

第5回 DSRT
医薬品の臨床試験および製造販売後調査における
ベイズ統計学の活用について

**議題4：製造販売後調査におけるベ
イズ統計学の利用に関する検討
【ディスカッションテーマ】**

本議題の目的

- これまで実施されてきた製造販売後調査（PMS）は、research questionが曖昧なまま実施されてきた
- PMS開始時点では、既に実施された臨床試験結果を含め、利用可能な情報が多く存在する
- 臨床試験よりも探索的な意味合いが強いため、ベイズ統計学が受け入れられる可能性は高い（と期待）
- PMSにおけるResearch questionを（より効率的に）達成するためにベイズ統計学が利用できるのでは？一緒に利用可能性について検討しよう！！

Risk Management Plan (RMP)

RMPとは：

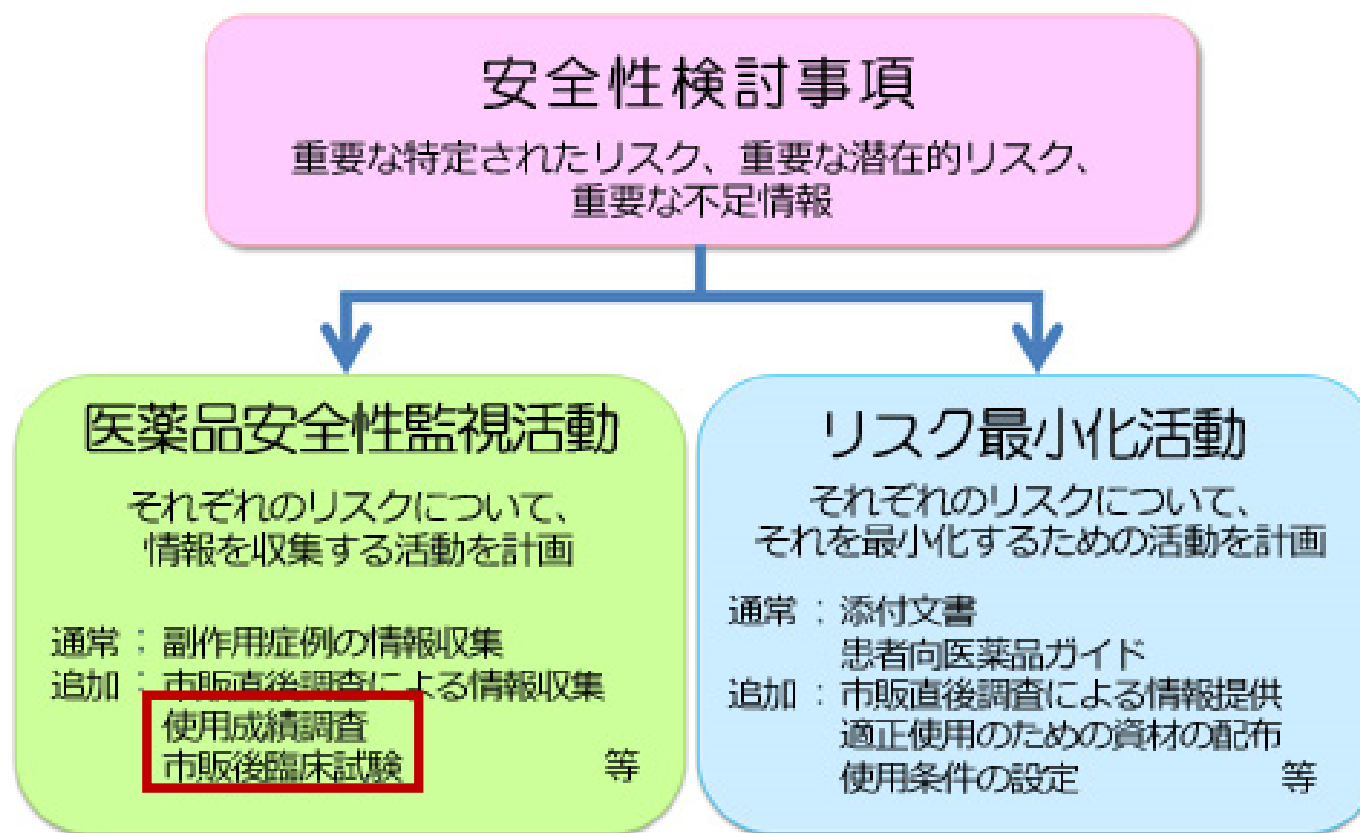
- 医薬品の開発から市販後まで一貫したリスク管理をひとつの文書に分かり易くまとめ、調査・試験やリスクを低減するための取り組みの進捗に合わせて、または、定期的に確実に評価が行われるようにするもの

