

セッション1

「不毛なお仕事にさようなら：

安全性を理解して仕事にメリハリをつけよう！」

座長：岡山大学病院新医療研究開発センター

治験推進部 西原 茂樹

説明する人：日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

データサイエンス部会 小宮山 靖



このセッションが目指すこと

**「不毛なお仕事にさようなら：
安全性を理解して仕事にメリハリをつけよう！」**

治験のデータ収集に関わるお仕事(CRF/EDC, SAE報告, 原資料の整備, SDV, etc.)の70~80%が, 安全性データや安全性に関係するデータのために費やされているというのは珍しいことではない.

どのデータが重要で, どのデータがそれほど重要でないかは, 各々のデータ(情報)がどのように使われるかで決まる.



このセッションが目指すこと(つづき)

**「不毛なお仕事にさようなら：
安全性を理解して仕事にメリハリをつけよう！」**

- **すべてのデータ(情報)に100%完璧を目指すことは悪いことではないはずだが、結果的に中途半端になってしまい、全体として80点か90点になってしまっていることはないだろうか？**
- **不完全であっては困る重要なデータ(情報)に関わるお仕事が不完全なものになってしまうことが最も良くないこと。**



このセッションが目指すこと(つづき)

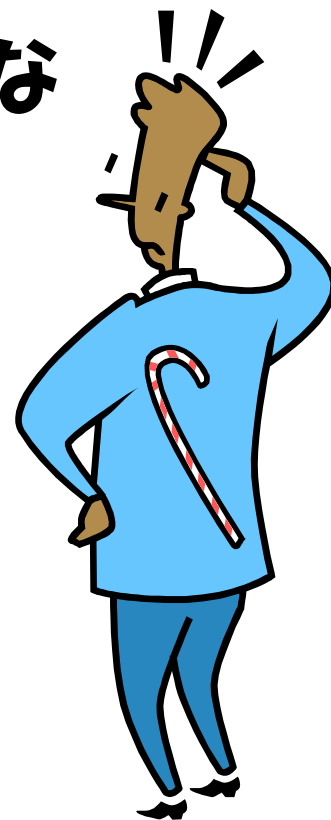
「不毛なお仕事にさようなら：
安全性を理解して仕事にメリハリをつけよう！」

- 100%完璧を目指すべき重要なデータ(情報)が何かを知り、仕事にメリハリをつけよう。
 - このような視点を持つことは、**治験データの品質管理にも役立つはず**である。
 - 「なぜ、こんなことするんだらう？」「この依頼者は何を考えているんだらう？」のような**モヤモヤした疑問にも答えて**、すっきりさせよう。
- これが本セッションの目的。

質問！

なんか、ふだん参考にできるような
いい教科書はないんですかね？

小宮山さん、最近、手弁当で
本を出版したって噂が...



GCP の次に全員読んでほしい本！

安全性データだけでなく
安全性に関連するデータの
意味は何か？
それらが、最終的に
ベネフィット・リスク評価の中で
どのように使われるか？
が、膨大な事例を含めて
Step-by-stepで解説された
今までなかった本！

執筆者全員が執筆料を辞退したので
「きれいな気持ち」でお薦めできます

入門書ではない！



安全性評価の
one-stop text

2011年1月に米国で
出版されたばかりの原著
Drug Safety Dataの翻訳！

本体価格6,000円+税+送料300円

[ネット受付] <http://www.scientist-press.com/>

[FAX受付] 03-3354-2017

[Email受付] info@scientist-press.com

FAXの場合は下記申込書に必要事項を
ご記入のうえ送信してください。

Emailの場合は下記必要事項をメール内に入力の上送信
してください。

販売
申込先

株式会社 サイエントィスト 社

〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷5-8-10-605

TEL 03-3354-2004 FAX 03-3354-2017

大橋先生の推薦文にはシビレマス

- **優れた教科書の出現により人材育成の基盤が作られ当該分野が学問領域として充実する, ということがしばしばある.**

本書は, 薬の安全性評価に関してそのような評価を得る可能性が高い優れた出版物である.

... (途中省略です, すみません!)

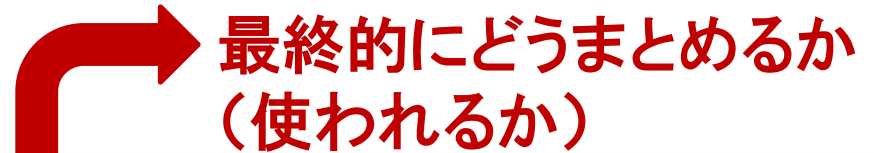
企業人, アカデミア・学生, そして行政に関わる方々も含め, 一人でも多くの薬の安全性評価に関心を持つ人たちに手にとって戴きたい本である.



章立て

PART 1 基礎編

- 1章 ベネフィット・リスク
- 2章 最終地点から始めよう
- 3章 継続的にアップデートされる
安全性統合データベース
—それなしでは生きていけないもの
- 4章 コーディングの基礎
- 5章 因果関係の判定
—個別症例安全性報告(ICSR)
- 6章 因果関係の判定—集積データ
- 7章 エビデンスの重みを判断する
—パターンと関連性
- 8章 臨床的重要性の判定…それで何？
- 9章 臨床検査
—何を測っているのか、何を意味するのか
- 10章 12誘導心電図
—何を測っているのか、何を意味するのか
- 11章 みんなのレーダースクリーンに
映るべき有害事象



PART 2 実践編

- 12章 曝露
- 13章 人口統計学的特性と
その他のベースライン特性
- 14章 被験者内訳
- 15章 有害事象 その1
—発現頻度の高い有害事象
- 16章 有害事象 その2
(他の重要なSAE/AE)
- 17章 臨床検査データの解析
- 18章 バイタル, 身体所見, その他の解析
- 19章 心電図データの解析
- 20章 特別な患者集団, 状況下における安全性
—内因性・外因性要因, 薬物相互作用
- 21章 妊娠および授乳下での使用
- 22章 過剰摂取
- 23章 薬物乱用
- 24章 禁断症状とリバウンド
- 25章 自動車の運転, 機械操作に対する影響
および精神機能の障害



付録も圧巻！

- **付録Ⅰ：Meproの紹介—架空の薬**
 - NSAIDに属する架空の薬という設定
- **付録Ⅱ：Meproの安全性統合解析**
 - 臨床開発での28試験の結果をまとめた安全性統合解析の報告書本文（の一部）という設定：なんと73ページ！（CTDのお手本か）
- **付録Ⅲ：企業中核安全性情報—MEPRO**
 - MEPROの最初（開発中）のCCSIという設定
- **付録Ⅳ：6ヶ月定期的安全性最新報告—MEPRO**
 - MEPROの市販後最初のPSURという設定
- **付録Ⅴ：臨床検査値，バイタルサイン，体重，BMI，心電図パラメータの臨床的に重要な基準**
 - **安全性データまとめのキモ**。これがないければ欧米流の「普通の纏め方」ができない！基準がない会社には付録Ⅴだけで〇百万円の価値がある。



訳者による5つのコラム

読者が正しい理解にたどり着けるように、
補足説明を追加

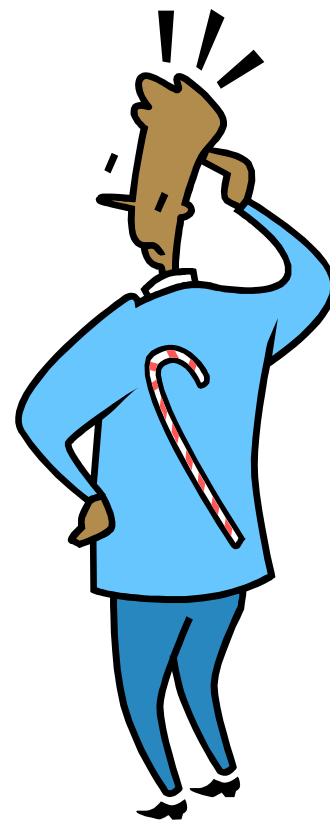
「読み進むための留意点」という意味合いもある。
先に読んでいただいたほうが理解の効率がいいかもしれない。

- 薬と有害事象の因果関係
- 3の法則
- 割合と率
- 臨床試験データの世界標準: CDISC
- 臨床検査の「正常」範囲? 「基準」範囲?

質問！

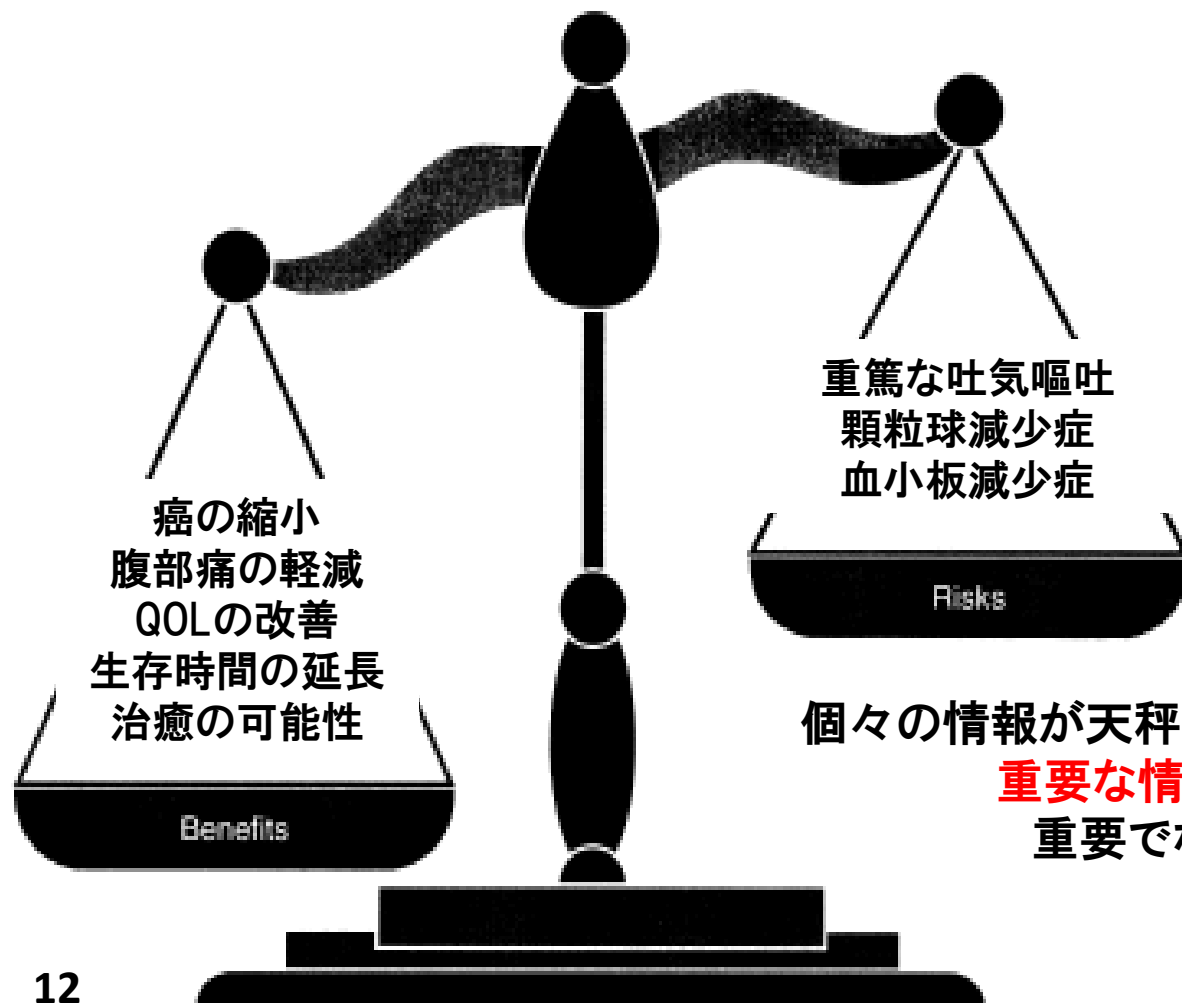
たとえばSAEの情報は重要だと知っています。同意の情報だって重要だって知っています。

小宮山さんが言う「重要な情報」ってどういうことですか？



ベネフィット・リスク・プロファイル

有効で安全な薬など存在しない。あるのは
Benefit-Risk のバランスが、患者や社会にとって受け入れ可能な薬だけ。



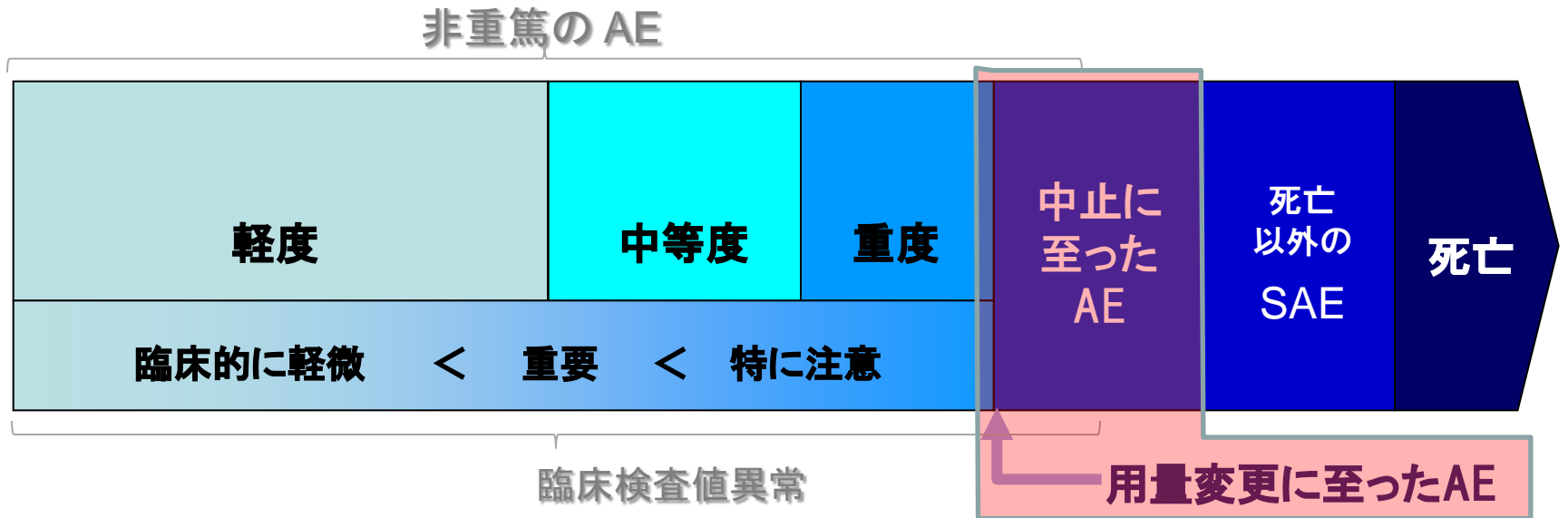
Benefitの重さによって
Riskの価値が変わる

個々の情報が天秤にのせる「分銅」だとすれば
重要な情報は1つでも重い
重要でない情報は軽い



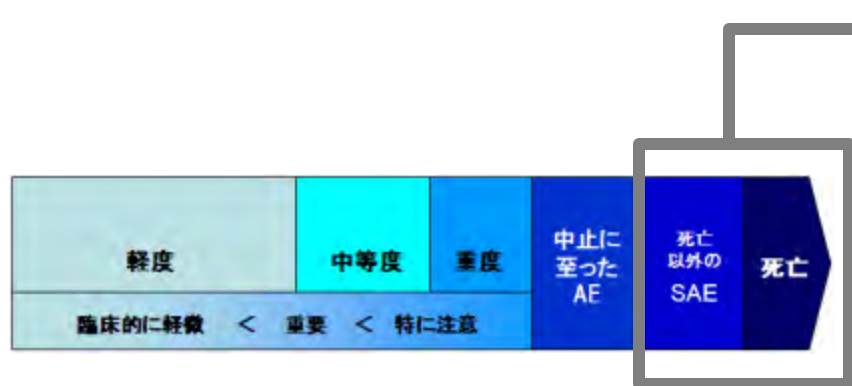
安全性評価が目指すもの

くすり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？



その被験者にとっては
ベネフィット・リスクが
破綻している可能性がある

義務付けられている緊急安全性報告



SUSAR =

Suspected (被験薬との関連が疑われる)

