

くすりと有害事象の因果関係

解説

医薬品評価委員会 統計・DM 部会

小宮山 靖

今回取り上げる「ホットな話題」は有害事象¹⁾の因果関係判定です。米国食品医薬品局 (FDA)が昨年、方針の大転換を公表し、新しい考え方に基づく開発段階のIND (Investigational New Drug Application)²⁾ Safety Reportingが2011年9月28日から実施されます。当初は2011年3月28日から実施の予定でしたが、多くの企業の対応が間に合わない状況を鑑みて、半年延期されています。グローバル開発が盛んになり、開発時安全性最新報告 (DSUR ; Development Safety Update Report) も開始されようかという今日にあって、治験の計画・実施にかかわる方々や、それを審査する規制当局の方々に共通の理解がなければ、少なからず「混乱」を生じる可能性があります。

なかなか難しい因果関係判定

「その有害事象の原因は被験薬か?」は、ベネフィット・リスクを評価するうえで、非常に重要な課題です。しかし、この間に正しい答えを与えることは、一般的にはそう簡単ではありません。ある有害事象が発現したとして、その原因は被験薬だけでなくさまざまなものが考えられます (図1)。併用治療、原疾患、合併症が原因である可能性が高い場合もあります。これらの原因に被験薬が関係している可能性もありますが、原疾患や合併症の自然経過から被

験薬がなくても十分起こりうる場合や、併用治療との因果関係が強い場合には、被験薬と有害事象の因果関係の可能性は弱い(あるいは、ほぼない)と判断できるかもしれません。

厄介なのは、対象患者集団では薬がなくともある程度の発現頻度があり、薬によってそのリスクが上昇するような事象です。高齢者における心筋梗塞、脳卒中、経口避妊薬での血栓症や乳がん、ステロイドによる白内障、β刺激剤吸入による突然死、インフルエンザでの異常行動などが典型的な例です。頭痛、下痢、感冒なども、被験薬がなくても起きる有

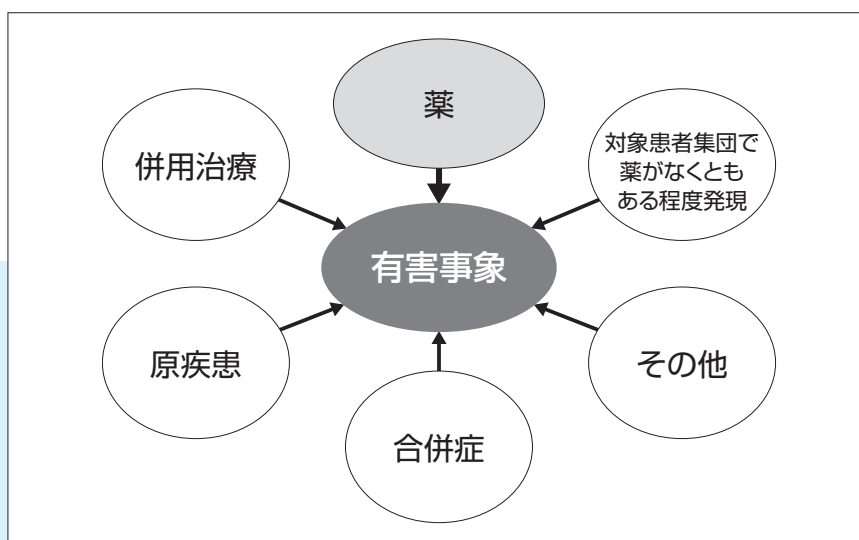


図1 有害事象の原因

害事象の例です。このような場合の因果関係判定は、**集団のデータの評価、つまり対照群との比較でしか因果関係を明らかにできません**。薬がその有害事象に寄与するメカニズムが明確ではなかったり、寄与が小さかったりするからです。本稿で用いる「集団のデータ」というのは、まだ開発の探索段階にあって情報が著しく不十分な状況で、1つの治験内の治療群ごとのデータ、あるいは承認申請に向けて行われる安全性の統合解析における治療群ごとのデータを想定しています。たとえば、ある有害事象の発現頻度が、プラセボ群³⁾や対照薬群よりも被験薬群で明らかに高いことがわかれば、被験薬がその有害事象の原因である可能性は高くなります。臨床検査値などの情報がこの推論を補強できる場合もあります。詳細は後で述べますが、個別症例での因果関係判定と集団のデータでの因果関係判定は判断基準が異なります。