RMPの目的：

- 医薬品の開発段階、承認審査時から製造販売後の全ての期間において、ベネフィットとリスクの評価・見直しが行われ、これまで以上により明確な見通しを持った製造販売後の安全対策の実施が可能となること

出展：PMDA HP

Risk Management Plan (RMP) の概要



出展：PMDA HP

現在のPMSの結果のまとめ方

- 副作用の種類によらず、少なくとも1件副作用を発現した症例を集計し、安全性評価対象症例数に対する副作用発現割合（%）を算出
- 副作用の種類によらず、少なくとも1件副作用を発現した症例の集団について、さまざまな背景因子を用いて層別集計
- X2検定などの検定を背景因子ごとに実施
- 検定のp値が0.05未満となった背景因子について、層ごとに個別の副作用の発現割合を集計し考察
- 多くの場合の結論は「臨床的に重要な差ではない」、「もともと当患者集団が有していた特徴によることが推察される」などの定型文が用いられる

出典：市販後・データサイエンスアドバイザーグループ有志（2014）

現在のPMSの問題点

- 企業と規制当局の姿勢
 - 開発治験のような十分な検討がなされないまま当局からの指摘を、承認前の比較的短い期間の間に企業が受けている
 - 治験とPMS はそもそも情報の収集、評価、解析方法について大きな違いがあることから、直接比較はできないものの、PMSのデータを治験のデータと並べ、関連する疫学的な情報と比較することで、リスクを評価しているのが現状
- 比較対照群がない
 - 通常のPMSでは自社販売品目の情報収集のみで、対照薬の情報収集に対する医療機関側の協力が得られにくく、対照薬の販売会社からも協力が得られない
 - 対照群を置いたPMSの枠組みがそもそもないため、規制当局も積極的ではない
- これまで実施されてきたPMSは、research questionが曖昧なまま実施されている（製薬協、2014）

出展：西馬（2011）、製薬協（2014）

Research Question (RQ)とは？

- 調査・研究によって実際にどのような答えを得ようとするのかを疑問文の形で表したもの
 - 曖昧さや解釈の多様性をそぎ落とし、誰が読み取っても明らかな表現への“翻訳”が必要
 - 調査・研究によって何を測定し、どのような効果指標を用いるのかを明記することが重要
- 「心血管系への影響」という安全性検討事項に対するResearch Questionの例：
「新薬Xは、既存の薬Yと比較して心筋梗塞、狭心症、および脳梗塞の発生率を増加させるか？」
- 適切なResearch Questionを示すことで、初めて他の薬剤との比較が必要か、それならどのような研究デザインが適しているかといった検討が可能になる。

出典：日本製薬工業協会データサイエンス部会タスクフォース1(2014)

第5回 データサイエンス・ラウンドテーブル会議
(2018/02/27)

安全性検討事項に関するResearch Questionの例

安全性検討事項	定義	考えられるresearch questionの例
重要な特定されたリスク	医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち、重要なもの	各事象の予測確率はいくつのくらいか？
重要な潜在的リスク	医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち、重要なもの	各事象は本当にリスクと言えるほど発現確率が高いのか？
重要な不足情報	医薬品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報	シグナル検出？

堀（2014）を基に作成

重要な潜在的リスクの例

- 国内臨床試験では当該事象の発現は認められなかったものの、海外臨床試験では発現が認められた
- 本薬の臨床試験では当該事象の発現が認められなかったものの、類薬では発現が認められた

