

前臨床実験データの統計解析を いかに検証するのか

適切な統計解析の普及活動

三菱ウェルファーマ(株) 創薬本部
研究部門 研究推進部 橋本 敏夫

➤ 前臨床試験の統計的指摘事項増加(1990年代)

- ▶ 試験計画書の欠如
- ▶ 統計的評価の欠如
- ▶ 統計的多重性の考慮が欠如
- ▶ 不適切な多重比較法の使用
- ▶ 用量依存性に関する統計的評価の欠如
- ▶ 試験間の統計解析手法の整合性欠如

➤ 問題意識

- | | |
|---------|-------|
| ▶ 研究者 | 統計学 |
| ▶ 統計専門家 | 前臨床試験 |

➤ 製薬協 統計特別小委員会（1997年～2001年）

- ▶ 前臨床試験～臨床試験～市販後調査
- ▶ 分野横断的に一貫した考えの下で統計的問題を検討
- ▶ 薬理、薬動、毒性、臨床、市販後の各専門家
+ 統計専門家

➤ 1997年～1999年 前臨床試験テーマを集中討議

- ▶ 「薬効薬理試験の試験計画書、報告書に関する統計的留意事項」の検討班
- ▶ 「非臨床試験における統計的原則」の検討班
- ▶ データ解析の手法検討班

➤ 試験計画書に関する統計的留意事項

- ▶ 試験目的の明確化
- ▶ 評価項目・指標の選択
- ▶ 作業仮説の設定、統計解析手法選択
- ▶ 試験デザインに関する検討

試験計画を工夫すると信頼性と検出力が向上する

➤ 試験報告書に関する統計的留意事項

- ▶ 統計解析方法とデータの採否に関する具体的記述
- ▶ 各図表への統計的情報の十分な記載
- ▶ 統計解析手法の特性をふまえた薬理学的結論
- ▶ 試験結果に関する情報を活用するための留意事項

統計学的に正確に報告することで情報量が増大する

➤ 「非臨床試験における統計学的原則」

- ▶ 前臨床試験における仮説の探索 / 検証
- ▶ 実験計画法の活用(変動因子の洗い出しと制御)
- ▶ 早期段階からの研究者と統計専門家の連携の必要性

科学性、客観性、倫理性を確保するための統計的ストラテジー

➤ データ解析の手法検討

- ▶ 小動物の一般毒性に関する統計的評価
- ▶ イヌ経時測定データの共変量の調整
- ▶ 生殖発生毒性試験における二値反応データ解析

前臨床試験に関わる統計的諸問題の検討

- 1999年2月 製薬協シンポジウム
 - ▶ 前臨床試験への統計学的観点からの提言
 - ▶ 薬理試験における試験計画書、報告書作成時の注意点
 - ▶ 薬効薬理試験における事例報告
 - ▶ 特別講演「今、変わりつつある薬理試験の統計学について」
- 1999年3月 日本薬理学会年会 統計セッション
 - ▶ 薬理試験における統計的留意事項(概要、計画、適用、報告)
 - ▶ 薬理試験における適切な統計解析法の記述
- 2000年7月 日本薬理学雑誌 ミニ総説号
 - ▶ 薬理学研究における生物統計学の役割
 - ▶ 薬効薬理試験の信頼性向上に役立つ統計学的考え方
 - ▶ 薬効薬理試験の試験計画書、報告書作成に関する統計的留意事項

