

続編：くすりと有害事象の因果関係

～合理的な可能性をどう判断するか？

解説

医薬品評価委員会 データサイエンス部会

小宮山 靖

昨年、このコーナーで警鐘を鳴らした問題が、いよいよ顕在化してきています。治験実施中に発現した重篤な有害事象 (SAE; Serious Adverse Event) の因果関係判定は、そのSAEを規制当局に緊急報告すべきかの判断に必要ですが、因果関係の判定方法が日本 vs. 欧米という構図になって食い違いが生じてきています。この問題はそう簡単には解決しません。まずは、治験にかかわるすべての人々が、くすりと有害事象の因果関係の合理的な可能性を示す基準を理解することが大切です。日本のGCP教育はもとより、医学教育、薬学教育でもほとんど扱われてこなかったのですから、本稿の表1を誦^{そら}んじることができなくても恥ずかしいことではありません。昨年の本稿¹⁾も傍らに置きながら、是非、ご一読いただきたいと思います。

因果関係の合理的な可能性を示すための基準

昨年の本稿でも述べたように、因果関係の合理的な可能性 (Reasonable Possibility) を示すための基準を整理して示したのはCIOMS VIワーキンググループレポート²⁾です。これは、もともとCIOMS III/Vワーキンググループが、主に市販後の副作用報告を念頭に作成した基準³⁾に、米国食品医薬品局 (FDA) が公開している安全性データを評価する審査官向けガイドラインなど⁴⁾で述べられたことも考慮して作成されたものであり、SAEの因果関係判定に特化したものではありません。非重篤な有害事象の因果関係判定でも、本来同じ考え方が採用されるべきです。ここでは、CIOMS VIの基準 (表1) を一つ一つ見ていくことにしましょう。これらの基準は、くすりと有害事象の因果関係を判断するときに、合致するどれか一つの基準を選ぶようなもので

表1 合理的な可能性に基づく因果関係判定の基準²⁾

- リチャレンジ陽性 (再投与による再発)
- 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がある
- 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、治験責任 (分担) 医師による判断

はありません。すべての基準が互いに排反ではなく、同じ概念を含むものもあります。合致する基準が多ければ多いほど、因果関係が本当であることのエビデンスは高まっていくという考え方を基本にしています。

● リチャレンジ陽性 (再投与による再発)

Positive Rechallenge

ある薬の投与後に発現した有害事象が、再投与後に再び発現したことをいいます。リチャレンジ情報は因果関係の強いエビデンスを与えますが、この情報が得られる状況は限られています。アナフィラキシーショックが発現し投与を継続できなくなった患者さんに、もう一度投与してアナフィラキシーショックが再度発現するかを調べることなど、到底ありえません。しかし、あるSAEが発現し、治験薬の投与を中断、その後再開したときに、不幸にも同じSAEが起きてしまった

- 1) 小宮山 靖、くすりと有害事象の因果関係、製薬協ニューズレターNo.145, 6-11 (2011)
- 2) CIOMS VI Working Group Report, Management of Safety Information from Clinical Trials, Appendix 7 (2005)
- 3) CIOMS III/V Working Group Report, Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs; Second edition, Including New Proposals for Investigator's Brochures, p. 29 (1999): 書籍は現在絶版。
- 4) これらは現在ではアップデートされている。FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Manual of Policies and Procedures, MAPP 6010. 3 Rev. 1, Attachment B: Clinical Safety Review of an NDA or BLA (10/10/2010) <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM236905.pdf>

場合のように、リチャレンジ情報がたまたま得られることがあります。月1回投与の抗体薬など、投与間隔が長い薬では、リチャレンジ情報が得られる機会は増えるかもしれません。リチャレンジ情報は、治験薬の投与がなくても周期的に発現したり、繰り返し発現したりすることが想定されるタイプの有害事象（糖尿病患者の血糖コントロール悪化、あるいはこれに起因する症状など）では、因果関係の強いエビデンスにはなりません⁴⁾。また、リチャレンジ陰性（再投与後に再発しない）は、因果関係がないことを示唆しますが、因果関係がないことを証明する強いエビデンスにはなりません。

●因果関係が確立されており明らか

Definitive (i. e., clearly defined, well documented specific case histories)

複数の試験で因果関係を支持する一貫した結果が得られている場合、薬の作用機序から十分予測可能である場合、同じ薬効群の薬で因果関係が確立されている場合（文献情報）、どのような背景を持つ患者に発現しやすい有害事象であるかがよくわかっている場合などです。このような副作用は、治験薬概要書に明確に述べられているはずで

