

JCOG 試験における有害事象の因果関係の定義に関するメモランダム

2016年3月23日

JCOG データセンター長 福田治彦

JCOG 運営事務局長 中村健一

有害事象を評価する際の因果関係の定義の変更について

2016年3月12日に開催されました第94回JCOG運営委員会で、全JCOG試験で使用する因果関係のprobable、possible、unlikelyの定義を変更することが承認されましたので、2016年4月1日以降になされる因果関係の判断に、新しい定義を適用することとします。

従来、JCOG試験の有害事象の因果関係の判断は、米国National Cancer Institute (NCI)のガイドライン(NCI GUIDELINES FOR INVESTIGATORS:ADVERSE EVENT REPORTING REQUIREMENTS FOR DCTD (CTEP AND CIP) AND DCP INDs AND IDEs)に準じて、因果関係の程度をdefinite、probable、possible、unlikely、not relatedの5段階に分けて評価を行い、definite、probable、possibleのいずれかと判断された場合は「因果関係あり」とし、unlikely、not related のいずれかと判断された場合は「因果関係なし」と定義してきました。

しかし、特にpossibleとunlikelyの取り得る範囲の考え方に評価者間で相違があり、「因果関係あり」と「因果関係なし」の判断が評価者によって異なることがありました。一般に、因果関係の考え方には、大きく分けて「因果関係を否定できないものをありとする(cannot be ruled out)」と「合理的な可能性を有するものをありとする(reasonable possibility)」の2つの考え方があり、日本や米国では伝統的に前者が、欧州では後者が重視されてきましたが、近年は欧州に加え、米国でも後者の考え方を採る状況が多くなってきています。(以下【参考】をご参照ください)。

一方で、JCOG試験では、この前者と後者のいずれの考え方に基づくかが、これまで明確には定まっていませんでした。例えば、因果関係を「完全には」否定できないため因果関係ありとするやや極端な考え方もありました。また、「JCTN-有害事象報告ガイドライン」では“possible”を「有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したのか、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)によるのかいずれとも決めがたい」と定義していたため、判断が難しい場合には多くの事例で“possible”にカテゴリズされるといった事例が散見されました。そのため、因果関係「あり」が多くのノイズを含んだものとなっていました。

早期開発においては、疑わしいものは「因果関係あり」と扱って情報を蓄積・共有することが合理的である状況もあると考えられますが、後期開発を主としているJCOG試験では、より積極的に因果関係が疑われるもののみを「因果関係あり」とすることが合理的という考え方もあります。この点を2016年3月12日の第94回運営委員会で討議し、今後は因果関係の判断が“reasonable possibility”をより重視した判断になるように、全JCOG試験において、「どちらによると考えるのがよりもしっかりい」によって判断する、すなわちプロトコール治療により生じた/重症化したと考える方がもしっかりいければ“possible”、原病の増悪や他の要因によると考える方がもしっかりいければ“unlikely”と判断することとなりました。そのため、4月1日以降になされる因果関係の判断は、次頁に示す定義に従って行っていただきますようお願いいたします。今後「JCTN-有害事象報告ガイドライン」の改訂も検討いたします。

試験の途中で有害事象の因果関係の定義が変更されると、変更時点の前と後で「治療関連死」と判断された事象を同様に扱うことが適切ではない場合があることが想定されます。その場合は、各試験の研究代表者、研究事務局、JCOGデータセンター長、JCOG運営事務局長が協議を行い、どのように報告するか個別に相談させていただきたいと思っております。