Unexpected (予測できない)

Serious Adverse Reaction (重篤な副作用)

は、15日以内の報告が義務付けられている
【死亡、生命を脅かすものは7日以内】



ICH-E2A

↑
整合
↓



ICH-E2D

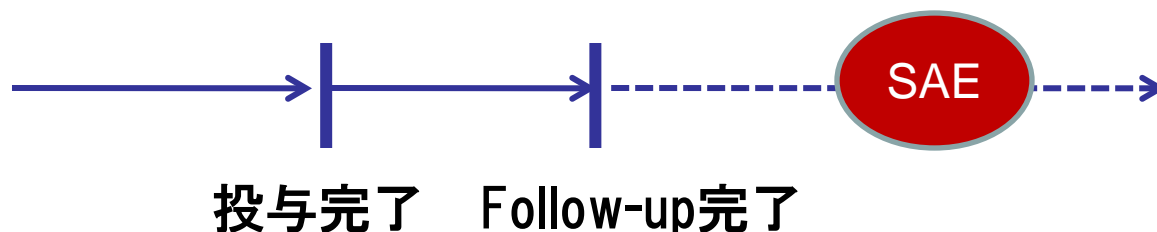
市販後

依頼に基づく非自発的な安全性報告 ➡ 因果関係が前提となっていない
solicited report

自発的な安全性報告 ➡ 因果関係が前提となっている
unsolicited report

↓
重篤で予測できない事象は15日報告

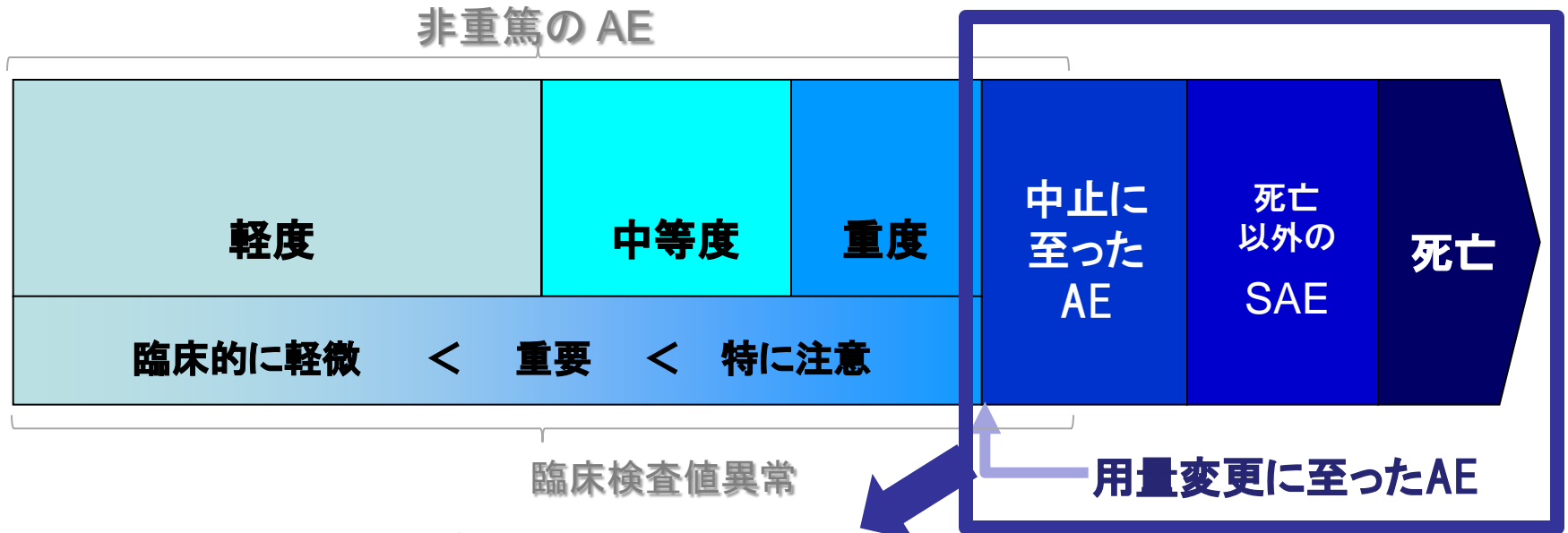
治験期間完了後のSAE報告



- **Follow-up期間より後に発生したSAEを知り得た場合の報告に対する考え方は、市販後の自発報告の考え方に近い**
 - **SAEの発生を知り得たときに、被験薬との因果関係があると考えられる場合に報告する**
 - **なんでもかんでも報告するのは、かえってノイズを増やすのみ**
 - ✓ 特に注意すべき遅発性の副作用がある場合には、因果関係のエビデンスがある程度集積されているはず
 - ・ ミトコンドリアDNAを損傷した核酸アナログの薬が遅発性の肝不全を引き起こすなど



安全性評価が目指すもの



ベネフィット・リスク評価上もっとも重要で
審査官が注意して見る



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

他にも個別のデータが精査される情報がある！

第11章:みんなの
レーダースクリーンに
映るべき有害事象



歴史的に薬が原因であることが
知られている重大な副作用集

**無顆粒球症, SJ症候群, TEN,
横紋筋融解症, などなど**

第20章:特別な患者
集団および状況下
における安全性

第21章:妊娠および
授乳下での使用

第24章:禁断症状とリバウンド

第22章:過剰摂取

第25章:自動車の運転
および機械操作に対する
影響および精神機能の障害

第23章:薬物乱用

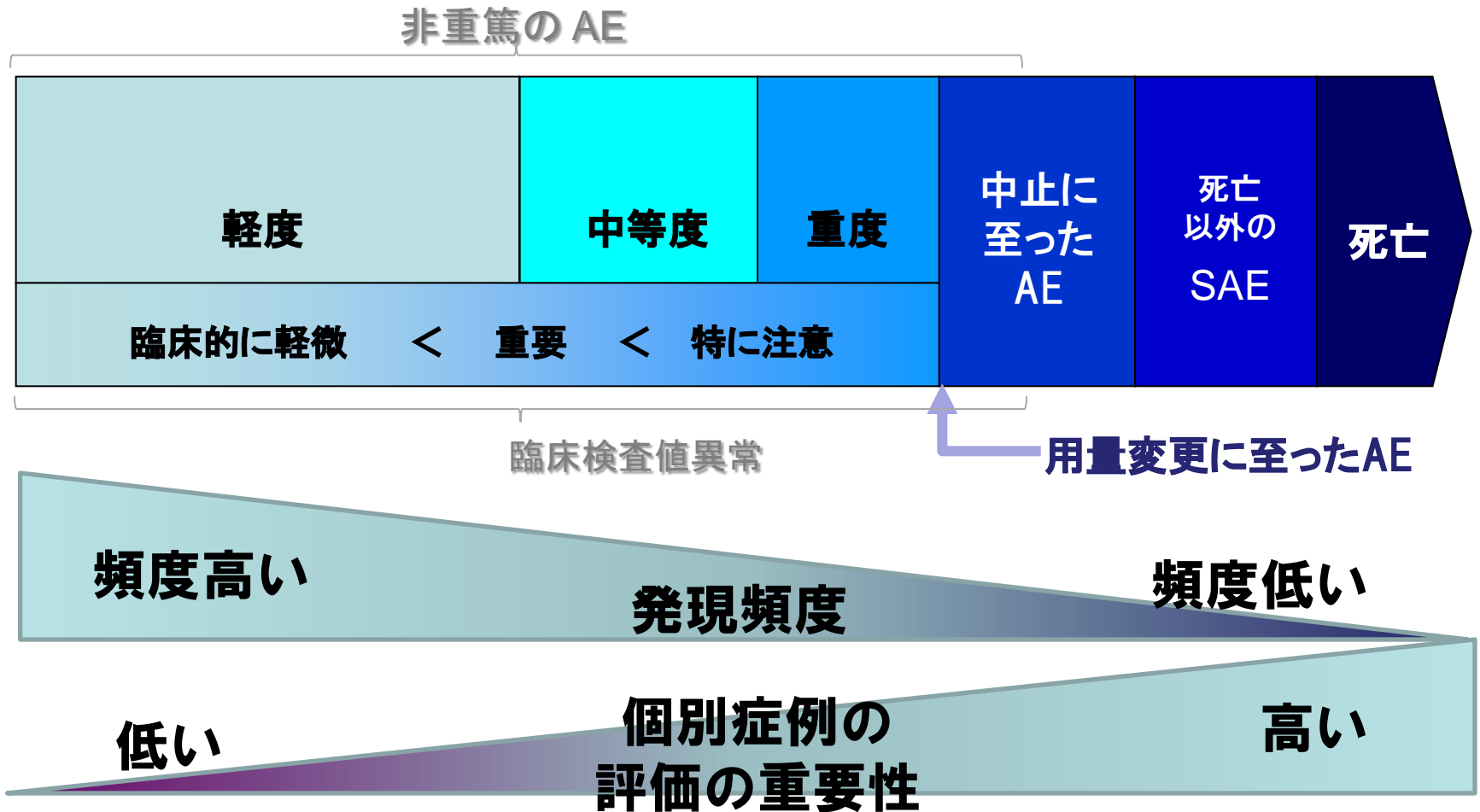
これらの章に該当するような被験者さんが
目の前にいたら要注意(特にSAE)！
迷わず, 読み返そう！

どんな情報が重要でそれがどう使われるか確認できる。



安全性評価が目指すもの

くすり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？





SAEデータに、しよーもない情報を含めることは 大迷惑！

- SAEは、個別症例の評価が重要で、治験依頼者も規制当局もSAEの詳細を注意深くレビューしなければならない
- そのSAEに、本来SAEに含めるべきでない“しよーもない”SAEがあれば、その検討に無駄なレビューを強いることになる
- “しよーもない”SAE が起きやすいのが
入院または入院の延長
- 入院または入院の延長については、SAEに含めないものをプロトコールで事前規定することが可能

しょーもないSAEは大迷惑！

● 通常、以下はSAEとする必要はない（事前規定可能）

➤ 治験参加前から予定されていた手術や精密検査入院

（もちろん“治験参加後の悪化を認めない”が前提）

➤ AEの治療目的でない入院・入院期間延長

✓ 治験実施計画書で規定する入院（例：点滴投与、検査）

- ・ リハビリ施設や養護施設、老健施設への転院
- ・ 家族の予定変更、天候不良、被験者からの“この際だから追加検査希望”による入院期間延長
- ・ 健康管理病の入院（例：定期的な健康診断）
- ・ 在宅介護者の都合（旅行や休息）のための一時的入院
- ・ 美容整形のための一時的入院（被験者希望）
- ・ 教育入院（栄養指導等がかつ悪化によるものではない場合）

CRCから聞いた不平・不満・疑問？

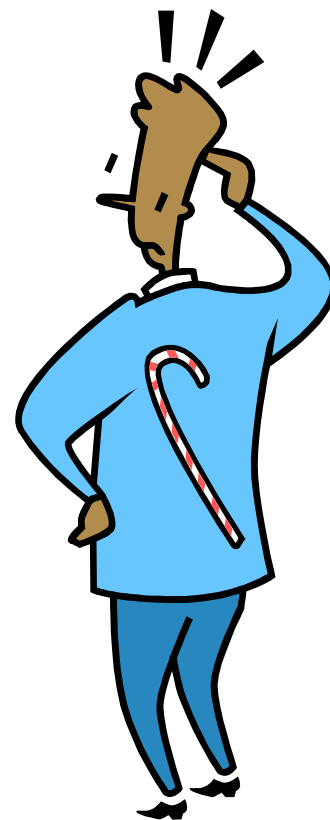
Global試験のエントリー患者様が、初回投与前に白内障の計画入院を行っていました。それでも、入院手術をプロトコルは断っていないので、SAEとして報告してほしいと日本企業から言われました。もちろん因果関係なんてありません。報告後、事象は治験薬を使用する前にすでに手術を計画しているので、SAEには該当しないとGlobal見解が施設へQueryとして届きました。そのとおり！とも答えられず、なんなんでしょうねえ。

- しょうもない！評価上の大迷惑！Global見解当たり前！
- 「まったくAGREEです。うちにクエリー出す前に、お前んところのモニター教育を何とかしろ！」が正しい回答(笑)

質問！

**「臨床的に重要」って
よく聞くセリフですよ。**

**「臨床的に重要」な情報は、
重要な情報なんだろうけど、
何かヒントになる考え方は
ありませんかね？**



安全性評価のもっともグレーな領域

臨床的重要性
Clinical significance



医者にしかわからない、
アンタッチャブルな領域???

