

# 医薬品評価委員会 統計・DM部会講演会 「ベネフィット・リスク評価の新しいトレンド」 を開催

## トピックス

2011年10月21日に大手町サンケイプラザ(東京都千代田区)にて、「ベネフィット・リスク評価の新しいトレンド」を開催しました。米国ヤンセンよりジェシー・ベルリン氏とポール・スタング氏を招き、英語での講演で同時通訳もなかったにもかかわらず、製薬協加盟会社を中心に規制当局や関連団体などから84名が参加し、講師も驚くほどの多くの質問が挙げられ、活発に議論が交わされました。

## はじめに

ベネフィット・リスク評価は、有効性と安全性を別々にではなく、総合的に評価するもので、統計・DM部会が今年度取り組む重要なテーマの1つです。決して新しいトピックではありませんが<sup>\*1</sup>、欧米では最近特に注目を集めています。その理由の1つとして、ICH E2C (R2) で定期的安全性最新報告 (PSUR, Periodic SAFETY Update Report) から定期的ベネフィット・リスク評価報告 (仮称) (PBRER, Periodic BENEFIT RISK Evaluation Report) への変更について、今年末にもガイドライン発効の見通しであることが挙げられます。今後、製薬企業はベネフィット・リスク評価を定期的に行い、規制当局へ報告することになります。これは非常に大幅な変更です。このような世界のトレンドやベネフィット・リスク評価の課題について、3つのテーマで講演が行われました。

この講演会の発表スライドは、製薬協ウェブサイト  
で閲覧できます<sup>\*2</sup>。

ホーム>製薬協について>委員会からのお知らせ>  
医薬品評価委員会>シンポジウム

[http://www.jpma.or.jp/about/board/evaluation/symposium/pdf/20111021/20111021\\_symposium\\_risk\\_benefit.pdf](http://www.jpma.or.jp/about/board/evaluation/symposium/pdf/20111021/20111021_symposium_risk_benefit.pdf)

## 1: 今日の規制環境と安全性データの 解析に及ぼす影響

最初の講演は、安全性データの解析、特にベルリン氏の専門でもあるメタアナリシスに関するもので

した。2006年に米国研究製薬工業協会 (PhRMA) で安全性計画・評価・報告チーム (SPERT, Safety Planning Evaluation & Reporting Team) が結成され、開発初期段階から承認後まで、製薬企業で一貫して実施すべき安全性計画、データ収集、評価および報告について、1つの業界標準を提案したこと<sup>\*3,4</sup>、治験段階では安全性事象の多くはまれであり、複数の試験を併合するメタアナリシス<sup>\*5</sup>が有益なツールとなり得ること、そのためには、注目すべき有害事象の明確な定義、データ収集および治験デザインの標準化が重要であることについてお話がありました。最近の手法として、比較したい対象との直接比較試験の結果がない場合に間接的に比較を行う、ネットワーク・メタアナリシスの事例紹介がありました。また、メタアナリシスについては、現在FDA (米国食品医薬品局) がガイダンスを準備中であり、CIOMS<sup>\*6</sup> Xワーキンググループからもレポートが出る予定だそうです。

## 2: 医薬品のベネフィット・リスク評価: (ある程度) 定量的な枠組みへ向けて

次に、ベネフィット・リスク評価について、中でもPhRMAのベネフィット・リスク・アクション・チーム (Benefit Risk Action Team, BRAT) が提案した枠組みについて紹介がありました<sup>\*7,8</sup>。これまで、ベネフィットとリスクは別々に評価され、全体のまとめや解釈は規制当局や消費者の主観に委ねられていましたが、現在ではより透明なアプローチが求められています。ベネフィットとリスクを議論する際に、あらかじめ合意された枠組み、たとえばバリュー・ツリー (図1) やフォレスト・プロットなどを用いるこ

