に再発した場合は、別のレコードとして収集する必要があります。

1つの事象内での経時的な変化（重症度など）を収集したい場合は、別途収集の仕方を検討する必要があるでしょう。

# 収集項目解説

## [AEYN] 有害事象の有無

収集対象の有害事象があるかの確認を行います。

申請用データのフォーマットである、SDTMではこの項目の収集は要求されていませんが、この確認を行うことで、「有害事象が発生したか」が明確になるので、有害事象のレコード入力がない場合でも、入力漏れなのか、有害事象が発生していないのか、の確認が容易になりますので、作成を行ったほうが良い項目です。

EDCの場合、この項目の入力内容に応じた、レコードの入力画面の入力可否を設定することで、不要な入力を減らすことも可能となります。

## [AETERM] 有害事象名

発生した有害事象を入力する欄となります。

記載の際は、必ず単一の事象を記載することとし、複数の事象がまとめて記載された場合はクエリを用いるなどして、分割して記載してもらうべきです。

基本的には報告者による自由記載とすべきですが、発生の可能性が高いなどの理由により、あらかじめ研究計画書に特定の事象に関する発生状況の有無を収集することが定められている場合は、別途専用の収集項目を設けることも推奨します。

なお、有害事象名に選択欄を追加しておき、規定の事象名とその他詳細という形で収集するといった方法もあります。

## [AESEV] 重症度グレード

有害事象の重症度を収集するための項目です。

研究計画書の収集項目の記載において、特に選択肢の指定がない場合は、「軽度/中等度/重度」という3段階の選択肢を用いることが一般的です。

また、試験によっては「CTCAEのグレード判定を用いる」といった記載がされている場合がありますが、この場合は次の「CTCAEグレード」という収集項目を利用します。

通常は、重症度とCTCAEグレードのどちらかを使用しますが、試験の目的によっては両方のグレードを利用する場合があります。

基本的には、発現期間中に観察された「最も悪化した時点の状態」を収集しますが、試験の設計によっては、重症度の推移を収集したい、という場合もあります。その場合は、重症度が変化する毎に、レコードを分けて収集するなど、入力ルールを整備する必要があります。

## [AETOXGR] 毒性グレード

有害事象の重症度を収集するための項目です。

重症度グレードと同様の内容となりますが、何らかの標準尺度を用いて収集している場合は、こちらを用います。

この項目を用いて収集する代表的な尺度としては、「CTCAE」が良く用いられます。

### CTCAEについて

CTCAEは、米国のNCI（National Cancer Institute）が公表した「Common Terminology Criteria for Adverse Events」という標準基準[[1]](#footnote-1)で、有害事象の用語の定義と、有害事象ごとの重症度グレードを定義しています。現在の最新バージョンは5.0ですが、前のバージョンである4.0もよく参照されています。

日本では、JCOG（日本腫瘍研究グループ）によってバージョン5.0及び4.0の日本語版[[2]](#footnote-2)が公開されており、こちらもよく使用されています。

バージョンによって、一部のグレード定義が異なりますので、どのバージョンを参照しているかは必ず確認を行っておく必要があります。

CTCAEでは、以下のようなGrade1～5に対する判定の原則と、検査項目ごとの該当する基準が設定されています。対象となる検査項目が記載されていない場合には、判定の原則に基づいて、Gradeを設定することになります。

**【CTCAEグレードの判定基準】**

| Grade | 判定基準 |
| --- | --- |
| 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 | * 中等症 * 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\*   \*:食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理など |
| 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 * 身の回りの日常生活動作の制限\*\*   \*\*:入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態 |
| Grade 4 | * 生命を脅かす * 緊急処置を要する |
| Grade 5 | * AE による死亡 |

## [AESER] 重篤度

重症度と名前も似ているため、混同しやすい項目ですが、完全に別の収集項目となります。

このため、研究計画書によっては、収集項目に記載が漏れている場合がありますが、重篤度の収集は必須であるため、もし記載が漏れていた場合は、可能であれば研究計画書の修正を依頼してください。

重篤度では、有害事象がプロトコルで定義された基準に基づいて重篤であると評価されたかどうかを収集します。

「重篤」とは、被験者の生命や機能を危険にさらす事象など、当局の規制上の報告義務の対象となるか、を示す基準であり、有害事象の重症度とは一致しないことに注意が必要です。