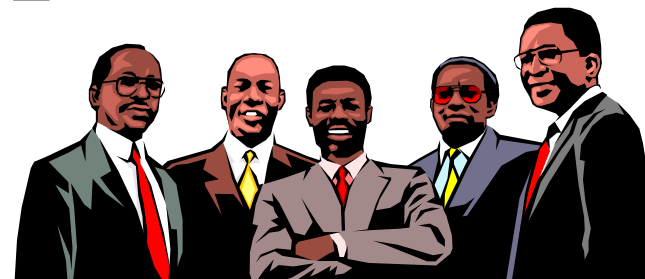
➤ 試験計画書、試験報告書の作成とレビューの徹底

- ▶ 試験計画書への統計解析を記載
- ▶ 統計担当者によるプロトコールレビュー
- ▶ プロトコールレビューミーティング

➤ 統計解析部門 / 担当者の強化

- ▶ 前臨床 統計解析部署
- ▶ 前臨床担当の統計担当者

統計解析センター的活動



➤ 前臨床試験テーマに関する統計学的議論の増加

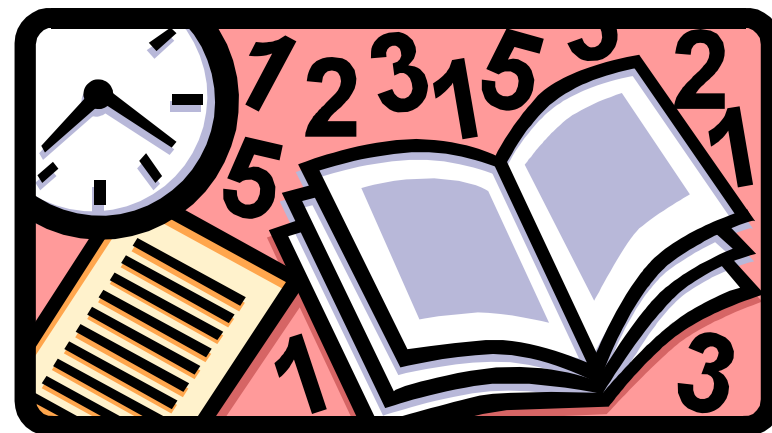
- ▶ 医薬安全性研究会
- ▶ 日本薬理学会、トキシコロジー学会、日本薬物動態学会
- ▶ SASユーザー会、日本統計学会 等

- 統計解析プロジェクトチーム (1995 ~ 1996)
 - ▶ 薬理、薬動、分析研究者、QC/QA担当者
統計担当者
- 統計解析に関する標準化 (1996 ~)
 - ▶ 試験デザインの工夫
 - ▶ 薬理・薬物動態試験の統計解析指針
- 統計解析業務フローの構築 (1996 ~)
 - ▶ 前臨床統計解析システム (GLP96) の自社開発
 - ▶ 統計解析業務フロー (計画書、報告書レビュー) の確立

➤ 試験デザイン、実験計画法の検討

- ▶ 割付法 （無作為割付 無意識な抽出）
- ▶ 実験順序の割付
- ▶ 投与日に関するブロック化
- ▶ 盲検化

薬理・薬動 解析指針



➤ 統計解析手法の標準化

- ▶ SD / SE
- ▶ 片側 / 両側
- ▶ 推定 / 検定
- ▶ 多重性の調整方法(仮説の構造化)
- ▶ 計画書、報告書における統計解析の記載方法

➤ ユーザ(研究者)ニーズの実現

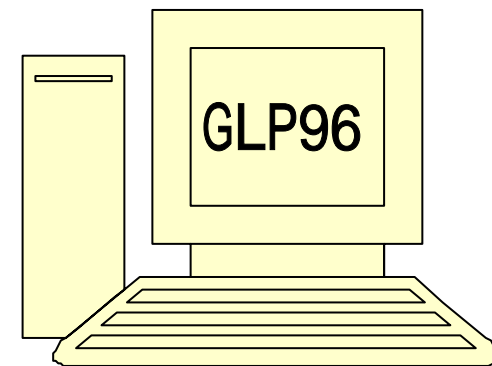
- ▶ 第一優先は統計解析出力のわかり易さ

➤ 信頼性(正確性、再現性)

- ▶ SAS / AF によるシステム開発を選択
- ▶ 統計解析手法、オプション、解析データ、解析実施日、データ格納場所出力
- ▶ 統計解析システムのバリデーション