●発現までの時間に説得力がある

Time to Onset Plausible

一般に、薬の投与開始後すぐに、または短期間で発現するような有害事象では、投与開始から有害事象発現までの時間が短いほど、因果関係のエビデンスは高まります。時間的関連性(Temporary association)とも呼ばれます。「試験治療下での発現(Treatment emergent)」⁵⁾という考え方、つまり投与後に新たに発現した有害事象であることや、投与前から続いていた有害事象(合併症)が投与後に悪化したことが因果関係の左証になるという考え方も、この時間的関連性から因果関係を説明しようとするものです。

たとえば非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)に分類される被験薬の投与を受けた被験者に貧血が発現したとしましょう。NSAIDはPUB症状(胃腸の穿孔、潰瘍、出血)が主要な副作用であることが知られているので、NSAID投与→胃腸にびらんが発生→潰瘍→穿孔→出血→貧血→…というシナリオには説得力があります。もし、このシナリオのような経過をたどっている被験者に貧血が発現し、他の症状(胃の痛み、血便など)のタイミングも考慮して、曝露期間と矛盾がないならば、それは合理的な可能性があるといえます。一方、治験薬を1ヵ月投与した時点で肺がんが発見されたとしても、肺がんが年単位で進行することを考えれば、生物学的な説得力(Biological plausibility)がありません。長期間投与する薬で、投与開始から半年～1年

後、あるいはそれ以降に発現する遅発性の有害事象では、説明が難しいかもしれません。

●デチャレンジ陽性(投与中止で消失)

Positive Dechallenge

デチャレンジ陽性は因果関係を示唆しますが、リチャレンジ陽性ほど強固なエビデンスではありません。有害事象を引き起こした他の原因が考えられる場合には、注意が必要です。たとえば、被験者に悪心・嘔吐が発現し、治験薬の投与を中止して24時間以内に悪心・嘔吐が治まったとしましょう。一見、デチャレンジ陽性であるように思われますが、時期を同じくして、その地方で急性感染性胃腸炎が流行していました。同じ被験者が胃炎を患っており、その結果、悪心・嘔吐が発現したとしても24時間以内に治まったかもしれません⁶⁾。有害事象(この場合は悪心・嘔吐)の原因が治験薬だったのか、他の原因であったのかを区別できないこのような状況を「リスク因子が交絡している」と表現します。

●交絡するリスク因子がない

Lack of Confounding Risk Factors

上の悪心・嘔吐の例のような他のリスク因子(急性感染性胃腸炎)がなく、被験薬でしか起こりえないという状況です。対象患者集団では滅多に起きないか、起きるとは考えられないような副作用はこれに該当します。歴史的に、薬が原因であることが知られているこのような副作用は多くあります。横紋筋融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、好中球減少症、無顆粒球症などです⁶⁾。

●曝露量や曝露期間との整合性がある

Amount and duration of exposure consistent/plausible with cause and effect

血中薬物濃度(最大血中濃度、曲線下面積など)や曝露期間がある一定のレベルに達したときに、ある有害事象が発現することが知られている場合に、そのような過去の治験と整合性のある条件下で、その有害事象が発現した場合がこれに該当します。

●正確な既往歴による裏付けがある

Corroboration of the accuracy of the case history

その治験薬投与以前には経験のない事象はこれに該当します。被験者が経験したことがない事象を治験薬投与前にすべて羅列するような情報収集は現実的ではありませんが、「過去に薬が原因で、つらい経験をされたことはありますか?」という一般的なたずね方では

5) 厚生省医薬安全局審査管理課長、臨床試験のための統計的原則、医薬審第1047号、平成10年11月30日、www.pmda.go.jp/ich/e/e9_98_11_30.pdf
6) くすりの安全性を科学する、「くすりの安全性を科学する会」誌、サイエンティスト社、2012年1月

きるでしょう。有害事象が発現した後に被験者に「このような経験を過去にしたことはありますか?」という質問をすることも重要です。一方、治験薬がない状況でも過去に繰り返し発現している事象があり、試験治療下でも十分に発現しうると説明できるならば、因果関係の合理的な可能性はないと結論できるでしょう。

●その症例の場合明らかで容易に評価できる

Case clear-cut, easily evaluated

有害事象を発現した症例に特別に行った検査結果や、その症例の背景情報、臨床症状などから容易に評価できる場合です。たとえば、ピーナッツアレルギーの既往のある被験者がある薬を3ヵ月間投与されており、その間何の有害事象も報告されていなかったとします。彼が飛行機に乗っているとき、隣の人が、ピーナッツの袋を開けて、食べ始めたら、1分以内にアナフィラキシーショックを起こしました。この場合には、アナフィラキシー反応はその薬が原因ではなく、ピーナッツが原因であるという説明が容易にできます⁶⁾。