また、「重篤」に該当する場合は「どの基準に該当するか」を収集する必要があります。

重篤の定義はICH-E2Aガイドライン[[3]](#footnote-3)にて定められている、以下の基準が良く用いられています。これらは複数に該当する場合があるため、選択肢は択一式ではなく複数選択可能とすべきです。

**【重篤度基準】**

| 定義 | 概要 |
| --- | --- |
| 死に至るもの | 死亡した場合 |
| 生命を脅かすもの | 被験者が死の危険にさらされている状況を指します。  これは、もし事象がもっと重度であれば死につながる可能性があった、という意味ではなく、その事象が発現した時点において、死の危険がある状態を指します。 |
| 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの | 治療のために、病院や診療所への入院が必要となる、または入院期間が延長される場合を指します。  軽症だった場合でも、経過観察などで入院が延長された場合は、これに該当するため、一番注意が必要な基準となります。 |
| 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの | 身体的な障害や機能不全が永続的に残る場合を指します。 |
| 先天異常・先天性欠損を来すもの | 後世代に先天性の疾病または異常などが生じるような状況を指します。 |
| その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応 | 上記に該当しない場合で、医学的に重要な状態と判断されるもの。例えば、患者を危機にさらすおそれがある、治療に苦労するような状態など、が含まれます |

## [AEREL] 試験対象薬との因果関係

試験対象薬や試験治療との因果関係の有無を収集します。

日本においては、GCPガイダンス[[4]](#footnote-4)の第2条18項(10)において、「当該治験使用薬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。」と定義されており、明確に因果関係を否定できる場合のみ「因果関係なし」とすることができます。

なお、米国FDAにおいては、因果関係が明らかである場合のみを「因果関係あり」とすることとしており、日本とは判断基準が異なります。

海外での申請を想定する場合など、複数の国の基準に対応する必要がある場合は、研究計画書にて「疑いあり」や「因果関係を否定できない」などの、明確に判断ができない状況を区別して収集する旨が記載されている場合があります。

**【日米の違い】**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **因果関係の状態** | **日本** | **米国** |
| 明確に否定できる | 因果関係なし | 因果関係なし |
| 合理的な可能性があり、因果関係を否定できない | **因果関係あり** | 因果関係なし |
| 明確に関係がある | **因果関係あり** | **因果関係あり** |

また、研究計画書によっては、因果関係の判断理由を収集する場合がありますが、これは必須ではありません。

選択した因果関係が適切かどうかを依頼者側で確認・判断したい、といったことを想定していることが多いですが、モニタリングなどで確認ができるのであれば、収集はお勧めしません。

## [AEACN] 試験対象薬に対する処置

有害事象の発生後、試験対象薬や試験治療に対し行った処置を収集します。

テンプレートにはよく使用される選択肢の一覧を載せていますが、すべてを載せる必要はありません。試験の内容に応じ取捨選択して利用します。

「該当なし」は有害事象の収集期間と試験対象薬の投与期間が異なるなどで、有害事象の発生時に試験治療が行われていない場合がある場合などに使用します。

## [AEOUT] 転帰

報告された事象の最終的な状況（転帰）を収集します。

試験期間中に事象が回復するとは限らないため、回復しなかった場合は、最終確認時の状況を収集することになります。

どの時点をもって追跡を終了するかについては、研究計画書に定めるところによりますので、必ず確認を行っておきましょう。

## [AEENDAT] 消失日

有害事象が「回復した日」を収集します。

未回復など、最終確認時点で回復していない場合は、空欄となります。

なお、最終確認日が研究計画書記載のもと、明確な日付が収集されているのであればそれ以上の日付の収集は不要ですが、例えば「有害事象が研究治療の完了時点で未回復の場合は、回復するまで追跡して調査する」など、介入終了後も調査が続く場合などは、有害事象ごとに「最終確認日」の情報を収集することが望ましいです。

1. <https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm> [↑](#footnote-ref-1)
2. <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5/> [↑](#footnote-ref-2)
3. <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0024.html> [↑](#footnote-ref-3)
4. <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T250401I0060.pdf> [↑](#footnote-ref-4)