

臨床試験統計家必携 ICH 関連ガイドライン & Good Statistical Practice in Clinical Research (GSOP)

初版： 1997年4月10日
第11版：2013年4月19日

高橋 行雄

1. ヘルシンキ宣言	1
2. GSOP にみる試験統計家の果たすべき責務,	8
3. ICH ガイドライン集	8
4. これまでにない早期探索的臨床試験	9
5. プロジェクト統計家の必要性	12
6. 試験統計家のための多くの ICH ガイドライン	13
7. 規制当局の虎の巻	21
表1 統計関連ガイドラインに見るキーワードの変遷	22
表2 検定についての細分類	23
添付資料1: PMDA の「医薬品副作用データベース」を用いた副作用リスクの 評価ー自社医薬品の副作用リスクのポジショニングへの活用ー	25
添付資料2: GUIDELINES FOR STANDARD OPERATING PROCEDURES for Good Statistical Practice in Clinical Research	33
添付資料3: 新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項	73

表紙裏

1. ヘルシンキ宣言

1997年にステップ5となったICH:E6(医薬品の臨床試験の実施の基準, GCP)は, 世界医師会(WMA)の1989年の香港での総会で修正されたヘルシンキ宣言の精神を具体的な手順で示したものと見える。ヘルシンキ宣言は, 1964年にフィンランド・ヘルシンキで行なわれたWMAの総会で採択された後, 1975年の東京での総会でインフォームド・コンセントが追加され, 1983年にヴェニス, 1989年に香港の総会で修正が行なわれた。ICH:GCP制定以前のヘルシンキ宣言に対する私の認識は, 「インフォームド・コンセントのヘルシンキ宣言」程度であった。

ICH:GCP制定後は, 1996年の南アフリカ・サマーセットウエストの修正版では, プラセボについて言及されるようになり, 2000年の英国, エジンバラのWMA総会の修正を注意深く読むとICH:GCPに関連する箇所も見出される。例えば13節の「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酬についても, 審査のために委員会に報告しなければならない。」などである。ICH:GCPの原点であったヘルシンキ宣言が, ICH:GCPの制定にともない臨床試験の実施環境が制度化される従い大幅な修正が行なわれたと理解している。

2002年のワシントンでプラセボの使用についての注釈, 2004年の東京でのWMA総会で被験者の権利の注釈が付けられ, 2008年のソウルで大幅な修正がなされた。プラセボ, および被験者の権利に関する注釈が本文中に組み込まれただけでなく, 新たに加わった記述が数多くある。誰かが作った新旧比較表などを見てわかったような気持ちを持たないで, じっくりと読んでもらいたい。世界の有識者たちのメッセージである。

これから皆様が行なうBioSの模擬臨床試験も, 人間(Humans)を対象にするので2008年度版のヘルシンキ宣言を遵守しなければならない。2004年版までは, 「ヒト, Human Subjects」となっていて「人間, Humans」ではなかったことにも敏感になってもらい, なぜそのような変更がされたのかの理由について敏感になってもらいたい。この変更作業に参画した畔柳達雄氏(弁護士)の論文に変更の経緯が述べられている。

1. 表題（副題）の変更

「Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects（ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則）」を「Ethical Principles for Medical Research Involving Humans（人間を対象とする医学研究の倫理的原則）」に改めた。

① 日本では 1975 年の改訂以来「Human Subjects」を研究の目的物視し、「ヒト」と表現してきた。諸外国にも似たような理解が生じている。しかし、ヘルシンキ宣言の成り立ち（ニュルンベルク綱領）をみれば、この考え方は、必ずしも正しくない。

研究対象は、物（モノ）視した「ヒト」ではなくて「人間」だと考えるのが相当だからである。多数関係者からの示唆に基づき、誤解の誘因となる「Subjects」を削除し、題名・本文とも「Humans」の語に統一した。ただし、「被験者」の語が使用される場面もあるので、「Subjects」が廃止されたわけではない。

(http://dl.med.or.jp/dl-med/etc/hel_publiccomment.pdf から引用)

臨床試験の公開についても、第 19 項で次のように 旧 16 項の「すべての研究計画は一般に公開されていなければならない。」との努力目標から、次のように明示的かつ責務として要求されている

2008：19. 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。

BioS の模擬臨床試験はどうするのか。これまでは一般的にアクセス可能なデータベースに登録されてはいなかった。登録できるデータベースは存在するので、登録作業を実習の課題に組み込み、最初の被験者の募集の前に、アクセス可能となっていることをグループ間で相互に確認してみたらどうだろうか。

利益相反は、ここ数年の流行語のようである。厚生労働省からも次に示すように厚生労働科学研究に限定的な形で示されたが、2008 年版のヘルシンキ宣言から利益相反が 3 箇所(第 14 項, 第 24 項, 第 30 項) にあり、BioS の模擬臨床試験の関係者についても、これらの項目の記述の注意を払わなければならない。

厚生労働科学研究における利益相反
(Conflict of Interest : COI) の管理に関する指針
(平成 20 年 3 月 31 日科発第 0331001 号厚生科学課長決定)

I 目的

公的研究である厚生労働科学研究の公正性、信頼性を確保するためには、利害関係が想定される企業等との関わり（利益相反）について適正に対応する必要がある。本指針は、利益相反について、透明性が確保され、適正に管理されることを目的とする。

(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rieki/txt/sisin.txt>)

プラセボの使用については、ヘルシンキ宣言は 1996 年の南アフリカ・サマーセットウエストの修正版で、

1996 : 3. いかなる医学研究においても、どの患者も一対照群があればそれを含めて一現行の 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。

と表現されていたが、2008 年度版では、

2008 : 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。

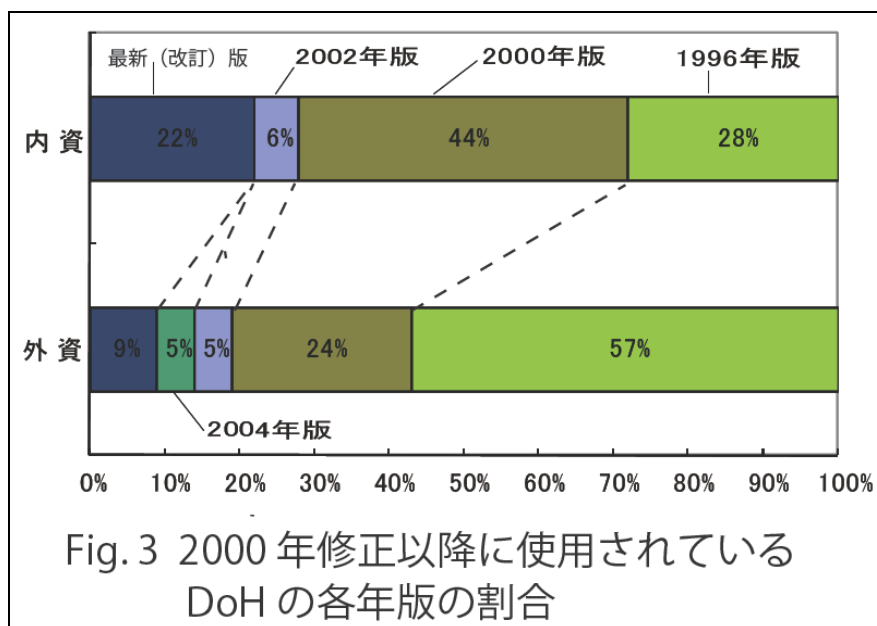
- * 現在証明された治療行為が存在しない研究の場合、または、
- * やむを得ない、科学的に健全な方法論的理由により、プラセボ使用が、その治療行為の有効性あるいは安全性を決定するために必要であり、かつプラセボ治療または無治療となる患者に重篤または回復できない損害のリスクが生じないと考えられる場合。この手法の乱用を避けるために十分な配慮が必要である。

とプラセボの使用について乱用をいさめている。BioS の模擬臨床試験でプラセボの使用する場合には、乱用でないことの陳述が不可避である。

インフォームド・コンセントについても意識不明者に対する臨床試験で具体的な追加が次のようにされている。

2008：29. 例えば、意識不明の患者のように、肉体的、精神的に同意を与えることができない被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントを与えることを妨げる肉体的・精神的状態が、その対象集団の必要な特徴である場合に限って行うことができる。（後略）

ヘルシンキ宣言は最新版を使うのが当然と私は思っており、多くの臨床試験の関係者も注意深く実行しているに違いないと楽観的に考えていたのである。しかし、現実は違うようである。花房ら(1)は、1998年4月から2007年7月までに、東京医科歯科大学医学部附属病院・治験等審査委員会(IRB)に提出されたプロトコル計202件を対象とし提出された年度と引用されたヘルシンキ宣言の年度について調べた結果を報告している。それによると最新版のヘルシンキ宣言の引用率は内資系企業で22%、外資系企業では9%で、古い版の引用が多数を占めている(Fig. 3)。これは、引用の年度が明示されているプロトコルに限定したもので、ヘルシンキ宣言の年度を示されていないのが過半数であることも報告している。

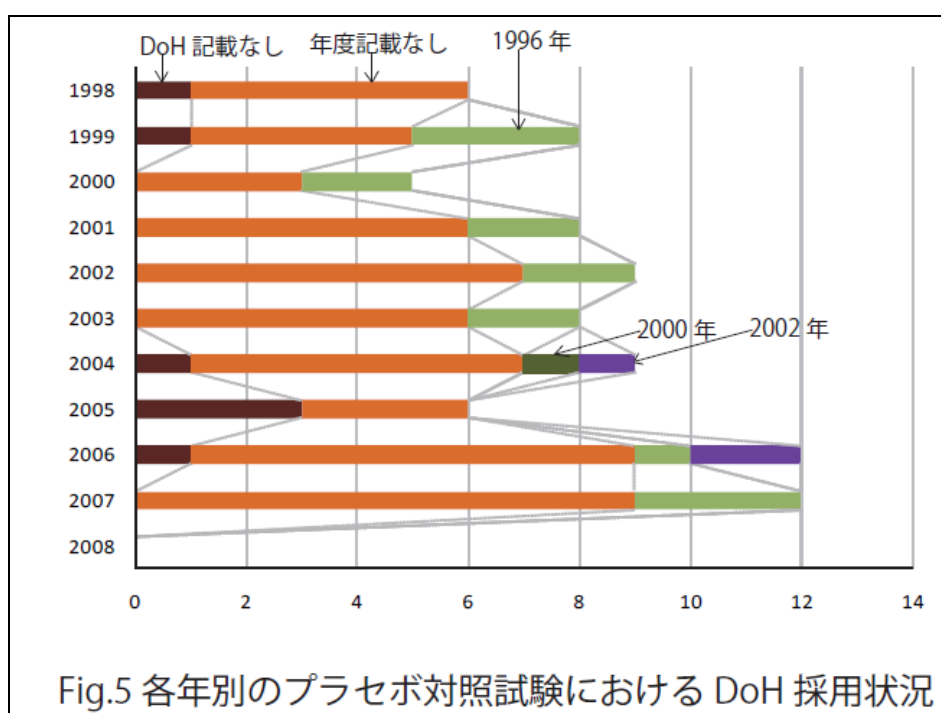


(<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~utdpm/jscept/jscept07-06.pdf> から引用)

これらのプロトコールは、大学の治験等審査委員会（IRB）の承認をえたものと理解されるので、IRB もヘルシンキ宣言について無頓着であることの証拠でもある。

さらに、花房ら (2) はヘルシンキ宣言 2000 年エジンバラ修正版がプラセボ対照試験に与えた影響を分析し、プラセボを対象にしたプロトコールでヘルシンキ宣言の年度を示さないとの対応が増えたと警告している。そして、2008 年版からプラセボ使用の注釈が本文中に移行したこともある、最新のヘルシンキ宣言に基づきプロトコールにヘルシンキ宣言の年度とプラセボ使用の正当性を記載した適切なプラセボ対照試験の実施するように主張している。

花房ら (2) の報告は、ヘルシンキ宣言は言葉として知っていても、それを臨床試験の関係者に周知徹底する努力が組織的になされてはいないことを示唆している。それに乗じて「知らないふり」が蔓延しているように思われる。皆様が関与しているプロトコールでは、どのような記載がされているのか実態を調査し、グループでこの結果をまとめた上で BioS の模擬臨床試験では最新版の引用をしてもらいたい。



(<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~utdpm/jscpt/jscpt08-02hanabusa.pdf> から引用)

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はわからない。1996年版のヘルシンキ宣言を次に示すが、これだけを見せられても最新版かどうかはわからない。また、最新版のヘルシンキ宣言を引用しなければならないとICH:GCPが示していないので、年度を明らかにする必要があるのか、などのような声の大きい関係者の主張が通ったとしか考えられない事態である。

この1996年版は、ICH:GCPが日本でステップ5となった1997年当時の最新版なのである。これが、1996年版の引用が多い原因で、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。皆様自身が最新版のヘルシンキ宣言を使わないと、重大な過ちを犯す危険性があることを読み取ってもらいたいのである。

ヘルシンキ宣言 1996年

—ヒトを対象とするして、バイオメディカルな研究に携わる医師のための勧告—
1975年の東京修正の後、1982年にヴェニス、1989年に香港、
そして、1996年に南アフリカにて修正された。

緒言

人の健康を守ることが医師の使命である。医師は、自己の知識と良心をもってこの使命を達成するよう努めなければならない。

ヘルシンキ宣言の修正は、多くの論争を引き起こしつつその結果として起きた現実の変化を組み入れ、さらに新たな論争を引き起こしてきた。今後もヘルシンキ宣言は修正され発展して行くであろう。最新版のヘルシンキ宣言を遵守してBioSの模擬臨床試験を行なうことを通じて、今後のヘルシンキ宣言がどのように変わって行くのか常に関心を持ち、それに対処する行動力をもってもらいたい。

私がヘルシンキ宣言に感銘を受けたのは、2000年のエジンバラ版をじっくりと読んだ2001年であった。BioSの2001年4月の関連ガイドラインの講義では、ヘルシンキ宣言には全く言及していなかった。2002年に講義からヘルシンキ宣言について語るようになった。これは、現実の臨床試験を企画・立案の際のバイブルとして認識すべきだと強調した。次に、

その一節を示し、2000年のエジンバラ版が世界の臨床試験関係者に与えたインパクトを読み取ってもらいたい。

GCPは、世界医師会のヘルシンキ宣言の精神を具体的な手順で示したものと理解している。ヘルシンキ宣言は、2000年10月、英国、エジンバラの第52回WMA総会で修正された。この修正を注意深く読むとICHに関連する個所も見出される。例えば13節の「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。」などである。これ以外にもプラセボの使用をめぐって、表現がやや緩やかになっている。これらのことを勘案して、ヘルシンキ宣言にある臨床試験に対する考え方は非常に大切である。

最近の経験であるが、ある臨床試験の計画に対して、「この治療群の設定は、ヘルシンキ宣言の第6節に定植するので設定すべきでない」と、関係者を説得した。

抵触

2000：6. ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効果、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。

過去のヘルシンキ宣言は入手しがたいので、1964年のヘルシンキ宣言の初版、大きな修正があった、インフォームド・コンセントの1975年東京版、プラセボの1996年サマーセットウエスト版、臨床研究のあり方について次のように格調高く要求した2000年のエジンバラ版（2002：ワシントン、2004：東京とも脚注の追加のみなので2004年版を引用）、そして、臨床試験の公開の2008年ソウル版について、「ガイドライン集」に含めることにした。