●併用治療が原因である可能性が低い

Co-medication unlikely to play a role

これは他の原因を否定するものなので、これだけでは合理的な可能性を説明するには弱いかもしれません。他の基準を満たすときに、さらに補強する情報としての利用価値があります。次に述べる「他に説明できる原因がない」の一部を説明するものととらえるべきです。

●他に説明できる原因がない

Lack of alternative explanation

くすりと有害事象の因果関係を直接、積極的に説明するものではなく、薬以外の原因を否定する方法です。これは「因果関係を否定できない」の根幹をなす考え方もあります。重要なことは、考えられる他のリスク因子(既往歴、合併症、現在の状態、併用治療など)に対する十分な配慮が必要だということです。「原因Aは通常ありえない、原因Bは可能性が非常に低い、原因Cは…。残る可能性は薬しかない」という状況でのみこの基準にあてはまります。他のリスク要因に対する熟慮なしに、簡単に「他に説明できる原因がない」と判定すべきではありませんし、因果関係に対する思い込みに依存してもいけません。

●その他、治験責任(分担)医師による判断

Investigator's causality assessment

上にリストされている基準に、はっきりとは合致しなくとも、因果関係を支持するエビデンスがある場合のみが、これに該当します。治験責任(分担)医師は患者の状態を最もよく知る場にいるので、その医師の判断として強く主張できる場合です。判断にいたるまでの医師の思考はおそらく「他に説明できる原因がない」な

ど上にリストされている基準にそったものとなるでしょう。熟慮なしに安易に「否定できないから」をこれに含めてしまうと「因果関係を否定できない」による因果関係判定になってしまいます。

「合理的な可能性」に基づいて因果関係を評価するとは?

図1の中央に描かれているのは、ある被験薬とある有害事象(特にSAE)の因果関係の強さです。因果関係が100%ある、100%ないとい切れることは滅多にありませんから、因果関係評価というのはこのようなグラデーションの中で行われます。図1の左側が、現在でも日本の大勢の考え方である「因果関係を否定できない(Causal relationship cannot be ruled out)」による因果関係判定です。有害事象の原因が被験薬以外のもので十分説明できる場合に「因果関係なし」とし、そうでない場合は「因果関係を否定できない」とする考え方です。ICH-E2Aのステップ5である薬審第227号通知「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」⁷⁾が薬事法施行規則に取り込まれた基準に基づいて、重篤で、予測できない、因果関係を否定できない有害事象が緊急報告の対象となっています。重篤性や予測性の定義が世界で変わったわけではないので、図1は因果関係評価に焦点をあてています。

FDAが米国連邦規則21条312(21CFR312)で規定し、2011年9月から要求されるようになった評価方法、そして欧州の規制当局がもともと意図していた評価方法は、図1の右側です。昨年の本稿のメッセージは、もっぱら被験薬以外の原因を特定できるかを因果関係の拠り所としていた「因果関係を否定できない」から、有害事象の原因が被験薬であるかに合理的な説明が可能かを拠り所とする「合理的な可能性(Reasonable Possibility)」へとFDAが大転換したことでした。

「合理的な可能性」に基づく因果関係評価で、重要な部分は図1の右下部分です。予測できないSAEが、被験薬との因果関係の「合理的な可能性」があるとは考えられなかった場合は、その時点では個別症例の緊急報告対象とはならないのですが、集積された集団データの検討を通して、被験薬が原因であるとのエビデンスが得られた場合には、新たにこれを緊急報告の対象とするのです。個別症例で「合理的な可能性」とは判断されなかった重要な副作用を見逃さないことを目指しています。緊急報告の対象とならなかったSAE報告は使われずに放置されるのではなく、集積された集団

7) 厚生省薬務局審査課長通知、治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて、薬審第227号、1995年3月20日、www.pmda.go.jp/ich/e/e2a_95_3_20.pdf

