

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
(予習資料)**

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

医薬品の安全性の確保を図るためには、開発の段階から市販後に至るまで常にリスクを適正に管理する方策を検討することが重要です。医薬品リスク管理計画(以下、RMP)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です。また、RMPを公表して、医療関係者の皆様と市販後のリスク管理の内容を広く共有することで、市販後の安全対策の一層の充実強化が図られることが期待されます。

目的

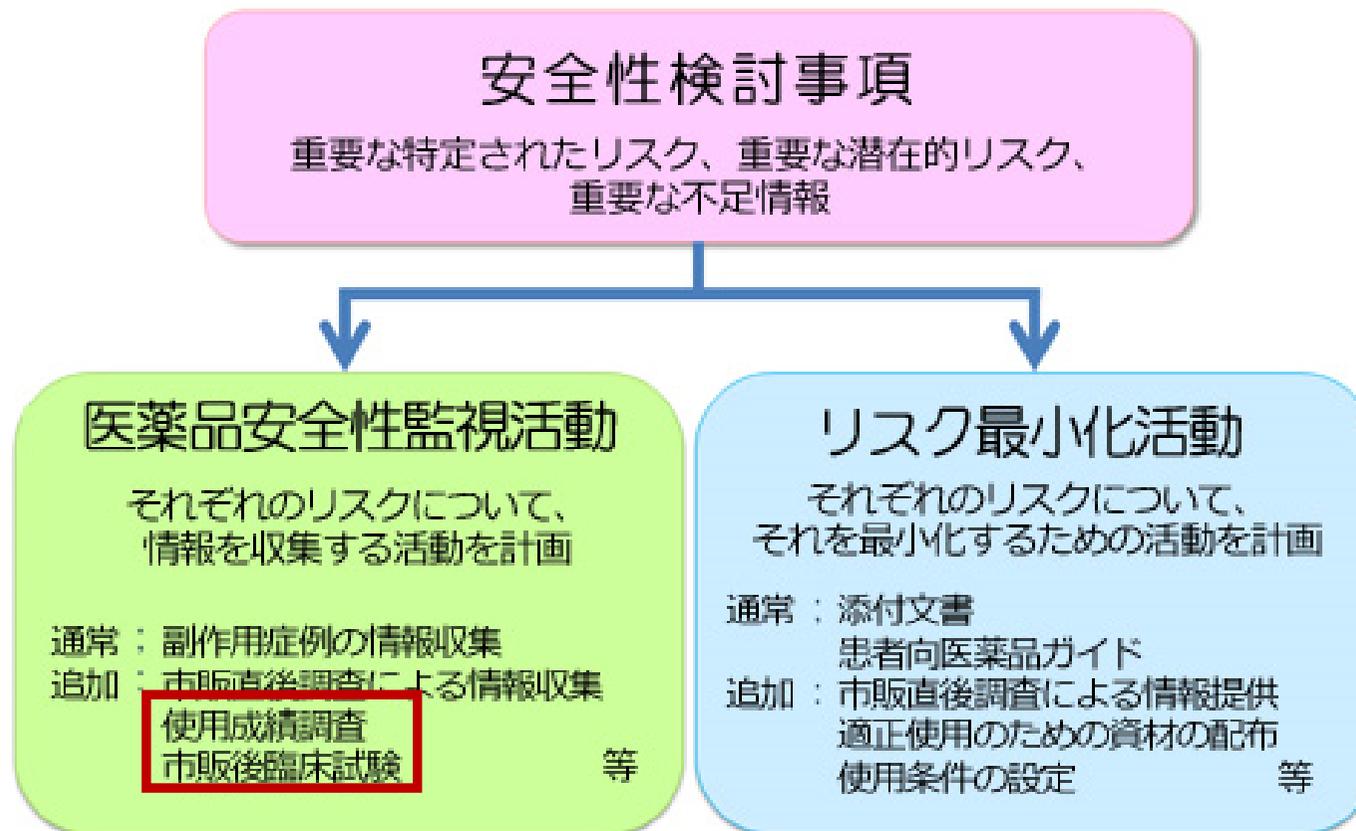
これまでICH E2Eガイドラインでは、医薬品の既知のリスクや未知のリスク等を要約して「安全性検討事項」として取り上げ、医薬品安全性監視計画を作成するように求めていましたが、医薬品のリスクを低減するための方法については記載されていませんでした。

平成24年4月に、医薬品安全性監視計画に加えて、医薬品のリスクの低減を図るためのリスク最小化計画を含めた医薬品リスク管理計画(RMP: Risk Management Plan)を策定するための指針「[医薬品リスク管理計画指針について](#)」及び具体的な計画書の様式、提出などの取り扱い「[医薬品リスク管理計画の策定について](#)」がとりまとめられました。

この指針の活用により医薬品の開発段階、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、これまで以上に明確な見直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を目的としております。

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の課題

- 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 | 各事象の予測確率ほどのくらいか？ |
| 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？ |

出展：堀（2014）

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は高いのか？」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

- 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」つて，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. pp.3~4, 34. 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
- 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>