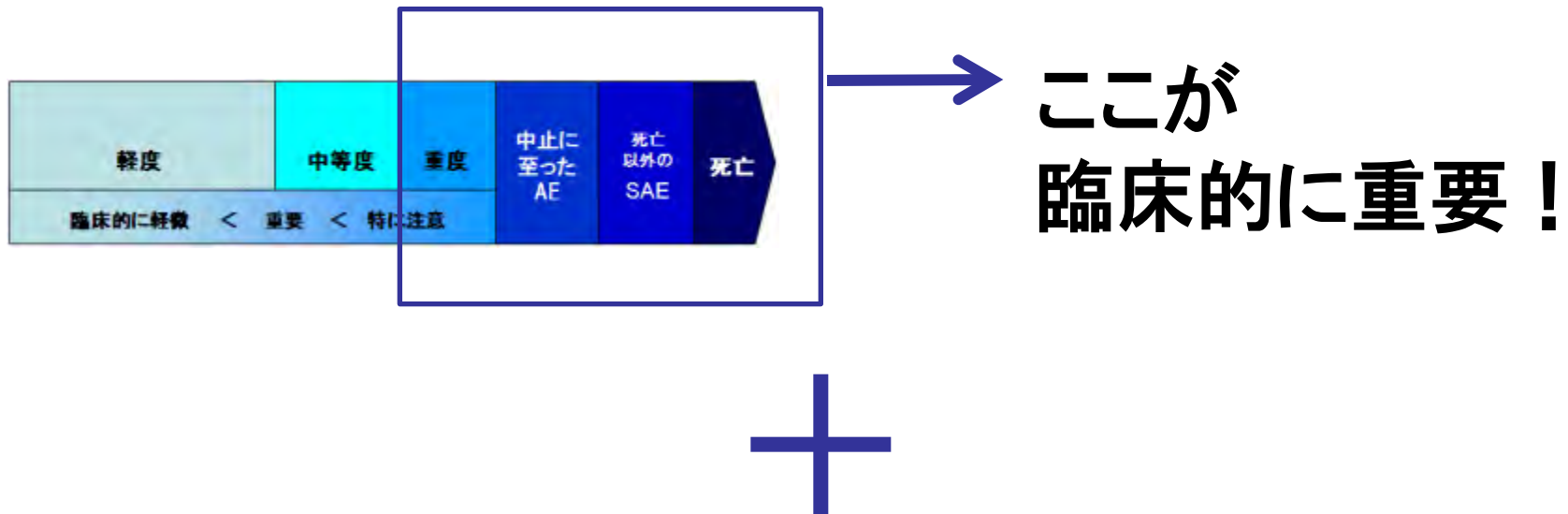
臨床的重要性の実用的な定義

「日常生活に支障を来すあらゆる薬物作用」

ヒント：重篤な転帰に至る事象(つまり、SAE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！

- ✓ 薬物作用が重篤な転帰に至らしめた
 - ✓ 臨床的に重要な転帰に至るリスクを患者に与えた
- ✓ 重症度が重度であった
- ✓ 治療の中止に至った
- ✓ 一過性ではなく持続性であった
 - ✓ 薬物作用の転帰が永続的(全盲に至った)あるいは後遺症を残した(視力低下など)
- ✓ 薬物作用が大きかった
- ✓ 薬物作用を予防もしくは最小化できなかった(たとえば、投与量の減量によっても)

実用的な定義



- ✓ 一過性ではなく **持続性** であった
 - ✓ 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
- ✓ 薬物作用を**予防もしくは最小化**できなかった

かなり見えてきたぞ. でも残りは?

臨床的重要性

実用的定義
(前のスライド)

臨床医の判断

- 客観的
- エビデンスに基づく医療: RCTでも安全性の強いエビデンスは稀
 - 専門家としての見解: 利益相反の問題はないか?
 - 経験: 集積データに基づいた判断はできない
 - 直感(「第六感」)
- ↓
- 主観的
- 先入観

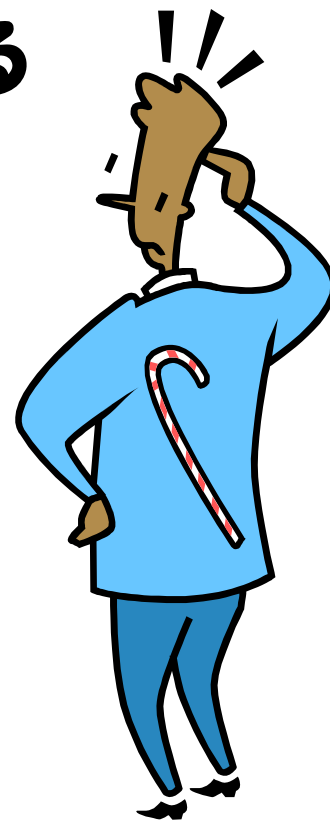
いずれも限界がある.

もう一つの課題はデータのスナップショットで判定されなければならないこと

質問！

なるほど。
そういう「重要な情報」に関する
データは100%完璧を目指した
ほうがいいんですね。

でも、CRFとかで何に使うのか
よくわからないデータ項目って
ありますよね？



使われないデータの温床

併用薬 の詳細な情報

用量, 投与経路, 1日投与量 etc.

病歴 の詳細な情報

およそ評価に関係しない過去の病歴 etc.

これらの情報が**利用されるのは**, 安全性評価に関わるときのみ



CRFの併用薬や病歴のページで収集すれば,
使われない情報が多くなり非効率



必要な場合にのみ有害事象のページで収集

併用治療 データ収集項目を決める基本的な考え方

(安全性データの収集と報告に関する提言)



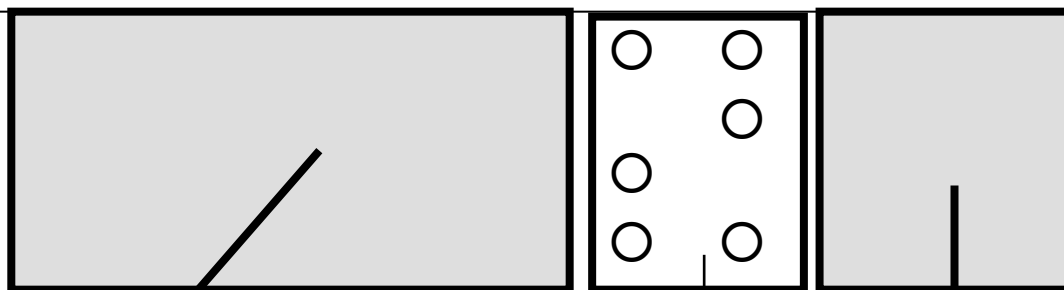
(◎;常に必要、○;場合によって必要)

併用治療(ひょっとしたら使われるかもしれない治療を含む)

データ項目	A	B	C	X	Y
どのような治療にも必ず必要な項目 (解析や解析対象集団特定に必須)	◎	◎	◎	◎	◎
治療名	◎	◎	◎	◎	◎
開始日	◎	◎	◎	◎	◎
終了日	◎	◎	◎	◎	◎

場合によっては使われる可能性がある項目
(解析や解析対象集団特定に使われる可能性は低い)

用量
単位
剤形
投与経路
⋮



一部の治療にのみ必要な情報を、他の全ての治療で収集するのは無駄

一部の治療についてのみ必要

別途収集の方法を工夫する

併用治療の詳細をCRFに記録する工夫

下手な設計のCRF

併用治療のページ

治療名 _____

開始日 _____

終了日 _____

用量
1日投与量
投与経路
投与理由
Etc.

その情報が
必要な場合に
必要な場所に
記録

うまい設計のCRF

有害事象のページ

有害事象名: _____

因果関係: はい いいえ

他の原因 原疾患 合併症
 併用治療 その他

ヨクキーク錠 (xxx mg)

CRCから聞いた不平・不満・疑問？

併用薬の開始時間を入力しないと、次にすすめないEDCがある。そのピックアップ作業とSDVに莫大な時間が必要。

今、やっている試験で、同意書の版番号を入力させるEDCあります。外資なのに。。。

PCI(冠動脈形成術) + CABG(バイパス術)をした患者がいたのですが、さらに併用薬が108つプラスになりました。イベントは重要ですが、イベントを起こした後の併用薬の詳細(手術時に使った薬)きっと何の解析にも使わないんじゃないでしょうか？
たまに手術際につかった薬は収集不要という良心的なプロトコルもありますが、真似してほしいです。

- CRF/EDC設計上の問題。
- すべての情報を漫然と集めることの無意味さを知れ！

CRCから聞いた不平・不満・疑問？

併用薬剤って、一日3回服用指示の場合は、お昼から開始となる
ことが多く、素直に服用すると、一日量的には3行に分けて記載する
ことが正しいのは分かるけど、「正しく(3行で)書いてください」
って…何かを活かしているんでしょうかねえ。
(紙のCRFも減りましたが、何かの罰のようで、3回同じことを
書くこと自体あほらしく、集中力が途切れ誤記修正が発生します。)

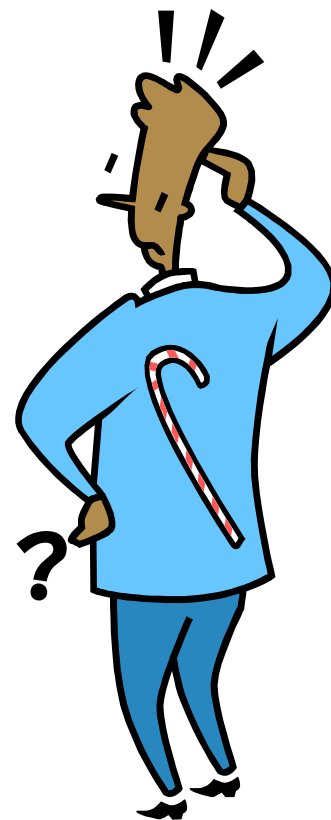
- データベースへの格納のしやすさが優先されたCRF/EDC
設計上の問題.
- すべての情報を漫然と集めることの無意味さを知れ！
- 臨床的に重要なAE・SAEの因果関係判定に必要な情報
以外を使うことはおよそない.

質問！

さっき因果関係がちらっと見えました。

因果関係の集め方って、
依頼者によってバラバラな印象が
あります。

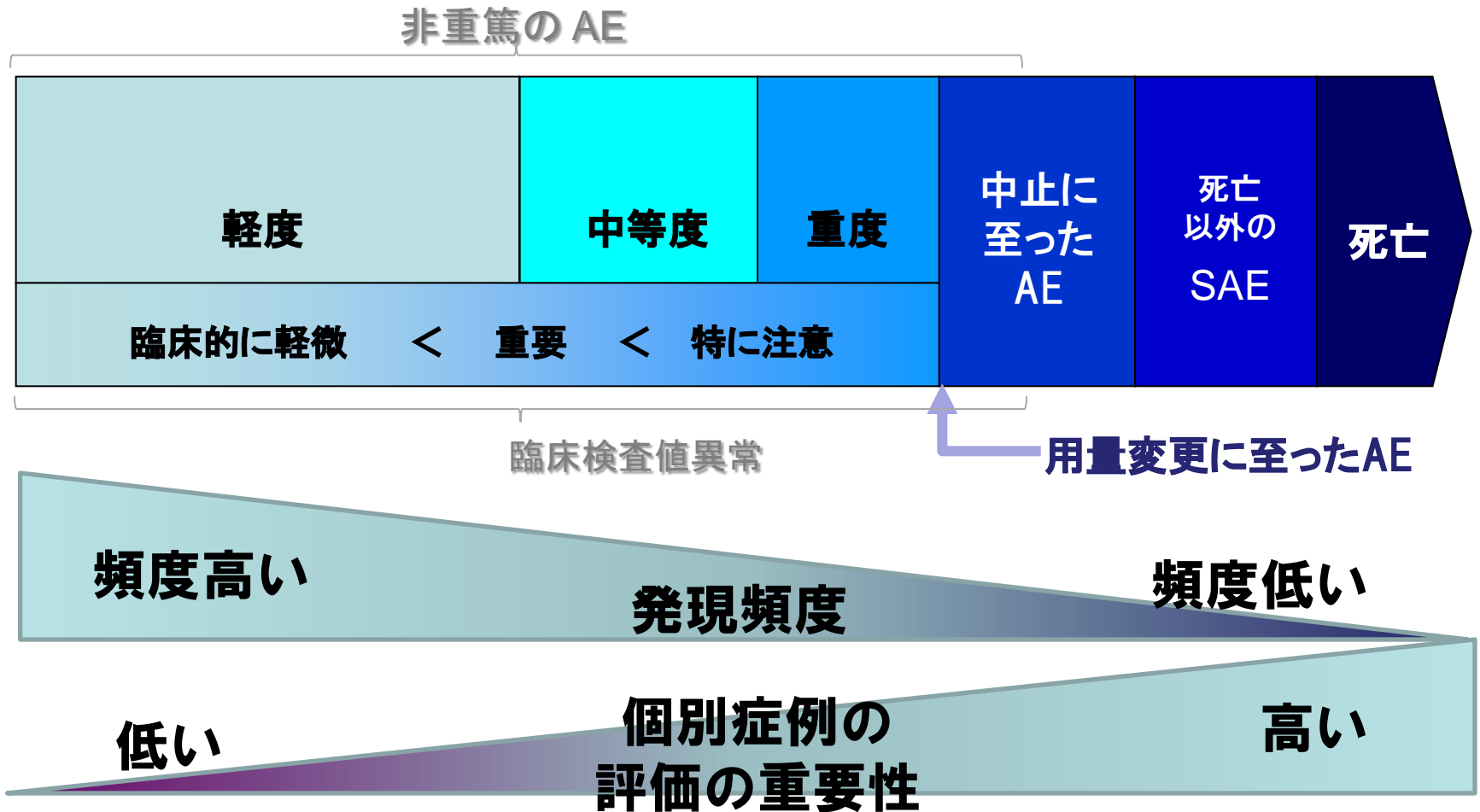
ちょっとしっかり教えてもらえませんか？
因果関係のそもそもの話。





安全性評価が目指すもの

くすり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？**



因果関係の判定

- 第5章

- 因果関係の判定 — 個別症例安全性報告

Individual Case Safety Report(ICSR)

- 第6章

- 因果関係の判定 — 集積データ

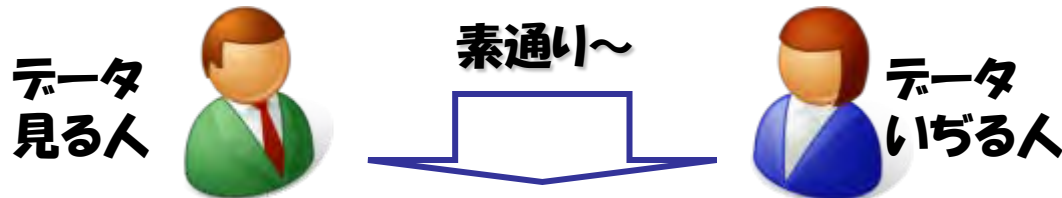
個別症例での因果関係判定
と
集積データでの因果関係判定
を明確に区別している

リセットすべき考え方

医師の判定(個別症例因果関係判定)にひどく依存

「因果関係を否定できない」
「因果関係なし」

個別症例の
因果関係判定



「因果関係を否定できない有害事象」の集計

個別症例の
因果関係判定
をまとめただけ

そのまま「副作用」

集団のデータ, 集積データの
評価をしていない

集積データの評価を行い, 因果関係のエビデンスが高まった
ものを副作用とし, 医療現場に伝えるべき



副作用の分類

既知の作用 予測可能
タイプAの副作用
高頻度 用量依存的

特異体質的 予測困難
タイプBの副作用
低頻度 用量依存性不明

タイプCの副作用
対照群との比較でしか
因果関係を特定できない

臨床的 중요性が
高くない
低頻度の副作用は
いずれにも
分類しにくい!