なぜ臨床試験をするのか、人体実験がなぜゆるされるのか、ヘルシンキ宣言を守れば世の中から「非倫理的」だと言及されることはないが、ヘルシンキ宣言を逸脱するような行為は、徹底的に非難する事件が繰り返し報道される。BioSの実習を通じて、ヘルシンキ宣言についての見識を磨き、皆様の今後のバイブルとして役立てられるようになってもらいたい。

2. GSOP にみる試験統計家の果たすべき責務,

イギリスの製薬企業の統計家達 (PSI) は、企業の統計家が守るべき規範について、「Guidelines for Standard Operating Procedures for Good Statistical Practice in Clinical Research Guidelines」を公開している (<http://www.psiweb.org/docs/g SOP.pdf>, 2001 年以後修正はない)。このガイドラインは、企業の統計家が何をすべきか、何に注意をしなければならないか、について箇条書きに示されている。それらの一つ一つが示唆に富んでいて、何かにつけて紐解くとよい。

6 章には「データベース」について、データマネージャーと試験統計家がなすべき業務について示されている。私も改めてこれを読んで自分の責務を狭く考えていたと啓蒙されたこともある。皆さんも、自分たちは何をすべきなのか、について迷いが生じた時に原文をじっくり読んでもらいたい。試験統計家の役割は広範かつ重いものである。私の行動理念の原点でもある。

1997 年 8 月版については、柏木渉さんの訳が薬理と治療 (Vol.27,243-258) にあるが、最新版は、2001 年 7 月に改定されたものであり、あわせて読んでもらいたい。資料として添付する。

3. ICH ガイドライン集

ICH (The International Conference on Harmonisation) を契機とした 1990 年代の日本の臨床試験を取り巻く環境の変化は、まさに激動的であった。E1 から E11, および M4 (コモン・テクニカル・ドキュメント) までの主要なガイドラインは 2002 年までにそろった。

これらのガイドラインから、個々の臨床試験に責任を持つ試験統計家 (Trial Statistician) のみならず、製品全体に責任を持つ Project Statistician が果たすべき役割が読み取れる。統計解析に関する「E9: 統計駆臨床試験のための統計的原則」を理解し応用する力を付けるためには、関連するガイドラインにも精通する必要がある。タイトルだけ知っていればいよいよと言えるガイドラインを示したいと思い、あらためて読み返してみても該当するガイドラインは残念ながら見出せなかった。

ICH の個々のガイドラインは Web 上にあり、いつでもダウンロードでき著作権の主張もないので誰でも自由に利用できるようになっている。何時でも必要なときに読めばいいので

ないかとの楽観的な風潮がここから生まれてしまう。これで試験統計家の役割は果たせるのであろうか。必要なときに何時でも引き出せるような力量を付けてもらいたいとの思いで、関連ガイドラインを網羅した「臨床試験の企画・立案のための基本ガイドライン集・2013年度版」を配布する。

4. これまでにない早期探索的臨床試験

試験統計家の責務を果たすためには、E9 の統計ガイドラインのみならず、他の関連するガイドラインにも精通する必要がある。表 1 に臨床試験関連のガイドラインを示す。ここには、E1 から始まり、E15 がリストされている。これらのガイドラインを紐解くと、ほとんどすべてに試験統計家として責務を果たすために精通する必要性を感じる。

さらに注意しておきたいのが、複合領域 (Multidisciplinary Regulatory Communication) である。1998 年 11 月 13 日に ICH の step 5 となったのが

「M3：医薬品の臨床試験実施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」

であり、新たな臨床試験を行うために、前もって実施しておくべき非臨床試験を要求している。2000 年 12 月 27 日には全面的に改定された。この改定は、「EU における第 I、II 相試験及び米国及び日本*における第 I～III 相試験を認めるための反復投与毒性試験の期間」の設定であり、初期の臨床試験に携わる試験統計家は参考にしてもらいたい。

2000：5.1 第 I 相及び第 II 相試験

2 種の動物（1 種は非げっ歯類）による最短 2～4 週間の反復投与毒性試験（表 1）によって、投与期間が 2 週間までの第 I 相試験（臨床薬理試験）及び第 II 相試験（探索的試験）の実施が認められる。さらに、1、3、6 カ月の毒性試験により、それぞれ、1、3、6 カ月までの上記臨床試験の実施が認められる。げっ歯類での 6 カ月の毒性試験及び非げっ歯類での 9 カ月の毒性試験（11）により、6 カ月以上の期間の臨床試験が認められる。

2010 年 2 月 19 日に新たな改定 (R2) がステップ 5 になった。BioS の模擬臨床試験の企画・立案に際して、この改定版 (R2) を参考にして臨床試験を行なうための前提となる非臨床試験とのかかわりについて学習してもらいたい。

2008 ステップ 2 : 5.1 臨床開発

通常、2種の動物（1種はげっ歯類）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。

このガイドラインは、臨床試験の実施までに行なわなければならない非臨床安全性試験のガイドラインから、タイトルが「医薬品の臨床試験及び販売承認申請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」と範囲が拡大した。これまでの第I相試験に先行する「早期探索的臨床試験」の実施方法が述べられている。7.1節 マイクロドーズ臨床試験の記述を見てみよう。

7.1 マイクロドーズ臨床試験

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。表3に詳細を示す。

第1のアプローチは、総投与量を100 μ g以下とし、いずれの被験者にも単回投与あるいは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。もう一つの利用法として、同位体標識薬物を使用した、あるいはこれを使用しない薬物動態の評価に用いることがある。後略

これは、人間（ヒトではなく、2008年版のヘルシンキ宣言の修正に順じて人間とした）を対照にした試験なので、試験統計家も責務を負う試験であると認識を持ってもらいたい。ポジトロン（陽電子）を使ったPET試験などマイクロドーズ臨床試験についても社内関係者の説明を聞くだけでなく、このガイドラインをベースにして見識を深めてもらいたい。

私の危惧は、社内の関係者の前向きな取り組み姿勢がこのガイドラインが「ヒト」を対象にしており、2008年のヘルシンキ宣言の「人間」となっていないことから、ヘルシンキ宣言を踏み外すことになるかも知れないことである。ヘルシンキ宣言2008年版の第20項に、このように要求がある。

2008 : 20. 医師は、内在するリスクが十分に評価され、かつそのリスクを適切に管理できることを確信できない限り、人間を対象とする研究に関与することはできない。医師は潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合は、直ちに研究を中止しなければならない。

これは、マイクロドーズ臨床試験を推進している人たちの次のような熱いメッセージに遭遇するからである。このような臨床試験の企画・立案に際して、個々の候補化合物、混合物についての臨床試験を行なう前提となる非臨床試験が適切に行われ、評価しているかが、ヘルシンキ宣言の第 20 項である。繰り返し言うが、マイクロドーズ臨床試験だからといって試験統計家の責務から逃れないことを再認識してもらいたい。

タイトル：探索的ヒト動態試験マイクロドーズ試験の重要性

(前略) その意味で、今後、より高感度の定量法が開発されると、いわゆるカセット投与 (複数の候補化合物を混合して投与する) による MD 試験も可能になるものと想定している。分析の専門家に御願いたいのは、「市場に出ている医薬品について、現状の分析機器でそれらの最大血中濃度 (Cmax) の何%のレベルまで定量可能であるかについて、できるだけ多くの情報を集めていただきたい」ということである。(後略)

(http://www.scas.co.jp/company/news/23/teigen_23.pdf から引用)

5. プロジェクト統計家の必要性

M4: The Common Technical Document, 医薬品承認申請データの配列及びその内容をハーモナイズするガイドラインで、2001年4月10日にはステップ5となった。このガイドラインは、日本での「概要書」に相当する前臨床から臨床にいたる全ての試験成績を要約法に関するガイドラインである。

このガイドラインの臨床の部分から、試験統計家だけでなくプロジェクト統計家の必要性が汲み取れる。個々の臨床試験について、ICH 関連のガイドラインからは、「解析報告書」の作成は試験統計家の責務であるとは、ICH : GCP では記載がないために、社内の関係者から、ICH : GCP にないことをされても迷惑だから、総括報告書の作成に関与するだけではないのか、などの理由を挙げられると試験統計家も「まあ、いいか」と引き下がってしまいがちになる。

「統合された解析の報告書」は誰の責任で書かれるものだろうか。日本的な美德は、しゃり出ないことでもあるが、ここは皆様の正念場でもある。

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。

これらのガイドラインの内容を正確に理解しなければ、試験統計家として臨床試験に責任をもって参画することはできない（なお、誤解の無いように言うておくと、これらのガイドラインは、製薬団体の専門家も、規制当局と共同で作成してきたものであることに注意してもらいたい）。

6. 試験統計家のための多くの ICH ガイドライン

一つ一つのガイドラインを解説するだけでも多くの時間を要するし、与えられた時間では不可能である。そこで、幾つかの事例を示しつつ、留意すべきポイントについて概説したい。

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と、以下のようなガイドラインが、すぐに思い付く。細かな内容については立ち入らないが、私自身のこれらのガイドラインを、実際の臨床試験のデザインへどのように活用してきたのかの経験を示し、皆様に理解の助けになればと思うしだいである。

1) E6：医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のガイドライン

臨床試験の全過程を通じ、生物統計家の活用を要求している。また、データの取り扱いについても厳密な手順によって行われることを要求している。データのハンドリングに対する要求は、本質的ではあるが、実施にはとても困難なことをさらにと要求している。それは、非常に明快である故に、関係者が必死の努力を続けられない限り到達できないであろう。省令としての GCP ではなく ICH：E6 を読むべきである。
平成9年3月13日（中央薬事審議会答申）

2) E3：治験の総括報告書に関するガイドライン

このガイドラインは、GCP ガイドラインよりもさらに明確に生物統計家が、分担執筆者となることを強く求めている。また、要求している内容も統計解析の観点からも極めて合理的な要求であり、臨床試験の全過程を通じ日常的に参照すべきガイドラインである。

3) E7：高齢者ガイドライン

ICH Step4 で合意されたガイドライン（Step4）のタイトルは、Studies in support of

Special Populations: Geriatrics であり、高齢者のみならず腎機能低下、または肝機能低下の患者群に対する注意深い検討を要求している。患者を対象とした臨床試験においても薬物濃度の測定を計画的に行うように求めている。内容を良く理解し、試験デザインの立案時、あるいは解析時に良くこのガイドラインの趣旨を反映する必要がある。

4) E1：長期投与試験ガイドライン

このガイドラインも試験デザインを行う際に参照すべき基本ガイドラインである。規制当局が、1年間の長期試験の6ヶ月分の成績で承認申請資料として受け付けると示されている。次にガイドラインの症例数に関する記述を引用する。

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ヶ月の間に発現し、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ヶ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。

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

5) E4：用量反応ガイドライン

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。

6) E5：民族的要因ガイドライン

1991年の第一回目 ICH からの課題であったのであるが、ようやく 1998年8月11日に step 5 となった。EC、USA 連合と日本という関係、あるいは、日本だけが非

関税障壁を主張しているために長い時間が必要であったのだろうか。いずれにしても、臨床第1相試験も含め、薬物濃度に人種差が個人差を越えてあるのか否か、差があったとしても臨床効果は同程度なのか、薬物濃度に人種差が無くても臨床効果に違いがあるのか、最終的には、実際に試験を行って検証しなければならない命題である。

最近、このガイドラインの影響により、どのようなブリッジングのための臨床試験をしたら良いのか、医薬品機構への事前相談が急増しているという。私も、企業側のメンバーとして参加することが日常化している。

7) E8：臨床試験の一般指針

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年、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、しいられる結果ともなった。

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関係者には、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なってもらいたい。

8) E9：統計ガイドライン（臨床試験のための統計的原則）

1998年にstep 5となった。このガイドラインは、ECの統計ガイドラインがたたき台となって作成された。オリジナルは、次を参照のこと。

Lewis, J.A., Jones, D.R. and Röhme, J.L (1995). Biostatistical Methodology in Clinical Trials - A European Guideline. *Statistics in Medicine*, Vol. 14 1655-1657.

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が、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てるようになって

てもらいたい。表 1 に統計に関連する E3 と E9 ガイドラインに出てくる主要な統計用語の頻度表を示した。これらと対比するために、1992 年の旧：臨床試験の統計解析に関するガイドラインで使われている統計用語も拾い出した。

表 3 から 1990 年代までは、統計担当者に求められたのは各種の有意差検定の使い分けがわかることであった。これは、旧：臨床試験の統計解析に関するガイドライン(1992)は、各種の有意差検定の使い分けについての論じているからであった。

有意差検定の使い分けができることは、試験統計家にとって基本であることに違いはないが、さらに、(共変量, 交互作用, 統計モデル) についての学習しなければならぬことが表 2 から読み取ってもらいたい。

表 1 抜粋 統計関連ガイドラインに見るキーワードの変遷

用語	旧：臨床試験の統計解析に関するガイドライン(1992)	ICH E3 治験の総括報告書と内容に関するガイドライン(1996)	ICH E9 臨床試験のための統計的原則(1997)
検証的	7	0	34
探索的	3	1	18
信頼区間	3	3	20
背景因子	26	0	0
予後因子	14	5	4
共変量	1	6	13
ベースライン	1	0	10
部分集団	1	20	14
交互作用	5	3	29
統計モデル	1	0	7

表 2 抜粋 検定についての細分類, 再集計

	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
有意性検定, 仮説検定	0	14
片側検定, 片側仮説-	2	5
両側検定-	0	2
○×△□検定	30	0

9) E10：臨床試験における対照薬の選定に関するガイドライン

対照薬という用語は、1990年代まで実薬対照試験とほとんど交絡した言い方がされていた。このガイドラインでは、対照のタイプを次の8種類、

- 1) プラセボ
- 2) 実薬（非劣性）
- 3) 実薬（優越性）
- 4) 用量反応
- 5) プラセボ＋実薬
- 6) プラセボ＋用量反応
- 7) 実薬＋用量反応
- 8) プラセボ＋実薬＋用量反応

に分類し、4種類の試験目的

- a) 絶対的な効果の測定
- b) 効果の存在の証明
- c) 用量反応関係の証明
- d) 治療の比較

の観点から論じている。さらに外部対象（既存対照）についても論じている。このガイドラインは、臨床試験の計画する場合に精通すべきものである。

ただし、かなり手ごたえのあるガイドラインであることは確かである。臨床試験の総合実習に際して、本ガイドラインを参照しつつ、見識を高める努力を続けてもらいたい。

10) 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

小児に対する臨床試験の必要性は、2000年末にICHの最新のガイダンス「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」によって示された。ガイドラインでは、小児を、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）、および青少年（12歳から16又は18歳）と5区分に分類している。そして、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している。例えば、肝と腎のクリアランスについて、次のように年齢階層による差異が述べられている。

12) M4 (コモン・テクニカル・ドキュメント)

「新医薬品の製造または輸入の承認申請に際し添付すべき資料の作成要領」

このガイドラインは、複数の臨床試験のまとめに「メタアナリシス」をはっきりと求めている。目次からだけではわからないが、関連する部分を示す。

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

ある特定の外国臨床データを新地域に外挿できるかどうかを検討するために実施した試験等，臨床的エンドポイントを用いたブリッジング試験（ICH E5 を参照）に関する要約は，本項に記載すること。地域間における有効性データの類似性について検討した結果，又は新地域における有効性データの外挿を可能にする情報も本項にて要約する。これらの要約のため本項にサブセクションをおこしてもよい。