重篤な有害事象 (SAE ; Serious Adverse Event) を含め、発現頻度が低い有害事象では、集団としての評価が困難な場合があります。低用量群で2例発現したSAEは、中用量や高用量では1例かもしれないし発現しないかもしれません。このような場合には、用量依存性の検討はできませんし、対照群との比較も何ら情報を与えません。**個別症例の因果関係判定に頼らざるを得ない**のです。もちろん、SAEであっても頻度がある程度高ければ、上のような集団のデータの評価ができる場合があります。

一方、個別症例の因果関係判定をはっきりと示すことができる場合は限られています。薬なしではおおよそ起こらないような事象 (Stevens-Johnson症候群、好中球減少症など)、対象患者集団では滅多に起きない事象、被験薬や類薬の副作用であるとすでに認められている事象などです。

因果関係判定の尋ね方の変遷

CRF (症例報告書、Case Report Form) の因果関係判定欄で、古くから最もよく見られ、現在でもかなり残っている設問は、「関連ありRelated」、「関連があるかもしれないPossibly Related」、「おそらく関連なしUnlikely Related」、「関連なしNot Related」を選ぶという方法です。このような設問は、図1の薬と有害事象の関係だけに着目し、その因果関係の可能性の強さをカテゴリーに分けて尋ね

るものです。もっと詳細にカテゴリー分けをした選択肢を用意している治験依頼者もあるようです⁴⁾。そのようなカテゴリー分けをして収集しても、総括報告書などで集計するときには、「関連なし」以外の有害事象を「**因果関係を否定できない有害事象 Causal relationship cannot be ruled out**」としてまとめて報告します。細かな可能性のカテゴリー分けは結局使われることはなく、国際医学団体協議会 (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) VIワーキンググループの報告書 (2005年) では、「このようなカテゴリー化は何ら価値を与えてこなかった」と酷評しています。同報告書で行ったサーベイ (調査) では、二者択一の収集方法を支持する企業が21社 (日本企業4、欧州企業9、米国企業8) 中14社を占めていました⁵⁾。

このような背景があり、**図2のように二者択一の因果関係判定**を採用する企業が増えていきました。これはおおよそ利用されることがないカテゴリー分けを廃して、**因果関係の可能性がとてつもないことはまず間違いないと判断できる場合だけをしっかりと特定しよう**としていました。

因果関係判定の大転換

世界中がこれから先も“Cannot-be-ruled-out (因果関係を否定できない) 路線”で行ってくれるなら話は単純で、すべての治験依頼者が上のような二者択一方式を採用すれば共通化できます。しかし、新たな混乱を生む動きがあります。

CIOMS VIIは、二者択一の因果関係判定を強く推奨しましたが、上の説明とは少し意味合いが違っていました。因果関係があるとする合理的な説明ができるかに力点を置いていたのです。CIOMS VIが推奨した尋ね方は「合理的な可能性がありましたか? はい/いいえ Was there a reasonable possibility? Yes/No」であり、「不明」や「因果関係を否定できない」も安全性を早期に検出するためにほとんど価値を与えないと断じていました。2005年にCIOMS VI報告書が公表された以降も“Cannot-be-ruled-out路線”が堅持されてきたのは、日本の規制当局だけでなく米国FDAも“Cannot-be-ruled-out路線”を支持してきたからです。しかし、FDAが昨年、方針の大転換⁶⁾をしたというのが今回