タイプAの副作用

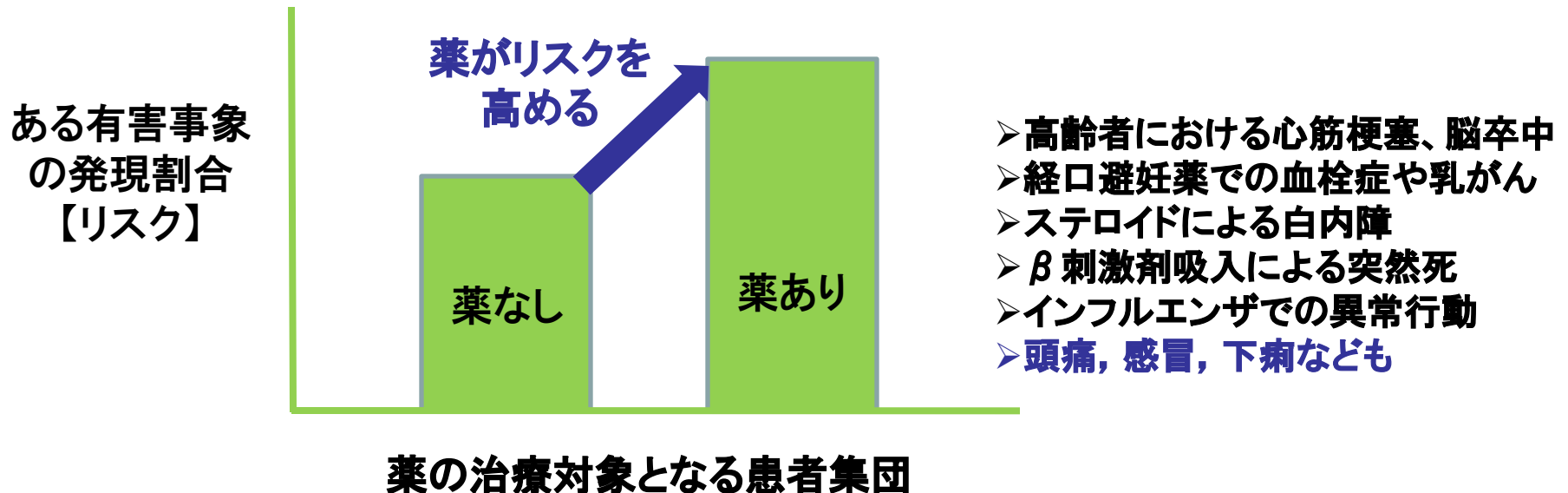
- 薬の既知の性質に起因する
- 発現することが確立されている(エビデンス高)
 - したがって, 予測可能
- 用量依存的な場合が多い
 - 用量が高いほど発現頻度や重症度が高まることが観察される
- 高頻度 (たとえば >3%, >5%など)
 - 対照群との比較, リスク集団の特定・検討など集団での評価が可能

タイプBの副作用

- **特異体質的** *idiosyncratic*
 - 特定の背景を持つ患者(被験者)にのみ発現
 - 特定の背景が何かわからないことも多い
- **予測不可能**
 - 原因となる特定の背景がわかっていない場合,
特定の背景がわかっていても調べられていない場合は
予測ができない(まだ発現例数が少ないなど)
- **用量非依存的**
 - 頻度が低く用量反応関係が観察できない
 - 免疫反応では, 閾値が人によって異なる→出る人には出る
- **低頻度**
 - 発現頻度は一般に低い
が臨床的には重要
✓したがって, Benefit-Risk評価上も重要

タイプCの副作用

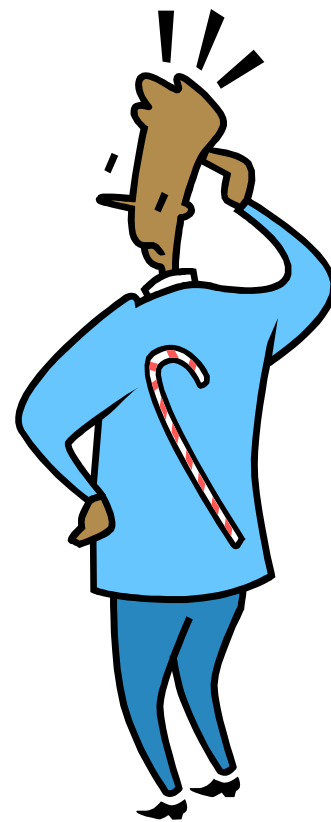
- 薬の治療対象となる集団で元々ある程度の頻度で発現する事象であり, 薬がそのリスクを高めるタイプの副作用
- 対照群との比較でしか因果関係が特定できない
- 薬の関与が大きくない場合も多い
- 個別症例の因果関係判定は, およそ不可能



質問！

なんか最近, グローバル試験なんかで
特にSAEの因果関係で
混乱があるって聞きました.
実際にトラブルが起きてる施設も
あるようです.

何が起きてるんですか？



SAEの因果関係判定:なぜ?

- 緊急報告対象であるかを判断するため

- SUSAR=

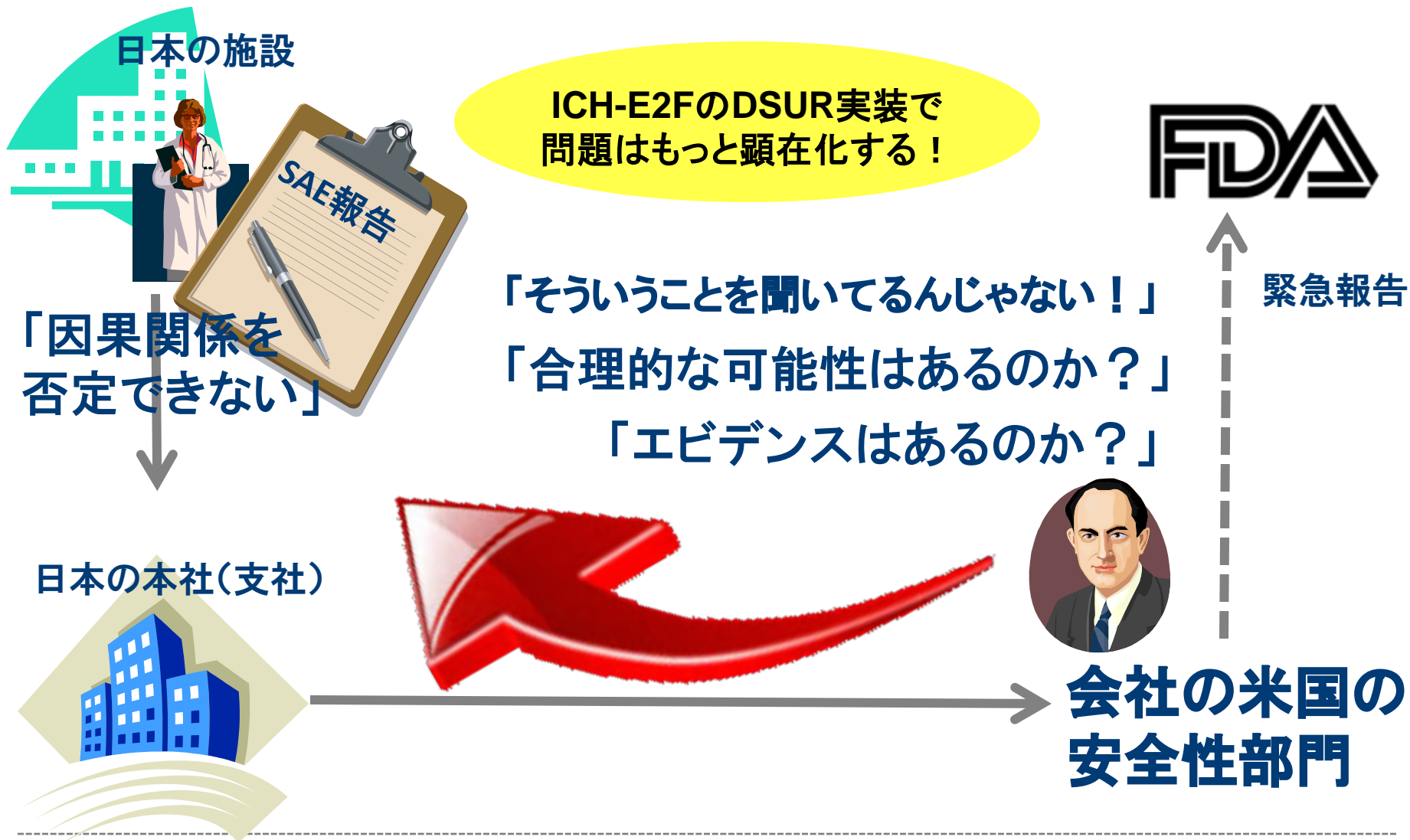
- ✓ **S**uspected (被験薬との関連が疑われる)
- ✓ **U**nexpected(予測できない)
- ✓ **S**erious **A**dverse **R**eaction(重篤な副作用)

- 一般に、集積データの評価に基づく因果関係判定の方が信頼性は高いが、個別症例の因果関係判定は以下に寄与する；

- 重要な安全性シグナルの早期発見
- 稀にしか発現しない事象の理解

集積データの評価が行えないほど、発現例数が少ない時点で有用性が高い

こんなことがすでに起き始めている！



個別症例の因果関係判定: 従来の方法

“Cannot-be-ruled-out”型

被験薬との因果関係

因果関係を
否定できない

SAE緊急報告

あり

治験薬以外の

最も可能性が高い原因 *most likely cause(s)*

が見つからない場合は,

「因果関係を否定できない *causal relationship cannot be ruled out*」と説明。

- ◆ 確信を持ってない
- ◆ 不明

**治験薬と(S)AEとの因果関係を
詳細に検討しようとしな
「思考の停止」の状態**

因果関係を否定できる
他の原因を明らかにする

- ✓ 併用治療
- ✓ 合併症
- ✓ 原疾患
など

なし

治験薬以外の

最も可能性が高い原因 *most likely cause(s)*

がはっきりしている場合は,

「治験薬ではなく、こっちが原因である可能性が高いです」と説明。

個別症例の因果関係判定:考え方の変更

“Cannot-be-ruled-out”型

“Reasonable possibility”型

被験薬との因果関係

SAE緊急報告

あり

治験薬との因果関係について
合理的な可能性を支持する
エビデンスを明らかにする

因果関係を
否定できない

SAE緊急報告

- ◆確信を持ってない
- ◆不明

個別症例の因果関係判定は
不可能 または 困難

因果関係を否定できる
他の原因を明らかにする

- ✓併用治療
- ✓合併症
- ✓原疾患
- など

なし

集積された集団データで判定

SAE緊急報告

合理的な可能性の基準

- リチャレンジ陽性(投与再開での再発)
- 因果関係が確立されており明らか
- 発現までの時間に説得力がある
- 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
- 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
- その症例の場合明らかで容易に評価できる
- 併用治療が原因である可能性が低い
- 他に説明できる原因がない
- その他の治験責任(分担)医師による判断

リチャレンジ陽性は強いエビデンスを与えるが、倫理的に得ることが難しい場合が多い。しかし、一時中断→再投与とした場合、投与間隔が長い生物製剤などではありうる

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)
→ **IBに記載があるはず**

投与開始後短期間で発見された新たながんなどは、被験薬の関与は説明困難。急性反応であれば、投与後から発現までの時間が短いほど因果関係を強く支持する

その有害事象のリスク因子が他にもあり、原因が特定できないということがない

PK vs. AE の関係から
このような既往歴をもつ患者に、被験薬の関与なしに、この反応は起きえない

Cannot-be-ruled-outの根幹をなす考え方。他の原因の可能性についての熟慮が必要。

一部

【注意】上にリストされている基準に、はっきりとは合致しないが、因果関係を強く支持するエビデンスがある場合のみが該当する。「否定できない」「因果関係ありかもしれない」をこれに含めてしまうと“Cannot-be-ruled-out”の因果関係判定になってしまう。

出典: Appendix 7, CIOMS VI Working Group Report; Management of Safety Information from Clinical Trials (2005)

変化の歴史的な背景

ICH-E2A(1994)による玉虫色の合意！

“... 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**.”

異なった概念であり, i.e. で結ぶのは不適切

“Cannot-be-ruled-out”型

日本

E2Aの通知(薬審第227号)

「...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。」

“Reasonable possibility”型

欧州

元々, Reasonable possibilityを重視する立場

Note for E2A (CPMP/ICH/377/95)
EC通知2011/C 172/01

米国連邦規則21条312改定
2011年9月28日から施行

米国

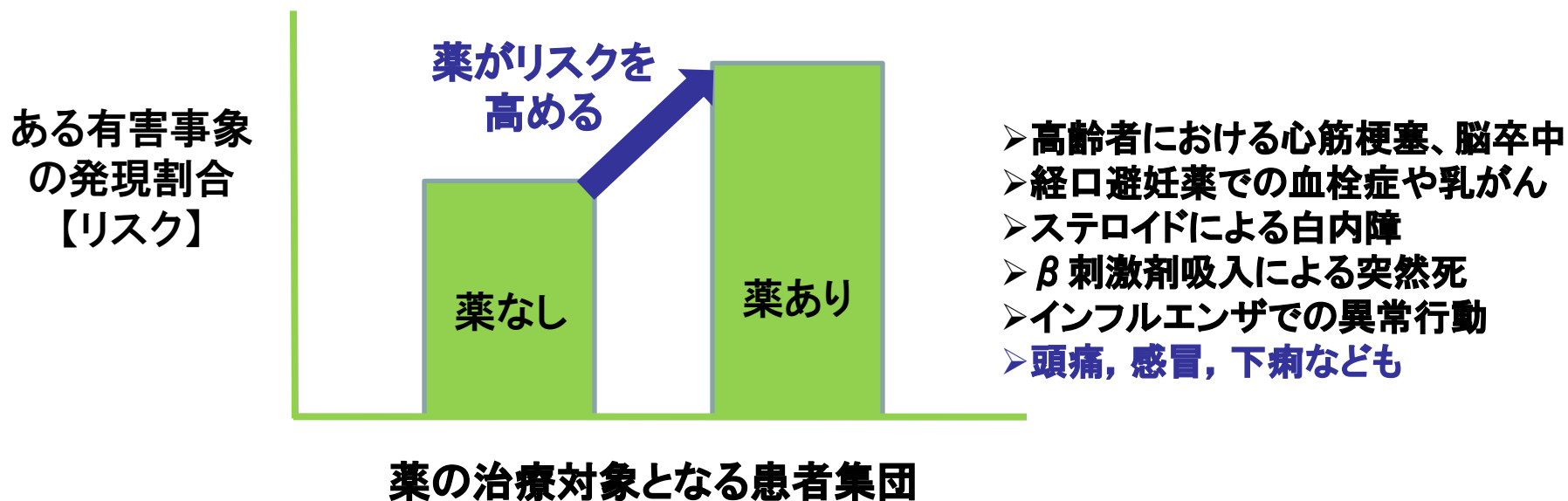
米国

「Cannot-be-ruled-outによる個別症例の因果関係判定に基づく報告は, 安全性シグナルを検出しようとする我々のシステムにノイズを混入させるだけだった。」

集積された集団データで判定:なぜ?