結論が明確でない試験や否定的な試験も含め，有効性の評価を目的とした全ての試験の結果を要約し比較すること。エンドポイント，対照群，試験期間，統計解析方法，被験者集団，投与量等で重要な試験デザイン上の差異があれば明示すること。

試験間の比較は，プライマリ・エンドポイントとして事前に規定した項目に焦点を合わせて行うこと。しかし，プライマリ・エンドポイントが試験間で共通でない場合や測定点が同一でない場合は，全ての試験に共通して測定された重要データを用いて比較することが有用であろう。経時的な結果が重要だと思われるのであれば，各試験における経時的な変化を図示してもよい。

治療効果に関する信頼区間を表示し，点推定値を解釈するための助けとすること。ベースラインからの変化量においてプラセボと試験薬との間に差が認められる場合，プラセボ群又は実薬対照群（用いた場合）を含む各々の治療群でのベースライン値と治療効果の大きさを，基本的には表形式で，あるいは文章に図を添付した形式で示すこと。実薬対照を用いた試験の目的が，同等性又は非劣性の証明にある場合，群間差の値や比率を信頼区間と共に示すこと。結果は，事前に定義した同等性

又は非劣性の基準により評価し、その基準の理論的根拠と試験の分析感度を検討した根拠を示すこと（ICH E10 を参照）

試験デザインが似ているにもかかわらず試験結果に重大な相違が認められた場合は、その違いを詳述し考察すること。また、相違に関係したと思われる要因を試験間で比較し示すこと。メタアナリシスが実施されている場合、その解析がプロトコルに基づきなされたものか、試験後に実施されたものかを明確にすること。試験デザインの比較や試験対象集団の違い、あるいは有効性評価法の違いを記述して、結果や結論の類似性及び妥当性の評価ができるようにすること（ICH E9 を参照）。メタアナリシスの方法や結果に関する詳細な説明は、通常、別の報告書として提出すること（第5部第5.3.5.3項）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

本項では、特定の患者集団における有効性に関する個々の試験の結果又は全試験を通じての概括的な評価を要約すること。部分集団にて比較する目的は、対象となる全ての部分集団、特に、懸念される特別な理由がある部分集団で、主張する治療効果が一貫して得られているかどうかを示すことにある。比較をすることで、検討や考察をさらに必要とする有効性のバラツキを明らかにすることにもなるだろう。ただし、こうした分析には限界もあることを認識しておくこと（ICH E9）。また、かかる比較は、特定の効能・効果の根拠そのものを生み出すためのものではなく、全体の結果が好ましくない状況下で有効性の根拠を補強するためのものでもないことに注意すること。

個々の試験における症例数が十分でない場合、複数の試験をまとめて分析を行い、有効性に影響する主要な人口統計学的特性（年齢、性別、人種）、事前に定めた又は関連する内因性／外因性要因（例：重症度、前治療、合併症、併用薬、飲酒、喫煙、体重）について評価すること。さらに、一般的に懸念される要因（例：高齢者）や当該医薬品の薬理作用から考えられる要因、又は開発の初期段階にて生じた特別な要因等も評価すること。申請適応症から小児も対象となり得る場合、小児における有効性を分析し記述すること。詳細な解析が実施された場合は、その報告書を第5部に添付し、要約をこの項に記載してよい。

モジュール5の目次

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

5.3.5.2 非対照試験報告書

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

(正式な統合解析, メタアナリシス, ブリッジングに関する解析を含む)

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

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。

7. 規制当局の虎の巻

2008年4月17日付けで, 規制当局から審査に際しての留意事項が公表された。タイトルは「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」であり, 次のような目的が掲

げられている。(添付資料 2)

本文書は、(独)医薬品医療機器総合機構(以下、「PMDA」という。)で新医薬品承認審査実務に携わる上での基本的姿勢を示しつつ、当該実務における主要な留意事項を明確にすることにより、新医薬品承認審査実務に関わる PMDA の審査員の意識等の統一を図ることを目的とする。

本文を読むと ICH E5 が引用されている。ICH ガイドラインを読みつつ、規制当局がどのような視点に立っているのかを知りつつ、再度、ICH ガイドラインに立ち戻ってもらいたい。

- 3) 「有効性及び安全性に関し、民族的要因による重大な差異はないか(海外臨床試験結果が評価資料として提出されている場合)」について
- ・検討された日本人症例数が適切か
 - ・ICHE5 ガイドラインに記載されている民族的要因(内因性及び外因性の要因)について検討されているか
 - ・日本人集団における薬物動態プロファイルが外国人集団と同様であるか
 - ・日本人集団における用量反応性が外国人集団と同様であるか
 - ・民族的要因(内因性及び外因性の要因)に差異があると考えられる場合には、その要因が有効性又は安全性に重大な影響を及ぼしていないか
 - ・日本人集団において、特異的なリスクが認められていないか

文献

- 1) 花房伊保里, 津谷喜一郎, 小池竜司. 治験プロトコールでは旧版のヘルシンキ宣言が使われがちである, 臨床薬理 2007; 38 Suppl: S258.
- 2) 花房伊保里, 津谷喜一郎, 小池竜司. ヘルシンキ宣言 2000 年エジンバラ修正版がプラセボ対照試験に与えた影響, 臨床薬理 2008; 39 Suppl: S279.

表 1 統計関連ガイドラインに見るキーワードの変遷

用語	臨床試験の 統計解析に関する ガイドライン (1992)	ICH E3 治験の総括報告書と 内容に関するガイド ライン(1996)	ICH E9 臨床試験のための 統計的原則 (1997)
検証的	7	0	34
検定	45	12	36
推定	12	10	28
探索的	3	1	18
信頼区間	3	3	20
偏り	22	8	43
背景	27	0	9
背景	0	0	5
背景因子	26	0	0
背景特性	1	0	0
背景情報	0	0	1
背景ノイズ	0	0	3
予測因子	0	0	2
予後因子	14	5	4
共変量	1	6	13
ベースライン	1	0	10
部分集団	1	20	14
層別	11	2	7
層別	2	0	4
層別化	2	2	0
層別集計	2	0	0
層別ランダム化	0	0	2
層別無作為化	4	0	0
層別因子	1	0	1
交互作用	5	3	29
統計モデル	1	0	7
共分散分析	0	1	2
分散分析	0	3	1
Cox 回帰	0	1	0

表 2 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
F 検定	1	0
Kruskal-Wallis 検定	1	0
一様性検定	5	0
Mann-Whitney U 検定	4	0
2 標本 Wilcoxon 検定	2	0
2 標本 t 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

PMDAの「医薬品副作用データベース」を用いた副作用リスクの評価

－自社医薬品の副作用リスクのポジショニングへの活用－

(1) 企画の趣旨およびデータベースの概要

○高橋 行雄¹, 半田 淳²

1 BioStat 研究所株式会社, 2 日本化薬株式会社 医薬開発本部

Evaluation of Risk of Adverse Reactions Using PMDA ‘Adverse Drug Reaction Database’

- How to position an adverse reaction risk of company pharmaceutical products -

(1) The aim of this session and the outline of a database

Yukio Takahashi¹, Jun Handa²

1 BioStat Research Co.,Ltd, 2 Pharmaceutical Devepolmrnt Division, Nipponkayaku Co. Ltd.

要旨

現在では、自社医薬品の有用性を示すためには、有効性だけでなく、安全に使うための情報を継続して伝えることが求められている。自社医薬品のリスク評価は、類薬の添付文書の副作用頻度表との比較などにより行われることが多い。しかしながら、そのような資料だけでは、自社医薬品の潜在的な副作用リスクを、的確かつ見逃さずに説明することは困難である。2012年4月からPMDAのホームページで「医薬品副作用データベース」が入手できるようになった。5月現在でダウンロードしたデータベースは、症例数：219,191人、有害事象数：338,359件、医薬品情報数：1,540,317件、原疾患情報：632,521件であった。このデータベースを用いることにより、自社医薬品の情報だけでは困難だった自社医薬品が全市販薬あるいは類薬と比較してどの程度の潜在的なリスクがあるのかを明確にすること（=ポジショニング）ができ、臨床現場で役立つ安全性情報を提供可能になる。この企画セッションでは、SAS, JMP, Excelといったソフトを用い、上記のデータベースから必要情報を抽出し、シグナル検出手法により潜在的リスクを可視化する手順を示し、その活用法について提示する。

キーワード：医薬品副作用データベース シグナル検出

1. はじめに

製薬企業は、副作用によるものと疑われる症例等を知ったとき、薬事法の規定により、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に対して報告することが義務づけられている。これらのPMDAが集積している医薬品副作用情報は、データベース化され従来からPMDAのWebサイトの「副作用が疑われる症例報告

に関する情報」で検索することが可能であった。医薬品の一般名、または、販売名を指定することにより該当する症例を一覧および年度ごとの集計表として得ることができる。また、副作用名「間質性肺疾患」などを指定することにより、この副作用が報告された医薬品名の一覧に引き続き症例の一覧を得ることもでき、それらを PDF 化して印刷することもできる。

PMDA の「医薬品副作用データベース」は、受動的サーベイランス（自発報告制度）であり、副作用の発現していない症例が含まれていない。そのために副作用の発現率を算出することができず、探索的な統計解析を行なうモチベーションが起きにくかった。他方、大規模なデータベースを探索する統計的技術としてのデータマイニングが、様々な分野で行なわれるようになった。「医薬品副作用データベース」に対するデータマイニングについても、シグナル検出という探索的解析の方法論が確立された。シグナル検出は、規制当局における安全対策業務において、次のような点が期待されている [1]。

- ① 伝統的方法では検出できない有害事象の検出が可能なこと
- ② 伝統的方法でも同定される有害事象であるが、早い時期に検出可能なこと
- ③ 伝統的方法で同定され、かつ同様な時期であるが、少ない人的資源で検出できること
- ④ 伝統的方法に対するセーフティネット

我々は、製薬企業において「医薬品副作用データベース」に対するシグナル検出という探索的解析は、「ICH E2E：医薬品安全性監視の計画」で要求されている「医薬品の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、及び承認前に検討されていない潜在的なリスク集団及びその医薬品が使用される可能性のある状況等の重要な不足情報を要約する方法」のなかで、潜在的リスクを可視化する方法論として有益であると認識し、実現可能性の研究をしてきた。

2012 年 4 月から PMDA の Web サイトから「医薬品副作用データベース」をダウンロードして入手できるようになり、自らデータマイニングを行い、自社医薬品が全市販薬あるいは類薬と比較してどの程度の潜在的なリスクがあるのかを明確にすること (=ポジショニング) が、手軽にできるようになった。この企画セッションでは、SAS, JMP, Excel といったソフトを用い、医薬品副作用データベースから必要情報を抽出し、シグナル検出の手法により潜在的リスクを可視化する手順を示し、その活用法について提示する。

2. 医薬品副作用データベースの概要

PMDA の検索ページで、「間質性肺疾患」で検索すると表示 1 に示すように、589 の医薬品名がリストアップされる。表示 1 の医薬品一覧から、それぞれの医薬品の症例一覧、副作用の発現件数が得られるようになっている。10 番目にリストされている「アザチオプリン」についての症例リストを要求し、どのようなデータが含まれているかを例示してみよう。

表示 2 には、医薬品副作用データベースから該当する症例のデータを統合して見やすいように表示している。この症例のデータは、医薬品副作用データベースの「データセットのダウンロードページ」の説明から、4 つのテーブルを用いて作成されていることがわかる。各症例のデータは、csv 形式のファイルで提供されており、表示 2 のデータがどのテーブルから抽出されたのか対応づけた。各テーブル名には、2012 年 5 月にダウンロードしたファイルサイズおよび件数も合わせ示す。

表示 1. 間質性肺疾患を副作用として報告された医薬品一覧

検索結果			
検索の結果589種類の被疑薬について報告がありました。 そのうち、1件目～25件目を表示しています。			
被疑薬	経路	症例	件数
A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)	注射薬	症例	件数
BCG膀胱内用(コンノート株)	外用薬	症例	件数
BCG膀胱内用(日本株)	外用薬	症例	件数
かわらたけ多糖体製剤	内用薬	症例	件数
きゅう帰膠艾湯	内用薬	症例	件数
その他の生薬及び漢方処方に基づく医薬品(一般薬)	内用薬	症例	件数
アクタリット	内用薬	症例	件数
アクチノマイシン D	注射薬	症例	件数
アザチジン	注射薬	症例	件数
アザチオプリン	内用薬	症例	件数

以下略

表示 2. 間質性肺疾患を副作用とする症例リストの一例

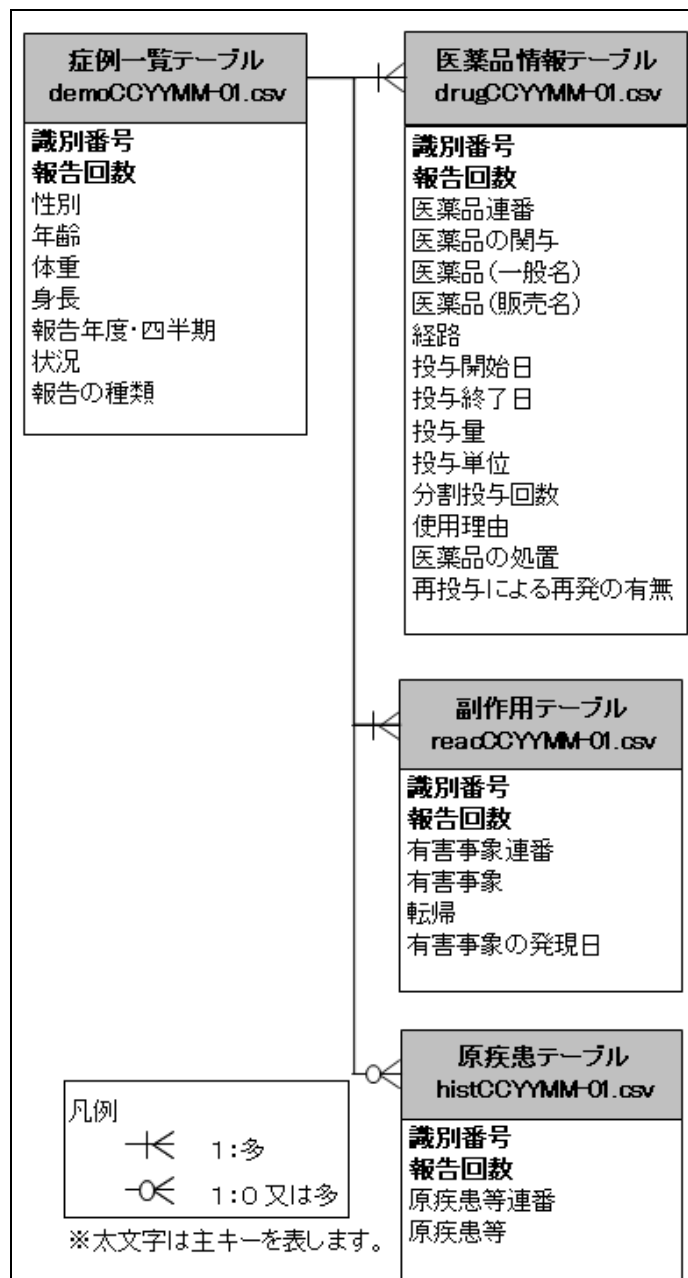
報告年度・四半期	2011・第二	種類	自発報告	報告職種	医師	報告分類	企業報告	状況	調査完了
性別	男	年齢	60歳代	身長	体重	転帰		回復	
原疾患等	潰瘍性大腸炎 肺サルコイドーシス 胃食道逆流性疾患 骨粗鬆症 呼吸障害								
被疑薬/販売名	アザチオプリン/イムラン				適用理由	潰瘍性大腸炎		経路	経口
一回投与量	50mg	投与開始日			20091130	投与終了日		20110415	
被疑薬の処置	投与中止				再投与による再発の有無				
有害事象(発現日)	間質性肺疾患(20110415)								
併用被疑薬	メサラジン								
その他の併用薬	ランソプラゾール アルファカルシドール モンテルカストナトリウム ベクロメタゾンプロピオン酸エステル								
注									

