
BioS 26

統計関連ガイドライン

高橋 行雄

目次

1. ヘルシンキ宣言	8
2. 臨床研究を取り巻く時代の変化	29
3. 試験統計家の役割, メタアナリシスの登場	46
4. 試験統計家の社会的責任	57
5. 臨床試験の計画にまつわるガイドライン	69
6. 高齢者, 小児などにおける臨床薬理試験	80
8. 長期投与試験ガイドライン	88
9. 用量反応関係	92
10. 民族的要因	97
11. 一般指針	104
12. 統計ガイドライン	112
13. 新たな課題. 潜在的リスク	116

ガイドライン集

◆ 2006年に第1版を作成

- 試験統計家にとって臨床試験の計画が大切
- ほとんどすべてのICHガイドラインが必要
- 手元において読むことが不可欠と判断

◆ 2009年第2版

- ヘルシンキ宣言1964年版から2008年版までを網羅，歴史的経緯の再認識のため

◆ 以後毎年，更新してきた

統計関連 ガイドライン 1

- ◆ すべての原典：ヘルシンキ宣言
- ◆ 長期試験は何ヶ月か，何例か：E1
- ◆ 治験中に得られる安全性情報の扱い：E2A
- ◆ 潜在リスクに対する備え：E2E
- ◆ 計画書作成のためは：E3
- ◆ 用量探索試験のためには：E4
- ◆ ブリッジングを考えるためには：E5
- ◆ 治験の実施、役割の再認識のためには：E6 (ICH)

統計関連 ガイドライン 2

- ◆ 特別な集団での治験の認識ためには: E7
- ◆ 臨床試験の進め方については: E8
- ◆ 症例の取り扱いの基本を知るためには: E9
- ◆ 有効性をどのように証明するのか: E10
- ◆ 小児の特徴を知るためには: E11
- ◆ 最新の動向: E14, E15, E16 (ゲノム関連)
- ◆ 第1相の実施のタイミングは: M3
- ◆ 早期第1相試験計画, マイクロドーズ: M3

論文の批判的吟味

- ◆ 模擬臨床試験の計画に際し，論文を引用する際に，盲目的に結果を信ずる弊害が多発
- ◆ 引用する論文について，100点満点で，何点になるかを示すことを義務づけることに指導に提言し，了承された。
- ◆ そのための参考書を配布することにした。

試験統計家の果たすべき役割

- ◆ 撤回された Jikei Heart Study を反面教師として、試験統計家の果たすべき役割を論じた。
- ◆ Jikei Heart Study のデザイン論文
- ◆ 撤回された論文
- ◆ 高橋の批判論文
 - 高橋行雄(2014), 試験統計家の継続的な育成—試験統計家もどきに関連した事件—, 臨床評価, Vol.41, No4, 733-58.

1. ヘルシンキ宣言

“ICH ガイドライン”の原点

互いに影響しあっている

ヘルシンキ宣言 改定の歴史

- ◆ 1964年ヘルシンキ宣言, ヘルシンキ
- ◆ 1975年(東京) インフォームドコンセント
- ◆ 1996年(サマーセットウエスト) プラセボ初登場
- ◆ 2000年(エジンバラ) 臨床研究の推進に方向転換
プラセボの使用をめぐる大論争, 2002年, 2004年,
注の追加が行われた
- ◆ 2008年(ソウル) ヒトから人間へ, 計画の公表を義務化
- ◆ 2013年(フォルタレザ) 被害補償の追加, IRBへの最終報告書の提出の明文化, スポンサーの責務の明確化

ヘルシンキ宣言2013 A. 序文

1. 世界医師会(WMA)は、個人を特定できる**人間**由来の試料およびデータの研究を含む、人間を対象とする医学研究の倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。 注：原文変更無し，日本語訳が「ヒト→人間」へ

本宣言は、**全体として**解釈されることを意図したものであり、各項目は他のすべての関連項目を**考慮に入れて適用されるべきである**。 注：原文変更無し，2重否定の訳が変更された

2. **WMA の使命の一環として**、本宣言は、主として医師に対して表明されたものである。WMA は人間を対象とする医学研究に関与する医師以外の人々に対しても、これらの原則の採用を推奨する。 注：MHWの使命が追加された。

臨床試験との関係は？

6. 人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症、および影響を理解し、予防、診断ならびに治療行為(手法、手順、処置)を改善することである。現在最善と証明された治療であって、安全性、有効性、効率、利用しやすさ、および質に関する研究を通じて、継続的に評価されなければならない。

注：原文変更 「の治療行為 →と証明された治療」, 2004年版に戻された

あらたな追加 2013

15. 研究参加の結果として損害を受けた被験者に対する適切な**補償**と治療が保証されなければならない。

22. . . . 損害を受けた被験者の治療および／または**補償**の条項に関する情報を含むべきである。

1996年版におけるプラセボ

II. 3 　いかなる医学研究においても、どの患者も—
対照群があればそれを含めて—現行の最善と証
明されている診断法および治療法を受けることが
できるという保証が与えられなければならない。こ
れは、立証された診断法あるいは治療法が存在し
ない研究段階における非活性プラシーボの使用を
除外するものではない。

2000年 エジンバラでの修正

29. 新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在**最善**とされている予防、診断及び**治療方法と比較考量**されなければならない。ただし、証明された**予防、診断及び治療方法**が存在しない場合の研究において、**プラシーボまたは治療しないこと**の選択を**排除するものではない**。

ICH E10 v.s. ヘルシンキ宣言2000

- ◆ 栗原 Q3 FDAのRobert Templeは科学的な妥当性の確保のためのプラセボ対照の必要性を訴えていますが、三極で合意に至った**ICH-E10** 対照薬選定のガイドラインと**ヘルシンキ宣言**との、**プラセボ対照**についての考え方の差異についてはどのようにお考えですか。
- ◆ Levine ICH-E10がプラセボ使用について示しているガイドダンスは、ヘルシンキ宣言におけるそれよりもずっと優れたものです。

〔臨床評価 (*Clinical Evaluation*) 2001; 28(3): 409-22〕

2008年 ソウルでの修正

32. 新しい治療行為の利益、リスク、負担および有効性は、現在最善と証明されている治療行為と比較考慮されなければならない。ただし、以下の場合にはプラセボの使用または無治療が認められる。
- 現在証明された治療行為が存在しない研究の場合、または、
 - やむを得ない、科学的に健全な方法論的理由により、プラセボ使用が、その治療行為の有効性あるいは安全性を決定するために必要であり、かつプラセボ治療または無治療となる患者に重篤または回復できない損害のリスクが生じないと考えられる場合。この手法の乱用を避けるために十分な配慮が必要である。

2013年 フォルタレザでの修正 1

33. 新しい治療の利益、リスク、負担および有効性は、**以下の場合を除き**、現在最善と証明されている治療と比較考慮されなければならない:

- 現在証明された治療行為が存在しない場合、**プラセボの使用または無治療が認められる**; あるいは、
- **説得力があり科学的に健全な方法論的理由に基づき、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療が、その治療の有効性あるいは安全性を決定するために必要な場合、**

2013年 フォルタレザでの修正 2

- **そして、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療の患者が、最善と証明された治療を受けなかった結果として重篤または回復不能な損害の付加的リスクを被ることがないと予想される場合。**
- **この選択肢の乱用を避けるために徹底した配慮がなされなければならない。**

何年のヘルシンキ宣言を使うか

- ◆ ヘルシンキ宣言は最新版を使うのが当然と私は思っている。しかし、現実には異なる。
- ◆ ヘルシンキ宣言は、1964年から2008年まで8回も修正が繰り返されていて、最新版が何年なのかを認識していないと、古いヘルシンキ宣言であることを認識できない。
- ◆ 1996年版は、ICH:GCPが日本でステップ5となった1997年当時の最新版である。
- ◆ 社内で引用するヘルシンキ宣言が社内文書で示されていて、改定の努力を関係者がしてこなかったためと推測される。

治験プロトコルでは旧版のヘルシンキ宣言が使われがちである ○花房伊保里¹⁾, 津谷喜一郎²⁾³⁾, 小池竜司¹⁾ 2008

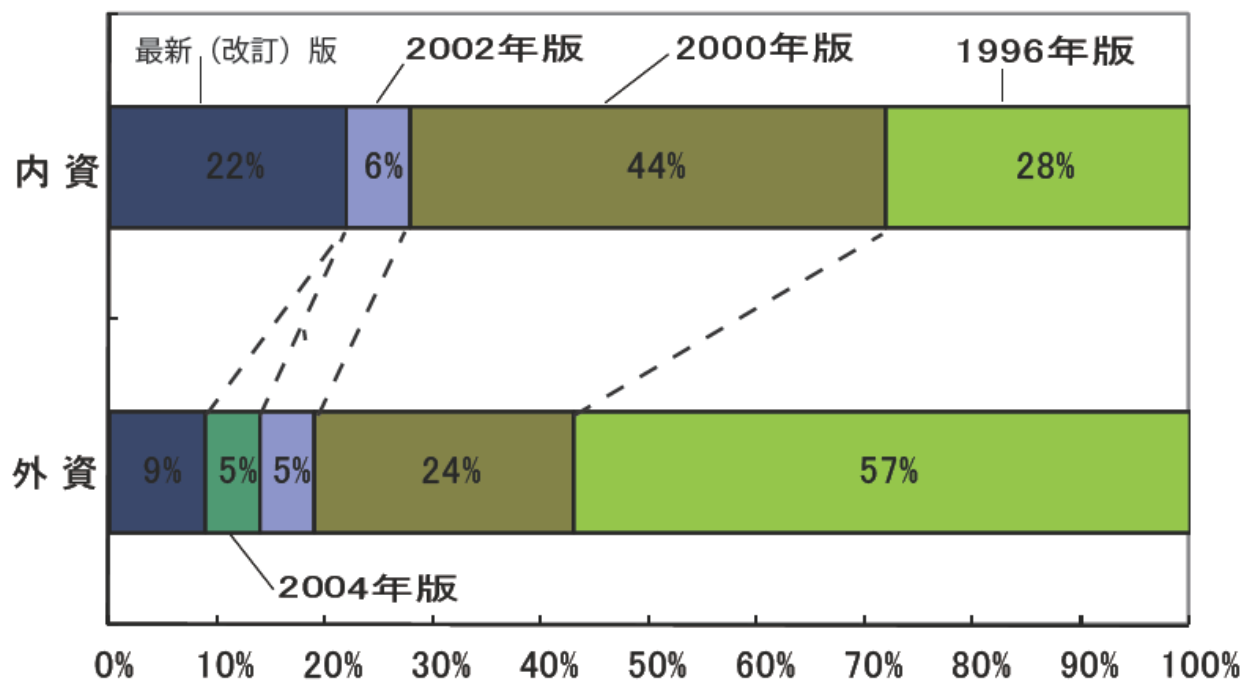


Fig. 3 2000年修正以降に使用されている
DoHの各年版の割合

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~utdpm/jscpt/jscpt07-06.pdf>

2000年 誰の許可 1

13. すべてヒトを対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論評、助言及び適切な場合には承認を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適當な影響を及ぼすすべてのものから独立であることを要する。

2000年 誰の許可 2

この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターの情報、特にすべての重篤な有害事象について情報を報告する義務がある。研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報奨についても、審査のために委員会に報告しなければならない。

2013年 誰の許可 1

23. 研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため研究開始前に関連する研究倫理委員会に提出されなければならない。この委員会は、その機能において**透明性**がなければならない。この委員会は、研究者、スポンサーおよびその他いかなる不適切な影響も受けず適切に運営されなければならない。委員会は、適用される国際的規範および基準はもとより、研究が実施される国または複数の国の法律と規制も考慮しなければならない。しかし、そのために本宣言が示す被験者に対する保護を減じあるいは排除することを許してはならない。

2013年 誰の許可 2

研究倫理委員会は、進行中の研究をモニターする権利を持たなければならない。研究者は、委員会に対してモニタリング情報とくに重篤な有害事象に関する情報を提供しなければならない。委員会の審議と承認を得ずに計画書を修正してはならない。研究終了後、研究者は研究知見と結論の要約を含む最終報告書を委員会に提出しなければならない。

スポンサーの責務の強化 1

研究終了後条項

34. 臨床試験の前に、スポンサー、研究者および主催国政府は、試験の中で有益であると証明された治療を未だ必要とするあらゆる研究参加者のために試験終了後のアクセスに関する条項を策定すべきである。また、この情報はインフォームド・コンセントの手続きの間に研究参加者に開示されなければならない。

注：2008年版は、被験者の知る権利としていたが、責務として明示された

スポンサーの責務の強化 2

2013年

36. すべての**研究者**、**著者**、**スポンサー**、**編集者**および**発行者**は、**研究結果の刊行と普及に倫理的責務を負っている。**

2008年

30. **著者**、**編集者**および**発行者**は**すべて**、**研究結果の公刊に倫理的責務を負っている。**

ヘルシンキ宣言の変化

	2000年		2008年		2013年
● ヒト	15回	→	2回	→	0回
			ヒト由来の		人間由来の
● 人間	1回	→	16回	→	17回
● データベース			1回	→	1回
● 利益相反			3回	→	3回
● 有効性	3回	→	5回	→	4回
● 補償				→	2回
● 報告書			1回	→	2回
● スポンサー	2回	→	2回	→	4回

臨床試験の公開

- ◆ ヘルシンキ宣言 2008:19項. すべての臨床試験は、最初の被験者を募集する前に、一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。(注: 2013:35項 訂正なし)
- ◆ BioSの模擬臨床試験も公表の責務がある解釈している. 21BioSでは関係者に対する働きかけをした.
- ◆ その結果、模擬臨床試験では、結果の公表はしないと明言し、登録は行なわないことで、指導講師と合意した.

2. 臨床研究を取り巻く時代の変化

ヘルシンキ宣言に視点を置いて
2000年エジンバラの改定がトリガー

臨床研究に関する指針の策定について

- ◆ 平成14年5月、第1回目資料(2002年)
- ◆ 1. 背景
- ◆ 我が国における人を対象とした健康に関する科学研究(臨床研究)の指針等については、製薬企業等が依頼して行う「治験」に関するGCPがある他、遺伝子治療指針、幹細胞臨床研究指針(検討中)等それぞれの分野毎のものがあるが、**臨床研究全般**を対象とする倫理性・科学性を担保するための**指針はない**。

臨床研究に関する指針の策定について

- ◆ こうしたことから、「医師主導の治験」を含め、臨床研究全般を対象とする基本的な指針を厚生科学審議会科学技術部会で策定することとする。具体的には同部会の下に専門委員会を設け、検討を行うものとする。
- ◆ 3. 指針において定める内容
- ◆ 具体的には、ヘルシンキ宣言等を踏まえ、現在のGCPとの整合性にも配慮したものとする。

倫理指針の見直し 2007年

厚生科学審議会科学技術部会

第1回臨床研究の倫理指針に関する専門委員会 議事次第

○ 日時 平成19年8月17日(金)15:00～17:00

○ 場所 経済産業省別館10階1014会議室

○ 議事

1. パブリックコメントで寄せられた意見について
2. 外国の臨床研究関連法制について
3. 「臨床研究に関する倫理指針」の対象範囲と研究の種類について
4. 今後の臨床研究の在り方について
5. その他

パブリックコメントを重視

○金澤委員長

<前略>

これからパブリックコメントについて入っていくわけですが、一言だけお話をしたいと思います。パブリックコメントを最初にとるということは、あまりご経験がないのではないかと思うのですが、実はこの話を聞きましたときに、私は5年間、正確にいうと4年ですね。4年間現場で実際にやってこられた方々からどういう問題点があるかということをご指摘いただいてから議論をしたほうが、たぶん実のある議論ができるのではないかと思います。事務局にお願いをして検討をしていただいたところ、やりましょうということになって、非常に貴重なご意見を頂戴したように思います。

<後略>

臨床研究に関する倫理指針

平成15年7月30日

(平成16年12月28日全部改正)

(平成20年7月31日全部改正)

◆ 改正のキーワード 2007年

- 連結可能匿名化 (13回新規)
- 匿名化 (7回)
- 観察研究 (5回新規)
- 介入 (1回→8回)
- 国立大学 (5回新規)
- データベース (1回) ヘルシンキ宣言2008 より先
- プラセボ 見出せない, ヘルシンキ宣言が格上

疫学・臨床 倫理指針の併合

- ◆ 2012年12月27日
第1回科学技術部会疫学研究に関する倫理指針の見直しに係る専門委員会・臨床研究に関する倫理指針の見直しに係る専門委員会
- ◆ 2014年5月1日(木)13:00~18:00
第11回疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針の見直しに係る合同会議
- ◆ 委員数 29名

「人を対象とした医学系研究」(仮称) に関する倫理指針(草案) 2014年3月

前文

人を対象とする医学系研究(P)は、医学・健康科学及び医療技術の進展を通じて、国民の健康の保持増進及び並びに患者の予後及び生活の質の向上に大きく貢献し、人類の健康や福祉の発展のための重要な基盤である。また、学問・研究の自由は憲法上保障されており、研究者が適正かつ円滑に研究を行うことのできる制度的枠組みが求められる。その一方で、人を対象とする医学系研究(P)は、研究対象者の身体及び精神又は社会に対して大きな影響を与える場合もあり、様々な倫理的、法的又は社会的問題を招く可能性があるという側面がある。研究対象者の福利や侵襲による身体的及び精神的な負担及び危険への配慮は、科学的及び社会的な成果よりも優先されなければならない。人間の尊厳及び研究対象者の人権が守られなければならない。

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000041680.pdf>

旧GCPの再来

- ◆ 倫理指針とはいうものの違和感を覚えた
 - 「研究責任者」: 60回出現 ☆
 - 「研究者」: 77回出現
 - 「研究機関の長」: 97回出現 ☆☆
- ◆ ICH-GCP (step 4)
 - 「責任者」, 「・・・長」は, 使われていない.
- ◆ 旧:GCPを思いだし, 歴史の繰り返しを確信
 - 「治験総括医師」, 「医療機関の長」が頻発

BioS の実習では

- ◆ ヘルシンキ宣言 2013(フォルタレザ)に準拠すべきである.
- ◆ なお,「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」は,資料集に含めていない.
- ◆ GCPは,省令GCP,中央薬事審議会**答申**GCP(ICH-GCPの組替版)ではなく資料集の原文の翻訳 **ICH-GCP(step4)**を熟読してもらいたい. 旧:GCPは別途配布する.