●【Type C の副作用】

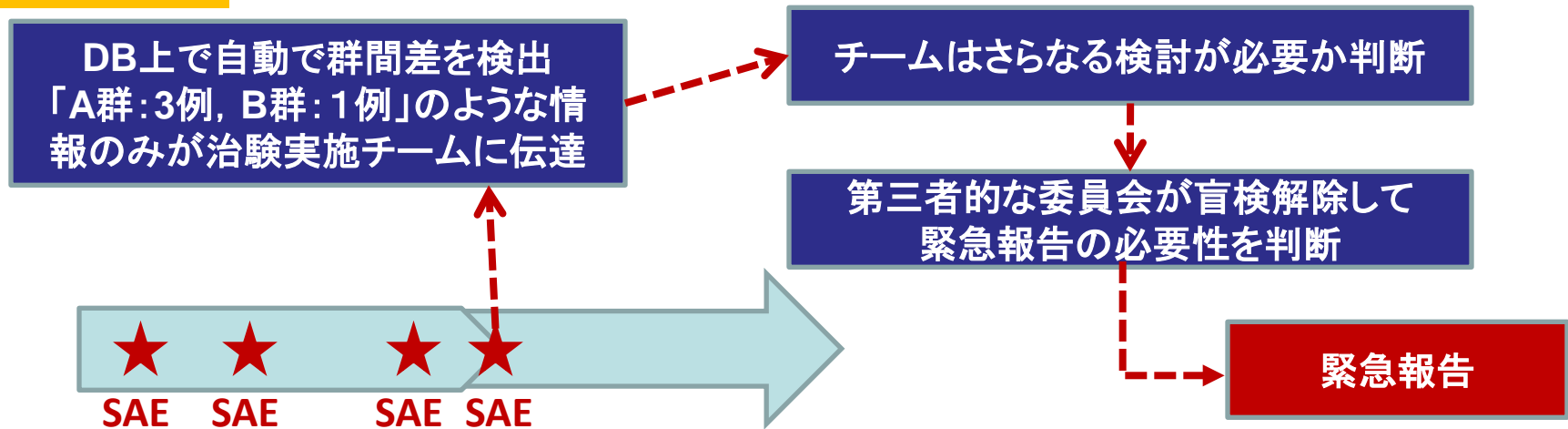
- 薬の治療対象となる集団で元々ある程度の頻度で発現する事象であり、薬がそのリスクを高めるタイプの副作用
- 薬の関与が大きくない場合も多い
 - ✓ 個別症例の因果関係判定は、およそ不可能
 - ✓ 対照群との比較でしか因果関係が特定できない



Reasonable Possibilityでの因果関係判定

- 個別症例のSAEの因果関係判定をReasonable Possibility型にして緊急報告の対象にすれば良いという話ではない
- 集積データの因果関係判定は、試験が完了したときに行なうだけで良いか？被験者は保護できていたのか？

たとえば



個別症例の因果関係判定と集積データの因果関係判定がセットになっていなければ適切に運用できないのではないか？


今は過渡期

 厚生労働省 「全ての会社に大号令をかけるのは時期尚早」の立場
Ministry of Health, Labour and Welfare



働きかけ: 全体像を示し, 通知の改訂へ



 製薬協



Reasonable Possibility型のSAE報告

個別症例の因果関係判定

集積データの因果関係判定

これらがセットになって初めて、「ノイズが少ない、重要な情報を見逃さない」SAE報告が可能に！

個別に相談
(報告)

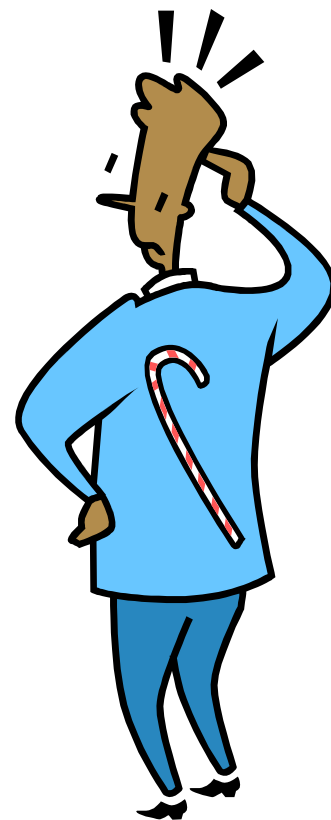
依頼者

治験の実施中に「集積データの因果関係判定」を行ない、緊急報告の必要性を検討する仕組みを説明

質問！

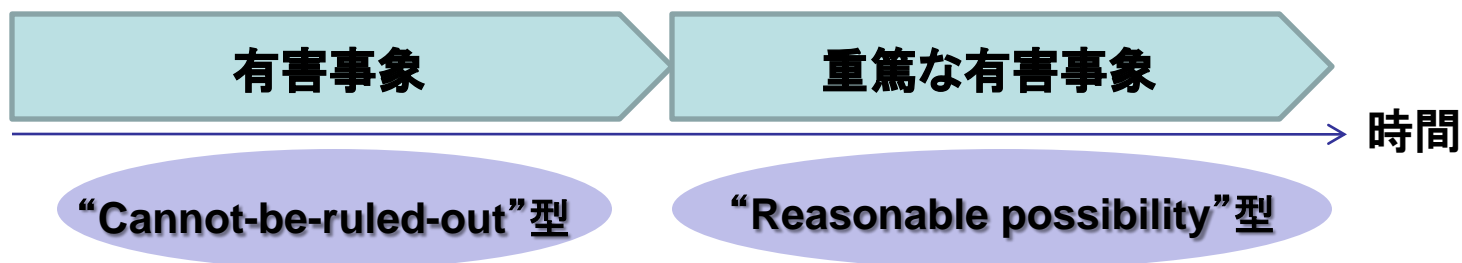
なるほど。
今のはSAEの因果関係判定の話
ですよね？

非重篤な有害事象の因果関係って
CRFで普通に集めてますよね。
周辺情報も集めてるし、これに
からむ仕事も多いです。
どう考えればいいですか？



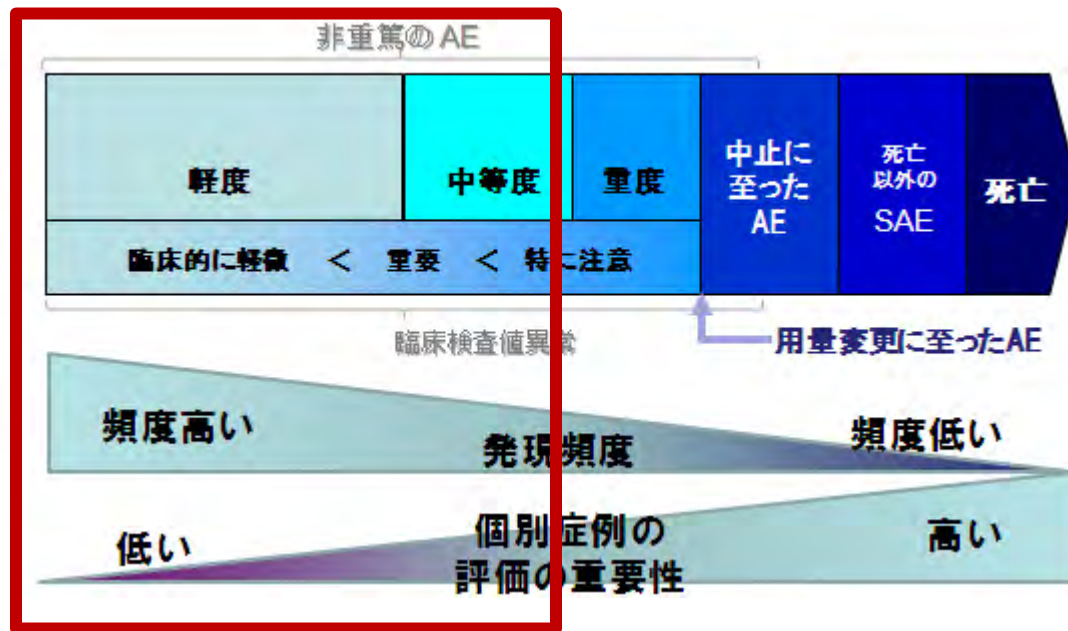
緊急報告に対する要求事項ではあるが...

- SAE以外の有害事象の因果関係判定は？
 - 元々、個別症例の因果関係判定は重要視されていない
 - ✓「どうでもいい」といえば「どうでもいい」こと
 - ✓しかし、混乱の元！
 - ・ 非重篤のAEがある時点でSAEの基準に合致した場合(下図)
 - ・ SAEの情報も非重篤のAEとともにCRFのAEページで収集している



非重篤の有害事象の因果関係判定

非重篤の有害事象も Reasonable Possibility で因果関係判定を行なうべきです。しかし！



個別症例の因果関係判定よりも、
集団データでの因果関係判定のほうが価値が高い！

軽度で頻度が低い有害事象は？

- **個別症例の因果関係判定に依存して副作用とする？**
- **いえいえ. それは, 「情報に漏れさえなければ責任を果した」と思い込んでいる悪しき習慣です**
- **リスク集団の特定まではできなくても, 集団としての評価(対照群との比較)は, できるかもしれません**
- **集団としての評価が行えるまでに同様な有害事象が集積されるまで, 評価は「待ち」でも構わない(と思う). なぜなら**
 - **臨床的重要性は低い！**
 - **ベネフィット・リスクの天秤にもほとんど影響しない！**
- **集計表のためにやってるんじゃない. 最終的に医療現場に情報を伝えるためにやってるということをお忘れなく**

もっと過激な提案:非重篤有害事象の因果関係判定

- 全ての非重篤な有害事象の因果関係判定結果をCRFで収集することの有用性は低い
- **いっそのこと, 重症度が「重度」のAE, 事前に規定された特に注目すべきAE以外の, 「軽度」「中等度」の非重篤AEでは個別症例の因果関係評価を止めてしまってもどうか?**
 - **集積データでの因果関係判定を推進することになるのではないか?**

CIOMS VI (p.85) もこう言っている:

Collection of investigators' relatedness assessments for non-serious events adds little value and is not needed for routine regulatory reporting.

It is recommended that investigators not be asked routinely to indicate causality information for non-serious adverse events. However, there may be circumstances when such assessments are useful and important, such as for non-serious adverse events of special interest.



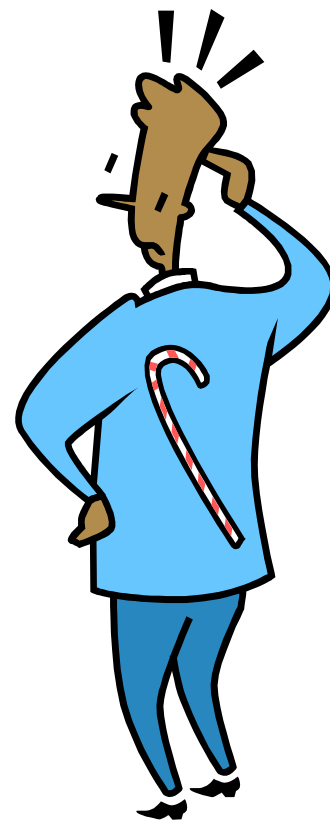
集団データでの評価の意味するところ

- 個別症例の評価がすべてではないということ
- 症例が集積されて、その事象が後で重要な問題になったとき、集団データの評価が「外野で球拾い」をしてくれる
- たとえ個別症例で情報が「内野の施設」で完璧に捕獲できなくても、明らかな怠慢でもない限り、あなたが責められることはない！
- 解釈困難な個別情報は、それだけで評価されることはない。

質問！

臨床検査値の異常変動などを
集めてるCRFが未だにあります。

なんとかないませんか？

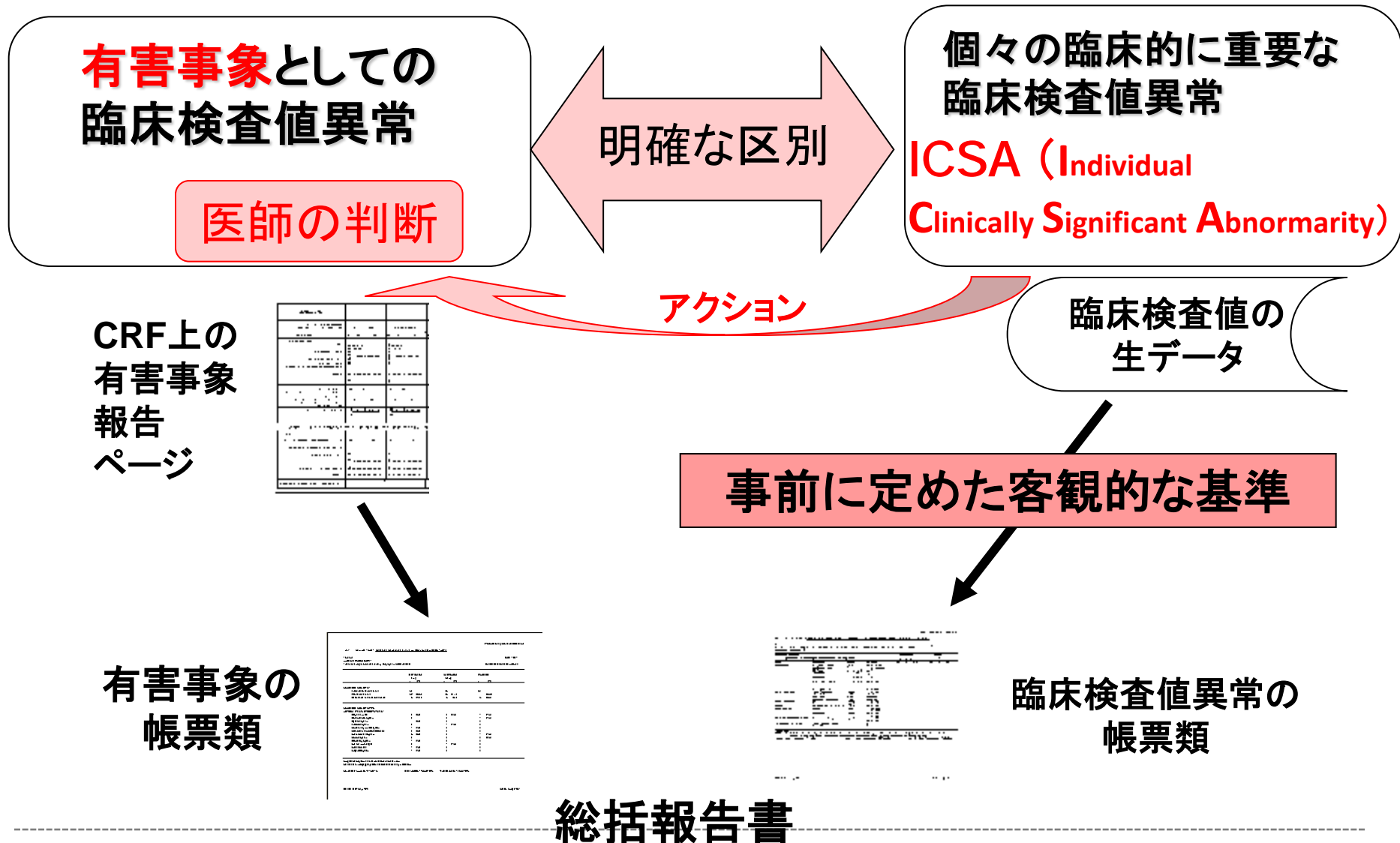




臨床検査値の扱い方

- グローバル開発が始まる前，日本が鎖国状態で，日本の治験がガラパゴス的な進化を遂げていたその昔，日本の臨床検査値の扱いは欧米とは違っていました
 - なるべく有害事象にダブル・レポーティングして，他の有害事象と同様，因果関係判定や周辺情報を集めたがった？
- 「なんとかならないか？」に対する答えは，
 - すべての依頼者は「くすりの安全性を科学する」を熟読して，臨床検査値の扱いを学ぶべし！
依頼者諸君，何とかしなさい！