医薬品副作用データベース (ZIP ファイルで 35MB) に含まれる 4 種のテーブル

1. 症例一覧テーブル (14 MB, 219,191 人)
報告年度, 種類, 性別, 年齢, 身長, 体重, など
2. 医薬品情報テーブル (141 MB, 1,540,317 件)
医薬品の関与 (被疑薬, 併用薬, 相互作用), 医薬品 (一般名, 販売名), 経路, 投与開始日, 投与終了日, 投与量, 使用理由, 医薬品の処置, 再投与による再発の有無の処置, など
3. 副作用テーブル (14 MB, 338,359 件)
有害事象, 転帰, 有害事象の発現日, など
4. 原疾患テーブル (18 MB, 632,521 件)
原疾患等

表示3に示すER図から、メインのキーは「識別番号、報告回数」であり、2. 医薬品情報テーブル、3, 副作用テーブル、4. 原疾患テーブルには、さらにサブキーとして医薬品、有害事象および原疾患等の連番が振られている。

表示3 医薬品副作用データベースのER図 (PMDAのWebサイトより再掲)



表示1に示された症例に合致するデータを医薬品副作用データベースから探索すると、識別番号がB-11018764の症例であることが検索できる。表示2の症例に関するデータと、それぞれのテーブルの内容を比較することにより、「医薬品副作用データベース」の構成について理解を深めることができる。

1. 症例一覧テーブル

識別番号	報告回数	性別	年齢	体重	身長	報告年度・四半期	状況	報告の種類	報告者の資格
B-11018764	1	男性	60歳代			2011・第二	調査完了	自発報告	医師

2. 医薬品情報テーブル

識別番号	報告回数	医薬品連番	医薬品の関与	医薬品(一般名)	医薬品(販売名)	経路	投与開始日	投与終了日
B-11018764	1	1	被疑薬	アザチオプリン	イムラン	経口	20091130	20110415
B-11018764	1	2	被疑薬	メサラジン		経口	20110124	20110415
B-11018764	1	3	併用薬	ランソプラゾール		経口		
B-11018764	1	4	併用薬	アルファカルシドール		経口		
B-11018764	1	5	併用薬	モンテルカストナトリウム		経口		
B-11018764	1	6	併用薬	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル		吸入		

3. 副作用テーブル

識別番号	報告回数	有害事象連番	有害事象	転帰	有害事象の発現日
B-11018764	1	1	間質性肺疾患	回復	20110415

4. 原疾患テーブル

識別番号	報告回数	原疾患等連番	原疾患等
B-11018764	1	1	潰瘍性大腸炎
B-11018764	1	2	肺サルコイドーシス
B-11018764	1	4	胃食道逆流性疾患
B-11018764	1	5	骨粗鬆症
B-11018764	1	6	呼吸障害

報告回数については、PMDAへ報告した回数を報告書(症例)毎に通算した値が表示されているとの説明があり、複数のデータがあるのかと思われたが、1症例について最終報告の番号が付与されただけであり、メインキーとしては、「識別番号」のみで十分である。

3. シグナル検出の考え方

シグナル検出を実施するためには、表示4に示すように、行方向に薬剤を、列方向に有害事象をマトリックス上に報告件数を度数とする分割表が必要となる。

表示4における特定の薬剤と特定の有害事象に注目すると、表示5のような2×2分割表にまとめ直し、PRR, RORなどのシグナル検出のために統計量を計算することができる。ただし、このような方法で得られた統計量を用いて結果を解釈する際には、いくつかの仮定がある[1]。

- ① ある薬剤が特定の有害反応を起こすならば、他の薬剤と比べて、この有害反応が多く報告される
- ② 同じ有害反応について、(過少)報告の程度は異なる薬剤間で同じである

③ 種々の有害反応の報告割合や報告パターンは、異なる薬剤間で類似している

表示 4. シグナル検出の元となる $m \times p$ の分割表

	有害事象 1	有害事象 2	⋯ j	有害事象 p	合計
薬剤 1	n_{11}	n_{12}	⋯	n_{1p}	n_{1+}
薬剤 2	n_{21}	n_{22}	⋯	n_{2+}	n_{2+}
⋮	⋮	⋮	⋯	⋮	⋮
薬剤 m	n_{m1}	n_{m2}	⋯	n_{mp}	n_{m+}
合計	n_{+1}	n_{+2}	⋯	n_{+p}	n_{++}

表示 4 のマトリックスで、ある特定の薬剤、ある特定の有害事象に注目して表示 5 に示す 2×2 の分割表にまとめ、各種の統計量の計算を行なう。特定の有害事象 j を固定して、薬剤を $i = 1, 2, \dots, m$ と順じ変更して「全ての薬剤」について各種の統計量を求める。これにより、特定の有害事象をおこすリスクの高い薬剤を見出すことができる。また、ある薬剤 i (医薬品) の、相対的なリスクの把握することもできる。

特定の薬剤 i を固定して、有害事象を $j = 1, 2, \dots, p$ と順じ変更して「全ての有害事象」について各種の統計量を求める。これにより、特定の薬剤についてリスクの高い有害事象を見出すことができる。これにより、ある有害事象 j の報告件数の絶対値が大きくても、他の全ての薬剤に対して有害事象 j 相対的なリスクの大きさを把握することもできる。また、有害事象 j' の発現件数が少ない場合であっても、相対的には有害事象 j' を起こすリスクが高い場合もあり、このような認識ができるのがシグナル検出の優れた点である。

表示 5. 特定の薬剤と特定の有害事象に関する 2×2 分割表

	特定の有害事象	その他の有害事象	合計
特定の薬剤	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
その他の薬剤	n_{21}	n_{22}	n_{2+}
合計	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}

シグナル検出の元となる $m \times p$ の分割表の実際の大きさについては、医薬品情報テーブルは 1,540,317 件の医薬品名で集計すると薬剤数は $m = 4,498$ 種類となり、副作用テーブルには 338,359 件の有害事象が含まれていて、有害事象数は $p = 5,719$ 種類となる [2]。

実際にシグナル検出の元となる $m \times p = 4,498 \times 5,719$ の分割表から 2×2 の分割表を作成し、統計量を計算することは極めて煩雑な操作を必要とするので薦められない。その代わりに「特定の有害事象」vs「その他の有害事象」の 2 水準で、 $m \times 2$ の分割表を作成し、 m 種類の有害事象についてシグナル検出のために統計量を計算する。同様に、「特定の薬剤」vs「その他の薬剤」の 2 水準で、 $2 \times p$ の分割表を作成し、 p 種類の有害事象についてシグナル検出のための統計量を計算し「特定の薬剤」の相対的な潜在的リスクの大きさを評価する [3]。

表示 4 に示したシグナル検出の元となる分割表を作成するためには、副作用テーブルと医薬品情報テーブルの識別番号をキーにして併合する必要がある。ただし、医薬品情報テーブルには、同一症例のなかで処方日が異なる同じ薬剤が多く含まれている。また、(被疑薬, 相互作用, 併用薬) との分類もされているので。(被疑薬, 相互作用) に該当する薬剤を取り出すと 571,907 件となり、さらに重複を取り除くと、最終的に

356,246 件となる。副作用テーブルの有害事象についても発現日が異なる有害事象があり、重複を取り除くと、331,128 件の有害事象数となる。重複を取り除いた 2 つのテーブルを併合すると 557,045 件となる [2]。

実際に、557,045 件について、 $m \times 2$ の分割表の一部が集計されたとして、表示 5 の 2×2 の分割表の作成する考え方を示そう。表示 6 に示すように、薬剤別 ($m = 2,785$ 種) に間質性肺疾患(あり, なし)についての分割表が得られたとしよう。特定の薬剤 i に注目したときに、特定の有害事象のセルは $n_{i,11}$ となり、その他の有害事象のセルには $n_{i,12}$ が集計され、その合計は、 $n_{i,1+}$ である。列方向の合計は、 n_{+1} 、 n_{+2} 、 n_{++} となるので、それらの合計から $n_{i,11}$ 、 $n_{i,12}$ 、 $n_{i,1+}$ を差し引くと $n_{i,21}$ 、 $n_{i,22}$ 、 $n_{i,2+}$ を計算することができる。

SAS あるいは JMP などの統計ソフトで、 $m \times 2$ の分割表を作成することは標準的な PC でも短時間で得ることができる。この $m \times 2$ の分割表を Excel シートにダウンロードすることにより、表示 6 に示した $m \times 2 \times 2$ の分割表は、Excel の標準機能の範囲内でストレス無く計算できる。シグナル検出のための統計量の多くは、表示 6 に示した行方向の 2×2 のデータで計算できる。最初の行で計算式を作成し Excel のフィルハンドルで計算式をコピーすることにより、薬剤 i 、 $i = 1, 2, \dots, m$ についてのシグナル検出のための統計量を計算することができる。

表示 6 薬剤 2785 種 \times 間質性肺疾患(あり, なし)の分割表から 2×2 分割表の要素の計算

薬剤名 (医薬品名)	薬剤 i			その他の薬剤 i 以外		
	特定の有害事象	その他の有害事象	合計	特定の有害事象	その他の有害事象	合計
フルオロウラシル	405	6,553	6,958	$n_{+1} - n_{i,11} =$	$n_{+2} - n_{i,12} =$	$n_{++} - n_{i,1+} =$
	$n_{i,11}$	$n_{i,12}$	$n_{i,1+}$	$n_{i,21}$	$n_{i,22}$	$n_{i,2+}$
プレドニゾロン	166	9,880	10,046	↓	↓	↓
レボホリナートカルシウム	214	4,005	4,219			
⋮						
その他 2,782	16,922	518,900	535,822			
合計	17,707	539,338	557,045	—	—	—
	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}			

4. 潜在的リスク分析の実践に向けて

本論文では PMDA のホームページからダウンロードした「医薬品副作用データベース」を用いて、潜在的リスク分析の実践をするためのデータベース内容の吟味の考えた、大規模な医薬品副作用データベースのデータマイニングの方法として用いているシグナル検出のための統計量を得るための分割表の作成の考え方を示した。

表示 6 で示したように、特定の有害事象についてシグナル検出のための統計量のラインリストが得られた際、それらの情報のもつ意味を容易に理解させる様々な視覚化が提唱されている。我々は、一般的な統計ソフトである JMP に標準的に備えられている 3 つのグラフ「ドリルダウン付散布図」、「ツリーマップ」及び「セルプロット」が、PC でも手軽に視覚化ができることに着目し「間質性肺炎」について視覚化を試みた [4]。最後の演題では、潜在的リスク分析の実践を、どのように行ない、評価し、活用するか事例研究を行なった [5]。

この企画では、PMDAの「医薬品副作用データベース」が持つ潜在的な有用性を多くの人達の知ってもらい、更なる活用方法の実践にむけた第1歩をなることを願っている。

PMDAの医薬品副作用データベース活用

広岡 禎（大鵬薬品），山田 雅之（キッセイ薬品）

シグナル検出指標の解説と「間質性肺炎」でのシグナル評価

澤田 克彦（大鵬薬品），重田 寛文（キッセイ薬品）

JMPを用いた副作用リスクポジショニングの視覚化

山田 雅之（キッセイ薬品），須々田寛（田辺三菱製薬）

潜在的リスク分析の事例研究

重田 寛文（キッセイ薬品工業），澤田 克彦（大鵬薬品）

文献

- 1) 藤田利治：副作用評価におけるシグナル検出，薬剤疫学 Jpn J Pharmacoepidemiol, 14(1) June 2009 : 27
- 2) 広岡禎，山田雅之：PMDAの「医薬品副作用データベース」を用いた副作用リスクの評価－自社医薬品の副作用リスクのポジショニングへの活用－ (2)PMDAの「医薬品副作用データベースの活用，(2012)，SAS ユーザー総会論文集.
- 3) 澤田克彦，重田寛文：PMDAの「医薬品副作用データベース」を用いた副作用リスクの評価－自社医薬品の副作用リスクのポジショニングへの活用－ (3)シグナル検出指標の解説と「間質性肺炎」でのシグナル評価，(2012)，SAS ユーザー総会論文集.
- 4) 山田雅之，須々田寛：PMDAの「医薬品副作用データベース」を用いた副作用リスクの評価－自社医薬品の副作用リスクのポジショニングへの活用－，(4) JMPを用いた副作用リスクポジショニングの視覚化 (2012)，SAS ユーザー総会論文集.
- 5) 重田寛文，澤田克彦：「医薬品副作用データベース」を用いた副作用リスクの評価－自社医薬品の副作用リスクのポジショニングへの活用－，(5) 潜在的リスク分析の事例研究 (2012)，SAS ユーザー総会論文集.

PSI

Statisticians in the Pharmaceutical Industry

GUIDELINES FOR STANDARD OPERATING PROCEDURES for Good Statistical Practice in Clinical Research

Written by: PSI Professional Standards Working Party

Lesley Struthers, SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Gary Atkinson, Pfizer Ltd
Les Huson, The Wellcome Foundation Ltd
Peter Morse, Scotia Pharmaceuticals Ltd
Anne Wiles, Brookwood Statistics Ltd

Edited by: Good Clinical Research Practices
Graham Ball, Wendy Bohaychuk

except Guidelines 12 and 13, which were written by:
Philip North, ASRU Ltd, and other members of the PSI Public Affairs Sub-Committee

All the Guidelines are regularly reviewed by the
PSI Public Affairs Sub-Committee

PSI

GUIDELINES FOR STANDARD OPERATING PROCEDURES for Good Statistical Practice in Clinical Research

CONTENTS

INTRODUCTION

- 1. CLINICAL DEVELOPMENT PLANS**
- 2. CLINICAL TRIAL PROTOCOLS**
- 3. STATISTICAL ANALYSIS PLANS**
- 4. DETERMINATION OF AVAILABILITY OF DATA
FOR ANALYSIS**
- 5. RANDOMISATION AND BLINDING PROCEDURES**
- 6. DATABASE**
- 7. INTERIM ANALYSIS PLANS**
- 8. STATISTICAL REPORTS**
- 9. ARCHIVING AND DOCUMENTATION**
- 10. INTEGRATED DATA SUMMARIES**
- 11. QUALITY ASSURANCE AND QUALITY CONTROL**
- 12. INTERACTION BETWEEN A SPONSOR COMPANY
AND A CONTRACT RESEARCH ORGANISATION
(CRO)**
- 13. FRAUD IN CLINICAL TRIALS**

INTRODUCTION

Professional codes of conduct for statisticians, such as those published by the Royal Statistical Society, stress general principles including the need for professional integrity, a primary concern for the public interest and the preservation of professional standards. However, there is a need for more detailed guidance in specific disciplines. Therefore, the PSI “Professional Standards Working Party” set out to provide guidance for the preparation of Standard Operating Procedures (SOPs) for Good Statistical Practice in clinical research.

