

事前質問への回答

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター 生物統計領域
金森 沙紀

評価に必要なデータの収集のための留意点

- 2章で少数例臨床試験についてデータ収集に関連して懸念されている、「中間事象の発現や、estimandに対応したデータが収集されない状況」とはどのような状況を指すのか？
 - Estimandの設定やデータ収集について、どのような点に注意するべきか？
-
- 中間事象の発現により、収集されたデータが本来収集したいと考えていたデータではなくなる状況や、estimandに対応した有効性の推定のために必要なデータが収集されない状況（いわゆる欠測データ）を指す。
 - Estimandの設定に繰り返しの作業が必要となる場合がある。
 - 主要解析の評価以外にも様々な補足的解析の確認が必要となる可能性もあるため、副次的なestimand等も考慮した上で、できるだけデータを収集してほしい。

主要評価項目と代替評価項目

- 代替評価項目等を主要評価項目とする場合、副次評価項目とした本来は主要評価項目とすべき項目との結果の関係について説明する際には、どのような点に注意すべきか？
- 一般的な臨床試験でも、主要評価項目と副次評価項目が同様の方向性の結果であることは重要と考えられており、特にこの場合の副次評価項目は、本来主要評価項目とすべきとされていたこともあり、さらに重要。
- ただし、この場合の副次評価項目は、評価の際の検出力が不足すると判断されていた項目であることにも注意して評価する必要がある。
- 主要評価項目と傾向が異なる場合には、考えられるその理由について十分に考察してほしい。

単群臨床試験での閾値の設定

- 単群臨床試験において過去に実施された臨床試験等の情報に基づいて閾値を設定する場合、どのような点に注意すべきか？
- 以下の点には注意していただきたい。
 - 参考となりそうな試験や情報源が網羅的に把握できており、参照する試験等が恣意的に選ばれた試験ではないこと
 - 実施時期等の観点から、現時点での状況を示す情報として参照することの適切性
 - 参照する試験や情報源の対象となった参加者と実施する臨床試験の参加者の類似性

経時測定データの利用

- 経時測定データの利用や要因を考慮した解析の際に留意すべき点はあるか？
- これらの解析では一般的にモデル解析が利用されるが、参加者数によってはモデルの妥当性の説明が困難となる場合があるため、注意が必要。

ベイズ流の手法の利用

- ベイズ流の手法を利用しようとする際に、どのような点に特に気を付けるべきか？
- 留意事項の中でも議論となる点として記載したが、以下の点には特に注意していただきたい。
 - ベイズ流の手法を利用する理由
 - 事前情報／事前分布の適切性
 - 事後確率に基づく試験の成功基準の妥当性
 - シミュレーションの実施を含む動作特性の評価の十分性
 - 結果の安定性

少数例臨床試験の結果の解釈

- 少数例臨床試験の結果を解釈するにはどのような点に気を付けるべきか？
- 主要解析の統計的仮説検定のために十分な検出力をもつランダム化比較臨床試験で必要とされるよりも少ない参加者数で実施されている、つまり、十分な検出力を持たない試験であるという点に注意してほしい。
 - 副次解析や副次評価項目の結果との関係等も重要
- 最終的には、
 - 対象疾患の特徴、医薬品等の臨床薬理学的な背景等
 - 開発プログラム全体で得られる情報も踏まえて、医薬品等の有効性の根拠を説明することが重要。

おわりに

- 十分な検出力をもつランダム化比較臨床試験で必要とされるよりも少ない参加者数で実施せざるを得ない少数例臨床試験については、疾患の特徴や臨床試験の実施環境に応じて、その規模や試験デザインも様々です。
- 個々の状況に応じて検討可能な要素を取り入れ、結果の解釈可能性を可能な限り高めた試験を実施していただきたいと考えています。
- 今回公表した留意事項により、少数例臨床試験の試験デザインを検討する際に議論となる点が明確になり、対面助言等での議論がより円滑になることを期待しています。
- 少数例臨床試験については、対象となる疾患領域の特徴に応じて、また、開発される統計的手法等も含めて、今後も皆様と議論、情報共有していきたいと考えています。

ご清聴いただきありがとうございました。



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency