

テーブル3 テーマ2

解析方法の事前設定および感度解析や
副次評価項目の結果の解釈について

統計解析計画書の作成

- 参加者のいずれの企業も最初の症例が臨床試験に参加する (First Patient In) 前までに統計解析計画書を作成していた (ドラフトを含む).

各企業の対応

1. First Patient In までに第1版のドラフトを作成し、データベースロック前までに固定する.
 2. First Patient In までに第1版を固定し、その後は必要に応じて改訂する.
- 試験の規模で統計解析計画書の作成時期が異なる企業もあり.
 - 抗がん剤以外の第1相試験はプロトコルに解析計画を全て記載し、統計解析計画書は作成しない企業もあり.

主要な解析計画の変更

- 主要な解析計画の変更をプロトコルに反映させるために、データベースリリースを遅らせた企業もあった。
- 規制当局の意見
 - 開鍵前に相談をして欲しい。
 - 場合によってはICH E9の記載の通り、プロトコルを変更すべき。

主要な解析計画の変更 ～事例の共有～

- CMH検定で特定の層に被験者数が存在しなかったために層別因子を削除した.
- (類薬の情報に基づいて)中間解析の時期の変更や被験者数の変更した.
- パラメトリックな解析を規定していたが, 正規分布に従っていないと考えられたのでノンパラメトリックな解析に変更した.
 - 盲検下レビューで変更を決定した.
 - 申請時に関連資料の提出をPMDAから求められた.

副次評価項目の解析

- すべての有効性評価項目に対して検定を行い、p値を算出することに意義があるか？
 - 多重性が調整されていない検定は意味がない。
検出力も担保されていない。

各企業の対応

1. 探索的な副次評価項目については検定やp値の算出を行わず、総括報告書では推定値を述べるのみ。
2. 副次評価項目に対しても検定を行い、総括報告書ではp値を記載しているが、有意などの考察はなるべく行わない。

副次評価項目の解析

- 規制当局の意見
 - 重要な副次評価項目の結果は詳細にレビューを行うため、本当に検証する必要がある副次評価項目のみに対して、Gatekeeping等でType 1 errorの調整を行うことが望ましいだろう。

部分集団解析 ～有効性評価項目～

- どの有効性評価項目に対して部分集団解析を行っているか？

各企業の対応

- 主要評価項目のみ.
 - 主要評価項目と重要な副次評価項目.
-
- 部分集団解析において最も気にしている点は交互作用である
 - 部分集団を形成するにあたり, しばしば連続量のカットオフが問題となる
 - 体重や身長のカットオフ
 - 非日本人(欧米人)用のカットオフ値だと日本人集団には合わない

部分集団解析 ～安全性評価項目～

- 安全性評価項目に対する部分集団解析は有効性評価項目よりも様々な角度から検討した方が良い
 - 腎機能や肝機能障害の有無や年齢，体重等によって，薬剤の安全性が異なるか。
- ただし，あくまでも探索的な部分集団解析の結果であることに留意が必要がある。

部分集団解析

～日本人集団の一貫性評価～

- 国際共同治験に参加した日本人集団の一貫性評価のための解析計画
各企業の対応
 1. 海外の統計解析計画書のAppendixに一貫性評価のための解析計画を記載している.
 2. 海外の統計解析計画書とは別に一貫性評価のための解析計画書を別途作成している. ただし, 本解析計画書は開鍵前に作成するのが理想であるが, 共同開発など場合によっては開鍵より事後の作成, 解析にならざるを得ない場合がある.