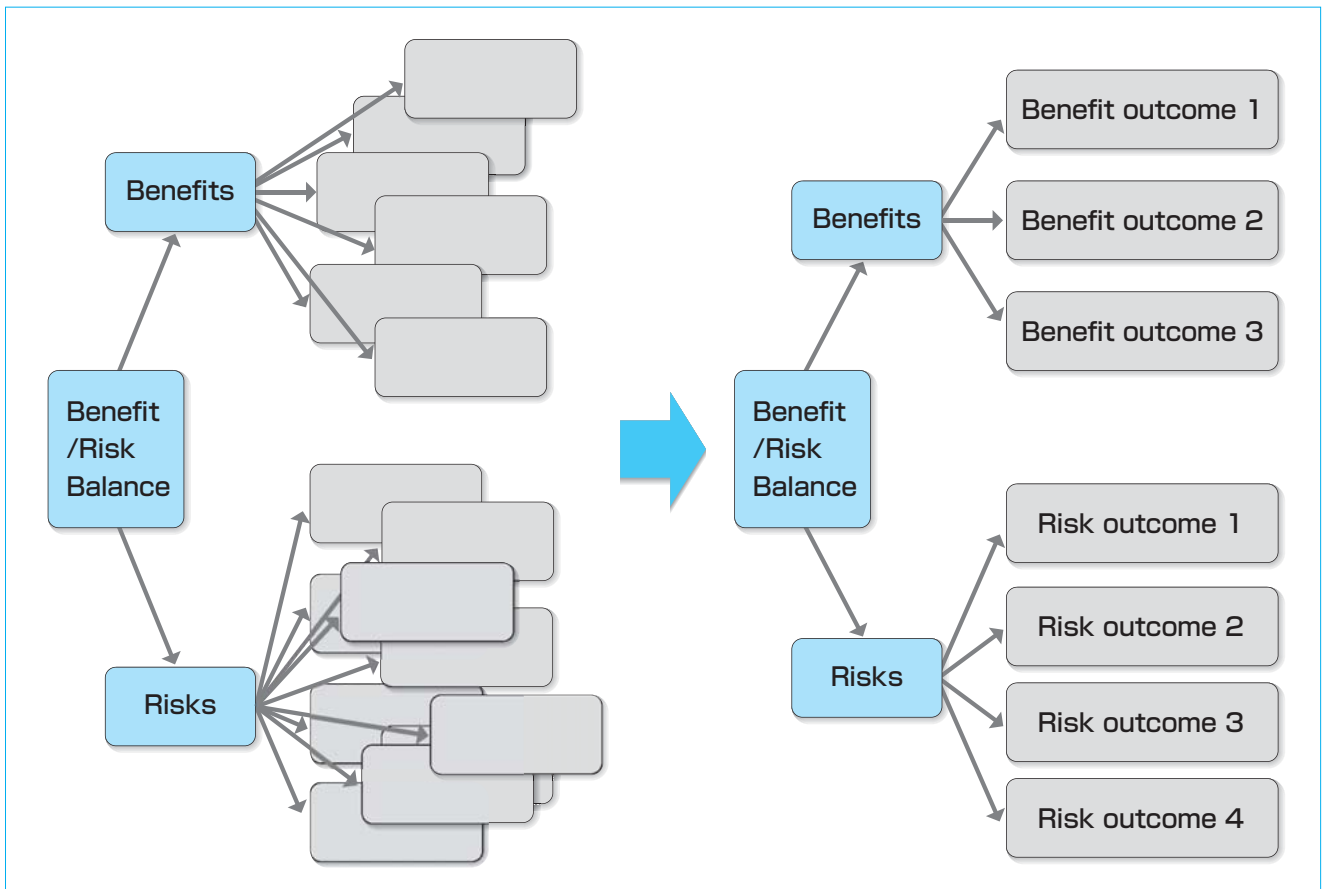


図1 バリュー・ツリー。ベネフィットとリスクそれぞれのアウトカムを特定し、優先順位をつけて並べてみることで、評価の範囲を確立することができます。このような枠組みを用いたたたき台を示すことで、社内はもちろん関係各者とのベネフィット・リスク評価議論のポイントが明確になります。

とによって、異なる立場の人であっても論点を理解しやすくなり、まったく異なる結論に至る可能性は低くなります。したがって、より構造化、定量化された評価の必要性が示唆されるように思いますが、一方で各有効性や安全性のエンドポイントの臨床的重要性は本質的に相対的であり、重み付けに関しても人によって意見が異なることもあります。定量的な方法も複数提案されていますが<sup>\*9</sup>、たとえばNNT (Number needed to treat) <sup>\*10</sup>を指標として用いると、ある事象1件を予防するために治療が必要な患者数という定量的な比較が可能となりますが、NNTは事象の臨床的重要性を識別できないため、重症度や転帰の異なる複数の事象間の比較はできません。この指標に限らず、定量的な方法はいずれも万能ではなく、適切な場面で妥当な範囲内で適応する必要があることが、いくつかの具体的事例とともに示されました。

### 3: 医療情報データベースから われわれは何を学べるか? Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP)の経験に学ぶ

最後の講演は、スタング氏によるOMOP (Observational Medical Outcomes Partnership, <http://omop.fnih.org>) プロジェクトの紹介でした<sup>\*11</sup>。大規模医療データベースは、医薬品の安全性と有効性の検討や背景情報の裏付けを得るための重要なツールであり、幅広く活用されています。OMOPは産官学共同のプロジェクトで、2007年のFDA再生法で義務付けられた医薬品のリスクを検出するための大規模自動医療データを使用したシステム開発に呼応する形で始まりました。既存のデータベースを利用してアクティブ・サーベイランスを行うための体系