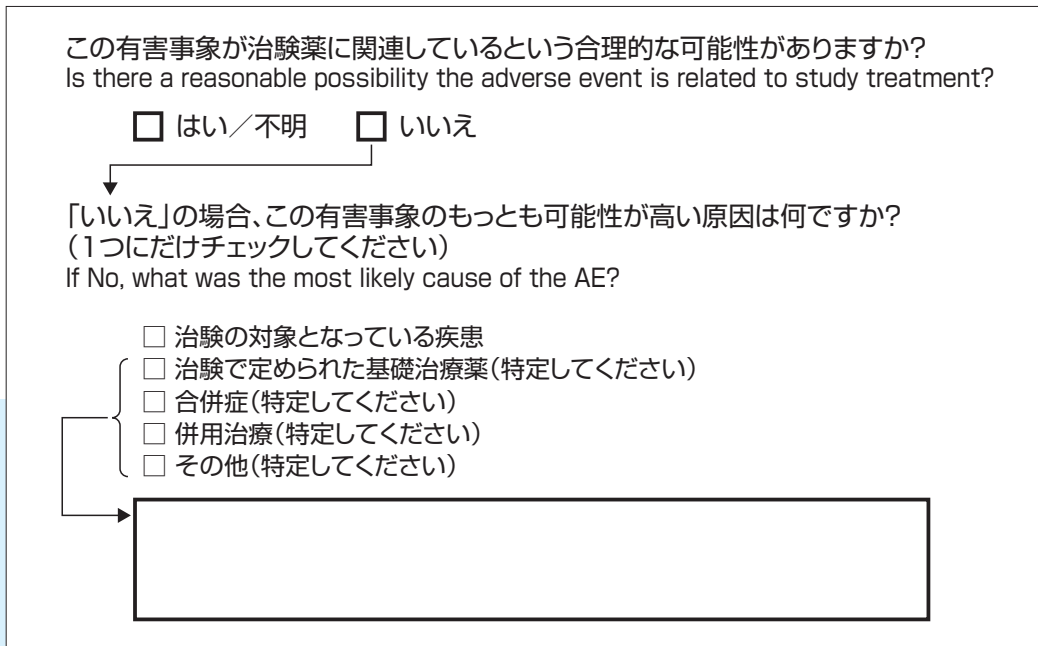


図2 二者択一の因果関係判定

の「ホットな話題」です。改定された21 CFR 312 (米国連邦規則21条312) が2011年9月28日に施行されます。薬と有害事象の因果関係に合理的な可能性があるものを**Suspected Adverse Reaction** (副作用が疑われる事象)と定義し、これを

緊急報告対象とすることになったのです。これはCIOMS VIと同じ方向性です(図3)。FDAのINDの枠組みの中で行われるすべての臨床試験は影響を受けることになります。