有害事象としての臨床検査値異常と 個々の臨床的に重要な臨床検査値異常



臨床検査値の異常を有害事象として報告する基準



提言

臨床検査値の異常を有害事象とする際の一般的な指針として、医師の医学的介入措置の有無に基づく以下の考え方を提言する。

● 臨床検査値の異常がSAEの定義に該当する場合

● 臨床検査値の異常により治験薬の処置(減量, 休薬, 中止)が必要になった場合

● 臨床検査値の異常により治療のための薬剤の使用, 処置が必要になった場合

● 臨床検査値の異常により外科的介入が行われた場合

記録が残るアクション

● 上記には該当しないが臨床検査値の異常が医学的に注目すべきものと医師が判断した場合

臨床検査値の解析

● (3) 顕著な外れ値: ICSAの集計

個別症例での臨床的に重要な異常
Individual Clinically Significant Abnormality

それぞれの基準ごとに
症例数をカウント

		Placebo	ID 5mg	ID 10mg
ALT				
	N	191	220	218
	≥ 3xULN	○ (x.x %)	○ (x.x %)	○ (x.x %)
	≥ 5xULN	0	○ (x.x %)	○ (x.x %)
	≥ 10xULN	0	○ (x.x %)	○ (x.x %)
	≥ 20xULN	0	0	0
AST				
	N	191	220	218
	≥ 3xULN	○ (x.x %)	○ (x.x %)	○ (x.x %)
	≥ 5xULN	0	○ (x.x %)	○ (x.x %)
	≥ 10xULN	0	○ (x.x %)	0
	≥ 20xULN	0	0	0
ALT & AST				
	N	191	220	218
	≥ 3xULN	○ (x.x %)	○ (x.x %)	○ (x.x %)
	≥ 5xULN	0	○ (x.x %)	○ (x.x %)
	≥ 10xULN	0	○ (x.x %)	0
	≥ 20xULN	0	0	0
Total Bilirubin				
	N to H	○ (x.x %)	○ (x.x %)	○ (x.x %)
	> 2xULN	○ (x.x %)	○ (x.x %)	○ (x.x %)
ALP				

臨床的に重要な基準の例

Parameter	Suggested criteria	Parameter	Suggested criteria
- Hematology -		Cholesterol	>300 mg/dL
Hemoglobin (Hb)	≤ 9.5 g/dL (F)	Creatinine	>2.0 mg/dL
	≤ 11.5 g/dL (M)	Creatine kinase	>3xULN
Hematocrit (Hct)	≤ 32% (F)	Glucose	<50 mg/dL
	≤ 37% (M)		>250 mg/dL
White Blood Cells(WBC)	≤ 2.8x10 ³ /mm ³	HDL-cholesterol	<45 mg/dL
Platelet count	≤ 75x10 ³ /mm ³	LDL-cholesterol	>160 mg/dL
	≥700x10 ³ /mm ³	Phosphorus	<2.0 mg/dL
- Clinical Chemistry -			>5.0 mg/dL
Albumin	<2.5 g/dL	Potassium	< 3.0 mEq/L
Calcium	<7 mg/dL		>5.5 mEq/L
	>12 mg	Protein, total	<4.5 g/dL
Chloride	< 90 mEq/L	Sodium	<130 mEq/L
	> 115 mEq/L		>150 mEq/L

臨床的に重要な基準の例

Parameter	Suggested criteria
Triglycerides	>300 mg/dL
Blood urea nitrogen	>30 mg/dL
Uric acid	>8.0 mg/dL (F) >10.0 mg/dL (M)
- Urinalysis -	
Protein	2 units ↑
Glucose	2 units ↑
Ketones	2 units ↑
Occult blood	2 units ↑
RBCs	10 cells/hpf ↑
WBCs	20 cells/hpf ↑
Casts	2 units ↑

Parameter	Suggested criteria
- Liver Function -	
ALT	≥3x, 5x, 10x, 20xULN
AST	≥3x, 5x, 10x, 20xULN
ALT & AST	≥3x, 5x, 10x, 20xULN
Total bilirubin	N to H >2xULN
ALP	>1.5xULN
ALT>3xULN & TBL>1.5xULN	
ALT>3xULN & TBL>2xULN	
AST>3xULN & TBL>1.5xULN	
AST>3xULN & TBL>2xULN	
[Hy's Law]	
ALT>3xULN & ALP<2xULN & TBL≥2xULN	



臨床的に重要な基準の例

基準範囲よりも
少し外側に
設定されている

	gender	Unit	Lower	LLN	ULN	Upper
Hemoglobin(Hb)	F	g/dL	9.5	12	16	—
Hemoglobin(Hb)	M	g/dL	11.5	14	18	—
Hematocrit(Hct)	F	%	32	35	45	—
Hematocrit(Hct)	M	%	37	40	50	—
White Blood Cell(WBC)		1000/cells/mm ³	28	35	90	—
Platelet Count		1000/mm ³	75	150	350	700
Albumin		g/dL	2.5	4.0	5.0	—
Calcium		mg/dL	7	8.5	10	12
Chloride		mEq/L	90	100	110	115
Cholesterol		mg/dL	—	130	220	300
Creatinine		mg/dL	—	0.5	1.0	2.0
Glucose		mg/dL	50	80	110	250
HDL-Cholesterol		mg/dL	45	40	100	—
LDL-Cholesterol		mg/dL	—	70	139	160
Phosphorus		mg/dL	2.0	2.5	4.5	5.0
Potassium		mEq/L	3.0	3.5	4.5	5.5
Protein, total		g/dL	4.5	6.5	8	—
Sodium		mEq/L	130	135	145	150
Triglyceride		mg/dL	—	30	150	300
Blood urea nitrogen		mg/dL	—	8	20	30
Uric acid	F	mg/dL	—	3	7	8.0
Uric acid	M	mg/dL	—	3	7	10.0

CRCから聞いた不平・不満・疑問？

大量の検査データFAXが来て、臨床的に重要か？→Yes or Noと確認するのがとっても大変。

Yes or Noの記載依頼では、ある企業では原疾患による異常値はNoにしてと言われ、ある企業はYesにしてと言われます。

- 欧米流のフツウの臨床検査値の扱いができていれば、そもそも、そんなYES/NOは不要【不勉強はなはだしい！】
 - アクションをとった場合だけ有害事象にすればいい
 - 臨検値を治験担当医がちゃんとチェックしたかは重要だが、業務遂行責任(responsibility)の意味で1つ1つの値に記録を残す必要はなく、説明責任(accountability)の意味で、まとめて日付とサインがあれば問題ない



CRCから聞いた不平・不満・疑問？

基準値から少しでも外れたら、AEとしてろと求められた。基準値からみても誤差範囲であり臨床的に問題になるとは到底思えない値なのに、「AEとしてあげろ」「そんなのヘン」の押し問答になった。

- **欧米流のフツウの臨床検査値の扱いができていれば、そもそも、そんな「AEとしてあげろ」は起きない**
 - **「臨床的に重要な基準」を持ってない情けない会社**
 - **いいから本を買って勉強しなおしてから、顔洗って出直してこい！**

CRCから聞いた不平・不満・疑問？

対処療法の治療薬、○日間貼付剤の皮膚反応と有効性をみる試験。
入院していたので、毎日の経過もありました。
高血圧の合併症はありません。
期間を通じて血圧測定は3回。
2ポイント目の血圧値120/89mmhgについて、
モニター：「CTCAEで高血圧の定義に触れます。G1です。コメントを
お願いいたします…」

- 業務遂行責任(responsibility)の意味で1つ1つの値に記録(この場合は医師のコメント)を残す必要は、およそない
- CTCAEは、問題を検出する基準の1つ。基準値がある検査値は治療終了後に解析段階で集計すればよい。
 - それを人(医師)に判断させるなど間違いの元！
 - 個別症例の評価にも依存しすぎている



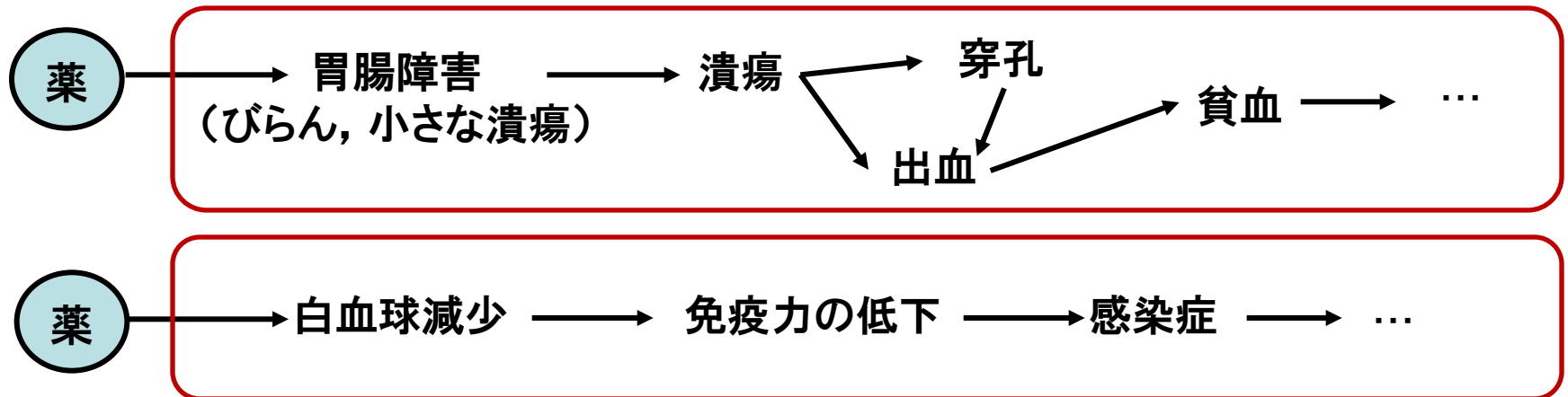
CRCから聞いた不平・不満・疑問？

被験者が、敗血症状態になった際、SAEに敗血症を記載するとともに、敗血症に伴う臨床検査値の変動(WBC増加、血圧低下、心拍数増加、血小板減少、凝固系異常、腎機能低下等)も、CRAより一項目ずつ、臨床検査値異常として挙げるよう指示された。臨床検査値異常も含めて敗血症としてはだめなのか？

- 「報告名は診断か症状・徴候か？」という問題も関係する
- 診断名がつけられるなら、診断名で報告するだけで十分
 - 別々の症状・徴候を他の情報から「隔離した状態で」見るべきではない！
 - 現象をStory(物語)としてみるという視点が重要！

関連性

安全性シグナルの「手がかり」の発見は難しいことが多く、特定の安全性所見を他の所見と切り離して見ていると、見過ごされることがある



一つ一つの現象を切り離して見ないで
物語(Story)として見る

ある臨検値の値: Storyとして見る

個別症例の血小板のデータ
(基準範囲=[100~400 x10⁹/L];
臨床的に重要な値 ≤75 x10⁹/L)

	シナリオ 1	シナリオ 2	シナリオ 3
Screening (Day -7)	225 x10 ⁹ /L	71 x10 ⁹ /L	175 x10 ⁹ /L
Baseline (Day 0)	178 x10 ⁹ /L	69 x10 ⁹ /L	225 x10 ⁹ /L
Visit 1 (Day 28)	180 x10 ⁹ /L	74 x10 ⁹ /L	100 x10 ⁹ /L
Visit 2 (Day 56)	70 x10 ⁹ /L	70 x10 ⁹ /L	70 x10 ⁹ /L
Final visit (Day 84)	312 x10 ⁹ /L	73 x10 ⁹ /L	65 x10 ⁹ /L
Posttreatment visit (Day91)	281 x10 ⁹ /L	71 x10 ⁹ /L	125 x10 ⁹ /L

一過性の現象

ずっと低値
(薬剤性でない)

時間関連性 &
デチャレンジ陽性

質問！

他にも一般に、重要性が高くない
データをあげることにはできますか？

メリハリの参考になると思うんですが。





たとえば、やたらと詳しい病歴(既往歴)

- どのような病歴が薬効評価に影響を及ぼすかは、**治験計画時にできる限り特定**されていることが望ましい
- 漫然とした情報収集ではなく、収集すべき情報を**絞り込んで治験実施計画書に規定**すべき
- 治験実施計画書に調査すべき病歴名や収集対象期間を具体的に規定したとしても、それ以外の病歴が評価に影響することを完全に否定することはできない。
規定外であっても、医師の臨床的判断により薬効評価に影響を及ぼすと考えられる病歴は報告が必要
(「医師の自発的な判断の範囲で」)



併用薬の記録方法

- **すべての併用薬**
- **すべての服用(投与)時間**
- **すべての併用理由**
- **行に分けて詳細に記載**

参考にしてほしい資料

<http://www.jpma.or.jp/about/board/evaluation/symposium/>

製薬協について

JPMA 日本製薬工業協会

製薬協とは

自主基準

委員会からのお知らせ

- 品質委員会
- 研究開発委員会
- 医薬品評価委員会
- 環境安全委員会
- ICHプロジェクト委員会
- 国際委員会
- 知的財産委員会

製薬協のTVCM

刊行物(資料室)

シンポジウム

日本製薬工業協会の医薬品評価委員会(各専門部会:基礎研究部会、臨床評価部会、PMS部会、統計・DM部会、電子化情報部会)で開催したシンポジウムの様子を、PDFファイルにまとめてお届けします。医薬品の安全性について、また臨床試験の現状分析や将来像の構築など、各方面の有識者・団体で行った有意義な議論の結果を凝縮した内容となっています。

2011年11月07日 医薬品評価委員会シンポジウム
データベース活用事例紹介シンポジウム(PDF 4MB)

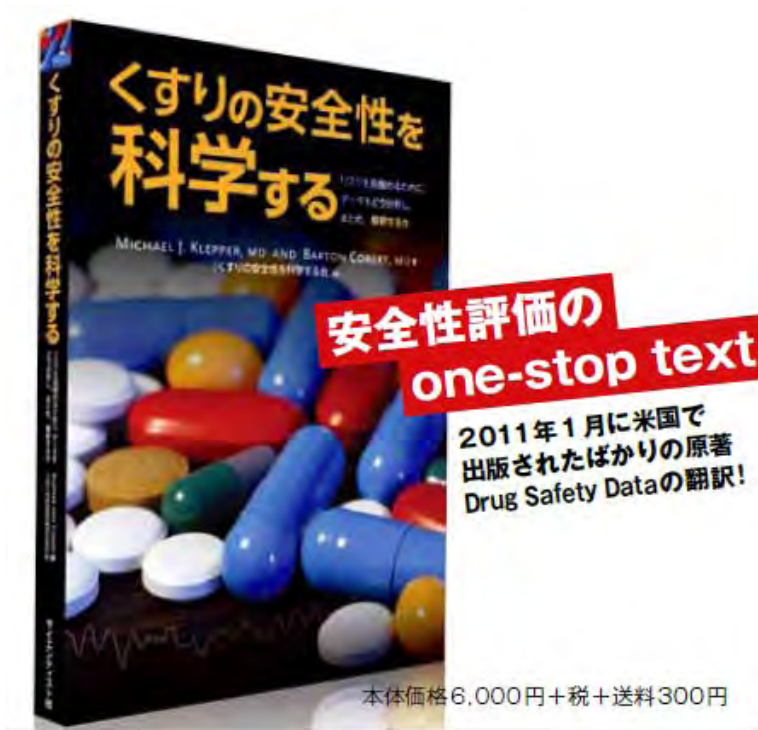
2011年10月21日 統計・DM部会講演会
ベネフィット・リスク評価の新しいトレンド(PDF 4.8MB)

2011年03月01日 医薬品評価委員会シンポジウム
開催案内(PDF 181KB)
治験データ(有効性を除く)の収集項目と収集手順を考える(PDF 4MB)
- 必要な情報とは何か、必要な情報をいかにもれなく効率的に収集するか -

2010年03月15日 電子化情報部会シンポジウム
承認申請・審査の電子化の現状(PDF 7.45MB)

事前に集めた質問に対する回答を中心にしたシンポ。
CRCの参加者は少なかった...