The development of Guidelines for Standard Operating Procedures (GSOPs) appeared to be a natural step in the process of encouraging and publicising Good Statistical Practice in the analysis and reporting of clinical trial data. In preparing these GSOPs, the objectives of PSI are:

- to ensure that statisticians in the pharmaceutical industry are aware of the principles contained in published codes of conduct
- to provide guidance to encourage adherence to these principles in the application of statistics to clinical trials
- to publicise the principles of Good Statistical Practice for clinical research to other professionals, internal and external to the pharmaceutical industry
- to provide guidance in the preparation of SOPs to ensure compliance with the requirements of international Good Clinical Practice so as to satisfy regulatory requirements with respect to the collection, processing, analysis and reporting of clinical trial data.

The many varied roles statisticians fulfil within the pharmaceutical industry and related organisations (e.g. academic institutions and Contract Research Organisations (CROs)) preclude writing a definitive set of SOPs for all PSI members. Hence the decision was taken to develop GSOPs which would give detailed statements of the principles of Good Statistical Practice within the context of clinical research (thus building on the existing codes of conduct), but which would require that statisticians develop the guidelines into SOPs specific to their own organisations.

Conversion of these GSOPs into SOPs appropriate for a specific organisation requires expertise. Care should be taken that the level of responsibility given to statisticians is appropriate to the level and depth of statistical expertise within the organisation. The adaptation of the GSOPs into working SOPs should be carried out to reflect the structure and expertise of the organisation.

The GSOPs address the most common requirements of statisticians practising in the field of clinical research. The areas covered are not exhaustive. In some organisations it will be appropriate to combine some of the guidelines into one SOP or to divide other guidelines into several SOPs.

The manner in which procedures are implemented is as important as the procedures themselves if the procedures are to be effective within the structure of a particular organisation. SOPs which are properly implemented as part of an overall quality system not only improve the quality of the service or product but also improve the productivity and efficiency of the process. For example, good trial design and good case report form design can greatly improve the quality of the data collected in a clinical trial.

The PSI “Professional Standards Working Party” was set up in May 1990 and was responsible for developing 11 of the following GSOPs over a period of approximately 18 months. The development process included input from many members of PSI through written comments and workshop discussion sessions. The development process has continued since then with reviews and revisions of existing GSOPs, as well as the preparation of new GSOPs. This review process takes place over a two-yearly cycle, and is the responsibility of the PSI Public Affairs Sub-Committee.

The GSOPs and the Royal Statistical Society Code of Conduct are now augmented by other relevant documents such as the International Conference on Harmonisation (ICH) documents on Clinical Study Reports and Statistical Principles for Clinical Trials and the Association for Clinical Data Management (ACDM) Guidelines for Writing Standard Operating Procedures.

1. CLINICAL DEVELOPMENT PLANS

Objective

The objective of this GSOP is to define the responsibilities of statisticians with respect to the clinical development plan.

Every clinical trial should be undertaken for a scientific reason, as part of an integrated development plan and must be conducted ethically. It is recognised that in the case of industry trials there will generally also be a longer-term overall financial motive.

Procedures

- 1 Before the clinical phase begins the statistician should be aware of the pre-clinical analyses concerning the compound, the results of any other previous relevant trials and any safety or efficacy issues which may have an impact on the clinical development. Literature research should be performed to identify suitable efficacy variables and the magnitude of clinically relevant effects. The statistician should study the influence of prognostic factors and seek to improve understanding of the natural history of the disease/disorder/problem concerned, whenever it is possible and practical to do so.
- 2 Key decision points should be identified. Questions to be answered might include:
 - What is the optimal design of the trials?
 - When and how should efficacy be measured and are the methods reliable and sensitive?
 - What should be the duration of safety monitoring?
 - Which trials will be used to indicate activity of the compound and lead to scale-up of drug manufacture?
 - At what point will the optimal dose and frequency of the compound be identified?
 - How will information from the above be fed into the design of the Phase III trials?
 - What ongoing external trials are of interest?
 - When might those external trials impact upon the design of studies in the current programme?
- 3 The statistician should provide advice on the number of subjects required for efficacy evaluation in the clinical development of a product. This can be accomplished by advising on the appropriate set of trials to include in the development plan and estimating the subject numbers required for each trial. The statistician should also advise on the number of subjects required for safety evaluation, which will be performed on pooled data. The aim should be to optimise the development process and this will often mean exposing the minimum number of patients to trial therapy and conducting the minimum number of trials required to support registration for a product licence. Consideration should also be given to the inclusion of studies that enhance scientific understanding or the relative merit of a new therapy over an existing therapy, as well as addressing commercial issues.
- 4 Advice should be provided on the general design of clinical trials in particular therapeutic areas and on the primary variables that should be measured. In order to do this, the statistician should research the literature and understand the key efficacy and safety issues in the development plan.

The statistician should also give consideration to other design aspects such as secondary

variables, key safety variables, timing and frequency of assessment (particularly specification of the primary assessment time point), length of follow-up and planned database closure date.

- 5 The management of clinical data (see GSOP 6, **Database**) and data to be collected in all trials should be discussed. For ease of pooling data for any meta-analyses of efficacy and/or safety, data standards should be encouraged. Other staff (data management staff, clinical staff) also have responsibilities in this process. Common standards should be considered, such as dictionaries of medical terms, definition and timing of measurements, handling of protocol deviations.
- 6 Generic statistical analysis plans should be written for all clinical trials to outline the methods of statistical analysis that will be applied. Before data analysis, such plans should be developed into a comprehensive and detailed description of the methods to be employed (see GSOP 3, **Statistical Analysis Plans**).
- 7 Assistance should be provided for planning the timings and sequence of trials, the likely flow of data and the required resources. The dates and requirements for product licence applications, presentations, and publication strategy should be discussed.
- 8 The statistician should discuss with clinicians and investigators the results of analyses of trials as they become available, to evaluate how the results affect the clinical development plan. This plan should be updated as appropriate.
- 9 The statistician should be involved in the preparation of the dossier for submission to regulatory authorities and should be prepared to respond to questions from regulatory authorities.
- 10 The statistician should be involved in the preparation and maintenance of the Investigators' Brochure.

2. CLINICAL TRIAL PROTOCOLS AND CASE REPORT FORMS

Objective

The objective of this GSOP is to define the responsibilities of statisticians in the development, review and approval of clinical trial protocols and case report forms (taken to include all forms of permanent data recording including electronic source data).

The protocol should include a detailed and comprehensive statement of the objectives of the trial and the statistical methodology to be employed in order to meet these objectives.

Procedures

- 1 A statistician should review the entire protocol and should be authorised to comment freely on all aspects of the protocol, including amendments. The statistician should be aware of the relevant literature, the clinical development plan and the results of similar trials.
- 2 The statistician should contribute to the preparation of the protocol (and amendments) by writing certain sections or by providing information necessary for their completion.
- 3 The statistician should ensure that the protocol addresses the following items satisfactorily :
 - specific trial objectives with clearly defined and obtainable endpoints
If there is more than one objective or end point, they should be prioritised.
 - proposed design of the trial which is appropriate to the nature of the disease/disorder/problem and its indications, the definition and measurement of the endpoints, and practical constraints such as the availability of patients, the formulation of the trial medication and the availability of other resources
 - details of the study population with definitions of the inclusion and exclusion criteria
 - methods of recruitment and randomisation to treatment groups
 - sample sizes which are clearly specified and justified in terms of the trial objectives
The methods and/or computer package used for the determination of sample size should be referenced or documented, as should the estimates of any quantities used in the calculations.
 - nature and quality of the data to be collected
Details should be given of the methods and timings of data collection. The data collected must be relevant, measured in a consistent manner and appropriate in quantity.
 - methods of maintaining and breaking the blinded code and the reasons for the degree of blinding adopted
 - plans for formal or informal interim analyses or inspections of the data
Note that all unblindings of the data prior to finalisation of the trial represent an interim analysis.

Details of the composition and terms of reference of any independent data monitoring group should be specified. Rules for stopping the trial should be clearly specified (see GSOP 7, **Interim Analysis Plans**).

- plans for sample size reviews, with a view to the possibility of altering the planned number of patients, conducted in a blinded and non-comparative way
 - details of specific statistical hypotheses that are to be tested or specific parameters to be estimated in order to meet the objectives of the trial
 - Methods for accomplishing these should be stated.
 - multiplicity, in the sense of any or all of multiple trial objectives, measures or endpoints.
 - details of the rules that will be used to determine the evaluability of patients, especially in cases of protocol violations, withdrawals or dropouts (see GSOP 4, **Determination of Availability of Data for Analysis**)
 - the general strategy for dealing with each category of data
It is suggested that the data be classified under such headings as demographic characteristics, concomitant medication, medical history, dosing and treatment schedules, efficacy measurements, laboratory and other safety data, adverse event reports, etc. or by type of data (see GSOP 3, **Statistical Analysis Plans**).
 - compliance with the statistical aspects of the appropriate ICH guidelines
- 4 The statistician should ensure that the case report form is designed to collect data as required by the protocol. The case report form should only include relevant items that will be evaluated in the final report. Data management staff also has a responsibility to review the case report form.
- 5 The statistician should review and approve the protocol (and amendments) and case report forms. The approval should be documented. Data management staff also need to be involved in the review and approval process, at the very least as far as the case report form is concerned.

3. STATISTICAL ANALYSIS PLANS

Objective

The objective of this GSOP is to define the purpose and content of the statistical analysis plan.

The statistical analysis plan is intended to be a comprehensive and detailed description of the methods and presentation of data analyses proposed for a clinical trial, in order to avoid post hoc decisions that may affect the interpretation of the statistical analysis.

Procedures

- 1 The statistical methods to be used for the analysis of the trial data will be included in the protocol. The analysis plan will be finalised prior to data analysis and before treatment unblinding, to provide full details, even to the extent of including templates of tables, listings and figures to be presented in the statistical report. Any changes between the methods in the protocol and analysis plan will be explained in the analysis plan.
- 2 The statistical analysis plan should contain a statement of the objectives of the trial, as stated in the protocol. Also, it should refer to any relevant literature review, the clinical development plan and results from any other similar trials, as appropriate.
- 3 The statistical authorship of the analysis plan, version and date should be clear.
- 4 The statistical analysis plan should define the populations (e.g. intention to treat, as randomised, efficacy evaluable, etc.) to be used (see GSOP 4, **Determination of Availability of Data for Analysis**).
- 5 All primary and secondary end-point indicators should be clearly identified in the statistical analysis plan. If possible a single principal measure of efficacy should be identified.
- 6 The statistical analysis plan should specify the hypotheses to be tested and any parameters that are to be estimated in order to meet the trial objectives.
- 7 A full and detailed description of the methods of analysis and presentation should be provided for each type of data. Consideration should be given to the following:
 - methods for handling multiple observations
 - rules for calculation of derived variables including definitions that can be programmed from the data
 - use of baseline values
 - use of covariate data
 - analysis of subgroups

- methods for handling multi-centre data
 - treatment interactions, particularly with centre
 - interim or sequential analyses
 - rules for stopping the trial, and allowance for them in the analysis
 - methods for handling missing data
 - levels of statistical significance (one-tailed or two-tailed) and clinical relevance
 - methods for handling outliers
 - identification of fixed or random effects models
 - methods for handling withdrawals and protocol deviations
 - methods for point and interval estimation
 - approach to handling concomitant medications
 - methods for handling more than two treatment groups - multiple comparison methods
 - definition of the safety population
 - specification of computer systems and packages to be used for statistical analysis
- 8 Provision should be made within the statistical analysis plan for checking the statistical model and then for alternative methods to be used if the test assumptions are not met.
- 9 All tables, graphs etc. should be listed and/or templated, for both in-text and for the appendices. Rules for their format should be given, or other documents referred to. Any ambiguities should be clarified, such as the appropriate denominator for a percentage or the number of decimal places to be used, and notes for the programmer may be useful.
- 10 The analysis plan must be compliant with appropriate ICH guidelines, particularly E9 (Statistical Principles for Clinical Trials) and E3 (Structure and Content of Clinical Study Reports).
- 11 The analysis plan should be circulated for review and comment to clinical and medical writing departments, and any others who may usefully comment, such as data management personnel. The final version must be signed-off by the author, clinical and medical writing personnel.
- 12 The statistical analysis plan should be reviewed/updated immediately before the blinded code is broken (or before analysis begins in an unblinded trial).

- 12 Changes in the statistical analysis plan should be justified fully documented in the statistical report.

4. DETERMINATION OF AVAILABILITY OF DATA FOR ANALYSIS

Objective

The objective of this GSOP is to define a formal procedure for the selection of data to be included in statistical analyses (e.g. as randomised, efficacy evaluable, safety evaluable, etc.) prior to the unblinding of the clinical trial.

The aim of this procedure is to minimise the bias in the selection of the data to be excluded from analyses.

Procedures

- 1 Before a clinical trial begins, a document should be prepared which defines the rules to decide which data will be included/excluded from the agreed statistical analyses. This document should form part of the clinical trial protocol, either in the main body of the protocol or as an appendix.
Since the reasons for excluding patients from the analysis cannot be entirely foreseen at the time of writing the protocol, although general guidelines or well-known reasons can be described, evolving trial conduct may require some further definition of patients to be excluded, at the end of the trial, but prior to unblinding of the data. If anything, plans should err in the direction of caution and over-reporting, particularly from the point of view of safety.
- 2 Aspects to be considered (but not to be limited to) when determining the availability of data are as follows:
 - inclusion and exclusion criteria
 - acceptable timings for visit dates and measurements
 - compliance with treatment
 - the nature and quality of the data
 - incorrect randomisation/treatment
 - concomitant illness
 - concomitant therapies
 - withdrawal (treatment and trial)
 - patients entering the study more than once.
- 3 It is usual for there to be a number of patient populations used in the statistical analysis (e.g. safety, intent to treat, per-protocol). Each of these populations should be considered, as above.
- 4 The acceptable size (in number or percent) of the population should be documented e.g. full analysis and reporting of a per-protocol population less than 60% or more than 95% of the ITT

population is unlikely to be useful, (these percents are a guide only).

- 5 The document should state by title the person(s) responsible for determining the availability of subjects. The procedure should involve consultation between clinical, data management and statistical departments. Final responsibility of agreeing the patients to be included or excluded should lie with a clinician.
- 6 This document should be reviewed/updated after the collection of all study data, prior to unblinding of the data. Any changes should be justified in the statistical report.
- 7 The statistician should examine the consequences of the decisions taken regarding exclusions, in order to determine their effect on the robustness of the primary analysis, rather than to provide alternative analyses.
- 8 Reasons leading to unavailability of data should be documented in the data management report (see GSOP 6, **Database**).
- 9 Excluded data and the reasons for exclusion should be listed in the statistical report.

5. RANDOMISATION AND BLINDING PROCEDURES

Objective

The objective of this GSOP is to define procedures for randomisation and blinding in clinical trials and the documentation of these procedures.

The aim of these procedures is to avoid the introduction of systematic bias into the conduct of the trial. The methods apply to lists prepared before the start of the trial and dynamic randomisation methods such as Interactive Voice Response Systems.

