

A balance scale with two white spheres on a blue sky background. The scale is perfectly balanced, with the two spheres hanging at equal heights from a central pivot point. The background is a clear blue sky with some light clouds. The scale itself is a simple, elegant design with a white cone-shaped base and a thin, curved beam.

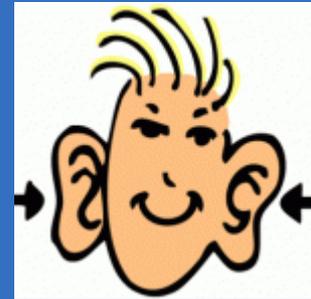
ベネフィット・リスク評価への招待

木村 友美

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

今日の目標

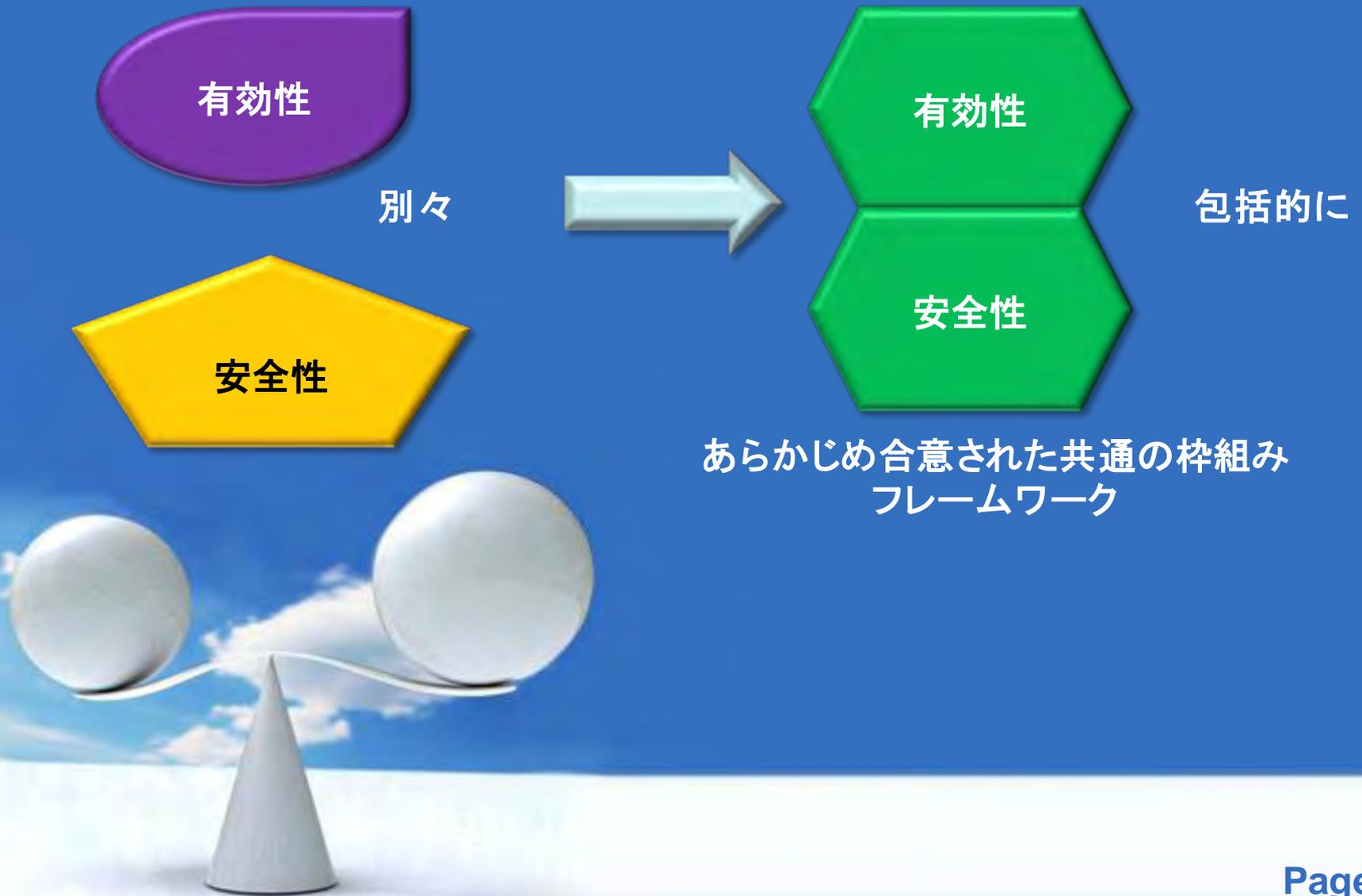
ベネフィットリスク評価ってなに？



あー、聞いたことある！



ベネフィット(有効性)とリスク(安全性)