赤字:NCIガイドラインの原文、青字:変更箇所

旧定義 (JCTN-有害事象報告共通ガイドライン)	新定義
<p>① definite(certain):明確に</p> <p>The AE is clearly related to the intervention</p> <p>有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性がほとんどないと判断される</p>	<p>① definite(certain):明確に</p> <p>The AE is clearly related to the intervention</p> <p>有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性がほとんどないと判断される</p>
<p>② probable:おそらく</p> <p>The AE is likely related to the intervention</p> <p>有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化した可能性はありそうになく、プロトコール治療によると考える方が合理的(plausible)と判断される</p>	<p>② probable:おそらく</p> <p>The AE is likely related to the intervention</p> <p>有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化した可能性はありそうになく、プロトコール治療による可能性が高いと判断される</p>
<p>③ possible:ありうる</p> <p>The AE may be related to the intervention</p> <p>有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したのか、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)によるのかいずれとも決めがたい</p>	<p>③ possible:ありうる</p> <p>The AE may be related to the intervention</p> <p>有害事象が、どちらかと言えばプロトコール治療により生じた/重症化したと考える方がもっともらしく(plausible)、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性は低いと判断される</p>
<p>④ unlikely:ありそうにない</p> <p>The AE is doubtfully related to the intervention</p> <p>有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化した可能性はありそうになく、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)によると考える方が合理的(plausible)と判断される</p>	<p>④ unlikely:ありそうにない</p> <p>The AE is doubtfully related to the intervention</p> <p>有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したと考えるよりも、どちらかと言えば原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)によると考える方がもっともらしい(plausible)と判断される</p>
<p>⑤ not related(unrelated):関係ない</p> <p>The AE is clearly NOT related to the intervention</p> <p>有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化したことが明らかで、プロトコール治療による可能性がほとんどないと判断される</p>	<p>⑤ not related(unrelated):関係ない</p> <p>The AE is clearly NOT related to the intervention</p> <p>有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化したことが明らかで、プロトコール治療による可能性がほとんどないと判断される</p>

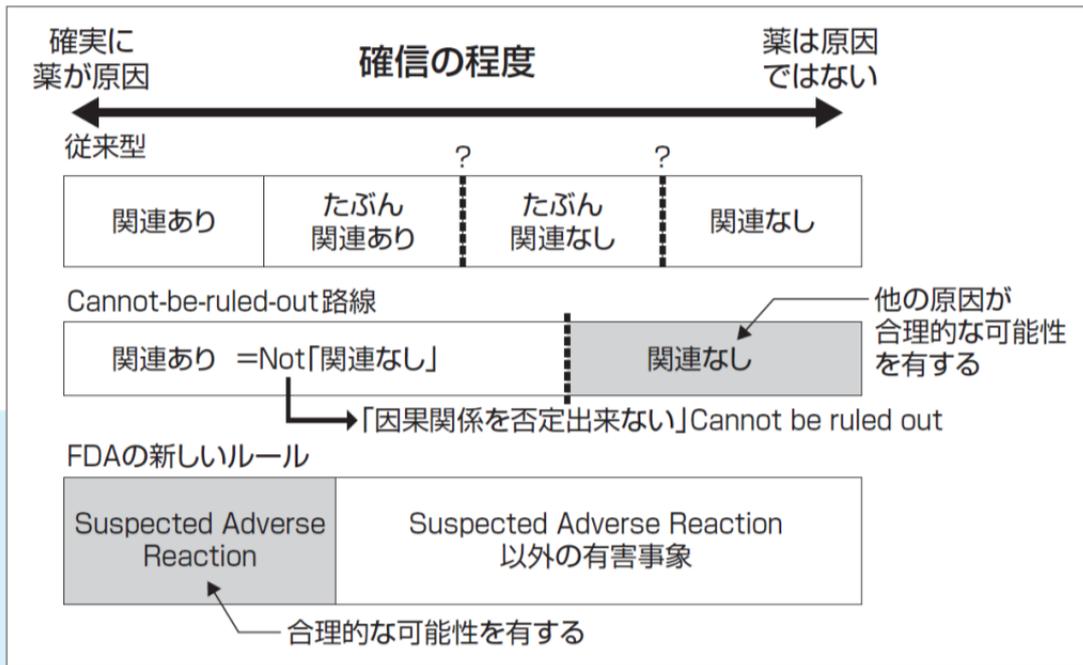


図3 因果関係判定の動向

<要点> (JCOG データセンター/運営事務局作成)

- 従来、米国や日本を中心に「因果関係を否定できない(cannot be ruled out)」が重視され、欧州では「合理的な可能性(Reasonable Possibility)」が重視されてきた。
- 2005年に発表された国際医学団体協議会(CIOMS)の報告書では、「合理的な可能性(reasonable possibility)」に基づく因果関係判定が推奨された。
- 2011年9月には改定された米国連邦規則21条312(21CFR312)が施行され、FDAはsponsorからの報告の際の判断規準を「合理的な可能性(Reasonable Possibility)」へと転換した。転換の理由として、“cannot be ruled out”に基づく報告があまりにもノイズを含んだものであり、シグナルの検出力を損なうことが述べられている。

以上