ヘルシンキ宣言は高尚（再掲）

6. 人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症および影響を理解し、予防、診断ならびに治療（手法、手順、処置）を改善することである。最善と証明された治療であっても、安全性、有効性、効率性、利用可能性および質に関する研究を通じて継続的に評価されなければならない。

ICH は弊害をもたらしたのか？

- ◆ ICHは、製薬会社の社会的地位を上げた神風のごとくであった。
- ◆ 製造許可を規制当局に申請する際には、ICH-E3で求められている「総括報告書」があればよいとされた。公表しなくとも審査資料として受付が一般化してしまった。
- ◆ 臨床研究は、「公表」が原則であったが、これを踏みにじる行為となり、批判を浴びることになった。

公表：ヘルシンキ宣言では

- ◆ 1996年（サマーセットウエスト）版にない
- ◆ 2000年（エジンバラ）第27項
- ◆ 27. 著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。<<後略>> 2008年は第30項
- ◆ ICH のガイドラインには「結果の公表」が欠如している。

2013年（フォルタレザ）第36項

- ◆ 36. すべての**研究者**、著者、**スポンサー**、編集者および発行者は、研究結果の刊行と普及に倫理的責務を負っている。研究者は、人間を対象とする研究の結果を一般的に公表する義務を有し報告書の完全性と正確性に説明責任を負う。**すべての当事者は**、倫理的報告に関する容認されたガイドラインを遵守すべきである。**否定的結果**および結論に達しない結果も肯定的結果と同様に、刊行または他の方法で公表**されなければならない**。資金源、組織との関わりおよび利益相反が、**刊行物の中には明示されなければならない**。この宣言の原則に反する研究報告は、刊行のために受理されるべきではない。

ICH E3 Q&A (p160)

- ◆ Q3:承認申請における治験の総括報告書の位置付けをご説明願いたい。
- ◆ A3:我が国においては、本ガイドラインで定める総括報告書を添付資料として提出することは、申請のための必要条件とはなっていない。また、申請資料のうち主要な部分は、専門の学会での公表又は学会誌等への掲載を求めているところである。しかし、総括報告書には治験に関するほとんどの情報が含まれるので、**公表論文等に添えてこれを提出することによって、厚生省からの臨床試験の成績に関する質問や調査会指示事項等が減少することが期待できる。**
- ◆ **総括報告書の「公表論文」に対する審査上の優位性を述べている。**

日本の旧・一般指針 p352

第8 臨床試験の管理と留意点

3 比較試験実施時のコントローラーについて

<<前略>>

コントローラーの役割りは、その試験が、安全に、偏りなく公正に行われ、その成績がそのまま公表されるように治験総括医師、治験担当医師及び治験依頼者から独立した立場から試験を管理し、それらを保証することにある。<<後略>>

ICH の弊害の緩和策

- ◆ 日本の規制当局は、「審査報告書」はすでに公表していた。「審査報告書」に加えて、申請者が作成した「CTDの概要(サマリー)」を公開し、ICHの秘密主義の緩和はかった。
- ◆ しかし、批判は続いた。「公表は認可されたものだけで、挫折したのは含まれていない。挫折の連鎖が続くのを見て見ぬ振りをするのか」
- ◆ これに対して、医学雑誌の編集者たちが立ち上がった。「計画の登録が確認できなければ、投稿論文を受理しない」と結束した。

「申請資料の概要」の公表

医薬品医療機器情報提供ホームページ 承認審査情報メニュー - Windows Internet Explorer

http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/ApprovalSrch

検索結果

検索の結果5件の承認審査情報が見つかりました。
そのうち、1件目～5件目を表示しています。

承認審査情報の一覧

- *1.「審査報告書」及び「審議結果報告書」(平成16年3月以前は「審査報告書」)又は「再審査報告書」
- *2.「承認年月」又は「報告年月」又は「再審査結果通知年月日」
- *3.「部会審議」又は「部会報告」又は「再審査報告」

販売名	承認取得者名	一般名	審査報告書*1	申請資料概要	年月*2	報告の別*3
タミフルカプセル75	日本ロシュ(株)	リン酸オセルタミビル	表示1 , 2	-	平成13年11月	部会報告
タミフルカプセル75、タミフルドライシロップ3%	中外製薬(株)	オセルタミビルリン酸塩	表示	-	平成22年6月29日	再審査
タミフルカプセル75	中外製薬(株)	リン酸オセルタミビル	表示	表示	平成16年7月	部会審議
タミフルドライシロップ3%、同カプセル75	中外製薬(株)	オセルタミビルリン酸塩	表示	-	平成21年11月	部会報告
タミフルドライシロップ3%	日本ロシュ(株)	リン酸オセルタミビル	表示1 , 2	表示	平成14年1月	部会審議

※件数は10～100件まで選択できます

<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit>

緩和策では収まらない

[トップ](#) > [国際](#)

ニュース

2005/01/07

1 日米欧の医薬品業界、臨床試験データを公開へ

…日米欧の医薬品業界、臨床試験データを公開へ 【ニューヨーク=篠原洋一】日米欧の医薬品業界は6日、臨床試験の結果をインターネットを通じて公開する方針を決めた。…



◆ ヘルシンキ宣言 2008年(ソウル)

- 19項 臨床研究の開始前にデータベースへの登録を義務づけが追加された。

3. 試験統計家の役割の拡大

メタアナリシスの登場

臨床試験を取り巻く環境の変化

- ◆ ICHを契機に、1990年代の日本は激動期
- ◆ 様々なガイドラインが一新、あるいは新規に発行
- ◆ 2000年から2001年にも幾つかのガイドラインが登場
- ◆ 2002年には全て出そろった
- ◆ M4:コモンテクニカルドキュメントが、2001年6月に
 - 個々の臨床試験に責任を持つ試験統計家
 - 製品全体に責任を持つProject Statisticianの役割が求められている

M4: 複数の臨床試験の併合

- ◆ 承認申請には、該当する医薬品の複数の臨床試験の併合した成績が必要
- ◆ 解析報告書が、ガイドラインで申請資料に添付する文書として始めて登場した。
- ◆ これまでは、「概要書」での臨床成績のサマリーはあったが、「報告書」の要求はなかった

M4E

別紙5(CTD-臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン)

2008.7.1

(原文) The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy

第5部（モジュール5）

第5部（モジュール5） － 臨床試験報告書 －

序文

「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（E3）」が公表されているが、この第5部では、医薬品承認申請のための国際共通化資料（CTD）における総括報告書、その他臨床データ及び参考文献の配列に関する指針を示すものである。これらCTD資料の配列は、承認申請書類の作成及び当局による審査を容易にするものである。

このガイドラインは、臨床試験報告書の配列を示すものであり、承認取得のためにどのような試験が要求されるのかを示すものではない。

◆ http://www.pmda.go.jp/ich/m/m4_ctd_betsu5_m4e_03_7_1.pdf

メタアナリシス，解析の報告書

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

申請に関する臨床上の問題点は、複数の試験成績を考慮した解析によって扱われることがある。そのような解析結果は、一般に臨床概要に要約されるべきであるが、解析結果を詳細に記述し提示することは、その結果を解釈する上で重要である。臨床概要に記載するには解析が詳細すぎるような場合には、それらを別の報告書としてまとめること。このような報告書は、第5.3.5.3項に添付すること。本項に含まれる報告書の例には、以下のものが含まれる。