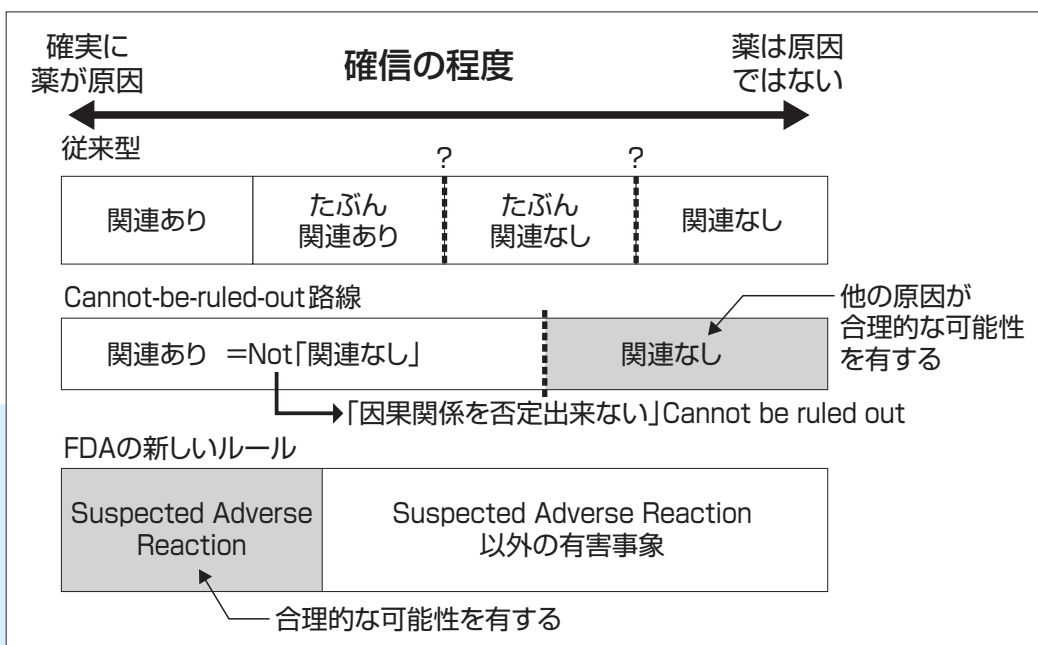


図3 因果関係判定の動向

なぜこのような変更が行われたのでしょうか。INDが常時1万件を越す(そのうち約1/3が製薬企業がスポンサーとなる臨床試験といわれている)という状況で、Cannot-be-ruled-outに基づく報告があまりにもノイズを含んだものであり、シグナルを検出する力を損なうという理由をFDAは述べています。しかし、そもそもICH-E2A⁷⁾の解釈の違いという歴史的な経緯がありました。3極合意したICH-E2Aの英語版の中で、副作用(ADR; Adverse Drug Reaction)の定義は以下のように書かれていました。

2. Adverse Drug Reaction (ADR)

In the pre-approval clinical experience with a new medicinal product or its new usages, particularly as the therapeutic dose (s) may not be established:

all noxious and unintended responses to a medicinal product related to any dose should be considered adverse drug reactions.

The phrase “responses to a medicinal products” means that a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility, i. e., the relationship cannot be ruled out.

(新医薬品やその新しい用法を用いた承認前の臨床経験において、特に治療用量が確立していない段階で: 医薬品に対する有害で意図しないすべての反応(投与量によらない)は、副作用と考えるべきである。「医薬品に対する反応」とは、医薬品と有害事象の因果関係に少なくとも合理的な可能性があることを意味する。つまり、因果関係を否定できない反応。) 【筆者訳】

合理的な可能性(Reasonable Possibility)があるとは、関連があることの合理的な説明ができることであり、最後の言い換え「因果関係を否定できない」とは異なる考え方であるというのがCIOMS VIの見解です。E2Aがこの玉虫色ともとれる文章で3極合意したことがボタンの掛け違いを生みました。E2Aが日本において通知(薬審第227号 平成7年3月20日厚生省薬務局審査課長)されたときに、下線部分は「医薬品に対する反応とは、有害事象のうち

当該医薬品との因果関係が否定できないものを言う。」とされました。米国FDAもCannot-be-ruled-out路線に突き進みました。そのFDAが方針転換したのです。

一方、欧州はもともと合理的な可能性を重視する立場でした。欧州委員会(European Commission)からの通知2011/C 172/01⁸⁾の中でも、ADRについて上の斜体字と同様な定義をしたうえで、以下のように注釈を加えています。この考え方は、CIOMS VIや方針転換後のFDAに近いものです。

.....
The definition implies a reasonable possibility of a causal relationship between the event and the IMP. This means that there are facts (evidence) or arguments to suggest a causal relationship.