Procedures

- 1 In the process of producing randomised code lists, documented procedures should exist to control access to the randomised code list. These procedures should include the following details:
 - method of production of the randomised code list
 - person(s) (by title) responsible for preparing and checking the randomised code list
 - distribution list of electronic and paper copies of the randomised code lists
 - storage and access to the lists
 - method of accounting for the randomised code lists at the end of the trial
 - method by which emergency access to the code for individual patients is to be organised during the trial.
(The ABPI guideline on emergency access to blinded codes requires that a company be able to decode the treatment within one hour.)
- 2 Consideration should be given to the use of stratified randomisation, for example to handle randomisation in a multi-centre study and to ensure balance for baseline prognostic factors.
- 3 Consideration should be given to factors that might be the subject of blocking. The clinical staff involved in the study should not be informed unless necessary for the conduct of the study.
- 4 The statistician should be aware of the procedures used in drug packaging and drug distribution to ensure that the randomisation codes are applied correctly.
- 5 Adequate steps should be taken to ensure that the treatments are indistinguishable in blinded trials.
- 6 The study protocol should define any individuals involved in the trial who should **not** be blinded to treatment. Individuals whose conduct could affect the interpretation of the results or the results themselves, should be blinded when it is practical to do so.
- 7 The circumstances for breaking the code must be clearly described in the study protocol.

- 8 When carrying out interim analyses of blinded trials, the integrity of the blinding of the trial should not be compromised. Only a person not directly involved in the running or conduct of the trial should have access to the randomisation code. Decisions on how the data will be analysed and presented should be made before the statistician conducting the interim analysis is unblinded (see GSOP 7, **Interim Analysis Plans**).
- 9 If the code is inadvertently unblinded during the conduct of the trial, this event must be fully documented in the statistical report.
- 10 All unblindings of the code for specific patients and for specific reasons should also be fully documented in the statistical report.
- 13 The randomisation schedule for each investigator, or other unit of randomisation, should be checked to determine that it has been followed. One method of doing this is to check whether code numbers have been allocated in chronological order. If the randomisation has not been followed the statistician should discuss any anomalies with clinical research associates to determine the possible source of the problem and should attempt to assess and document the effect of this on the analysis of the data. Unusual patterns of randomisation may indicate fraud and the statistician may need to undertake a statistical examination of the data for results indicative of fraud.

6. DATABASE

Objective

The objective of this GSOP is to define procedures which ensure the accuracy, validity and completeness of databases on which statistical analyses are performed.

Proper data management is required to ensure that a clinical trial database contains an accurate, valid and complete electronic record of the raw data, and that the database is secure. Much of the content of this GSOP is also covered in detail by the Data Handling Protocol Guidelines produced by the Association for Clinical Data Management (ACDM).

The following procedures might be the responsibility of either the statistician or the data manager responsible for the clinical trial. A number of the procedures are most likely to be the responsibility of that data manager.

Procedures

1 The statistician responsible for a clinical trial must ensure that the following are reviewed by appropriately trained personnel:

- the methods employed in creating the database
- the data or audit trail linking the final electronic database to the original case report forms.

The responsible data manager has a responsibility to ensure the integrity of the data.

2 The procedures to be followed in the preparation and documentation of the electronic database should be fully considered by appropriately qualified staff and should be described in a data management plan (also known as a data handling protocol). This should be written prior to receipt of the first case report form and updated as appropriate as case report forms are processed. The plan should be written in consultation with the project statistician and relevant clinical personnel. (See also point 6 of this GSOP.)

The data management plan should describe the following items:

- specification of the person who has approval authority for the database
- level of data monitoring performed prior to delivery of case report forms to data management
- details of coding systems to be used
- conventions for the naming of variables and files
- requirements for derived data fields (e.g. totals, averages, means, medians, etc.)
- specific details of automatic data validation/plausibility checks (i.e. checks of the data consistency using study-specific computer programs)
- handling of text in case report forms
- handling of missing data, giving due attention to the primary outcome and safety data
- procedure for query resolution, i.e. the generation and logging of queries
- documentation of all stages of data management
- details of quality control checks, taking account of which efficacy and safety data are critical
- details of the software and hardware being used
- details of any electronically transferred data

- interim data management status reports (for internal use, particularly in large, long term studies).
3. The data management plan, and description of any deviations from it, should be given to the statistician responsible for the clinical trial.
 4. For every database, there should be a detailed data trail allowing an external auditor to follow the progress of each data point from the original case report form, and any other original sources used, to the final electronic database. Items that should be considered in this process are:
 - internal logging and tracking of case report forms and other original source data
 - documentation of query handling procedures (internally and with the investigator)
 - techniques and documentation for editing errors on the database
 - processing and documentation of data errors after delivery of the database to the statistician
 - processing and documentation of data not included in the initial database design.
 5. Procedures should be defined to ensure that errors are not introduced into the database as a result of errors in computer programs. This includes the need to define programming standards. The following items should be considered:
 - (i) general system validation:
 - software to be used for data entry
 - structure and format of electronic data files
 - documentation of methods of software checking and action to be taken when errors are found.
 - (ii) study-specific checks:
 - checking of programs written for data entry (e.g. screen design)
 - checking of programs written to conduct data derivations and data validation/plausibility checks
 - checking of data manipulation programs written to transfer data from the entry format to the analysis format.
 6. Techniques should exist to ensure that the electronic database provides a complete and accurate representation of the raw data. (See also point 3 of this GSOP.) These techniques may consist of the following:
 - double data entry
Note that double data entry is the normal practice, but it may not necessarily be used. There should be an indication of how data comparisons will be made and who will make the decisions in the case of discrepancies.
 - programmed inclusion of electronic raw data
 - manual checking of the database performed after double (or single) data entry
Consideration should be given to the percentage and/or number of fields to be checked,

- the tolerable error rate, who will perform the manual checks and what action will be taken if the acceptable error rate is not achieved.
- manual or automatic coding of data in case report forms and the methods of checking the resulting data in the database
 - documentation of methods of database validation and procedures for correction of errors.
- 7 The integrity and physical security of the database must be protected. Techniques should be in place to prevent the creation of multiple versions of the database. Security procedures should consist of the following items:
- documentation of techniques for database 'locking' and security (including backups)
 - documentation and start time (e.g. before or after database locking) of an audit trail of database edits
 - documentation of controls on access to the database
 - archiving of the database (see GSOP 9, **Archiving and Documentation**).
- 8 Other issues to consider in preparing a trial database are:
- personnel (clinical, data management or statistical personnel) involved in making decisions with regard to identification of protocol violators
 - specification and preparation of data listings
 - timing of unblinding of the trial, if relevant.
- 9 The above assumes that there is a single database. However, the stored database may be passed over to another database for analysis, e.g. from ORACLE to SAS. In this case there must be full documentation and QC of the transfer process. Consideration should be given to which of the above apply to either, or both, databases. The statistician's input may be restricted to general issues and those issues related to the analysis database.
- 10 The data manager should ensure that a data management report is provided with the final electronic database. The report should describe the procedures and conventions that were followed in the preparation of the database, and include similar topics to those in the data management plan. The report should also include:
- a full field listing and description of the file structure of the electronic database
 - reference ranges and units for laboratory data
 - a list and brief description of all programs run on the data
 - level of errors found at each stage of checking the data
 - general comments on data quality and significant problems encountered with the data
 - a detailed list of any unresolved data queries
 - a statement of any queries/errors which have not been corrected on the database
 - a statement of the storage location of the electronic database.
- 11 The statistician should review the database prior to finalisation.
- 12 There must be a clear database closure process, including specification and proof of minimum data standards and of removal of write access and when the randomisation blind was broken. The process for re-opening and re-closure of the database must also be clear.

- 13 The statistician should inform the relevant data management staff of problems encountered with the database during analysis.
- 14 The statistician has a responsibility to document in the final statistical report any problems encountered with the management of the database.

7. INTERIM ANALYSIS PLANS

Objective

The objective of this GSOP is to describe procedures for the conduct of appropriate interim analyses that maintain the integrity of the trial and final statistical analysis.

An interim analysis is any examination of the data prior to locking the database of a clinical trial in which results (safety or efficacy or both) are evaluated by treatment group. The interim analysis plan should provide a comprehensive and detailed description of the methods of analysis and presentation of the data.

Unplanned interim analyses or analyses for management purposes only should be avoided. To cover the very rare situations in which such analyses may become necessary it is desirable to have a separate company SOP indicating the dangers and problems, and specifying the (high level) management approval procedures. All such analyses must be reported. Stringent analysis adjustments are necessary for all unplanned interim analyses.

Procedures

- 1 An interim analysis plan is a description of the proposed methods of analysis and presentation of the interim and final data. The interim analysis plan should be drafted concurrently with the protocol, or may be drafted after the protocol, provided it is complete before the start of the first interim analysis. It may be included within the protocol or may be a separate document, independent of the main analysis plan or part of it. Amendment of the plan should be justified and documented. Any unplanned interim analysis should be justified and fully documented in the interim and final statistical reports.
- 2 The interim analysis plan should clearly state the reasons (e.g. ethical, safety or to provide information to management) for the interim analysis.
- 3 The items to be considered and the content of the interim analysis plan should be similar to the statistical analysis plan (see GSOP 3, **Statistical Analysis Plans**). In particular, the interim analysis plan should address the following items:
 - variables to be analysed and data summaries to be reviewed (these should be as few as possible and consistent with the reasons for the interim analysis)
 - number of proposed analyses and when they will be performed
 - statistical model to be used for interim analyses
 - formal stopping rule or significance level adjustments
 - consequences for required sample size
 - the degree of unblinding and constraints on output to prevent the unblinding of specific patients (see points 4 and 5 of this GSOP)
 - process for dissemination of interim results (see point 8 of this GSOP)
 - method of handling additional data accruing after an interim analysis which has resulted in the termination of a study
 - consequences for estimation of all parameters at the final analysis.
- 4 The interim analysis plan should describe the degree to which the blind will be broken, how this

will be done and the steps taken to minimise access to unblinded information and treatment codes. It is preferable for the interim analysis to be carried out by a statistician not otherwise involved with the trial. Consideration should be given to whether the treatment groups should be partially blinded i.e. subjects allocated into correct treatment groups but treatments not identified.

- 5 For confirmatory trials using interim analyses to assess efficacy or safety, the use of an independent data monitoring committee (DMC, also known as a data safety monitoring board (DSMB)) is recommended. The responsibilities of the DMC should be agreed and documented. The interim analysis plan should be agreed by the DMC and Sponsor at the outset of the trial. Data supplied for each interim analysis, minutes of all meetings and data presentations should be archived.
- 6 Appropriate data management procedures should be defined.
- 7 Data reviewed at each interim analysis should be archived.
- 8 The dissemination of interim analysis results should be strictly controlled. Restrictions on circulation of results should be specified at the design stage. Dissemination should be restricted to the independent DMC, when one is appointed. In the study report it should be stated what information was disseminated, when and to whom.
- 9 The clinical trial report should clearly describe the design, conduct, results and consequences of all interim analyses (see GSOP 8), with discussion of the issues raised in this GSOP.

8. STATISTICAL REPORTS

Objective

The objective of this GSOP is to define the principal contents of a statistical report (hereafter taken to include also the statistical elements of an integrated clinical/statistical report), and procedures for the preparation, review and approval of a statistical report.

The statistical report is intended to provide a detailed description of the results of a clinical trial and the statistical interpretation of those results. It should also describe the statistical methodology employed in the analysis.

Procedures

- 1 The statistical report should be written by (or under the direction of) the statistician responsible for the trial.
- 2 The following details should be included in either the text or appendices of the statistical report:

Summary - a brief description of the study design, subject numbers, withdrawals, study populations, baseline comparability of groups, primary efficacy results, secondary efficacy results and main safety results. (This section is usually only included in integrated reports.)

Introduction - a brief description of the study.

Objectives – the study objectives, as stated in the protocol.

Study Design – a summary of the study design, including sample size estimation and method of randomisation.

Statistical Methodology - reference to whether all data collected are included in the report, description of and justification for any derived or transformed data used in the analysis, definition of the primary and secondary analyses, definition of the study populations, handling of missing or problem data, data used (e.g. observed, last observation carried forward), time point of analysis, evaluation of responses when the code was broken and methods of dealing with deviations from the protocol, documentation of discussions and decisions prior to code break (in an appendix), details and justification of statistical tests, null and alternative hypotheses, significance levels, tests of assumptions, estimation techniques, effects of any interim analyses, handling of multiple comparisons and centre effects, details of any deviations from the statistical analysis plan or planned analysis, specification of the versions of all software used.

Study Population - details of the number of patients recruited and randomised, the number of patients with data at each visit, reasons for all dropouts and withdrawals, the degree of compliance with treatment and the number of patients evaluable for analyses. Summary presentations of demographic data, clinical characteristics and initial severity of condition (for all populations e.g. ‘intent-to-treat’ (full analysis set) and ‘per-protocol’) should be reported.

Results - description for study populations of results from primary and secondary efficacy analyses and safety and tolerance analyses. The use of summary statistics (particularly confidence intervals), graphical data displays and the presentation of derived data should be considered. The order of presentation of results should be determined by the protocol objectives where this is consistent with any fixed format laid down by the company, e.g. for integrated reports. Details of the statistical tests should be reported. The details of statistical procedures should be described more fully in a statistical appendix if the analysis is complex.

Discussion and Conclusions - a brief discussion of the main statistical results with interpretation. Critical statistical features of the design should be assessed e.g. the appropriateness of a cross-over design. Factors such as the quality of data, problems with trial execution and external factors (e.g. weather in seasonal conditions) which may have influenced the trial should be considered. The sensitivity of the main conclusion to reasonable departures from underlying assumptions or inadequacies of the data should be discussed. Statistical features of the trial or its results, which are pertinent to higher level documents, should be highlighted.

Tables - labelled, referenced in the text and indexed. Units of measurement, explanation of rating scales, and the population on which the table is based should be stated.

Figures - labelled, referenced in the text and indexed.

Appendices - labelled, referenced in the text and indexed.

Data Listings -labelled, referenced in the text and indexed. Data listings should provide a clear and accurate representation of the data recorded in the study. Listings of derived data and patients included/excluded from analysis should be provided (at least for primary values, e.g. AUC (area under the curve), in the case of derived data). The randomisation list should be included.

- 3 Copies of the study protocol and/or the statistical analysis plan (and all relevant amendments of all documents) should be appended to the statistical report or, at least, held on file as should the data management plan or report and a protocol deviations document. Complex statistical methodology should be documented. The approach to the testing of the assumptions made in the statistical analysis should be documented.
- 4 The statistician should ensure that the statistical content of an integrated clinical/statistical report complies with the above guidelines, and that the clinical interpretation is consistent with the statistical findings.
- 5 The statistical report should be reviewed and approved by a second statistician (i.e. not the author) prior to issue. Appropriate internal quality control procedures should be followed (see GSOP 11, **Quality Assurance and Quality**).
- 6 The statistical report should be signed by the statistical staff responsible for the report (see point 5 of this GSOP).

- 7 The documents and audit trail indicating review and approval of the statistical report should be archived.
- 8 See also the following documents for further guidance:
- ICH - Efficacy Topic 3
Structure and Content of Clinical Study Reports
 - ICH – Efficacy Topic 9
Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials.

9. ARCHIVING AND DOCUMENTATION

Objective

The objective of this GSOP is to define procedures for producing archives containing sufficient documentation to permit the reconstruction of a statistical analysis and report from the original database. All aspects of clinical trials must be documented. The archived documentation provides the evidence of the conduct and findings of the project.