- 全ての患者及び/又は特殊な部分集団における有効率の全体的な推定値を決定するための正式なメタアナリシス又は有効性に関する広範な探索的解析の報告書
- 安全性データベースの妥当性、有害事象発現率の推定、並びに用量、人口統計学的特性、及び併用薬といった変数に関連した安全性等を評価するための安全性に関する統合された解析の報告書

正式なブリッジング試験、関連する他の臨床試験、他の適切な情報（例：PK及びPD情報）を考慮したブリッジングに関する詳細な解析報告書は、臨床概要に含めるには長すぎる場合には、本項に添付すること。

複数の試験成績を併せて解析した報告書

— 全ての患者及び/又は特殊な部分集団における有効率の全体的な推定値を決定するための正式なメタアナリシス又は有効性に関する広範な探索的解析
の報告書

複数の試験成績を併せて解析した報告書

－安全性データベースの妥当性、有害事象発現率の推定、並びに用量、人口統計学的特性、及び併用薬といった変数に関連した全性等を評価するための安全性に関する統合された**解析の報告書**

－正式なブリッジング試験、関連する他の臨床試験、他の適切な情報(例:PK及びPD 情報)を考慮したブリッジングに関する詳細な**解析報告書**は、臨床概要に含めるには長すぎる場合には、本項に添付すること。

すべての臨床試験に試験統計家

- ◆ 一連のICHのガイドラインが整備
- ◆ すべての臨床試験に統計的な裏付けが必要
- ◆ すべての臨床試験に「試験統計家」の参画が必要
- ◆ 1997年まで(旧:統計ガイドラインの終焉まで)
 - 実薬対照の臨床試験の症例数の計算ができる
 - 有意差検定ができる
 - これで「試験統計家」が勤められた
- ◆ 現在「試験統計家」に求められる役割は、広汎であり、また専門的でもある

ICH E3 総括報告書ガイドライン

6. 治験責任医師等及び治験管理組織

一覧表には下記の記述を含めること。

- ▶ a) 治験責任医師
- ▶ b) 看護婦, 医師補助員, 臨床心理学者, 臨床薬剤師, 病院勤務医などのうち, 効果に関する主要な又は重要な変数の観察を行った全ての人々。ただし, 副作用に対する処置をした当直医や, 上記のいずれかの人の臨時の代理など, 一時的な役割を果たしたただけの人については, この一覧表に記載する必要はない。
- ▶ c) 報告書の著者(生物統計担当責任者を含む)

4. 試験統計家の社会的責任

試験統計家の継続的な育成

— 試験統計家もどきが関連した事件 —

臨床評価 41 巻4号 2014 :733-58

試験統計家の責務の追及事件

- ◆ 元ノ社A氏が実践した統計解析者としての行動の実態はどうだったのか.
- ◆ 本物の試験統計家ならばどのように行動すべきだったのか.
- ◆ 試験統計家の果たすべき社会的な責務とは、具体的にはどうなのか.

責任の範囲は

- ◆ 臨床試験を適切に行なうためには、その計画、実施、データマネジメント、統計解析、論文作成、公表のすべての段階においてよく訓練された専門家の関与が不可欠である。
- ◆ 試験統計家はその臨床試験の科学性を担保するために、試験計画について統計学的な観点から参画し、最後までその責任を取らなければならない。
- ◆ たとえ、製薬会社の社員であったとしても、試験統計家として参画を要請された場合には、専門家として社会的な責務を果たさなければならない。

何が問題だったのか

- ◆ 「control of blood pressure (to a target of less than 130/80 mmHg) with an added angiotensin receptor blocker, valsartan」
- ◆ 投与前値の収縮期血圧は、論文のTable 3 にvalsartan 投与群で139.2(11)と示されている。括弧内は標準偏差(SD)。

優越性の証明？

We assumed that the **valsartan** group would achieve a **20% reduction** of risk compared with the **conventional treatment** group, giving our study **80% statistical power** and an α error of less than 5% if 10% of patients discontinued treatment or were lost to follow-up.

職務に忠実な姿

- ◆ 元ノ社A氏がヒアリングで述べているように、元ノ社A氏は「臨床研究の支援」として忠実に職務を遂行したのであって、試験統計家としての社会的な責務を認識していたわけではない。
- ◆ この事件は、製薬会社の営業組織が、臨床試験に関与した場合に、必然的に構造的な利益相反が起きてしまうだけでなく、本物の試験統計家が参加していない臨床試験がいかに問題を起こしやすいかを社会に知らしめたことに意義がある。

バイアスの混入

- ◆ バイアスは, valsartan 投与群に無意識の内に入りこむ.
- ◆ Valsartan 非投与群に比べてイベントが起きにくいことを証明するのが試験の目的である. このことは, 試験計画書に明記してある.
- ◆ valsartan 投与群で, 試験担当医が,
 - イベントの発生と見るか,
 - 軽微なのでイベントとはみなさないか
 - 知らず知らずのうちにvalsartan 投与群にあまくなっている可能性が否定できない.

驚くべき結果

- ◆ さて, JIKEI Heart Study の結果は, 脳卒中を含むイベント(脳卒中又は一過性脳虚血性発作, 心筋梗塞, 心不全による入院, 狭心症による入院, 解離性大動脈瘤の各心血管系疾患イベント発生)であり, valsartan 投与群のイベント発生率 $92/1,541=6.0\%$, valsartan 非投与群 $149/1,540=9.7\%$ と報告され, **リスク・リダクションは, 39%**となる.
- ◆ これは, 久山町の研究で血圧が130-139 mmHgの集団に対する < 120 mmHg の場合のリスク・リダクション42%に迫るものである.

組み入れ基準，除外基準

- ◆ 試験統計家は，データマネジャーに対して適宜，組み入れ基準 (inclusion criteria) から逸脱した症例の詳細なリスト，除外基準 (exclusion criteria) から逸脱した症例の詳細なリストを要求し，常に臨床試験の品質が一定の水準を保つように心がけなければならない。
- ◆ 臨床試験の品質を劣化させるような基準の不遵守を見出したならば，臨床試験の責任者に速やかに報告をし，是正勧告をする責務がある。

解析データの不備

- ◆ 統計解析に用いるデータに不備がないか，試験統計家は受入検査を行なう必要がある。
- ◆ 不備なデータで統計解析を行なった場合でも外部からの批判に対して試験統計家には説明責任が生ずる。
- ◆ データマネジャーから提供された解析用データセットにわずかな疑義があった場合には，その不備の原因を徹底的に調べなければならない。
- ◆ 試験統計家として信頼すべきデータマネジャーは JIKEI Heart Study では誰なのであろうか。

改ざんは誰の指示

- ◆ 試験統計家は、データマネジャーがデータを改ざんしていることを知った場合には、データマネジャーの解任を要求する責務があり、研究責任者に書面で通告する責務もある。
- ◆ 不幸なことに、研究責任者の指示で何者かが行なったとした場合には、内容証明郵便などによって、試験統計家としての参画を取りやめると、研究責任者に通告し、自らが社会的責任を追及されないように防衛措置をしておく必要がある。

慎重な対応

- ◆ 元ノ社A氏は、研究者からの依頼を受け、その都度結果を電子メールで送付するような対応が伺われる。
- ◆ 論文を投稿して受理された場合には、雑誌掲載前の校正依頼が編集者からあり、このときにきちんと照合できるような解析報告書があれば、とんでもない図表を投稿論文に添付してしまったことに気がつくであろう。
- ◆ 研究責任者が、意図的にとんでもない図表を投稿論文とした場合であっても、手元に照合できるような解析報告書があれば、試験統計家の責務を社会から追求されることは全くないであろう。

5. 臨床試験の計画にまつわる ガイドライン

ガイドラインの解説本は避ける

- ◆ 臨床試験の要は、試験デザインである。
- ◆ 試験デザインを考える上で参照すべきガイドラインを挙げる。
- ◆ 沢山のガイドラインが、すぐに思い付く。
- ◆ 細かな内容については立ち入らない
- ◆ ガイドライン集での確認の練習をしてみよう

ヒトへの新規化合物の投与

- ◆ 国によって若干異なる
- ◆ ICH - M3ガイドライン p565
 - 医薬品の臨床試験のための**非臨床**安全性試験の実施時期についてのガイドライン
- ◆ なぜ、非臨床の話をするのでしょうか。
- ◆ 私の統計担当なので、興味がない ==>
先行する試験についての成績に精通することは、新たに計画する試験の計画立案では必須である。
- ◆ 第1相試験での副作用の潜在リスクの認識は初期の非臨床安全性試験による。