(この定義は、事象と医薬品との因果関係に合理的な可能性があることを暗に述べている。つまり、因果関係を示唆する事実<証拠>あるいは論拠があることを意味する) 【筆者訳】

.....
ボタンの掛け違いを生んだE2A改訂のトピック化が2011年6月にシンシナティで開催されたICH運営委員会で議論されましたが、欧州と日本の規制当局の反対により見送られました。これは3極の業界代表を落胆させる結果でした。

因果関係の合理的な可能性を どうやって示すのでしょうか?

合理的な可能性を示す基準に関する議論の歴史は古く、古典的なものはオースティン・ブラッドフォード・ヒル(Austin Bradford Hill)の判断基準(1965)⁹⁾です。**表1**は、CIOMS VIの報告書中のまとめ(Appendix 7)を筆者が整理したものです。集団のデータでの判断基準は、対照群との比較や、複数の症例や複数の試験での一貫性という視点であることがわかります。また、従来の“Cannot-be-ruled-out(因果関係を否定できない)路線”では個別症例の因果関係判定の一部しか行っていないこともわかります。症例報告書などで合理的な可能性がある理由を尋ねる場合には、個別症例での判断基準を参考にして、選択肢をチェックボックスなどで示すことになるでしょう。

表1 因果関係の判断基準

個別症例での判断基準	集団のデータでの判断基準
<ul style="list-style-type: none"> ▷リチャレンジ陽性(投与再開での再発)^{a)} ▷因果関係が確立されており明らか <ul style="list-style-type: none"> • 被験薬や同種薬の副作用であることがわかっている (一貫した複数試験の結果、作用機序、薬物相互作用、クラスエフェクトなど) ▷発現までの時間に説得力がある^{b)} ▷デチャレンジ陽性(投与中止で消失) ▷交絡するリスク因子がない^{c)} ▷曝露量や曝露期間との整合性がある ▷正確な既往歴による裏付けによりほぼ間違いなく説明可能 ▷併用治療が原因である可能性が低い ▷その他の治験責任(分担)医師による判断 ▷他に説明できる原因がない 	<ul style="list-style-type: none"> ▷特定の安全性を検討する目的の試験で確かめられた ▷対照群よりも発現頻度が高い ▷用量反応関係がある ▷対照群よりも特定の有害事象が原因の中止例が多い ▷対照群よりも早期に発現あるいは重症度が高い ▷症状発現のパターンが一貫している ▷発現までの時間が一貫している ▷複数の試験で一貫した傾向がある

補足： a) その薬剤が事象を引き起こした強固な証拠である。リチャレンジ情報は非常に重要であるが、倫理的に得ることが難しい場合が多い。致死的な事象、重篤な疾患に関連している有害事象の場合は特にそうである。このため、因果関係判定に利用可能なリチャレンジ情報はデチャレンジ情報に頼らざるを得ない。デチャレンジ陽性(投与中止による消失)は因果関係を示唆するが、リチャレンジ陽性ほど強固な証拠ではない。

b) ある薬剤を一カ月投与して、肺癌の発症を確認した場合には、肺癌が数年単位で発症することを考慮すると、生物学的に薬剤の関与は説明が困難。被験薬を投与してから発現までの時間が短いほど因果関係を示唆する。

c) 被験薬以外にその有害事象を引き起こす要因がない(対象患者集団では滅多に起きない、薬原性であることが知られている副作用—好中球減少症、Stevens-Johnson症候群など)

混乱にどう対処すべきでしょうか？

欧米での申請を考える治験依頼者は、“Suspected Adverse Reaction (疑わしい有害事象) 路線”に転換するでしょう。このことは、上で述べた個別症例の因果関係が「いいえ」の場合にその根拠を尋ねていた方式から、「はい」の場合に根拠を尋ね、「いいえ」や「不明」の場合には理由を問わない方式へと切り替わることを意味します。失うものはないのでしょうか？ 重大な見落としは発生しないのでしょうか？ FDAが強調しているのは、**集団のデータに基づく因果関係判定を治験依頼者の責任で行うこと**です。個別症例で「因果関係あり」とされなかった有害事象でも、集団のデータの評価によって“敗者復活”する機会を確保しています。これは大変重要なことで、治験で報告された有害事象が副作用なのかを判定するために、集団のデータを検討するステップは欠かせません。個別症例の因果関係判定にのみ基づいて副作用を特定するのは、手抜き安全性評価といわざるを得ません。