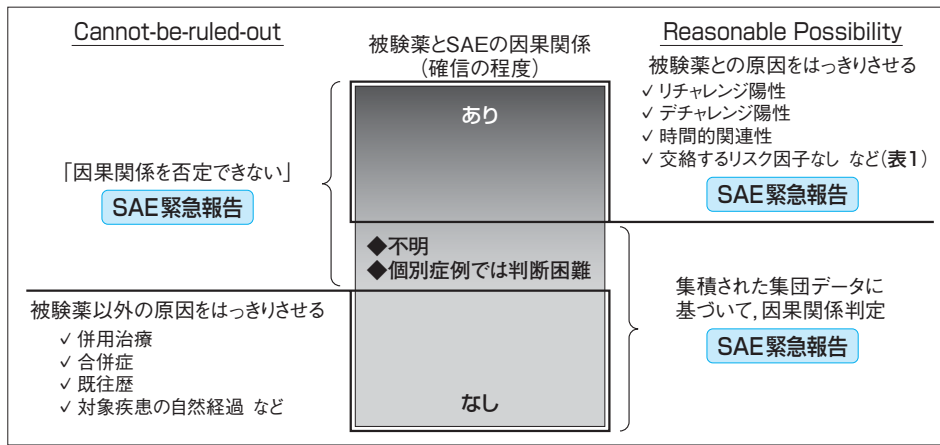


図1 「因果関係を否定できない」 vs. 「合理的な可能性」

データの検討のために大切に蓄積されるのです。昨年
の本稿でも説明した「対照群との比較でしか因果関係を
明らかにできない副作用」(タイプCの副作用)は、この
ような集団データの検討なしには特定できません。

重要なことは、「合理的な可能性」に基づく因果関係
評価が、個別症例での評価と集団データでの評価が
セットになっていることです。これらがセットになって初
めて、**個別症例では解釈困難なSAE情報というノイズ
を減らし、重要な副作用を見逃さない二段階評価の仕
組み**ができてきます。集団データによる評価は、薬
審第227号通知(ICH-E2A)でも3.1)②のa.で示唆
されていたものですが、あまり注意を向けられてい
なかった評価方法です。

現在の混乱と今後の対応

欧米の規制当局の動向を見て、日本においても国際
共同開発を行っている企業では、「合理的な可能性」に
基づく因果関係判定に切り替え始めています。海外の
基準に合わせた治験実施計画書や、SAE報告手順を用
いて国際共同治験を実施する場合に問題が発生します。
現段階では、日本と欧米の因果関係判定の違いについ
て関係者間で十分に議論ができていませんし、すべて
の関係者の共通の理解には程遠い状況にあります。

「合理的な可能性」に基づく因果関係判定を日本に
根づかせるためには、集団データによる因果関係評価
をどの企業も実施できる環境を作らなければなりません。
現在は、過渡期にあると考えるべきです。そのよう
な環境ができる前に、因果関係の評価方法の変更につ
いての号令(通知の書き換えなど)をかければ、集
団データによる因果関係評価が欠如した、SAE情報
が減少しただけのSAE緊急報告が横行すること
になりかねません。

SAE緊急報告は、予測できない重篤な副作用を早
期に発見し、被験者の保護に役立てることが目的です

から、実施している治験が終了するまで待つなどと、
のんびりしてはいられません。たとえ二重盲検試験の
実施中であっても、そのような副作用を逐次発見し、
必要に応じて緊急報告を行うための仕組みや社内体制
を作る必要があります。あるSAEの発現割合が群間で
不均衡があることを、盲検性を維持しながら人手を介
さずに検出する技術、治験の実施にかかわる人々から
“適切に隔離された” 第三者的な安全性検討委員会の設
置などです。集団データによる因果関係評価を行うた
めのこれらの方法は、今年度後半に医薬品評価委員
会で検討し公表していきたいと考えています。通知等
による大号令を待たずに先行して「合理的な可能性」に
基づく因果関係判定を採用し、SAE緊急報告に反映さ
せようとする治験依頼者は、事前にPMDAと相談する
ことをお勧めします。**個別症例では解釈困難なSAE情報
というノイズを減らし、重要な副作用を見逃さない二
段階評価の仕組み**をどのように設えたかを治験依頼
者が説明できれば、前向きな助言が期待できます。

さいごに

今回は薬と有害事象の因果関係の合理的な可能性
の基準を中心に説明しました。「因果関係を否定でき
ない」による因果関係判定では、思考の停止があっ
たかもしれない部分を考えるための道標になるもの
です。安易な因果関係判定による「不明」を減らす
ことは、すぐにでもできるはずで、そのような判断
の考え方が広まった後で、集団データによる因果
関係評価を具体的にイメージでき、適切に運用され
る「合理的な可能性」に基づく因果関係判定を考
えようではありませんか。

謝辞

本稿の作成にあたり、医薬品評価委員会臨床評価部
の中島部会長、大島副部会長、データサイエンス部
会の木村推進委員から多くの貴重な助言をいただき
ました。ここに感謝の意を表したいと思います。