Procedures

- 1 A project log (or project work file) should be kept for all clinical trials and related projects, including small consultancy tasks. The log should contain a clear record of all activities that were performed during the project, if not specified elsewhere. Items that should be considered in the construction of a project log include the following:
 - the project log should be assembled in the early stages of the project (not at the end of the project)
 - the project log should be written in sufficient detail to allow a statistician to reconstruct the project
 - the project log should include:
 - general notes on all statistical aspects of the project including details of methods, conventions and procedures and correspondence on the conduct of the trial
 - a clear record of the database and details of how the database is labelled and stored (see GSOP 6, **Data Management**)
 - full details of all software used during the project.
- 2 All personnel working on a project should prepare documentation on the aspects of the project for which they are responsible.
- 3 The statistical component of the final study archive should include the following (if not stored elsewhere):
 - the project log (or project work file)
 - CVs and training records of statistics personnel
 - final protocol (with all amendments attached)
 - randomised code list and details of code breaks
 - statistical analysis plan
 - statistical report (or statistical elements of an integrated clinical/statistical report)
 - paper documentation of the location of electronic files
 - all relevant electronic data, programs, logs, output, emails and documents
 - documentation of QC procedures including sign-offs of report, programs etc.
- 4 Archives should be initiated at the start of a project and closed as soon as possible after the completion of a project and should be held securely. Material temporarily removed from the archives should be documented and tracked. If work is performed after the project has been archived, the additional documentation should be archived in the same format as the main project.

- 5 The archive may be almost entirely electronic. Paper copies of electronic documents do not need to be kept, but original paper documents that have been scanned may need to be archived.
- 6 The following documented procedures for archiving should be in operation:
 - a system of maintenance and storage of electronic media to allow for deterioration of the archives (e.g. floppy disks) and system hardware and software changes
 - indication of person(s) responsible for the archives and the access rights of others
 - length of time (since the last time the study was worked on) for which archives should be maintained.
- 7 Consideration should be given to retaining the archives throughout the lifetime of the product to which the report refers.
- 8 For data, which are, sent electronically from another source - e.g. laboratory data - an archive should be established at the original location of the data.
- 9 Before archiving, consideration should be given to material that needs to be removed for destruction.
10. The archive needs to be made secure against physical/environmental threats such as water damage/mould/fire/decay.

10. INTEGRATED DATA SUMMARIES

Objective

The objective of this GSOP is to define procedures to be followed when there is a requirement to combine and analyse data from a number of studies.

Data overviews may be required for submission of safety summaries to regulatory authorities or for preparation of overall safety, or efficacy, or other analyses involving data from more than one trial. These summaries use raw, subject level, data. The combination of summary data, used in meta analyses e.g. study treatment means, is not covered in this GSOP.

Procedures

- 1 If possible the overview should be foreseen and planned at an early stage of design (in the clinical plan) so that trials have common features which facilitate the overview e.g. common end-points, common terms, common times of assessment.
- 2 Quality control procedures need to be specified for checking data that are combined for analysis.
- 3 Analyses for data overviews should be carried out according to a well-defined 'overview analysis plan' which should be approved before any analyses commence. The plan should include the following items:
 - objective of the overview
 - rationale for the grouping of trials
 - sources of data
 - procedures for the selection of the data
 - choice of primary variables and subgroups
 - methods of analysis and reporting of the data.
- 4 The data overview may be a unique report or form part of a regulatory submission. The following items should be addressed in either document:
 - procedures used for selection of trials from which the data were sourced
 - discussion of any bias introduced in the selection of the trials
 - details of statistical methods employed
 - comparison of results from the analysis of the combined trials with the results of the analyses from individual trials
 - discussion of any biases arising from missing data or other inadequacies of individual trials
 - exploration of the sensitivity of conclusions to departures from assumptions (e.g. homogeneity of treatment effect) or decisions made (e.g. selection of trials or data).
- 5 All reports should be reviewed and approved by the statistician responsible for the data overview.

11. QUALITY ASSURANCE AND QUALITY CONTROL

Objective

The objective of this GSOP is to define how the quality of the statistical input to the clinical trial is maintained and controlled.

Quality assurance systems must be in place before clinical trials begin to assure the quality of the study. During and after the trial, quality control systems must be in place to control and verify the quality.

Procedures

- 1 To assure quality before clinical trials begin, the statistician should ensure that SOPs are relevant and up-to-date, that all statistical personnel are adequately trained, and that appropriate plans have been assembled for the development of products (see GSOP 1, **Clinical Development Plans**).
- 2 The clinical trial documentation should demonstrate that a statistician was involved in the design, review and approval of the protocol, the randomisation list, the case report form, the database design, the statistical report (or statistical elements of a joint clinical/statistical report), the final clinical report (or joint clinical/statistical report), and the clinical expert report.
- 3 All procedures employed in statistical analyses should be documented on hard-copy and/or in electronic format. The documentation should be sufficiently comprehensive to ensure that the analyses can be reproduced with the same results (see GSOP 9, **Archiving and Documentation**).
- 4 The clinical trial documentation should indicate that the statistician reviewed the presentations or interpretations of the data analyses (e.g. publications, study reports, integrated summaries, expert reports, promotional material, management meetings and discussions with regulatory authorities). The statistician should also have ensured that data were presented in an unbiased way, that any assumptions in the analyses were clearly stated and that the limitations of the methodology were taken into account.
- 5 The statistician should be responsible for ensuring the accuracy and validity of computer programs used in statistical analyses. The following methods of achieving this should be considered:
 - programs should be clearly documented with full use being made of commenting facilities within the program
 - formal flow charts should be prepared for complex programs
 - a record of the function of each program should be kept in the project log and in the program comments
 - a sample of the data derived by computer programs should be manually checked
 - all data sets derived from the study database should be checked to ensure that they contain the intended data
 - statistical analysis programs should be validated by analysing a dataset with independently pre-established results and validation documentation should be maintained

- programs written for the purpose of data tabulation, data listing or graphical presentations should be checked by comparing the output with the original database
 - codes used for data listings should be verified.
- 6 Validated generic code (such as pre-written and validated SAS macros) should be used whenever possible.
 - 7 A full record of all computer programs should be kept in the project log (see GSOP 9, **Archiving and Documentation**). Commercial software should be fully referenced. The location of the programs and procedures should be clearly documented.
 - 8 The statistical contribution to clinical trials should be independently audited. The audit report, the response to the audit report, and any action taken as a result of the audit should be documented in the project log (see GSOP 9, **Archiving and Documentation**).

12. INTERACTION BETWEEN A SPONSOR COMPANY AND A CONTRACT RESEARCH ORGANISATION (CRO)

Objective

The objective of this GSOP is to describe the management of the interaction between a sponsor company (the Company) - typically a pharmaceutical company - and a Contract Research Organisation (CRO) to which all or part of the statistical procedures in connection with a particular clinical trial have been contracted out.

Definition

In the broadest terms a CRO may be defined as an organisation which conducts all or some of the activities involved in the drug development process. A CRO is a business or an academically-based body (or both) whose primary objective is to undertake, on behalf of clients, scientific or medical trials, in total or in part, for payment on both a commercial and a contractor/contractee basis. The CRO may assume the regulatory obligations and responsibility for all or any part of a clinical investigation transferred to it in writing, including by electronic transmission. The transfer of obligation of a clinical study, or any part thereof, to a CRO, in no way relieves the Company of its responsibility for generation of quality data and analysis submitted to a regulatory authority.

Procedures

- 1 When selecting a CRO to undertake work on its behalf, in order to assess the suitability of a CRO for the intended work, the Company will need to consider various issues which may include, but may not necessarily be limited to:
 - services offered by the CRO (e.g. CRF design, protocol development, study design, data entry, data management, statistical analysis, statistical reporting)
 - security arrangements within the CRO
 - ownership of the data generated by a study
 - adherence by the CRO to Good Clinical Practice (GCP) standards
 - existence of the CRO's own SOPs
 - documentation by the CRO of its procedures
 - qualifications and experience of the staff of the CRO, e.g. the CVs of any staff being supplied by the CRO to work on behalf of the Company, either at the CRO's premises or at the Company's premises
 - expertise in the CRO in therapeutic areas relevant to the Company
 - ease of access by the CRO to specialist expert help when required
 - storage and archive facilities of the CRO
 - computer software used by the CRO, including the version number, and the platform on which it is run
 - quality standards of the CRO
 - quality control and quality assurance procedures adopted by the CRO to maintain its quality standards
 - the inspection status of the CRO with respect to the Company and the possible need for auditing of the CRO and the regularity of audit visits beyond the first one
 - ability of the CRO to adhere to agreed time deadlines
 - degree of flexibility offered by the CRO to be able to respond to changes in priorities and time schedules originating from the Company

- references on behalf of the CRO
 - the financial stability of the CRO
 - detailed costed proposal from the CRO for the particular, pre-specified piece of work to be undertaken, usually obtained as the result of a competitive tendering process.
- 2 The Company may wish to audit a CRO to which it has not previously contracted work, prior to inviting the CRO to tender for work on behalf of the Company.
- 3 In the tendering process for statistical reporting, the Company should provide the CRO with the following information as a minimum, in order to allow the CRO to prepare an informed proposal, except when the CRO itself is asked to develop and/or provide any of this information (other tenders will require different information):
- the protocol for the study (at least a draft version)
 - the CRF for the study (at least a draft version)
 - the number of subjects in the study
 - a detailed description of the statistical analysis and reporting to be carried out
 - any specific requirements concerning the format of the statistical report, including any relevant Company standard formats
 - timescale and deadlines.
- A meeting might be arranged before the tender is submitted between representatives of the Company and the CRO to discuss the Company's requirements. Whether or not there is such a meeting there should be a set-up meeting between representatives of the Company and the CRO which was successful in the tendering process, prior to the commencement of the CRO's work on behalf of the Company.
- 4 When supplying information to the CRO, the Company should require a confidentiality agreement to be signed by authorised people within both the Company and the CRO. The Company may wish to check that all the staff of the CRO are in any case bound by a confidentiality agreement as part of their conditions of employment.
- 5 In order to establish the relationship between the Company and the CRO for the particular piece of work to be undertaken, a formal legal contract should be drawn up for the work. This should cover the specification of the work to be undertaken with deliverables by each party, the timetable including milestones for both the Company and the CRO and the cost of the work and the payment arrangements. Work cannot start until the contract, or, at least, a letter of intent, has been signed.
- 6 The Company will need to know what indemnity cover there is for the CRO.
- 7 The Company should ensure that the work to be carried out by the CRO is specified in detail. Wherever there is a particular requirement by the Company (e.g. regarding Company format) this must be stated quite clearly to the CRO and agreed prior to the commencement of the work. If the CRO is to produce a statistical report on behalf of the Company, it will usually be helpful for the CRO or the Company to develop a detailed Statistical Analysis Plan before unblinding of the data, including templates for all the tables, figures and data listings to be included in the report, to be agreed by the Company and the CRO prior to unblinding of the

data.

- 8 The Company should assure itself that, in working according to its own SOPs, the CRO will also comply with the requirements of the Company's SOPs. If it is necessary in addition for the CRO to work according to any specific SOPs of the Company then these should be made available to the CRO, for use by any staff of the CRO who need to adhere to them.

- 9 There should be sufficient personal contact between the Company and the CRO during the course of the work to allow the work being undertaken by the CRO to proceed efficiently. This contact might include one or more project meetings involving relevant staff of both the Company and the CRO in addition to the set-up meeting. It should be made clear who are the appropriate contact people within the Company and the CRO, perhaps within speciality groups, in connection with a particular piece of work, and provision should be made for cover when any contact people are absent.

In ongoing contact with a CRO the Company will usually find it convenient to have the same contact person within the CRO (or persons if, for example, it is convenient to have a contact person for each separate function). Similarly, it will be helpful to the CRO to have the same contact person(s) in the Company over time.

- 10 In the case of a CRO supplying staff to work on-site at the Company's premises the Company may wish to interview the proposed member(s) of staff before the arrangement is agreed and finalised.

- 11 At the end of a piece of contracted work there should be feedback from the Company to the CRO indicating how well the work has been received and passing back any specific comments on the work.

- 12 The Company is likely to wish to establish ongoing performance monitoring of any CRO that it uses regularly. As part of this process regular audits of the CRO might be arranged.

- 13 Consideration should be given to the implications and responsibilities (of the Company and the CRO) of any subcontracting that might be proposed.

13. FRAUD IN CLINICAL TRIALS

Objective

The objective of this GSOP is to provide guidance on what actions the statistician should take when it is suspected that data from a clinical trial are fraudulent or is requested to investigate the data for fraudulence.

It is assumed that the company will have a clear policy on what actions to take if fraud is suspected including the statistician providing expertise. The role of the statistician is to provide supportive evidence of fraud and, possibly, to identify previously unsuspected fraudulent data.

Definition

Fraudulent data are data generated with the intention to deceive.

Procedures

- 1 If fraud is suspected the statistician must be informed and asked to review the data. Initially this should be done blind to the suspect centre.
- 2 If the investigator is proved to have supplied fraudulent data then a statistical review of the data may provide useful supportive information.
- 3 During statistical data review and analysis, good statistical practice necessitates that any anomalies in the data are investigated. If anomalies are found the statistician should discuss them with data managers, CRAs, and other appropriate personnel. These discussions may indicate that a data review for fraud should be undertaken, but even if there is no suspicion of fraud the statistician must still be satisfied that the data are explicable.
- 4 If fraud is suspected, the statistician should investigate the data with the intention of identifying characteristics that may support or, importantly, refute fraud. It is necessary that the subjects can be identified to the appropriate level of the fraud, in most cases identification by centre will be appropriate. As every case is unique, the data investigation must be broad and flexible. However, checks will largely focus on centre differences and may include: variability of the data, consistency, dispersion, digit preference, outliers, inliers, relationships between variables, relationships over time. Types of data reviewed, and checks used, are likely to include:
 - Randomisation: non-random order, poor balance
 - Dates: patient entry, visits (eg Sundays), differences between visits
 - Times: consistency
 - Single variables: Standard deviation, digit preference, outliers, change, SD of change
 - Multiple variables: relationships, residuals, leverage
 - Adverse Events: incidence
 - Treatment: different usage
 - Concomitant medications: study period differences.
- 5 A thorough data review needs the treatment blind to be broken. The impact of this on the analysis and the running of the trial must be considered and controlled.
- 6 The data review must be fully documented, with all output dated.

- 7 During the investigation of the suspected fraud the data will be in the study database. Once fraud is proved, fraudulent data must not be used in the reporting of the trial and may be removed from the trial database and kept in a separate database. Trial data associated with the perpetrator of the fraud, but not proved to be fraudulent, should be treated as fraudulent, unless requested otherwise by appropriate authorities.