本日のお話

- なぜ、今、ベネフィット・リスク？
- ベネフィット・リスク評価とは？
- いつするの？
- 誰がするの？
- どうやって行うの？
- フレームワークを見てみよう！
- フレームワークの各ステップ
- ちょっと上級編



総 説

ベネフィット・リスク評価への招待 ~ フレームワークを知る

木村 友美^{*1}, 阪口 元伸^{*2}, 小宮山 靖^{*3}

Introduction to Benefit-Risk Frameworks

Tomomi KIMURA, Motonobu SAKAGUCHI, Osamu KOMIYAMA

^{*1} 日本製薬工業協会 データサイエンス部会, ^{*2} 同 PMS 部会, ^{*3} 同 ICH プロジェクト委員会 東京都中央区日本橋本町 3-4-1 トリイ日本橋ビル

Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, Torii Nihonbashi Bldg., 3-4-1 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku, Tokyo 103-0023

なぜ、今、ベネフィット・リスク？

最近、世界各国でベネフィット・リスク評価への関心が高まっています
たとえば：

- ICH E2CはPSUR(安全性定期報告)から**PBRER**(Periodic Benefit Risk Evaluation Report) に転換し、**2012年末**にもガイドライン発効の見通しです
- 米国IOMは**2012年3月**にBRAMP (Benefit and Risk Assessment and Management Plan)を提案しています
- EMAは**2012年7月**にGVPを改訂し、リスクの評価に加えてベネフィットの評価も考えるように求めています
- 米国ではPDUFA Vで、**2013年の3月までに**ベネフィット・リスク評価のガイドライン案を策定すると宣言されています
- 日本では**2012年4月**発出の「医薬品リスク管理計画指針」の中でベネフィット・リスク評価に言及されています



ベネフィット・リスク評価とは？

- ベネフィット・リスク評価は、透明性のある（＝説明可能な）意思決定を目指すものです
 - 開発の途中や承認の過程（あるいは承認後でも）当局の決定が変わることがあった
 - どのように決定に至ったのか？
 - 根拠は何か？
 - データに基づいて合意したのか？？
- リスクだけでなくベネフィットとのバランスを考えて、決定に至る過程や根拠を明らかにし、公開しよう！という流れ



いつするの？

- ベネフィット・リスク評価は意思決定のタイミングでおこないます
 - 承認申請時(もっとも必要！)
 - 販売後にリスク・プロファイルを変えるようなイベントが起こった場合
 - 開発するか決める、次の相に進むか決める...
- 市販後は、必要に応じて申請時のベネフィット・リスク評価に基づいて行います



第3相試験の前に当局と枠組みや項目で合意し、必要に応じて試験後に微調整する

誰がするの？

- まずは企業がドラフトすることを求められることが多いと思います
 - もちろん、アカデミアでも当局でも行うことができます
- フレームワークやデータ視覚化ツールを使うことで、患者さんや医師、当局や企業の各関係者が、同じデータを同じように理解し、その上で意見を出し合って意思決定をするために話し合えるよう、工夫されています



どうやって行うの？

- 欧米の複数のグループが、標準的な枠組み(フレームワーク)を提案しています
 - 考える道筋や順番を示す
 - 各関係者の話し合いの土台を提供する



長い間研究されていますが、「ただ一つの正しい評価方法」はありません！

フレームワークを見てみよう！

- ここでは主にPhRMAが提案するBRATのフレームワークを応用して説明します

準備

- 何を決めたいのか？誰が決めるのか？
- どんなエビデンスが使えるのか？
- アンメットニーズ、代替療法はあるのか？

並べて

- ベネフィットの項目
- リスクの項目

まとめて

- データソース別、項目別の結果一覧

決める

- どうしてそう決めるのか？道筋と理由を明示

ステップ1:準備(1)

舞台を設定する

- ベネフィット・リスク評価を行う目的と立場*を明確にする
 - 申請時資料として、その他意思決定のタイミング 等
- 対象となる医薬品の詳細をまとめる
 - 適応, 対象集団, 剤型, 用量, 禁忌, 比較対照, 評価期間 等
- 対象疾患に関する情報をまとめる
 - 重篤度, 罹患率, 承認事例 等
- 疾患や薬剤の特徴がベネフィット・リスク評価における意味を考える