M3(R2): 5.1 臨床開発 p575

通常、2種の動物(1種は非げっ歯類)における最短2週間の反復投与毒性試験(表1)によって、投与期間が2週間までの臨床試験の実施が支持される。2週間よりも長期間の臨床試験は、少なくとも同じ期間の反復投与毒性試験によって、その実施が支持される。げっ歯類での6ヶ月の反復投与毒性試験及び非げっ歯類での9ヶ月の反復投与毒性試験によって、通常、6ヶ月以上の期間の臨床試験が支持される。例外については、表1の脚注を参照のこと。

表1 臨床試験の実施に推奨される反復投与毒性試験の期間

臨床試験の最長期間	臨床試験を実施するのに推奨される反復投与毒性試験の最長期間	
	げっ歯類	非げっ歯類
2週間まで	2週間 ^a	2週間 ^a
2週間を超えて6ヶ月まで	臨床試験期間と同じ ^b	臨床試験期間と同じ ^b
6ヶ月を超える	6ヶ月 ^{b,c}	9ヶ月 ^{b,c,d}

新たな流れ, M3:マイクロドーズ

◆ 7.1 マイクロドーズ臨床試験 p576

- マイクロドーズ試験として、2つの異なったアプローチが以下に記載されている。第1のアプローチは、総投与量を100 μ g以下とし、被験者1人あたり5回まで分割して投与するものである。これは、PET試験において、標的受容体への結合や組織分布を検討することに役立つ。後略

ガイドラインでの計画書の要求は？

- ◆ 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）のガイドライン（ICH-GCP step4） p267
 - 5.4.1 治験依頼者は、治験に関する業務の総括的な監督、治験実施計画書、症例報告書及び治験薬概要書の作成及び改訂、データの取扱い、検証及び統計解析の実施並びに治験の中間報告書（必要な場合）及び総括報告書等の作成等、治験の全過程を通じ、適格な者（例えば、生物統計学者、臨床薬理学者、医師）を活用しなければならない。 *注：答申GCP では、8-1-2 体制*

なぜ 試験デザイン設計？

- ◆ 治験実施計画書には、検討の過程が含まれていない
- ◆ 「検討の過程」の記録は、ガイドラインの要求事項
 - 内部抵抗者：ホントですか？
 - 内部抵抗者：どのガイドラインですか？

E3: ガイドラインの目次 p122

- ▶ 7. 緒言
- ▶ 8. 治験の目的
- ▶ 9. 治験の計画
 - ▶ 9.1 治験の全般的デザイン及び計画—記述
 - ▶ 9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察
 - ▶ 9.3 治験対象母集団の選択

治験デザインについての考察 p130

◆ 9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察

- 選択された特定の対照や用いた治験デザインについて、必要に応じ考察すること。考察する価値のあるデザイン上の論点の例を以下に示す。
- なぜ、その試験デザインになったかの考察が求められている。
- 治験実施計画は、考察は含まない。
- 考察は、どこにある。メモ？、議事録？

===> 試験デザイン設計書で記録する必要

ガイドラインの目次 p123

- ▶ 9.5 有効性及び安全性の項目
 - ▶ 9.5.1 有効性及び安全性の評価項目及びフローチャート
 - ▶ 9.5.2 測定項目の適切性
 - ▶ 9.5.3 有効性の主要評価項目
 - ▶ 9.5.4 薬物濃度の測定
- ▶ 9.6 データの品質保証
- ▶ 9.7 治験実施計画書で計画された統計手法及び症例数の決定
 - ▶ 9.7.1 統計及び解析計画
 - ▶ 9.7.2 症例数の決定
- ▶ 9.8 治験の実施又は計画された解析に関する変更

9.7.2 症例数の決定, p136

計画された症例数及びその設定根拠, 例えば統計的な考察又は実施上の制約を提示すること。症例数の算出方法をその算出式又は出典とともに示すこと。算出に用いられた推定値を示し, その推定値がどのようにして得られたかを説明すること。治療間の差を見いだすことを意図する治験においては, その試験デザインによって検出したい差を明らかにすること。

6. 高齢者，小児などにおける 臨床薬理試験

患者における薬物動態 p295

- ◆ 薬物動態は、第1相での試験のみならず、対象患者集団においても評価
- ◆ ICH - E7「高齢者に使用される医薬品の臨床評価に関するガイドライン(1993)
 - 老化に伴い様々な機能低下が起きるのなかで、
 - 薬物濃度が非高齢者に比べて異なるか否か、
 - 異なるならば医薬品の適性使用を促す情報

小児集団での薬物動態 p514

- ◆ E11:小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス(2000)
- ◆ 小児
 - 早産児, 正期産新生児, 児童, および青少年
- ◆ それぞれの年齢階層ごと
 - 肝と腎のクリアランスが異なること注意した薬物動態試験の実施を強調
- ◆ 試験統計家の果すべき役割が存在

小児に対する臨床薬理試験 p517

- ◆ ICH-E11:小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス
- ◆ 小児を5区分に分類
 - 早産児,
 - 正期産新生児(0から27日),
 - 乳幼児(28日から23ヶ月),
 - 児童(2歳から11歳),
 - 青少年(12歳から16又は18歳)
- ◆ それぞれの年齢階層の特質を示し,
- ◆ 慎重な臨床薬理的なアプローチを推奨

年齢による肝と腎のクリアランス

- ◆ 早産児： 腎及び肝クリアランス機構の**未熟性**
- ◆ 正常産新生児： 腎及び肝クリアランス機構の**未熟性熟**であり、かつ**急速に変化する**
- ◆ 乳幼児： 肝及び腎クリアランスが**急速に成熟**し続ける。
1から2歳までにmg/kgで示される多くの医薬品のクリアランスは**成人値を上回る可能性**がある
- ◆ 児童： 薬物クリアランスのほとんどの経路(肝臓及び腎臓)は**成熟**しており、クリアランスはしばしば**成人値を上回る**。薬物クリアランスの変動は、個々の代謝経路の成熟度に依存している可能性がある。
- ◆ 青少年：成人と**同様**に見なしている

しおり

オプション

- 審査報告書
- 記
- 審査結果
- 審査報告(1)

以上の2試験の結果から、成人の75mg投与におけるAUCを基準とすると、3歳、5~8歳、9~12歳及び13~16歳に対する2mg/kg投与時のAUCはそれぞれ69%、100%、122%及び167%であった。また、年齢の増加に伴って体重あたりの総クリアランスは小さくなり、13歳以上の小児(0.32L/h/kg)では成人(0.38L/h/kg)と同程度であった。これらの結果から、1歳以上の小児に本薬2mg/kgを投与したときの活性体のC_{min}は、成人75mg投与時と150mg投与時の範囲内となることが推測された。なお、成人における承認用量は75mgを1日2回であり、150mgを1日2回の投与量については、成人における海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験で検討がなされ、有効性・安全性が75mg群と同程度であったとされている。

これら2試験の結果に加えて、5歳以下の健康小児を対象とした体重別単位用量を用いた単回投与試験(PP16351)が実施され、1~2歳児に対し30mg、3~5歳児に対し45mgの用量で各12例での薬物動態パラメータが検討された。投与量2mg/kgに補正した活性体の薬物動態パラメータは、上記2試験と同様に低年齢児においてAUCが小さく、1~2歳児では3~5歳児に比べ約16%低かった。また、投与後12時間の活性体の血漿中濃度は、平均で116ng/mL(1~2歳児)及び148ng/mL(3~5歳児)であり、成人における75mg投与時と同程度の血漿中濃度が維持されているものと考えられた。

乳幼児と児童を区別

試験統計家の力量が試される

◆ 小児の臨床試験の試験デザイン

- 高齢者では100例程度とガイドラインに **p300**
- 臨床薬理的試験
 - 全ての患者に必要なのか
 - あるいは一部の患者なのか
 - これらは一律に決められない課題
 - 成人における臨床薬理のデータを基に
 - それぞれの目的に合致した試験デザイン

高齢者を対象にしたPK試験 p300

- ◆ **高橋の経験：薬剤Rの安全性の評価**
 - 症例数を増やして未知の有害事象の発見が主な目的
- ◆ **薬物動態**
 - 非高齢者に比べ投与前の薬物濃度のトラフ値
- ◆ **統計的な例数設計**
 - 非高齢者に比べて高齢者のトラフ値の平均的な上昇
 - 1.5倍あった場合の検出力が80%になるような例数
 - 非高齢者トラフ値の測定を目的
 - 高齢者は、トラフ値の測定の例数
 - 安全性の評価のための例数と2本立て

8. 長期投与試験ガイドライン

ICH-E1 p37

中間解析の記述 p41

- ◆ 試験デザインを行う際の基本ガイドライン
- ◆ 1年間の長期試験の6ヶ月分の中間成績
 - 承認申請資料として受け付けると記述
- ◆ 試験デザイン時に考慮すべき

8. 通常は、6ヵ月間投与して得られた成績をもって当該医薬品の承認申請を行うことが可能である。その場合は、12ヵ月間投与して得られた成績を承認前の可能な限り早い時点に追加提出しなければならない。

6ヶ月の根拠は何か p39

◆ 4.