新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項

平成 20 年 4 月 17 日

1. 目的

本文書は、(独) 医薬品医療機器総合機構 (以下、「PMDA」という。) で新医薬品承認審査実務に携わる上での基本的姿勢を示しつつ、当該実務における主要な留意事項を明確にすることにより、新医薬品承認審査実務に関わる PMDA の審査員の意識等の統一を図ることを目的とする。

2. 対象

PMDA においてチーム審査を実施する全ての新医薬品を対象として、承認申請後の審査実務における留意事項を整理したものである。

なお、本文書は一般的に考えられる基本的な事項を示したものであって、個々のケースで判断すべき事項が数多く存在することは言うまでもない。

特に、希少疾病医薬品又は既存治療が確立していない重篤な疾患領域の医薬品については、その臨床的意義等を踏まえ、個別に判断すべき事項が多いと考えられることから、必ずしも本文書における各事項の適用のみによって最終判断を行うものではないが、本文書の趣旨を十分に理解し、適切なデータの基に科学的な評価を行う必要がある。

なお、審査実務においては、品質及び非臨床試験の結果についても評価するが、本文書においては、これまでの事例における主要な論点を踏まえ、臨床試験に関する事項を主に記載する。

3. 新医薬品承認審査実務に携わる上での基本的な姿勢

PMDA のミッションの本質は、有効で安全な医薬品を迅速に患者に届けることにあるため、新医薬品承認審査実務に関わる PMDA の審査員は、基本的に、以下のような姿勢で職務を遂行すべきである。

- 常日頃から、科学的知識の習得、医薬品審査に関連する国内外での動向の把握などに努める。
- 最新の科学的知見に基づき評価することが原則であるが、実施された試験の時期や背景、類薬の過去の判断事例等についても考慮する。
- 科学的かつ客観的にデータを評価し、ベネフィット及びリスクの客観的なバランスを勘案して、患者の立場を理解しつつ承認の可否を判断する。
- 審査過程で見出した問題点等については、その役職、担当等に関わらず、積極的に意見を述べ、PMDA としてより適切な判断が実施できるよう努める。
- 審査過程で見出した問題点等については、問題とする理由やその具体的根拠を説明することなどにより関係する各方面の理解が得られるよう努め、PMDA の関係部署や厚生労働省等の関係機関の協力を得つつ、申請者の相談に応じて適切な解決策を見いだせるよう努める。
- 審査を円滑に進めるため、公正中立な立場を保持した上で、申請者との良好なコミュニケーションの確立に常に留意し、相互理解の推進に努める。
- 客観的かつ正確な情報が患者や医療関係者に伝達されるよう、申請者を指導するとともに PMDA の関係部署や厚生労働省等の関係機関とも緊密に連携する。
- 審査過程の透明性が確保されるよう、科学的な事実や審査上の問題点等について、一定レベルの知識を有する第三者にとっても容易に理解できるものとして審査報告書を作成する。

4. 新医薬品承認審査実務における留意事項

薬事法に基づく新医薬品の承認審査実務は、申請された新医薬品が、法律に定める「承認拒否事由」に該当しないことを確認して行うものとされている。

なお、承認後であっても、承認拒否事由に該当することが判明又は何らかの理由により該当することとなった場合には、承認を取り消したり、承認内容の変更を命ずることが求められている。

PMDAにおいて新医薬品の承認審査実務を行う際にも薬事法の規定に基づき承認の可否について判断することとなるが、その際には、主に、以下の5つの事項に留意すべきである。

- ①実施された試験や提出された資料の信頼性が担保されていること
- ②適切にデザインされた臨床試験結果から、対象集団における有効性がプラセボよりも優れていると考えられること
- ③得られた結果に臨床的意義があると判断できること
- ④ベネフィットと比較して、許容できないリスクが認められていないこと
- ⑤品質確保の観点から、一定の有効性及び安全性を有する医薬品を恒常的に供給可能であること

なお、不承認となる医薬品とは、臨床試験で対象となった集団下において、有効性が示されていないため臨床的意義が明確になっていない場合や、ベネフィットと比較して、許容できないリスクが認められている場合などに該当するものである。

承認審査実務においては、臨床試験で対象となった集団に対する新医薬品の有効性及び安全性を評価することとなるため、その医薬品を承認可能と判断した場合であっても、当該集団に含まれる個々の患者に対して、その新医薬品が有効であり、かつベネフィットと比較して認められたリスクが許容可能であることを保証するものではない。すなわち、集団としての患者を対象とする承認審査と目の前にいる個々の患者を対象とする医療とは、その視点が自ずと異なるものである。

特に承認前の臨床試験においては、検討可能な患者数が限られているとともに、患者の組み入れ・除外基準や併用禁止薬などについて種々の制限が課されていることから、承認後においても、当該医薬品について得られる有効性・安全性情報について慎重に検討を続ける必要がある。

したがって、PMDA 審査部門においては、製造販売される医薬品が、患者及び医師等の医療関係者によって適切に選択・投与されるようにするため、医薬品のベネフィット及びリスクに関する客観的でバランスの取れた情報が、患者及び医師等の医療関係者に十分に伝達されるよう留意しながら、PMDA の関係部署や厚生労働省等の関係機関と緊密に連携を図りつつ、申請者の指導に努める。

特に重大なリスクが発現するおそれのある新医薬品については、その事実が適切に伝達されるよう、細心の注意を払う。

- (1) 上記①～⑤までの各事項への該当性を確認するに当たっては、以下の各事項を考慮して総合的に評価することが必要であるが、新医薬品のそれぞれの特質や提出された試験成績等に応じて、これらの各事項は変わりうるものであるため、評価すべき事項がこれらに限定されるものではない。
 - 1) 目的とする効能・効果を鑑み開発コンセプト、データパッケージ及び試験デザインが適切か
 - 2) 提出された資料におけるデータの信頼性が確保されているか
 - 3) 有効性及び安全性に関し、民族的要因による重大な差異はないか(海外臨床試験結果が評価資料として提出されている場合)
 - 4) 有効性に関し、プラセボ又は他用量等に対する優越性が検証されているか
 - 5) 有効性に関し、プラセボによる反応率が一定と推定される領域か
 - 6) 有効性に関し、標準薬に対する非劣性/優越性が検証されているか
 - 7) 非盲検非対照試験であっても、有効性が十分に確認されているといえるか

- 8) 試験間で主要な結果に矛盾がないか
- 9) 認められたリスクがコントロール可能か、また、ベネフィットと比較して認められたリスクが許容可能であるか
- 10) 申請資料で示された非臨床試験の試験成績において懸念すべき点がないか
- 11) 申請資料で示された有効性・安全性と同等の有効性・安全性を示す新医薬品を恒常的に生産できる品質確保の方策が採られているか

上記1)～11)までの各事項の補足及び求めるべき臨床試験結果に関する留意事項については、下記のとおりである。

- 結果の信頼性を担保するため、原則として「2本以上の無作為化比較試験」において、有効性が検証されていることが望ましい。なお、当該「2本以上の無作為化比較試験」とは、検証的な試験のみを指すのではなく、探索的な用量反応性試験と検証的な試験で同様の試験結果が確認されている場合や国内でブリッジング試験を1本実施し、海外での臨床試験結果を外挿することが可能な場合なども含まれる。
- プラセボに対する優越性が検証されているような場合には、既存薬を対照とした非劣性試験は必ずしも必要はない。しかしながら、対象とする疾患で既に標準となる治療薬が確立しており、有効性に関しプラセボに対する優越性が示されていても、臨床的意義が明確になっていないような場合には、標準薬との臨床的位置づけを明確にするため、非劣性試験を実施することが適切である(例:感染症治療薬等)。また、既存薬との位置づけを確認するために、既存薬との比較において統計的な検出力を担保しなくても、既存薬を対照薬として加え、プラセボ、治験薬及び対照薬の3群による比較試験を実施することが有用な場合もある。
- プラセボによる反応率が一定と推定される疾患領域においては、治験薬の既存薬に対する非劣性を示すこと又は非対照試験でも客観的で適切な臨床試験を実施することにより、評価が可能な場合がある。

- (2) (1)に掲げた各事項については、複数の要因を考慮して判断すべきであり、例えば、以下のような事項がその要因として挙げられる。

なお、どの事項が重要であるかについては、各新医薬品のプロファイルに応じて決定されるものであるため、以下の事項全てが機械的に適用されるものではなく、また、以下の事項に限定されるものでもない。

- 1) 「目的とする効能・効果を鑑み開発コンセプト、データパッケージ及び試験デザインは適切か」について
 - 開発する新医薬品が、臨床現場のニーズに則したものであるか
 - 必要な試験成績が全て提出されているか
 - 対象患者が適切に設定され、選択されているか
 - 設定されている用法・用量が適切か
 - 症例数が適切に設定されているか
 - 無作為化及び盲検化が適切に実施されているか
 - 評価項目が適切か
 - 有害事象が適切に収集され、評価されているか
- 2) 「提出された資料におけるデータの信頼性が確保されているか」について
 - 品質、非臨床及び臨床のデータの信頼性が確保されているか
 - GLP、GCP等遵守すべき基準が満たされているか
- 3) 「有効性及び安全性に関し、民族的要因による重大な差異はないか(海外臨床試験結果が評価資料として提出されている場合)」について
 - 検討された日本人症例数が適切か

- ICH E5 ガイドラインに記載されている民族的要因（内因性及び外因性の要因）について検討されているか
 - 日本人集団における薬物動態プロファイルが外国人集団と同様であるか
 - 日本人集団における用量反応性が外国人集団と同様であるか
 - 民族的要因（内因性及び外因性の要因）に差異があると考えられる場合には、その要因が有効性又は安全性に重大な影響を及ぼしていないか
 - 日本人集団において、特異的なリスクが認められていないか
- 4) 「有効性に関し、プラセボ又は他用量等に対する優越性が検証されているか」について
- プラセボ対照比較試験又は2用量以上が設定された臨床試験において、プラセボ又は他の用量群に対する優越性が検証されているか
 - 評価指標が適切であり、認められた有意な群間差が臨床的に意義があるといえるか
 - 盲検性が適切に担保されていたか
 - 交絡因子が存在し、結果に重大な影響を及ぼしていないか
- 5) 「有効性に関し、プラセボによる反応率が一定と推定される領域か」について
- 過去に実施されたプラセボ対照試験の結果から、プラセボ反応率が一定であることが立証されているか
 - プラセボ対照試験が実施されていなくても、対象疾患の性質、薬物動態と臨床効果との相関性等から、対象とする疾患におけるプラセボ反応率がほぼ一定であると推定可能であるか
 - 公表されている論文、学会のガイドライン等における記載から、対象とする疾患におけるプラセボ反応率がほぼ一定であると推定可能であるか
- 6) 「有効性に関し、標準薬に対する非劣性／優越性が検証されているか」について
- 対照薬が適切か
 - 対照薬で設定されている用量が適切か
 - 盲検性が適切に担保されていたか
 - 評価指標が適切であり、予め設定された非劣性限界（ Δ ）が適切か（非劣性の場合）
 - 評価指標が適切であり、優越性が示されている場合には、認められた有意な群間差が臨床的に意義があるといえるか（優越性の場合）
 - 交絡因子が存在し、結果に重大な影響を及ぼしていないか
- 7) 「非盲検非対照試験等であっても、有効性が十分に確認されているといえるか」について
- プラセボ対照試験、既存薬との非劣性試験が実施されていないことについて、合理的な理由が認められているか
 - 類薬等で明確な有効性を示す臨床試験結果が得られているか
 - 薬理学的な作用機序が明確であるか
 - 主要評価項目が客観的な指標により評価されているか
- 8) 「試験間で主要な結果に矛盾がないか」について
- 非劣性が示されていても、別の臨床試験等でプラセボに対する優越性が否定されていないか
 - 複数の試験において、有効性が確認されているか
 - 疾患の性質や類薬における状況等から、試験結果の安定性が担保可能か
- 9) 「認められたリスクがコントロール可能か、また、ベネフィットと比較して認められたリスクが許容可能であるか」について

- 明確な有効性が示されているか
 - 認められたリスクに対して、関連する要因が明らかとなっているか
 - 認められたリスクの発現を回避／抑制するための有効な対策が明らかとなっているか
 - ベネフィットと比較して、認められたリスクが重大であっても、許容できるか
- 1 0) 「申請資料で示された非臨床試験の試験成績において懸念すべき点がないか」について
- ヒトにおける医薬品の有効性及び安全性を評価する上で、適切かつ十分な検討が行われているか
 - 非臨床試験における結果と臨床試験における結果において大きく矛盾するような事項が存在していないか（薬理学的な作用機序、薬物動態学的プロファイルなど）
 - 臨床試験においては認められていないが、ヒトにおける新医薬品の安全性を評価する上で懸念するような結果が示されていないか
- 1 1) 「申請資料で示された有効性・安全性と同等の有効性・安全性を示す新医薬品を恒常的に生産できる品質確保の方策が採られているか」について
- 有効性・安全性を反映する適切な品質指標が設定され、適切な試験方法及び適切な判定基準値とともに承認事項として規定されているか
 - 品質を確保する上で重要な製造工程管理が承認事項として規定されているか
 - 一定の有効性・安全性を有する品質の新医薬品を、GMP 基準に基づいて恒常的に製造可能か

以上

(審査における論点整理のためのチェックシートに関する留意点)
 ・エッジケースは、審査チームでの議論、論点の明確化、共有化のために行われ、承認されるまで、記載されている各審査項目に適用される。
 ・各列については、左側に「適用/不適用/一部適用」のいずれかを選択し、右側に理由を記載する。
 ・A) (B) (C)は原則としてすべてが適用されるべきである。
 ・**：医学的な対処法以外にも、リスク及び有害事象の程度、程度等に応じて、専門医等に限定した使用、医師、患者等の登録及び納入制限、入院下での限定的な使用等の他の措置を考慮することが適切な場合もある。

A) 開発コンセプト・デザイン		B) 信頼性の確保		C) 有効性*		D) 試験結果の再現性		E) リスク・ベネフィット**		F) 重篤・希少疾患、社会的要請の動向	
A-1) データパッケージ		A-2) 試験デザイン		C-1) 海外データの使用		C-2) 有効性の評価		E-1) 有害事象の医学的な対処方法		E-2) ベネフィットを勘案したリスクの許容可能性	
一般的に必要な試験がされている	試験目的から考えてプロトコル上の各項目が適切である	データの信頼性が確保されている	パッケージが国内試験のみで構成されている	臨床試験で有効性が検証できている	プラセボ、他用重篤に対する優越性が検証されている	試験間で矛盾がなく結果の安定している	有害事象は非重篤のみ	リスクは小さく、リスクを上回るベネフィットが示されている	重篤・希少疾患、社会的要請の動向		
一般的に必要な試験は実施されていないが、科学的な検証には十分	プロトコルは一部適切でないが、重要な問題はないが、主要な項目の項目の変更が審査で十分	認められた違反は重大で、検証は必要	評価可能な基準を満たしていない海外日本人集団でも十分な検証は可能	臨床試験で有効性が検証できているが、科学的に公知のエビデンスに基づき検証は可能	プラセボによる反応性が一定と推定されるが、試験の非劣性が検証されている	矛盾が認められるが、重大で、有効性の担保は可能	有害事象は重篤だが、医学的な対処方法がある	リスクは小さく、有効性は示唆され、エビデンスは十分でなく、ベネフィットとリスクについて検証が必要	全ての事項がこの範囲内であれば承認		
一般的に必要な試験は実施されていない、科学的な検証も行うことができない	プロトコルは科学的な検証にも十分でないが、検証は可能	認められた違反は重大で、検証は必要	評価可能な基準を満たしていない海外日本人集団でも十分な検証は可能	科学的に公知と一致しないが、検証は可能	プラセボによる反応性が一定と推定されるが、試験の非劣性が検証されている	重大な矛盾が認められ、有効性は否定される	有害事象は重篤で、医学的な対処法が不明	リスクは重大で、リスクを上回るベネフィットは示されていない	この範囲内であっても、当てはまれば取り下げ		

問題なく次のステップへ
 疾患の重篤性、代替治療の有無、他の項目等を考慮して判断
 取り下げ