重要な潜在的リスクのResearch question「各事象は本当にリスクと言えるほど発現確率が高いのか？」を検討するために
ベイズ統計学が利用できるのでは？

議題

重要な潜在的リスクに関するRQ「各事象は本当にリスクと言えるほど発現確率が高いのか？」の検討を目的とした場合、

1. ベイズ統計学を利用することで得られるメリットについて、以下の視点から考えよう！
 - 会社にとって、どんなメリットがあるだろうか？
 - 医師にとって、どんなメリットがあるだろうか？
 - 患者にとって、どんなメリットがあるだろうか？
 - 当局にとって、どんなメリットがあるだろうか？
2. ベイズ統計学を利用する際に障害となりうるものは何か、考えよう！

参考文献 ヒストリカルコントロールデータを用いた事前分布の構成

計量生物学 Vol. 36, No. 1, 25–50 (2015)

総 説

臨床試験におけるヒストリカルコントロールデータの利用 Bayesian Approach to Utilize Historical Control Data in Clinical Trials

武田健太郎^{*1,*2}・大庭真梨^{*1}・柿爪智行^{*3}・坂巻顕太郎^{*1}・
田栗正隆^{*1}・森田智視^{*1,*4}

Kentaro Takeda^{*1,*2}, Mari Oba^{*1}, Tomoyuki Kakizume^{*3}, Kentaro Sakamaki^{*1},
Masataka Taguri^{*1} and Satoshi Morita^{*1,*4}

^{*1}横浜市立大学大学院医学研究科 臨床統計学・疫学

^{*2}アステラス製薬株式会社 開発本部 データサイエンス部

^{*3}ノバルティスファーマ株式会社 オンコロジー開発統括部
オンコロジー生物統計・DM 部

^{*4}京都大学大学院医学研究科 医学統計生物情報学

It is expected to develop new drug more efficiently by incorporating historical data into the current study data. Borrowing historical data which is sufficiently similar to the current data allows increasing power and improving the accuracy of the estimated treatment effect. On the other hand, if the historical data is not similar to the current data, there is a potential for bias and inflated type I error rate. Power prior and hierarchical model are widely known as the Bayesian approaches with borrowing strength from historical information. They have the advantage of deciding the amount of historical information continuously depending on the similarity between historical data and current data. Our goal is to introduce power prior and hierarchical model while showing some examples, and provide a review of points to keep in mind when these approaches are used in the clinical trials.

参考文献 ベイズ流評価方法・症例数設計

STATISTICS IN MEDICINE

Statist. Med. 2008; 27:2307–2327

Published online 11 December 2007 in Wiley InterScience

(www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/sim.3140

Bayesian sample size for exploratory clinical trials incorporating historical data

John Whitehead^{1,*†}, Elsa Valdés-Márquez², Patrick Johnson³ and Gordon Graham³

¹*Medical and Pharmaceutical Statistics Research Unit, Department of Mathematics and Statistics, Lancaster University, Lancaster, U.K.*

²*Section of Quantitative Biology and Applied Statistics, University of Reading, Reading, U.K.*

³*Pfizer Global Research and Development, Sandwich, U.K.*

SUMMARY

This paper presents a simple Bayesian approach to sample size determination in clinical trials. It is required that the trial should be large enough to ensure that the data collected will provide convincing evidence either that an experimental treatment is better than a control or that it fails to improve upon control by some clinically relevant difference. The method resembles standard frequentist formulations of the problem, and indeed in certain circumstances involving 'non-informative' prior information it leads to identical answers. In particular, unlike many Bayesian approaches to sample size determination, use is made of an alternative hypothesis that an experimental treatment is better than a control treatment by some specified magnitude. The approach is introduced in the context of testing whether a single stream of binary observations are consistent with a given success rate p_0 . Next the case of comparing two independent streams of normally distributed responses is considered, first under the assumption that their common variance is known and then for unknown variance. Finally, the more general situation in which a large sample is to be collected and analysed according to the asymptotic properties of the score statistic is explored. Copyright © 2007 John Wiley & Sons, Ltd.

