

シンポジウム2 ● データマネジメント「臨床試験と最近の話題」

安全性評価を「お作法」から「科学」へ

ファイザー株式会社臨床統計部
小宮山 靖

1 お作法から科学へ!?

われわれは医療における技術評価のために臨床試験を行っている。技術を評価するとは、その技術がもたらす恩恵（ベネフィット）とともに、その危険性（リスク）を把握したうえで、ベネフィット・リスクのバランスが患者さんにとって、また社会にとって受け入れ可能であるかを見極めることである。

医薬品評価においては、安全性という言葉が用いられるが、安全性は直接評価できない。リスクを特定し、リスクの全体像（リスク・プロファイル）を把握することにより、その補集合として安全性を認識することができる。

安全性データは到底整理できない雑多な情報にみえる場合が多い。安全性データを扱い評価する人々の多くは、決まったやり方でデータを収集して、決まったやり方で集計・解析して、決まったやり方で報告して、情報にもれさえなければ責任を果たしたと思い込んでいる。規制当局が要求することを型通りにさえやっていれば、怒られることはないと思込んでいる。安全性データに対するそのような態度を、ここでは「お作法」とよぶことにする。安全性評価を「お作法」から「科学」へもっていくためにはどうすればよいか。あらゆる利用可能な情報を使って、①パターンを見つける、②関連性を見つける、という創造的な仕事を通して手がかり（clue）を見つける。同じ方向を指し示す手がかりが多くなるほどエビデンスは高まっていく。情報をアップデートしながら、このような仕事を続けていくこと

こそ、「科学」の態度である。

2 「くすりの安全性を科学する」¹⁾

筆者らは、2011年初頭に米国で出版された Drug Safety Data という良書に出合いたいへん感銘を受けた。Michael Klepper, Barton Cobert という製薬企業で長年に渡り安全性評価に携わった2人の医学博士によって書かれたこの書籍は、医薬品の安全性評価について体系的に、豊富な事例とともにステップ・バイ・ステップに解説した、今までに読んだことのないものだった。日本の臨床試験に関わるすべての方々に、GCP教育の次に読んでいただきたいと強く思ったし、時代を超えて読み継がれる「古典」にもなりうる本であると確信した。業界の仲間たちとともに一気に翻訳を行い、執筆者全員が執筆料を辞退した。本のタイトルは原著の直訳ではなく、「くすりの安全性を科学する」とし、上で述べた「お作法」から「科学」への思いを表現した。

本書は、大きく基礎編と実践編に分かれている。基礎編は、リスクの判定に必要な基本的概念やツールが提供されている。たとえば、薬の効果の判定とその臨床的な重要性、臨床検査や心電図は何を測っているのか、それらの値は何を意味するのか。また、リスクの判定に影響を与えるデータ収集やデータ解析のプロセスにも言及している。実践編は、安全性統合解析を目的に、安全性データを解析、提示、要約するための実践的なアプローチが解説されている。

本書の大きな特徴は圧巻と言ってよい付録であ

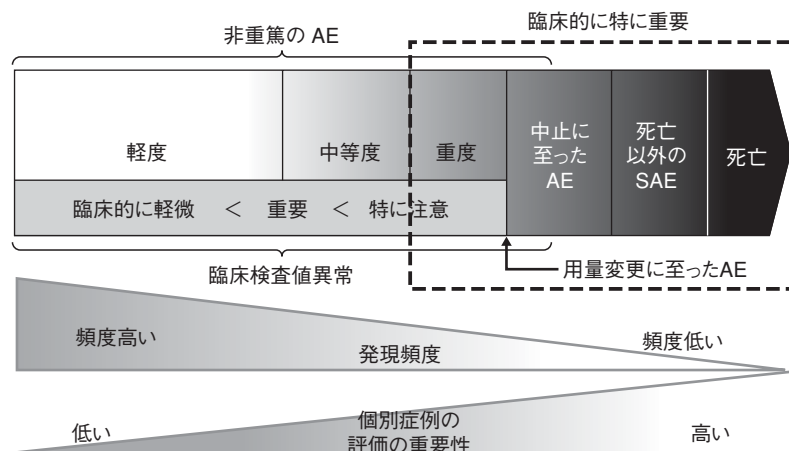


図 1 くすりをを使った患者集団全体として何が起きるか？ 原因はくすりか？

る。Mepro（メプロ）という架空の非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug：NSAID）について、臨床開発において 28 試験が実施されたという設定での安全性統合解析報告書や、市販後の定期的安全性最新報告などを例示している。

また、付録 V として臨床検査値などの検査値の臨床的に重要な値の基準が掲載されている。臨床検査値は、従来の日本の治験ではグローバルスタンダードではない扱いがされてきた。一つひとつの検査値の異常を治験担当医師に判断させ、多くの場合有害事象として報告し、他の有害事象と同様に因果関係判定などの情報を収集していた。このような扱いは、有害事象と被験薬の因果関係判定を治験担当医師による個別症例の判定にひどく依存してきた態度とも関係している。臨床検査値などの検査値は事前に定めた基準に基づき、報告書作成段階で機械的に（医師の判断を入れず）臨床的に重要な値を拾い、集計するのが、欧米で広く行われている通常の扱い方である。付録 V のような基準は、個々の企業が、経験に基づき独自に用意しているが、重要なノウハウであるためあまり公表されたことがない。付録 V は、このような基準を作成できずにいた多くの日本企業にとって最高のプレゼントである。異常な値であるかの判断結果やその理由を症例報告書で集めるという無駄な作業をしなくて済むようになり、欧米流の普通の取り扱いが可能になる。