他に治療法はあるか？
アンメット・ニーズは？

ステップ1:準備(2)

評価に必要なデータを揃える

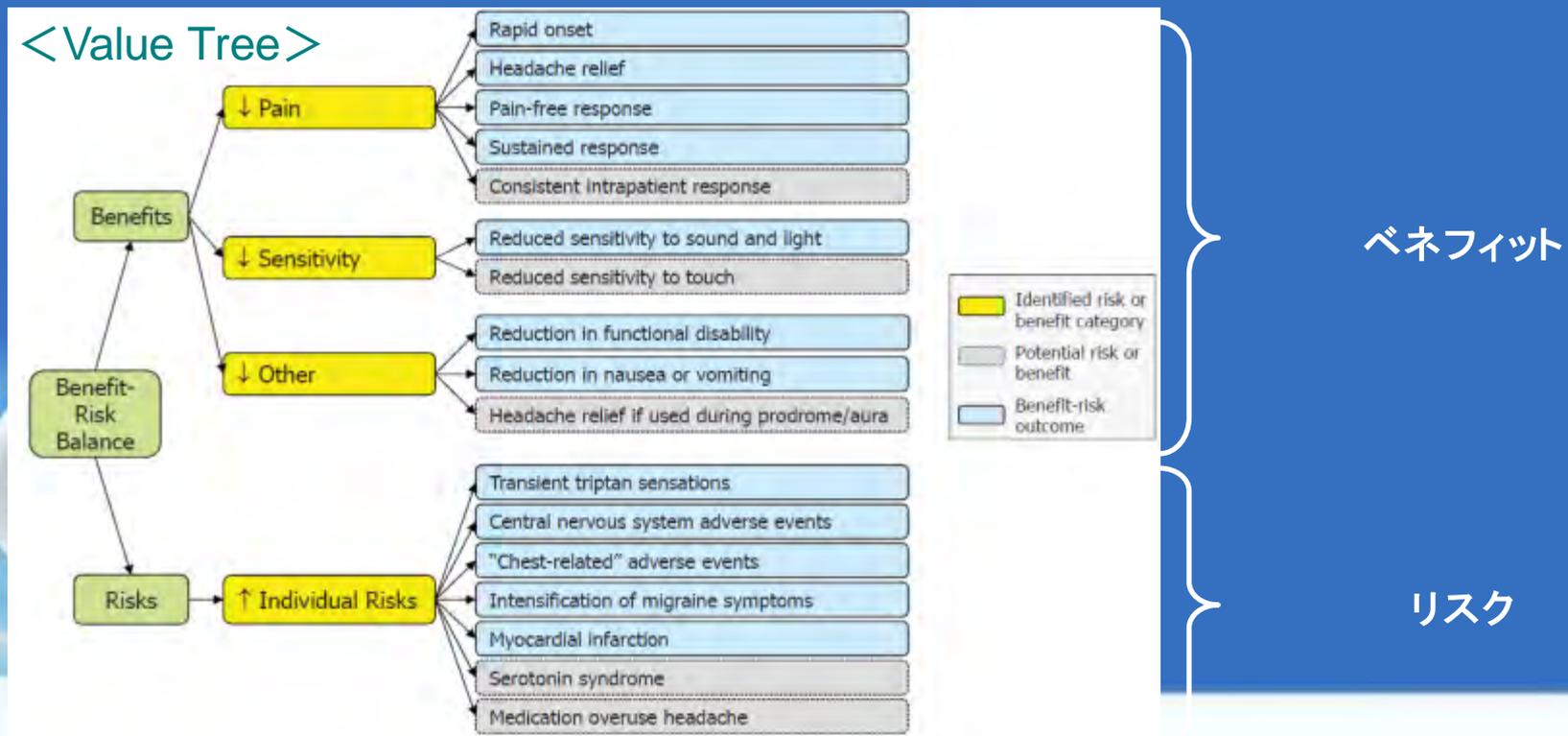
- 試験結果をはじめ利用可能なデータソースを特定する
- データの信頼性や不確実性を評価する
 - 試験デザイン, 症例数, エンドポイント, 試験結果 等
- ベネフィット
 - 基本は第三相試験のエンドポイント
 - 市販後で確認する有用性の項目を不確実性を踏まえて挙げるのも可
 - メタアナリシスの結果
- リスク
 - RMPのsafety specificationを参考に
 - 報告数／推定使用患者数