あと、またしてもこの本



重要な情報は、この本の
どこかで必ず扱われている。

SAEのナラティブの事例が
たくさん載っている。

SAEの因果関係判定にとって
重要な情報がどんなものかが
わかる。



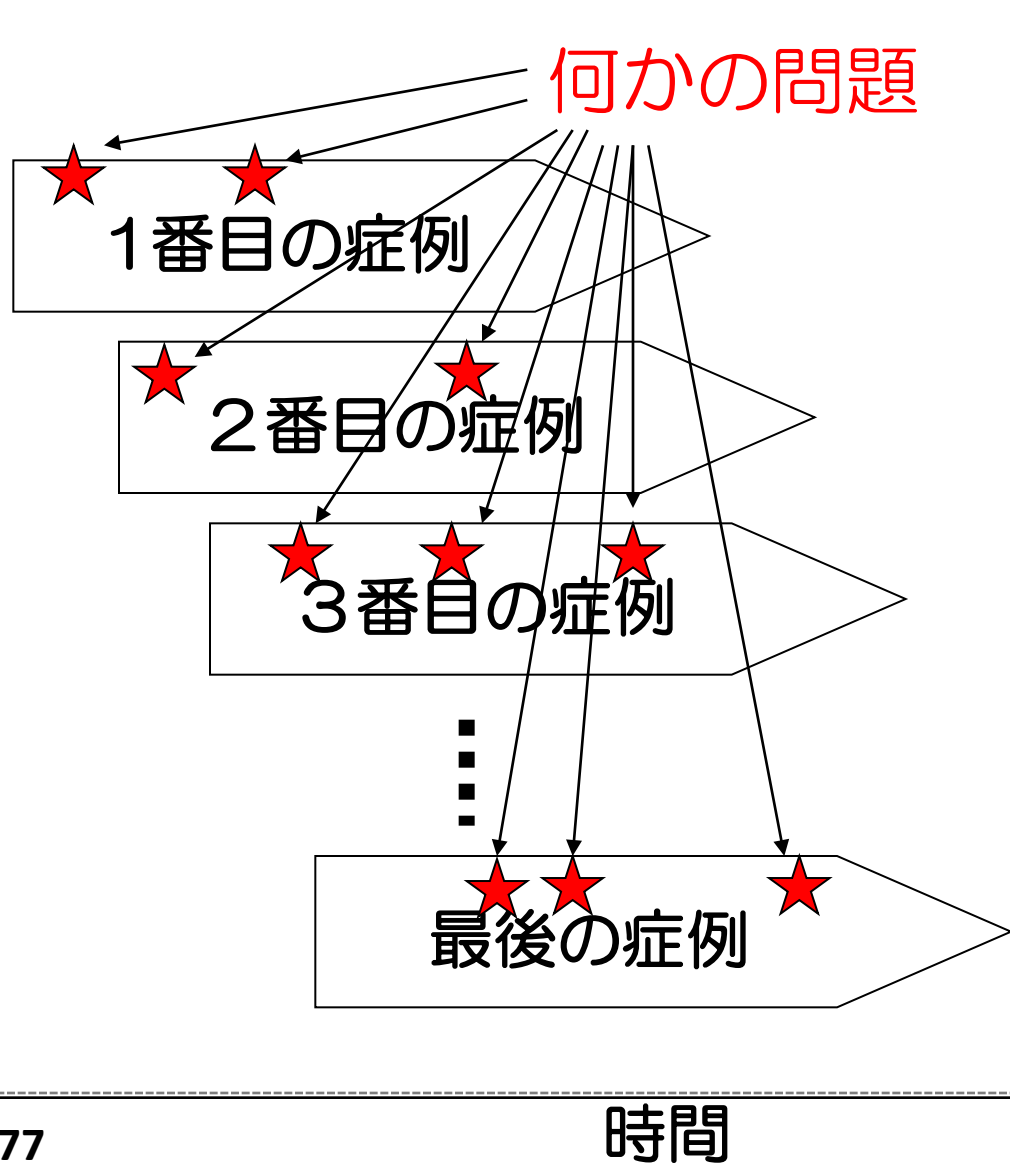
質問！

**重要性の濃淡がつけられるような
気がしてきました。**

**では、それを品質管理に活かす
というのは、どういうことですか？**



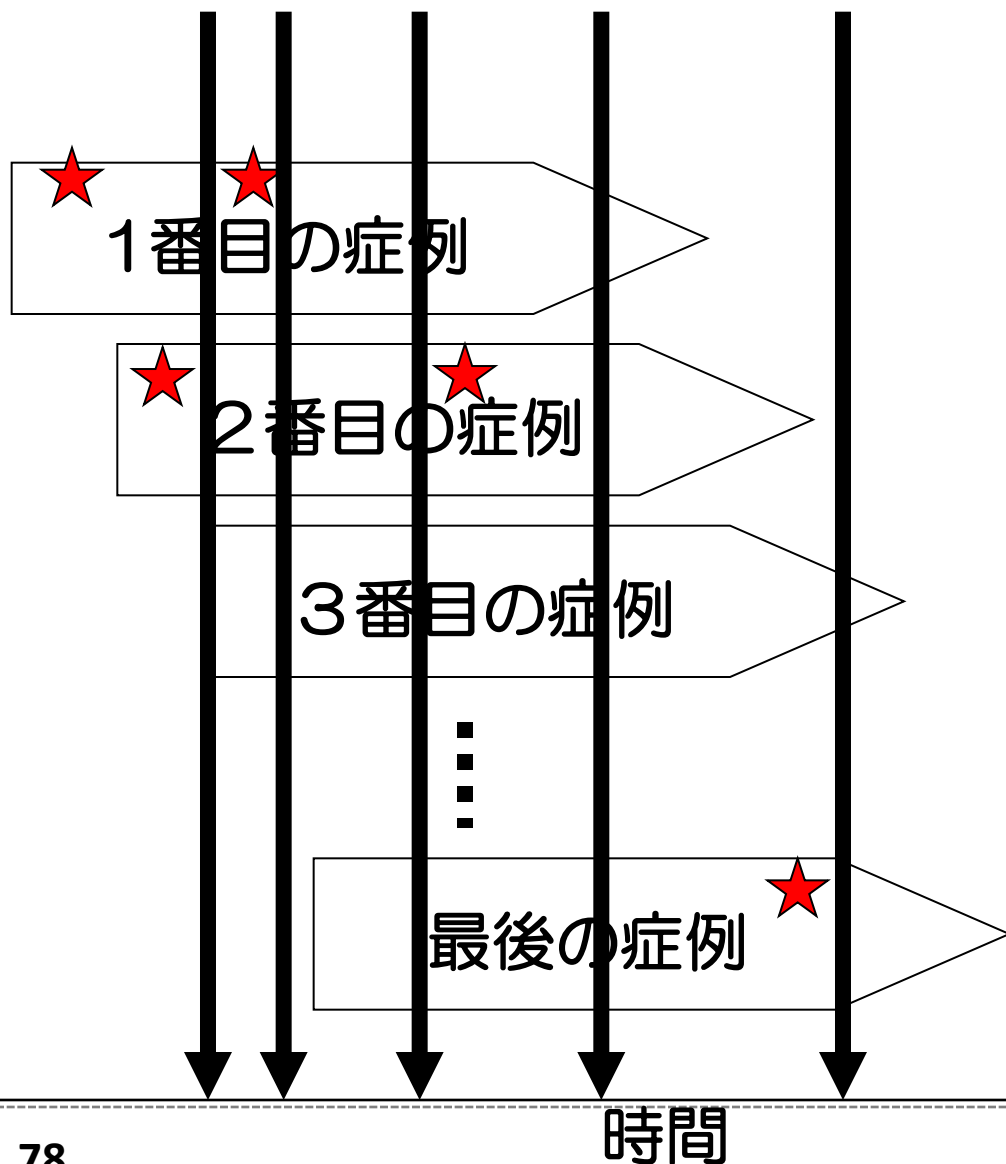
悪い品質管理＝「出口管理」



最後に全部
チェックする

- ✓ パッチワークに終始
- ✓ 「悪いのは誰だ！」になりやすい
- ✓ 同じ問題が起きないようにする改善の機会がない (Too late!)
- ✓ 結果的に問題は多いまま

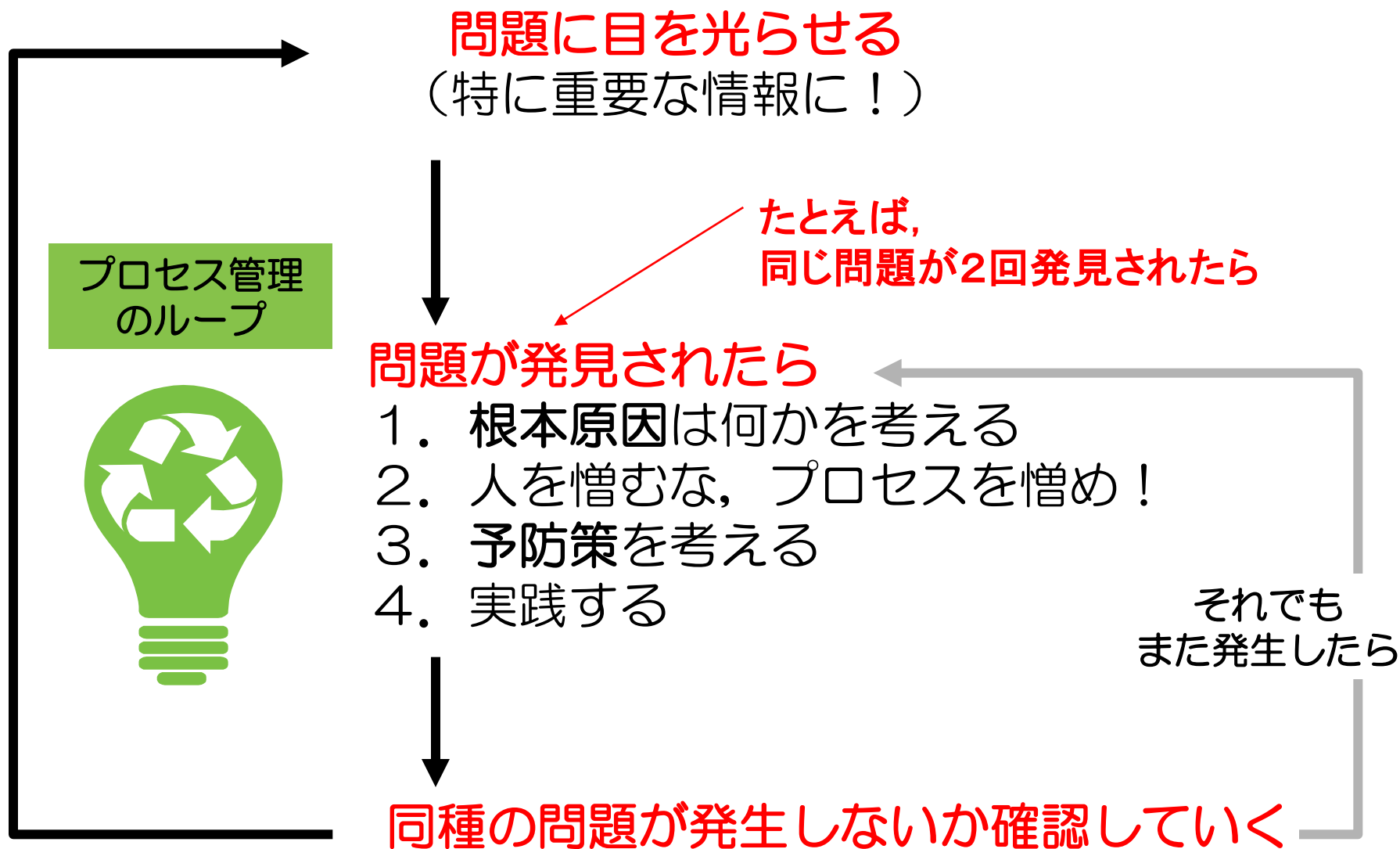
良い品質管理＝「プロセス管理」



進行中にいつも
チェックする

- ✓ 同じ問題を起こさないための方策が講じられる
- ✓ 結果として問題は少くなる
- ✓ 他の治験でも使える改善策があれば、他の治験にも最初から適用して、問題を未然に防ぐ

プロセス管理のシナリオ



問題が発見された時の心得

- 人を憎むな，プロセスを憎め！
- 問題発見は，品質改善のチャンスと思え！
- 「勘違い」「たまたまのミス」も見逃すな！
 - 繰り返し起こるなら，背景に共通する根本原因があるかもしれない
- 「それは仕方がない」で済ませるな！
 - 「仕方なくさせている」根本原因は何か？
 - ✓ プロトコール自体？CRF記入手引き？説明の仕方？理解不足？
施設固有のやり方？



何に目を光らせる???