3 安全性評価が目指すもの

図 1 は、安全性評価上の重要性の順に安全性情報

を整理したものである。左から右に向かって重要性が高くなる。右側の事象ほど、一般には発現頻度が低く、個別症例の情報の精査が必要になる。重篤な有害事象の次に中止に至った有害事象が描かれているのは、治療が継続できないほどの有害事象が発現した場合、少なくともその症例にとって、その治療のリスク・ベネフィットのバランスが破綻している可能性があるからである。重篤な有害事象、中止に至った有害事象、非盲検試験において投与量の変更などに至った有害事象は規制当局の審査官も個別症例の情報に注目する^{2,3)}。

左側の事象ほど、発現頻度が高くなり、個別症例の評価よりも価値が高い、集団データの評価を行いやすくなる。重要性が低く、発現頻度が低い有害事象はベネフィット・リスク評価にほとんど影響を与えない。重篤な疾患に関する治験では右側の事象が多く報告されるが、重要であることには変わりなく、集団データでの評価も行えるということになる。安全性評価の目標は、治療が行われた患者集団全体として何が起きるか、好ましくない事象の原因は被験薬か、好ましくない事象のリスクが高い集団はどのような背景をもつ患者集団か、そのリスクは回避したり最小化したりできるのかを示すことにある。

4 臨床的重要性とは

「くすりの安全性を科学する」の 8 章には、臨床的重要性の実用的な定義が与えられている。「日常生活に支障を来すあらゆる薬物作用」という定義である。重篤な転帰に至る事象（つまり、重篤な有害

事象の基準に合致するような事象)は、通常臨床的重要性がある。それ以外に原著者らが加えているのは、重症度が重度であった場合、一過性ではなく持続性であった場合(薬物作用の転帰が永続的あるいは後遺症を残した)、薬物作用が大きかった場合、薬物作用を予防もしくは最小化できなかった場合である。臨床的重要性は医師にしか判断できないアンタッチャブルな領域であると、医師以外の実務担当者は考えがちであるが、この実用的な定義のお陰で、かなりの部分がだれにでも判断できるようになる。医師の判断に委ねられる部分はどうしても残るが、その医師の判断というものが意外にも頼りないものであることが説明されていることは興味深い。重要な情報とそうでない情報を見分ける臭覚をもつことは、データの収集やまとめの作業に関わる仕事にメリハリをつけるためにたいへん重要である。

5 因果関係の判定について

「くすりの安全性を科学する」では、個別症例に対して医師が行った因果関係判定と、集積された集団データに基づいた因果関係判定を明確に区別している。前者については、一貫して「治験担当医師の判断による」という但書きをつけて提示している。集団データに基づく因果関係判定が有用なのは、特にタイプCの副作用⁴⁾に対してである。治療の対象となる患者集団において、被験薬がなくともある程度発現する事象があつて、その発現リスク(発現割合)が被験薬によって高まるようなタイプの副作用である。このような副作用は、くすりの関与が少なく不明な場合が多く、個別症例で因果関係を判断することが困難または不可能である。このような有害事象の因果関係は、対照群との比較でしか判断できない。高齢者の心筋梗塞、脳卒中、インフルエンザにおける異常行動などがわかりやすい事例である。「くすりの安全性を科学する」で例示されている集団データでの因果関係判定は、「Mepro 投与群全体の発現割合が5%以上であり、プラセボ群の2倍以上」、「発現割合について用量反応関係が観察された」などの基準である。ちなみに前者の基準はFDAのガイダンス(引用文献3)に例示されているものである。

因果関係の判定については本稿では語り尽くせない複雑な情勢がある。これについては文献を参照さ

れたい^{5,6)}。

6 審査官にフレンドリーな報告書の作成

「くすりの安全性を科学する」が一貫してもっているポリシーは、報告書を読んで評価を行う審査官にとって読みやすい報告書を作り上げることである。審査官はその薬の安全性プロファイルの全体像を理解しようと報告書を読む。すべての利用可能な安全性データを使い、あたかもそのデータが薬のリスク・プロファイルを物語るように提示しなければならない。この物語は、ジグソーパズルのピースのようなもので、審査官がその薬のリスクの全体像をみることができるよう、正しくつなぎ合わせられなければならない。重要な情報をわかりやすく伝えるとともに、関連する情報を報告書のいろいろな箇所に散在させるのでなく一箇所にまとめて提示する工夫も随所みられる。臨床検査値の異常や関連する有害事象をひとつにまとめるダッシュボード型の集計表や、関連する事象をまとめて検索するための検索式や複合用語の利用などである。重篤な有害事象に関するナラティブの記載もお手本となる事例がふんだんに盛り込まれている。是非とも、規制当局への提出資料の作成に役立てていただきたい。

文 献

- 1) くすりの安全性を科学する会誌. くすりの安全性を科学する. 2012;サイエンティスト社
- 2) FDA CDER/CBER, DRAFT Guidance for Industry. Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late Stage Premarket and Postapproval Clinical Investigations, Feb, 2012.
- 3) FDA, CDER. Manual of Policies and Procedures, MAPP 6010. 3 Rev. 1, Attachment B: Clinical Safety Review of an NDA or BLA, Oct 2010. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOfFices/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM236905.pdf>
- 4) MHB Mayboom et al. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. Drug Safety 1997; 16 (6): 355-65.
- 5) 小宮山靖; くすりと有害事象の因果関係. 製薬協ニューズレター No. 145, 2011
- 6) 小宮山靖. 続編: くすりと有害事象の因果関係—合理的な可能性をどう判断するか. 製薬協ニューズレター No. 151, 2012 (文献 5, 6 は <http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/newsletter/>にて入手可能)