のかつ経験的な方法論や実行可能な国家プログラムを確立するうえで重要なガバナンス、データリソース、結果の表現方法などを研究しており、データ解析のプログラム・コードも公表しています。複数のデータベースのスペックを同一基準で並べて比較したり、いくつかの薬剤と安全性事象のペアに対して、複数の統計的手法を並行に試し、それぞれの特長と限界点を示すなど、今後データベースを使用した調査研究を行ううえで基礎となるデータを多く発表しています。また、医薬品と安全性事象の因果関係を考える際のヒルの基準<sup>\*12</sup>をもとにさまざまな角度で、また複数の解析方法で評価し、結果を視覚化してダッシュボード形式で表示することで、直感的にわかりやすく、因果関係のもっともらしさ、強さを推定するのに役立ちます。また、このような枠組みがあれば、何を確認すればよいか、現時点でどんな情報が不足しているかを確認するのもにも有用です。

## おわりに

ベネフィット・リスク評価は本質的に定性的で、後ろ向きに解析されることが多いため、同じデータに基づいて考察しても関係者間で意見が異なることが十分に予想されます。患者さんや先生方にデータやその解析結果をわかりやすく伝え、積極的に意見を取り入れることが重要です。欧米ではすでに標準化された枠組みや適切な定量的手法を利用して、開発早期に計画を開始し、方法論とプロセスについて当局とともに検討する段階に入っていることがわかりました。日本でも今後は積極的な取り組みが期待されます。

### References

- ※1. CIOMS Working Group IV. Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs : Evaluating Safety Signals. <http://www.cioms.ch/publications/g4-benefit-risk.pdf>.
- ※2. 統計・DM部会講演会 ベネフィット・リスク評価の新しいトレンド

- ※3. Crowe BJ, Xia HA, Berlin JA, Watson DJ, Shi H, Lin SL, Kuebler J, Schriver RC, Santanello NC, Rochester G, Porter JB, Oster M, Mehrotra DV, Li Z, King EC, Harpur ES, Hall DB. : Recommendations for safety planning, data collection, evaluation and reporting during drug, biologic and vaccine development : a report of the safety planning, evaluation, and reporting team. Clin Trials. 2009 ; 6 (5) : 430-40.
- ※4. 医薬品開発(生物製剤、ワクチンを含む)の安全性に関する計画、データ収集、評価、報告についての提言。薬品医療機器レギュラトリーサイエンス。2012 ; 43 (4) (掲載予定)。
- ※5. メタアナリシス…meta-analysis。過去に行われた複数の研究結果を統合し、より信頼性の高い結果を求めると、またはそのための手法や統計解析のこと。
- ※6. CIOMS … Council for International Organizations of Medical Science、国際医学団体協議会。1949年にWHO(世界保健機関)とユネスコ(国連教育科学文化機関)の協力によって設立された国際的な非政府・非営利組織。本部はジュネーブ。安全性やベネフィット・リスクに関する有益な多くの提言を行っている。
- ※7. Coplan PM, Noel RA, Levitan BS, Ferguson J, Mussen F. : Development of a framework for enhancing the transparency, reproducibility and communication of the benefit-risk balance of medicines. Clin Pharmacol Ther. 2011 ; 89 (2) : 312-5.
- ※8. Levitan, Andrews, Gilsenan, Ferguson, Noel, Coplan et al. : Application of the BRAT Framework to Case Studies : Observations and Insights. Clin Pharm Ther 2011 Feb ; 89 (2) : 217-24
- ※9. Guo JJ, Pandey S, Doyle J, Bian B, Lis Y, Raisch DW. : A review of quantitative risk-benefit methodologies for assessing drug safety and efficacy-report of the ISPOR risk-benefit management working group. Value Health. 2010 ; 13 (5) : 657-66.
- ※10. NNT…あるエンドポイントに到達する患者を1人減らすために、何人の患者の治療を必要とするかを表す指標。Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. : An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. NEJM. 1988 ; 318 : 1728-33.
- ※11. Stang PE, Ryan PB, Racoosin JA, Overhage JM, Hartzema AG, Reich C, Welebob E, Scarnecchia T, Woodcock J. : Advancing the science for active surveillance : rationale and design for the Observational Medical Outcomes Partnership. Ann Intern Med. 2010 ; 153 (9) : 600-6.
- ※12. ヒルの基準…オースティン・ブラッドフォード・ヒル(1965)において示された、疫学において因果関係の有無を判断する基準。詳細は「くすりの安全性を科学する」第5章 因果関係の判定—個別症例安全性報告(ICSR)、サイエンティスト社刊を参照。

(医薬品評価委員会 統計・DM部会 木村 友美)