日本の治験での有害事象の因果関係判定が、二者択一になったとしても、「いいえ」の根拠を問う治験

依頼者と、「はい」の根拠を問う治験依頼者が混在していくことになるでしょう。ICHで議論されている開発段階における定期的安全性最新報告(DSUR)¹⁰⁾が近い将来運用されるようになったときに、現状のままでは因果関係の意味が異なる有害事象報告が世の中に混在することになってしまいます。

FDAの方針転換は、過去の膨大な副作用報告の振り返りから、Cannot-be-ruled-out路線が安全性シグナルを検出するシステムにノイズを混入させるだけだったという知見を得ての決断でした。この決断が本当に正しいかどうかは、今後の経験の蓄積を待たなければなりません。将来、日本が同様な方針転換をするにしても、現在の方針を堅持するにしても、過去の事例を精査した結果に基づく説明が必要でしょう。単に混乱を避けるために欧米の方式と共通にするという理由付けでは、国民の健康を守れるかという観点から納得が得られないかもしれません。過去の事例を精査し、実際に安全性上問題となった副作用が“Cannot-be-ruled-out路線”でなければ発見できなかったものなのか、“Suspected Adverse Reaction 路線”でも見逃すことがなかったのかの検証を産官共同で取り組むべきではないでしょうか？

- 1) 有害事象…医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、病気のことであり、その医薬品との因果関係の有無は問わない。本文にあるような検討を得て因果関係があると認められた有害事象が副作用とされる。
- 2) IND…米国では、臨床試験を実施するには、あらかじめ、IND (Investigational New Drug application) と呼ぶ情報パッケージをFDA (米国食品医薬品局) に提出し、試験実施の承認を得る必要がある。臨床試験に用いる化合物の成分が、新医薬品の候補である場合はもちろんのこと、すでに医薬品としてFDA承認済みの場合でも、適応症、用法・用量、剤形などが承認を得たものと異なる場合には新たにINDの提出が必要となる。製薬企業による新薬開発のための臨床試験だけでなく、医師や大学の研究者による学術的な臨床試験であっても、INDの提出が義務づけられている。
- 3) プラセボ群…有効成分を含む薬との比較試験などの際に、プラセボ (有効成分を含まず治療効果のない薬) を服用したグループのこと。
- 4) 吉富ら、臨床試験において収集される有害事象情報の実態調査、臨床薬理2008 ; 39 (3) : 99-104.
- 5) CIOMS VI Working Group Report : Management of Safety Information from Clinical Trials, CIOMS, 2005
- 6) Final Rule : Investigational New Drug Safety Reporting Requirements for Human Drug and Biological Products and Safety Reporting Requirements for Bioavailability and Bioequivalence Studies in Humans : <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm226358.htm>
- 7) ICH-E2A…ICH (日米EU 医薬品規制調和国際会議) にて1994年に日本、米国、EU間 (3極) で合意のうえ採択されたガイドライン、E2A「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」(1994年3月20日薬審第227号)のこと。
- 8) Communication from the Commission — Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ('CT-3')(2011/C 172/01), European Commission, 2011 : <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/docs/Detailed%20guidance%20CT3.pdf>
- 9) Hill AB. The environment and disease : association or causation? , *Proc R Soc Med.* 1965 ; 58 : 293-300.
- 10) 開発段階における定期的安全性最新報告 (DSUR)…開発段階の安全性情報の年次報告を米国・欧州の規制当局は求めてきたが、報告時期、内容、形式が異なっていた。これらを日本も含め共通化しDSURとする指針がICH-E2Fである。