これまでの情報では、ほとんどの有害事象は、投与開始後最初の数ヵ月の間に発現し、またこの期間での発現頻度が最も高い。

治験薬を予定される臨床用量で6ヵ月間投与する症例の数は、投与期間中の有害事象の経時パターンが明確に把握できる規模に設定する必要がある。

症例数は p39

このためには、妥当な頻度（一般的には 0.5～5%程度）の遅発性の有害事象が観察できるとともに、より高頻度に発現した有害事象がその後の期間中に増加するのか、あるいは減少するのかを観察できるだけの十分な症例数が必要である。

通常 300～600例の対象症例数が適当である

9. 用量反応関係

ICH E4 **p173**

用量反応関係の考え方

- ◆ 何らかの用量反応関係、一律に論じてはならない
 - 平滑筋などを用いたin-vitro の試験
 - 急性毒性試験のようなin-vivo 試験
 - ヒトでの薬物動態試験
 - 治療効果に対する用量反応試験
 - 設定できる用量の範囲が制約
 - 観察する反応の(シグナル/ノイズ)が大きく異なる.
- ◆ 臨床試験のICHのE4の「新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針(1994)

用量－反応関係 p177

- ◆ 用量選択における用量－反応情報の利用
 - 医薬品の開始用量を選択する際に最も役立つことは、望ましい効果および望ましくない効果の双方について母集団の（群としての）平均的な用量－反応曲線の**形状**および**位置**を知ることである。
 - この情報に基づき、さらに**望ましい効果**と**望ましくない効果**の**相対的重要性**に関する判断を加味して用量を選択することが最も望ましい。

不毛な議論に終止符

- ◆ このガイドラインの前には、用量反応については散々苦勞させられた。
- ◆ 「**至適投与量設定試験**」なる極めて意欲的なタイトルに惑わされ、臨床的には得ることが極めて困難な命題に不毛な議論が繰り返し行われたように思う。
- ◆ このガイドラインは、これらの不毛な議論に終止符を打った画期的な、良識的なガイドラインと言える。繰り返し、繰り返し読むことが、臨床試験、薬効評価の本質を理解する早道である。

旧:臨床試験の一般指針,1998年廃止

◆ 不毛な議論の元凶 p344

2 第 II 相試験は、適切な疾病状態にある限られた数の患者において、治験薬の有効性と安全性とを検討し、適応疾患や、用法・用量の妥当性など、第 III 相試験に進むための情報を収集することを目的とする試験である。第 I 相試験は通常、前期と後期に分けられる。

前期第 II 相試験では、患者を対象に安全性、有効性及び薬物動態などについて瀬踏み的に検討する。後期第 II 相試験では、前期に引き続き治験薬の薬効プロフィール（適応範囲）を明らかにするための探索的検討を行うとともに、用量反応（設定）試験（必要な場合にはプラセボを含める。）を行い、最小有効量及び最大安全量の範囲を検討し、臨床至適用量幅を決定する。また、第 I 相試験の期間に剤形と処方を決めておく必要がある。なお、製剤の剤形と処方の変更にあたっては、薬物の生物学的利用性（bioavailability）等を検討して、変更前に得られた臨床試験成績を使用することの妥当性について十分に検討する必要がある。

10. 民族的要因

ICH E5 p197

試験デザインの例示

- ◆ AUCで民族的な差が有りや無しやを論ずる場合
- ◆ 何らかの例数設計
- ◆ 基本的には同等性を証明する
- ◆ 生物学的同等性試験の基準
 - 先行する民族での試験
 - AUCの平均値の80%から125%の範囲
 - 後から行う民族の平均値の90%cl
 - その確率が80%となるような症例数

生物学的同等性試験

- ◆ 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 平成24年2月29日
- ◆ <http://www.ourei.mhlw.go.jp/ourei/doc/tsuchi/T120302I0080.pdf>
- ◆ 4) 同等性の判定

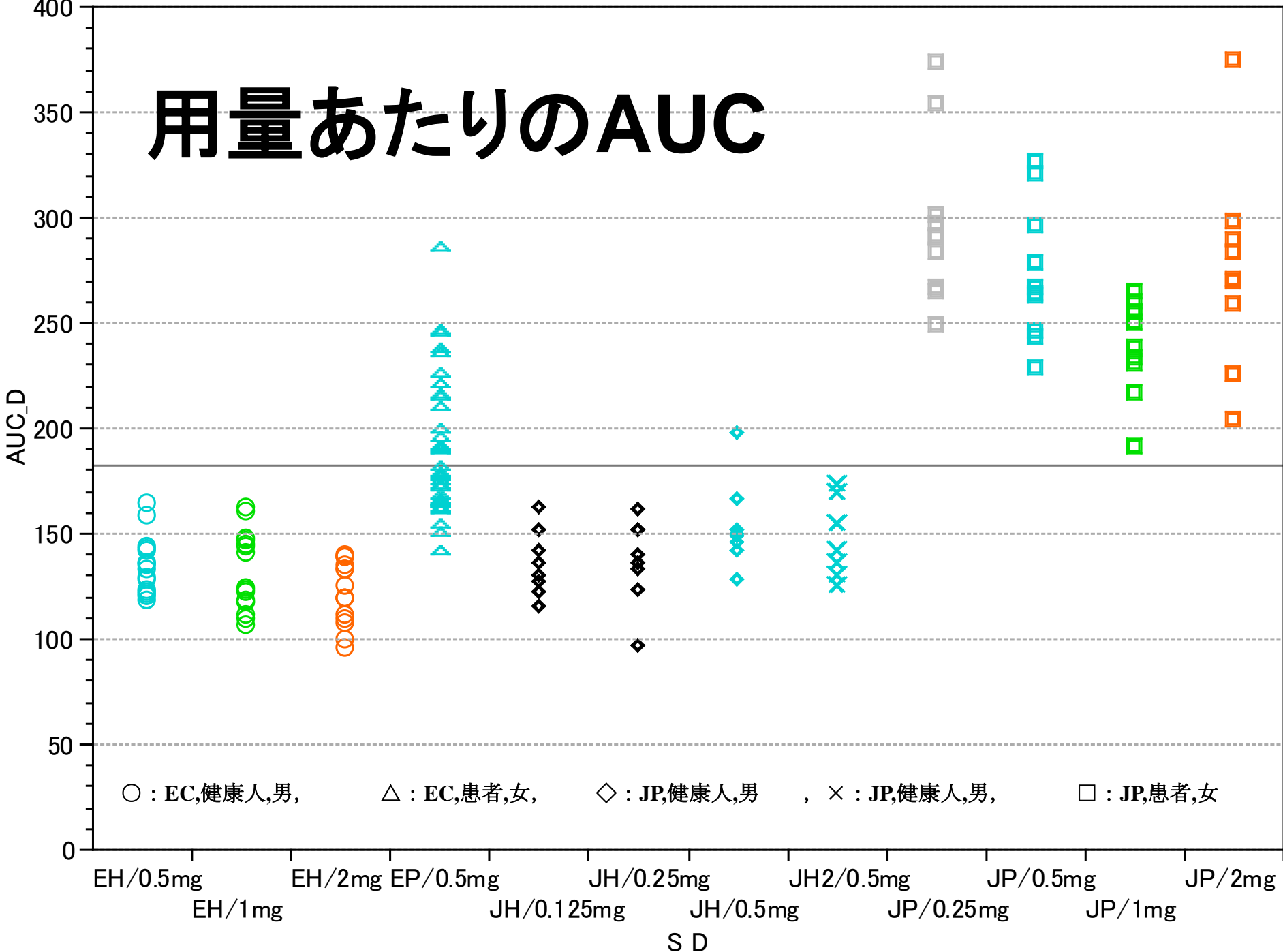
試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の **平均値の差の90%信頼区間**が、 **$\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲**にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。