ステップ2: value tree

Value Tree の作成

- ベネフィット(=エンドポイント)、リスク(=安全性懸念事項)の各項目をまとめ、Value Treeを作成する



ステップ3: データ一覧

データソースとデータ項目の一覧を作成する

- 対象データの全体像を把握する
- 視覚化の前段階として下記のような表を作成する

<Data Source Table>

試験デザインの特徴を記載する

リスク比やリスク差

試験ごとに結果をまとめる

試験番号	アウトカム	試験デザイン	評価指標	点推定値	信頼区間	実薬群			対照群		
						N	イベント	%	N	イベント	%
X01	頭痛の軽減	RCT,DB,Placebo	オッズ比	X.XX	X.XX -X.XX	XX	XX	XX.X	XX	XX	XX.X
X02	素早く効く	RCT,DB,Placebo	オッズ比	X.XX	X.XX -X.XX	XX	XX	XX.X	XX	XX	XX.X
X03	吐気の予防	RCT,DB,Placebo	オッズ比	X.XX	X.XX -X.XX	XX	XX	XX.X	XX	XX	XX.X

ベネフィットやリスクの各項目

ステップ4: データサマリ

データの要約表を作成する

- ベネフィット・リスクの項目ごとに試験データを統合する

<Key Benefit Risk Summary Table>

		Outcome	Study drug risk (/1,000 pts)	Comparator risk (/1,000 pts)	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio (Log scale)
Benefits	↓ Pain	Rapid onset	271	248	1.13 (1.00,1.27)	
		Headache relief	643	633	1.04 (0.94,1.15)	
		Pain-free response	383	349	1.16 (1.03,1.30)	
		Sustained response	285	295	0.95 (0.80,1.14)	
	↓ Sensitivity	Reduced sensitivity to sound and light	530	505	1.10 (0.94,1.30)	
	↓ Other	Reduction in functional disability	540	480	1.28 (1.09,1.49)	
Reduction in nausea or vomiting		604	517	1.43 (1.22,1.67)		
Risks	↑ Individual risks	Transient triptans sensations	43	52	0.83 (0.61,1.14)	
		CNS AEs	53	45	1.18 (0.92,1.51)	
		"Chest-related" AEs	58	21	2.93 (2.04,4.20)	

各アウトカムごとに試験データを統合する。

Favors study drug
 Favors comparator

<Forest Plot>

項目によっては必ずしも「あり」「なし」のような二値では表せないものもあるが、連続値のスコアも臨床的に意味のある域値で二値化できれば、この後のステップで同じ枠組みで表現できる

ステップ5: 意思決定

意思決定

- これで各関係者とデータに基づいて話し合う準備ができました
- 利用可能な重要なデータをすべて揭示し、分かりやすく表現しました
 - もし限界点があれば、その点もまとめます
 - 現段階でのデータの不確実性について、どのように対応する予定であるか、その計画についてもまとめます
- 企業としての見解をまとめます



正解はありません。その評価に至った根拠と道筋を明確にすることを目指します

ちょっと上級編

- 重みづけや不確実性に統計的に対応するための定量的手法も模索されています
- 適応できる場合もありますが、すべてに応用可能な方法はありません
- 必須ではありません



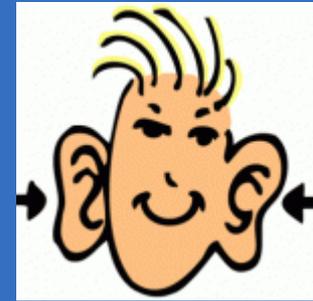
個々のデータが肝心

- 治験では一つ一つの事象は、全体像がよく見えないままどれかコードを選ぶところで終わりになりがち
- 各事象は上位概念でまとめられ、「イベント」数としてカウントされ、%を計算されたり、プラセボ群との比較に使われたりする
- さらにそれをもとに、安全性検討事項の議論があり、市販後の調査やリスク最小化策を計画する
- ベネフィット・リスク評価はさらにその先にある
 - この時点では、もはやそれぞれの事象が本当にそうだったか確認する時間もなく、事実として進んでしまう
 - データの入口が肝心です！



目標達成・・・？

ベネフィットリスク評価ってなに？



あー、聞いたことある！



ありがとうございます