参考文献 ベイズ流シグナル検出

MAIN PAPER

Pharmaceutical
Statistics

(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pst.524

Published online 5 December 2011 in Wiley Online Library

Why a Bayesian approach to safety analysis in pharmacovigilance is important

David Prieto-Merino,^{a*} George Quartey,^b Jixian Wang,^c and Joseph Kim^{a,d}

Large databases of routinely collected data are a valuable source of information for detecting potential associations between drugs and adverse events (AE). A pharmacovigilance system starts with a scan of these databases for potential signals of drug-AE associations that will subsequently be examined by experts to aid in regulatory decision-making. The signal generation process faces some key challenges: (1) an enormous volume of drug-AE combinations need to be tested (i.e. the problem of multiple testing); (2) the results are not in a format that allows the incorporation of accumulated experience and knowledge for future signal generation; and (3) the signal generation process ignores information captured from other processes in the pharmacovigilance system and does not allow feedback. Bayesian methods have been developed for signal generation in pharmacovigilance, although the full potential of these methods has not been realised. For instance, Bayesian hierarchical models will allow the incorporation of established medical and epidemiological knowledge into the priors for each drug-AE combination. Moreover, the outputs from this analysis can be incorporated into decision-making tools to help in signal validation and posterior actions to be taken by the regulators and companies. We discuss in this paper the apparent advantage of the Bayesian methods used in safety signal generation and the similarities and differences between the two widely used Bayesian methods. We will also propose the use of Bayesian hierarchical models to address the three key challenges and discuss the reasons why Bayesian methodology still have not been fully utilised in pharmacovigilance activities. Copyright © 2011 John Wiley & Sons, Ltd.

参考文献（資料で用いた）

- PMDA. 医薬品リスク管理計画（RMP: Risk Management Plan）. <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html>
- 西馬信一(2011). 「製薬医学：Pharmaceutical Medicine」 って， 何だ？ 第6回：製造販売後調査（PMS）と医師の役割. Clinical Research Professionals, No.25: 4-7. <http://japhmed.jp/PM06.pdf>
- 日本製薬工業協会データサイエンス部会タスクフォース1(2014). 科学的な医薬品リスク管理計画（RMP）実践のための安全性検討事項・研究課題（リサーチ・クエスチョン）の設定. http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/research_question.html
- 日本薬剤疫学会・日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース(2014). 「日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース」 報告書：よりよい医薬品安全性監視計画作成とチェックリスト. 薬剤疫学, 19(1): 57-74. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpe/19/1/19_57/_pdf
- 市販後・データサイエンスアドバイザーグループ有志（2014）. 科学的な安全対策への転換をめざして（1）. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 45(1): 4-9. https://www.pmrj.jp/teigen/PMDRS_45-1-004.pdf
- 市販後・データサイエンスアドバイザーグループ有志（2014）. 科学的な安全対策への転換をめざして（3）. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 45(3): 172-179. https://www.pmrj.jp/teigen/PMDRS_45-3-172.pdf
- アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL, 400 mg/16 mLに係る医薬品リスク管理計画書. <http://www.pmda.go.jp/files/000212354.pdf>
- 堀明子(2014). 医薬品リスク管理計画（RMP）の現状と今後の課題について. JAPIC 第140回薬事研究会. <https://www.pmda.go.jp/files/000206903.pdf>

その他参考文献（PMS）

- 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 再審査制度・再評価制度について. 特定保健用食品の表示許可制度専門調査会（H23.2.28）資料. http://www.cao.go.jp/consumer/history/01/kabusoshiki/tokuho/doc/110228_shiryou5.pdf
- 日本製薬工業協会. 日本の薬事行政第4章：医薬品の製造販売後の調査等と安全管理
http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/pdf/15yakuji_ch04.pdf
- 患者さんを守る。その薬を守る。～安全性情報の自動蓄積とその利用～.
http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/publishing_center/pdf/008.pdf

参考文献（ベイズ統計学）

- 武田他(2015). 臨床試験におけるヒストリカルコントロールデータの利用. 計量生物学, 36(1): 25-50.
- Whitehead et al. (2008). Bayesian sample size for exploratory clinical trials incorporating historical data. Statistics in Medicine, 27: 2307-2327.
- Prieto-Merino et al. (2011). Why a Bayesian approach to safety analysis in pharmacovigilance is important. Pharmaceutical Statistics, 10: 554-559.