民族的要因・事例

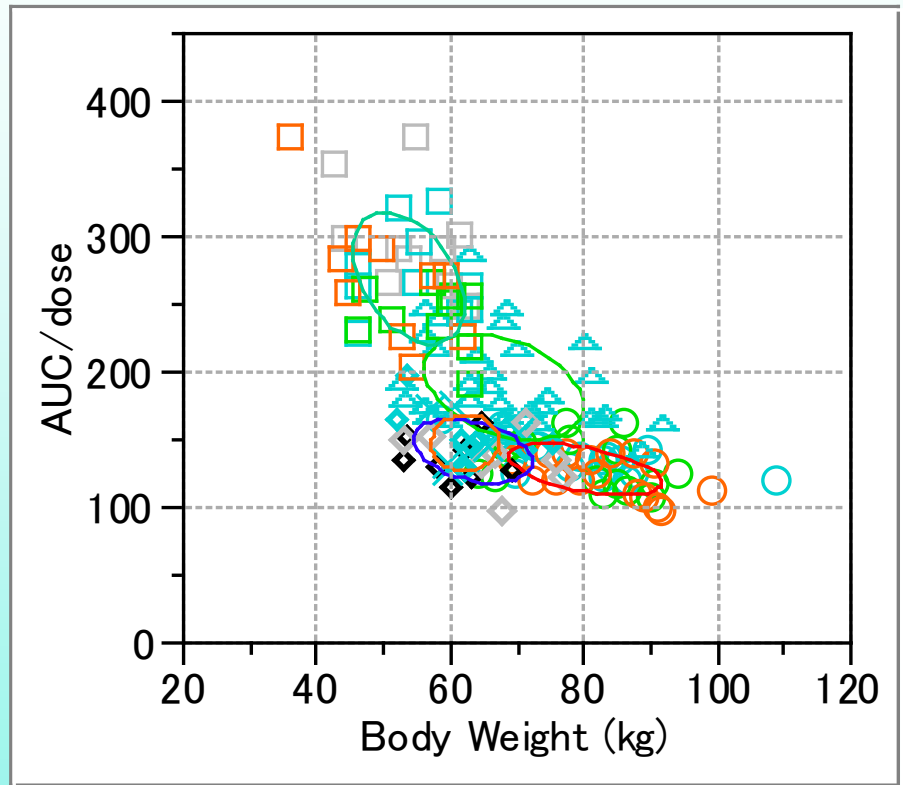
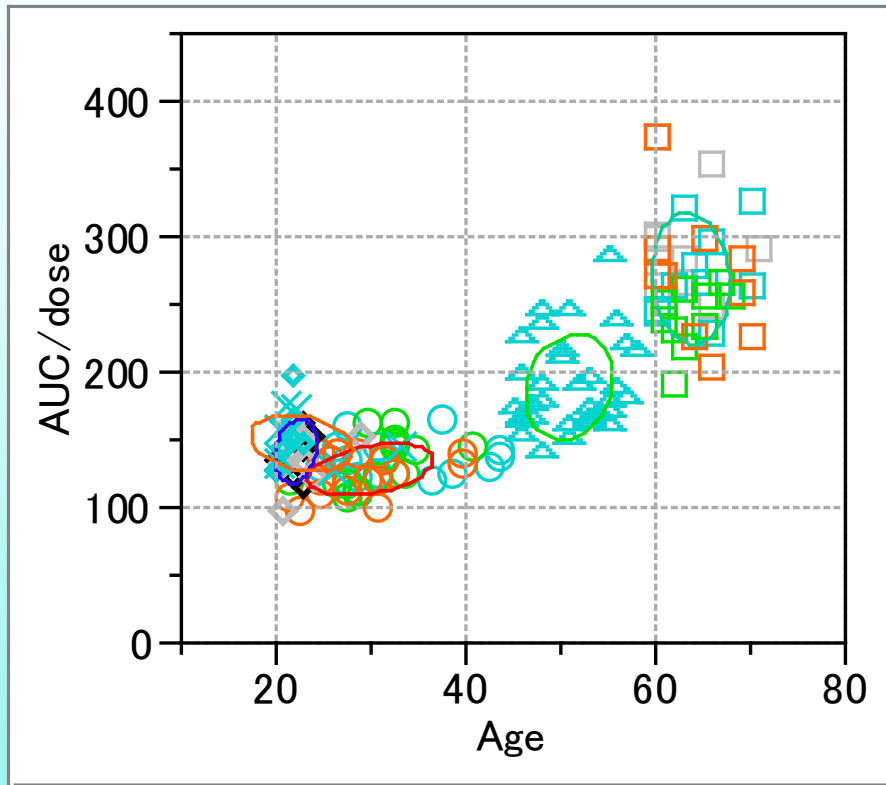
試験の概要

試験番号	実施場所	対象	投与用量	人数
1	EC	健康人	3用量	48人
2	EC	患者	1用量	34人
3	日本	健康人	3用量	24人
4	日本	健康人	1用量	8人
5	日本	患者	4用量	40人

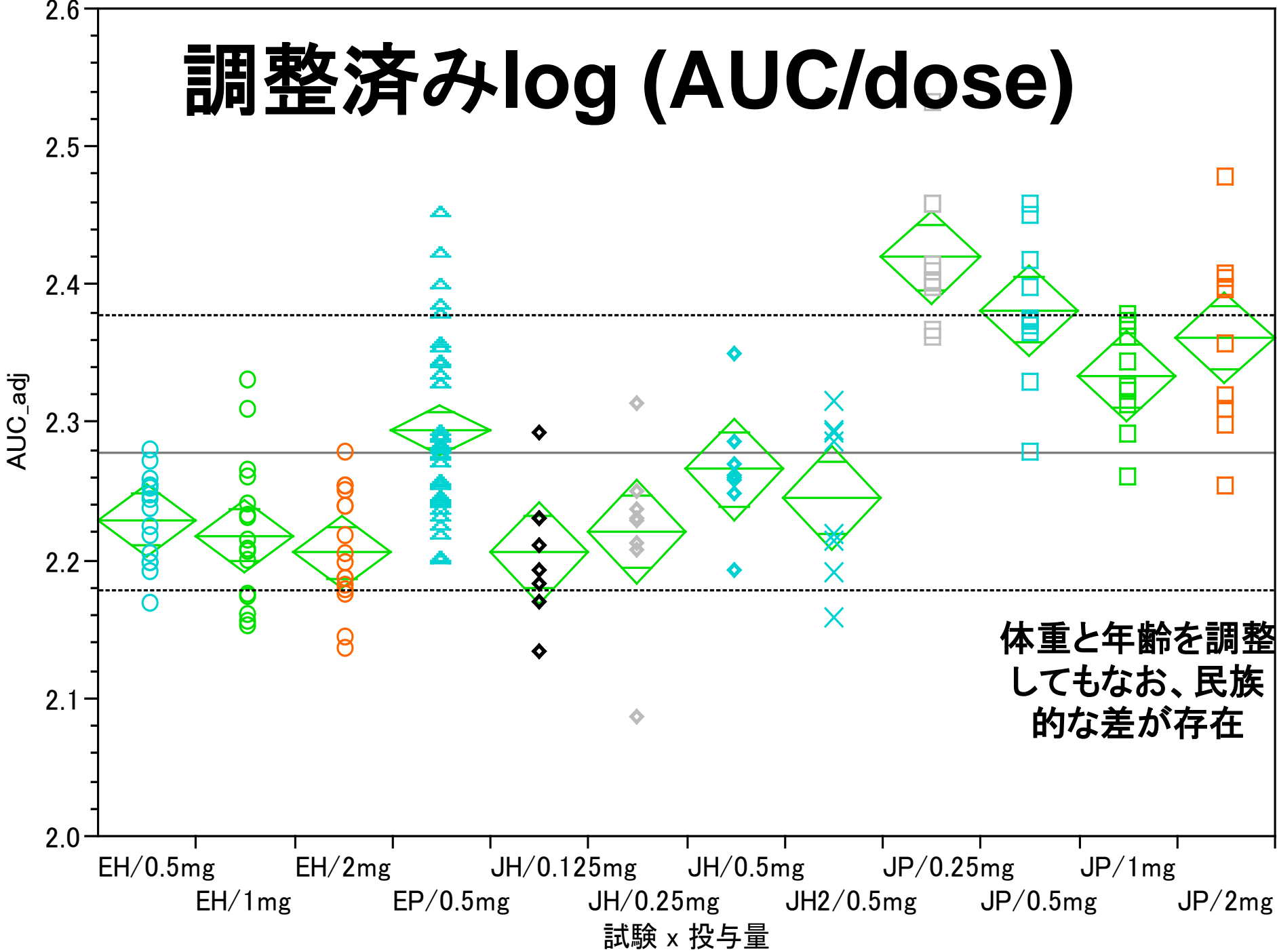
用量あたりのAUC



年齢、体重とAUC/doseの関連



調整済みlog (AUC/dose)



体重と年齢を調整してもなお、民族的な差が存在

11. 一般指針

ICH E8 **p313**

日本の一般指針がたたき台

- ◆ 日本の一般指針がたたき台となって作成されたICHのガイドラインである。
- ◆ 日本のガイドラインは、1992、平成4年6月29日に制定され、プライマリ・エンドポイント、セカンダリ・エンドポイントなどの普及に貢献した。
- ◆ 他方、臨床試験の“相”について硬く設定されたために、紋切り型の臨床試験が、強いられる結果ともなった。
- ◆ 2013年度版のガイドライン集に、手に入りやすくなった「旧：一般指針，**p339**」を含めてある。