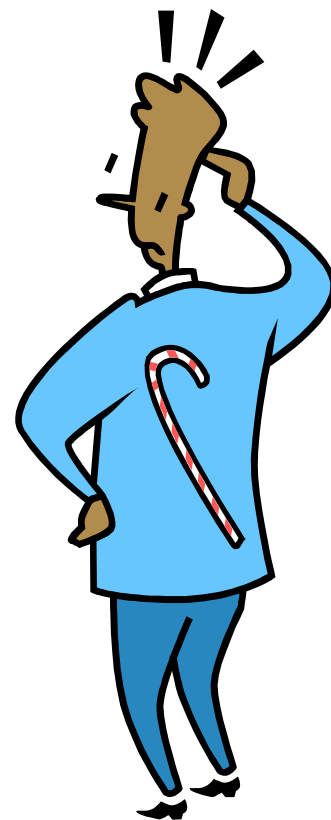
- 来院から72時間以内に入力されなかった
- クエリーの発生とその種類(有害事象? 併用薬? 病歴? ...)
- プロトコール逸脱の発生とその種類
(検査まわり? 来院日? 併用薬まわり? ...)
- SDVで見つかった不整合とその種類
(病歴? 併用薬? 他の資料からの転記? ...)
- などなど



質問！

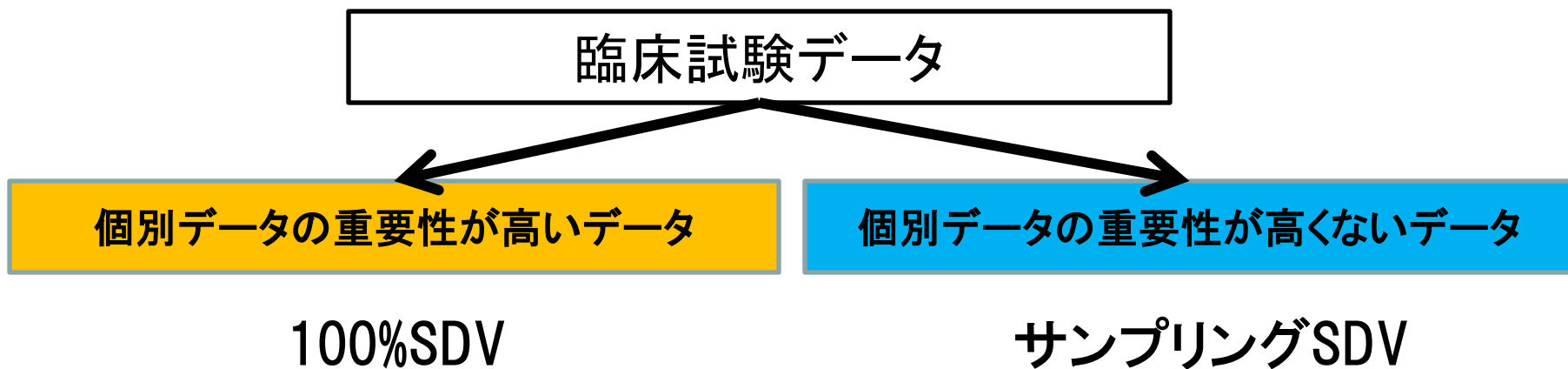
オーバークオリティなんて
言われてた頃から
サンプリングSDVというのが
言葉としては踊ってますけど、
未だに、SDVの「間引き」って
思ってる人は多いです。

プロセス管理と関係が
あるんですよね？



大事なことは

- ① 個別のデータの重要性が高いデータと、そうでないデータを見分け、SDVのメリハリをつけること
- ② 個別のデータの重要性が高いデータについては、原データの特定と再構築性の確認を行うこと
- ③ 個別のデータの重要性が高くないデータについては、適宜サンプリングSDVを適用すること





データの重要性によってメリハリを

個別のデータの重要性が高くないデータについて、
原データの特定と再構築性の確認を徹底的に行なうのは考えもの。
この考え方は、答申GCPの直接閲覧の説明とも矛盾しない。

答申GCP

2-39 直接閲覧

治験の評価をする上で**重要な記録や報告**を調査、
分析、確認し、複写すること^(注)。(以下省略)



Risk-based SDV approach

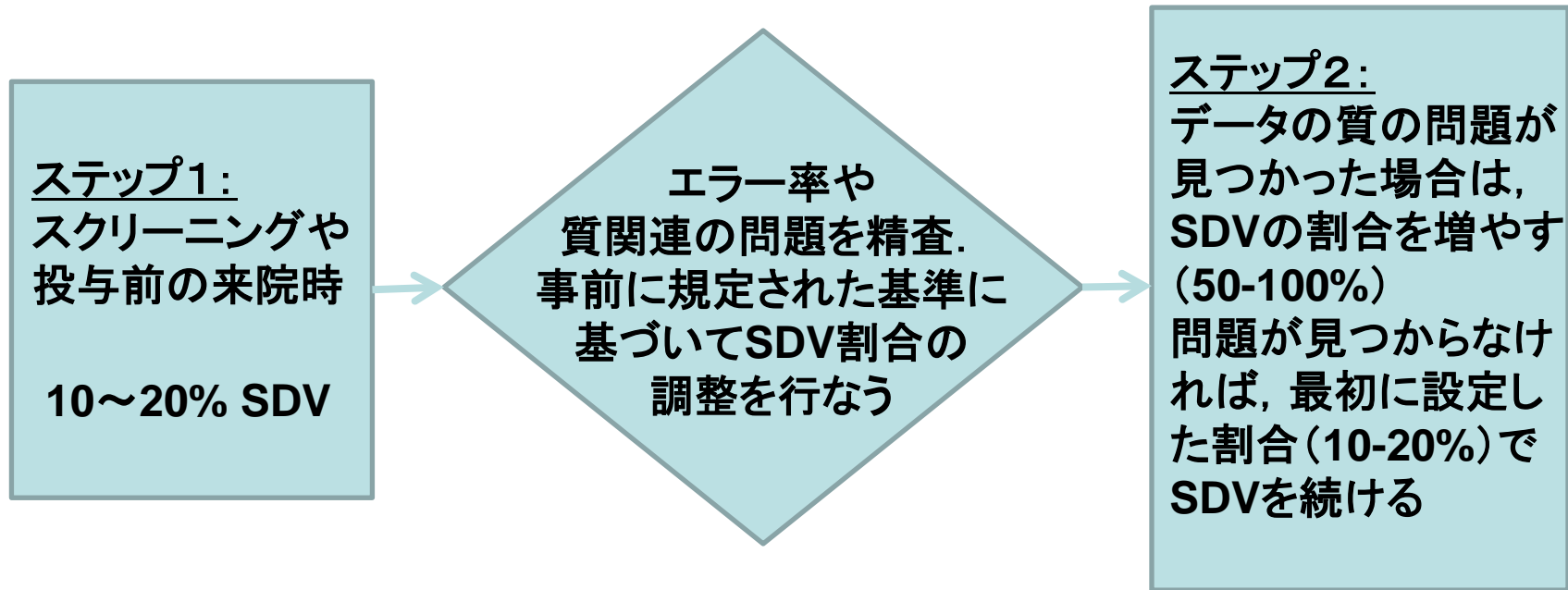
- SDVという仕事を，単に「間引く」ものではない
- プロセス管理の思想が背景にあり，施設の「質」によって，サンプリングレベルを変える
 - 質を上げることのMotivationにもつなげようとしている
- 個別のデータの重要性に応じて，対応を変える
- つまり，ここでいう「リスク」というのは，「ちゃんとお仕事ができない施設」という意味ですぞ。

Risk-based Source Data Verification
Approaches: Pros and Cons

V Tantsyra et.al. , Drug Information Journal 44, 745-756, 2010



Random SDV Approach



低い割合のSDVから開始して、問題があったらSDV割合を増やす
→質の低い施設に適用すると、二度手間が多発？



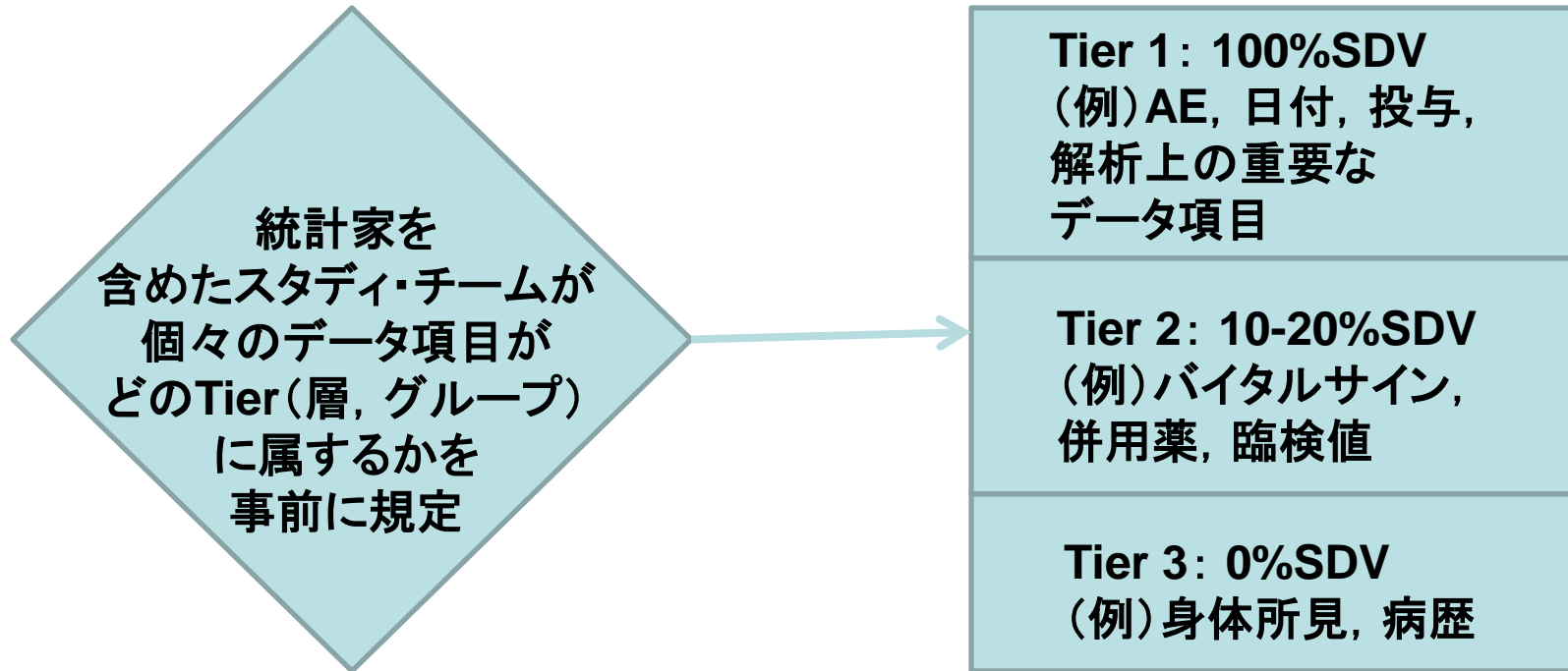
Declining SDV Approach



高い割合のSDVから開始して, 問題がなければSDV割合を減らす
→質の低い施設に適用しても安心?



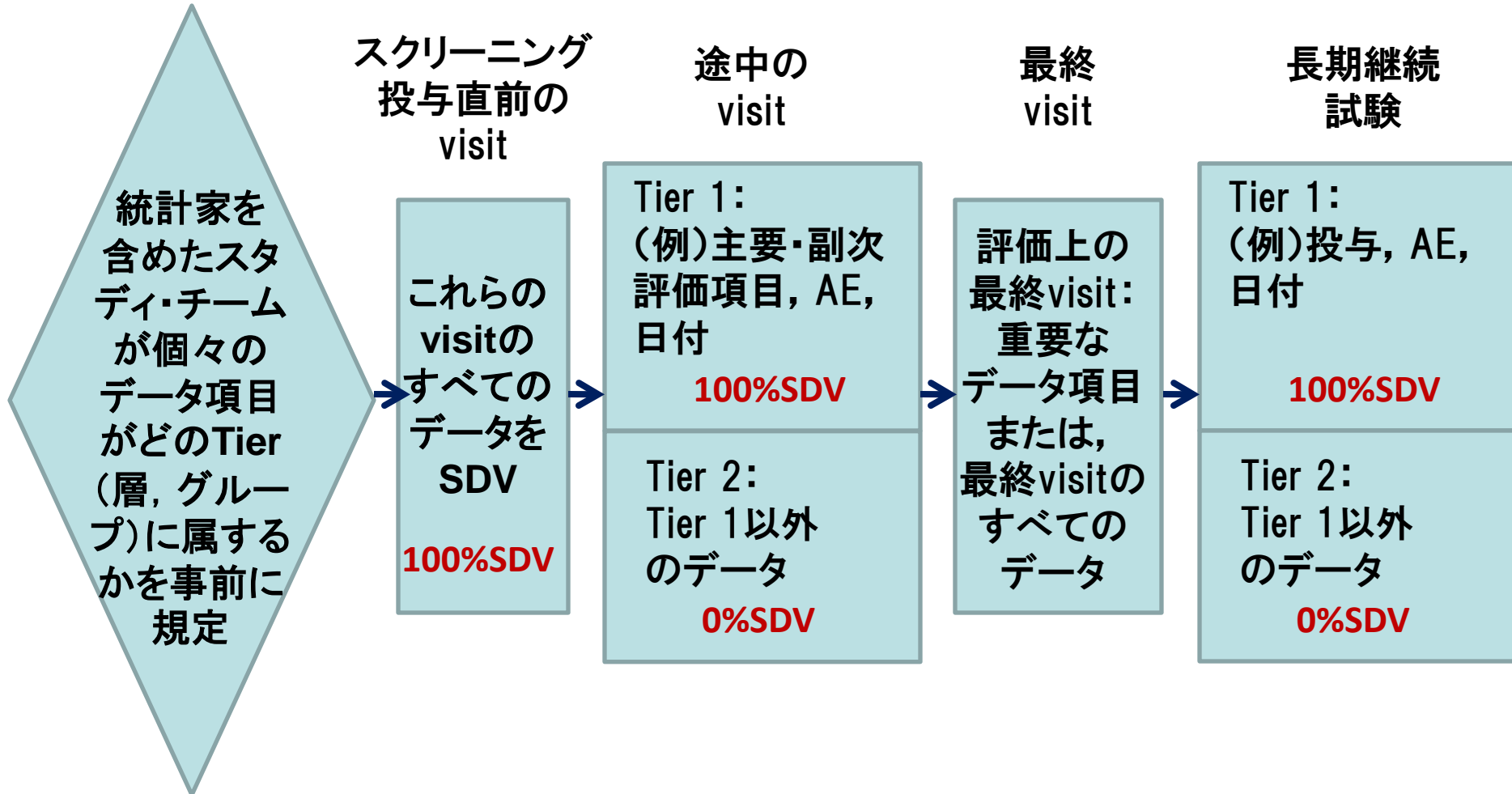
Three-tiered Approach



データの重要性に応じて、データ項目ごとにSDV割合を決める



Mixed Approach





Take-away メッセージ

- **安全性データや、安全性に関連するデータは、
到底整理できない雑多な情報に見える場合が多い**
- **それらに漫然と構えて、なんでもかんでも言われるがままに
仕事をこなすのは良くない**
 - **仕事の山に押しつぶされて...**
 - **本当に重要な情報に目が行き届かなくなる**
 - **「この治験の経験」が「次の治験の仕事」に活きない**
 - **つまらないお仕事になっていないか？**
 - **つまらないお仕事にしてしまっていないか？**



Take-away メッセージ

- 治験のデータまわりの仕事の大半を占める安全性のことを、もっと良く知ろう
- 何が重要なのか、個々の情報はどのような使われ方をするのか、安全性情報をレビューする人々は何を注意してみるのかを知れば、仕事の見通しはもっと良くなるはず
 - 安全性のレビューアーの気持ちになって、目の前のデータ(情報)を扱おう
- 重要な情報に目を光らせ、プロセス管理のループを回していこう。そして、あなたの施設のプロセスに、どんどん品質を作りこんでいこう(Built-in Quality)
- 「問題解決が楽しい！」「問題が見つからないと不安で仕方がない！」まで行ったら、大したもの。



依頼者各位へのTake-away

- CRCも医師も決められてしまったルール(プロトコール, CRF, さまざまな手順)の中でお仕事をするプレーヤー
- プレーヤーがつまらん仕事に忙殺されることがないように, 「設計」をもっと丁寧にやってほしい
 - 施設は直接の顧客であり, 「後工程はお客様」
 - データベースへの格納のしやすさ優先はNG
- 不毛なお仕事を減らした上で, 施設の品質マネジメントを考えなければ, 「間違ったルールに従ってクソ真面目にお仕事をこなす**誤った品質管理**」になってしまう
 - それは, あなた方にも跳ね返ってくるのですぞ
- 何をしなければいけないか, もっと考えたまえ!