古い臨床開発の関係者

- ◆ ICHのガイドラインとしては、1998年4月21日に step 5となった。
- ◆ このガイドラインでは、開発の時間的な“相”と試験の種類が独立に提示されており、皆さんの臨床開発の上司などには、まだ**旧ガイドラインの考え方から抜けきれない人も少なからずいると思われる。**
- ◆ ぜひ、BioS の期間中に、新旧のガイドラインを精読し、適切な臨床試験のデザイン作成に貢献できるようにしてもらいたい。

症例の取扱いは世話人会で

- ◆ 旧：一般指針(1992)での考え方 1998年廃止
- ◆ 世話人会、中央委員会、小委員会など p349
 - 臨床試験実施計画の作成
 - 臨床試験の進行管理
 - 除外・脱落等の症例の取扱いの決定
 - 症例記録の記載漏れや
 - 記載誤りの発見
 - 発表論文の作成などのため
- ◆ 製薬会社は、黒子に徹することになった。
- ◆ 社会的な責任は製薬会社に無理と判断された

治験依頼者の責任

- ◆ 誰が症例の取扱いを決めるのか？
- ◆ 治験調整医師が主催する世話人会か？
- ◆ 治験責任医師からなる効果判定委員会なのか？
- ◆ 規制当局から質問に答える責任は、治験依頼者に求められた。
- ◆ 日本の臨床試験の暗黒時代であった。

症例の取り扱いをめぐる活動

- ◆ 日々のモニタリングに直結する
- ◆ 問題症例は、中止勧告を出す覚悟が必要
- ◆ 自分の症例がどのような扱いをうける運命か知ることが必要
- ◆ CSRガイドラインには、問題症例に関する記述が少ない
- ◆ ICH E9 統計ガイドラインに詳細に定義
- ◆ 日々のモニタリング活動に生かすことが肝要である。

5.2.1 最大の解析対象集団 p398

ランダム化が行われた被験者を最大の解析対象集団から除外することになる状況は限られている。それらには、主要な登録基準を満たしていない場合（適格基準違反）、試験治療を一回も受けていない場合、ランダム化後のデータがない場合などがある。そのような除外については常に理由を示すべきである。登録基準を満たしていない被験者は、以下の条件下でのみ偏りを導入する可能性なく除外できるであろう。

- (i) 登録基準はランダム化以前に評価されている
- (ii) 除外の対象となる適格基準違反の発見は完全に客観的になされる
- (iii) すべての被験者が適格基準違反について同様の綿密さで調べられている（非盲検試験においてはこの保証は困難であり、二重盲検試験であっても割付を明らかにした後では難しい。このことは盲検下レビューの重要性を強調している。）
- (iv) 特定の登録基準違反が発見された場合、それに関するすべての違反が除外される

5.2.2 治験実施計画書に適合した対象集団

ときには「valid case(妥当例)」、「the efficacy sample(有効性サンプル)」、又は「evaluable subjects sample(評価可能被験者サンプル)」と表される「治験実施計画書に適合した」対象集団は、最大の解析対象集団の被験者のうち治験実施計画書をより遵守している一部であり、以下のような基準から特徴づけられる。

- (i) 事前に定められた最低限の試験治療規定を完了していること
- (ii) 主要変数の測定値が利用可能であること
- (iii) 登録基準違反などの重大な治験実施計画書違反がないこと

治験実施計画書に適合した対象集団から被験者を除外する理由の詳細は、個々の試験の状況に合わせた適切な方法により、割付を明らかにする前にすべて明確にし、文書として記録すべきである。

11. 統計ガイドライン 臨床試験のための統計的原則

ICH E9 p369

「原則」は、
吉村先生の好みによって付けられたようです。

統計ガイドラインは高級

- ◆ 従来の臨床試験の統計解析に関するガイドライン(1992)に代るものであり、その内容について十分な理解と応用力が要求される。
- ◆ BioSの開始時には、この内容が念仏の様に思われる人が相当いると思われる。
- ◆ このコースの終了時には、何を言っているか具体的なイメージを持ち、応用できるようになってもらいたい。

旧 統計ガイドライン p419

- ◆ 臨床試験の統計解析に関するガイドライン
(1992－1997)
 - 15年ぐらい前迄の統計担当者は、このガイドラインにある有意差検定の意味を理解し、コンピュータで計算できることが求められていた。
- ◆ 旧 統計ガイドラインにある、有意差検定の使い分けができることは、BioSで学習するための前提条件、したがって、終了試験での出題範囲となっている。

検定についての細分類

	JPN 統計ガイドライン	ICH 統計的原則
"検定"含む全体	45+(10)回	36回
検定	17	11
統計的検定, -方法, -結果	6	4
仮説検定	0	10
片側検定, 片側仮説-	2	5
両側検定-	0	2
多種検定, 繰返し-	3	0
<i>F</i> 検定	1	0
Kruskal-Wallis 検定	1	0
一様性検定	5	0
Mann-Whitney <i>U</i> 検定	4	0
2標本 Wilcoxon 検定	2	0
2標本 <i>t</i> 検定	1	0
χ^2 検定	2	0
Breslow-Day 検定	1	0
(Mantel-Haenszel 法)	1	0
(拡張 Mantel 法)	1	0
(Dunnett 法)	1	0
(Tukey 法)	1	0
(Scheffe 法)	1	0
(Bonferroni の近似法)	1	0
(累積 χ^2 法)	2	0
(最大 χ^2 法)	2	0
有意性検定	0	4

12 新たな課題. 潜在的リスク

E2E : 医薬品安全性監視の計画 **P61**

試験統計家の更なる役割

潜在的リスクの同定はどのように

2.	安全性検討事項.....	3
2.1	安全性検討事項の要素.....	4
2.1.1	非臨床.....	4
2.1.2	臨床.....	4
a.	ヒトにおける安全性データベースの限界.....	4
b.	承認前の段階で検討されなかった集団.....	5
c.	有害事象（AE）／副作用（ADR）.....	5
	更なる評価を必要とする特定されたリスク	
	更なる評価を必要とする潜在的リスク	
d.	特定された相互作用及び潜在的な相互作用（食物－薬物相互作用及び薬物間相互作用を含む）.....	5
e.	疫学的特徴.....	5
f.	薬効群共通の作用.....	6
2.2	要約.....	6

開発中の薬剤でQT/QTc間隔の延長が

- ◆ PMDAの副作用の自発報告
- ◆ どのような薬剤でQT/QTc間隔の延長が報告されているのか.
- ◆ 薬剤ごとのシグナルの程度はどのくらいか.
- ◆ 自社の薬剤の頻度とシグナルはいかに

QTC延長(データベース, 2012年4月)

QT関連有害事象 オッズ比

2012年5月12日 高橋 行雄

合計 = 334068 $T1=$ 1650 $T2=$ 333243

i	医薬品(一般名)	行数	N(QT、1)	N(QT、2)	T1-QT1	T2-QT2	計	odds	i'
1	ベプリジル塩酸塩水和物	646	161	485	1489	332758	334893	74.19	1
16	ピルメノール塩酸塩水和物	33	8	25	1642	333218	334893	64.94	2
27	プロカインアミド塩酸塩	23	5	18	1645	333225	334893	56.27	3
2	三酸化ヒ素	788	106	682	1544	332561	334893	33.48	4
8	リン酸ジソピラミド	153	21	132	1629	333111	334893	32.53	5
12	ジソピラミド	161	17	144	1633	333099	334893	24.08	6
15	ニフェカレント塩酸塩	108	11	97	1639	333146	334893	23.05	7
20	プロブコール	67	6	61	1644	333182	334893	19.93	8
26	フルコナゾール	110	5	105	1645	333138	334893	9.64	9
3	アミオダロン塩酸塩	1021	44	977	1606	332266	334893	9.32	10
4	シベンゾリンコハク酸塩	616	26	590	1624	332653	334893	9.03	11
7	モキシフロキサシン塩酸塩	586	21	565	1629	332678	334893	7.59	12
24	セチリジン塩酸塩	138	5	133	1645	333110	334893	7.61	13
21	ペンタミジンイセチオン酸塩	167	6	161	1644	333082	334893	7.55	14
6	ニロチニブ塩酸塩水和物	648	22	626	1628	332617	334893	7.18	15
153	ロサルタンカリウム	482	1	481					153
154	加味逍遙散	36	1	35					154
155	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	1959	1	1958					155
	全体		825						

皆様の研鑽を期待しています