➤ 妥当性 : 妥当な情報のみを提供

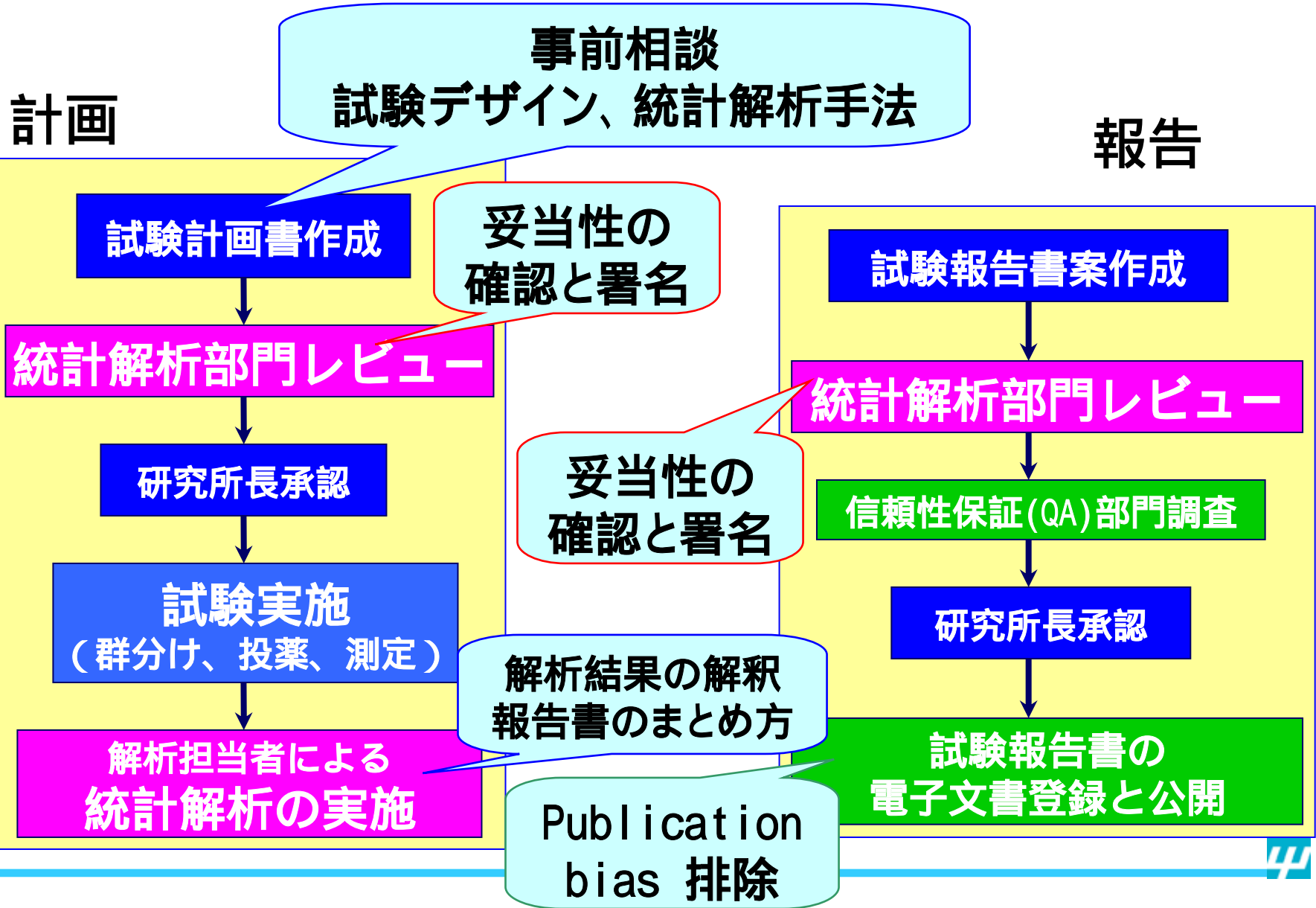
- ▶ 報告書に記載すべき情報に限定した標準出力
- ▶ 研究者に向けたコメントの充実



正確性

再現性

信頼性

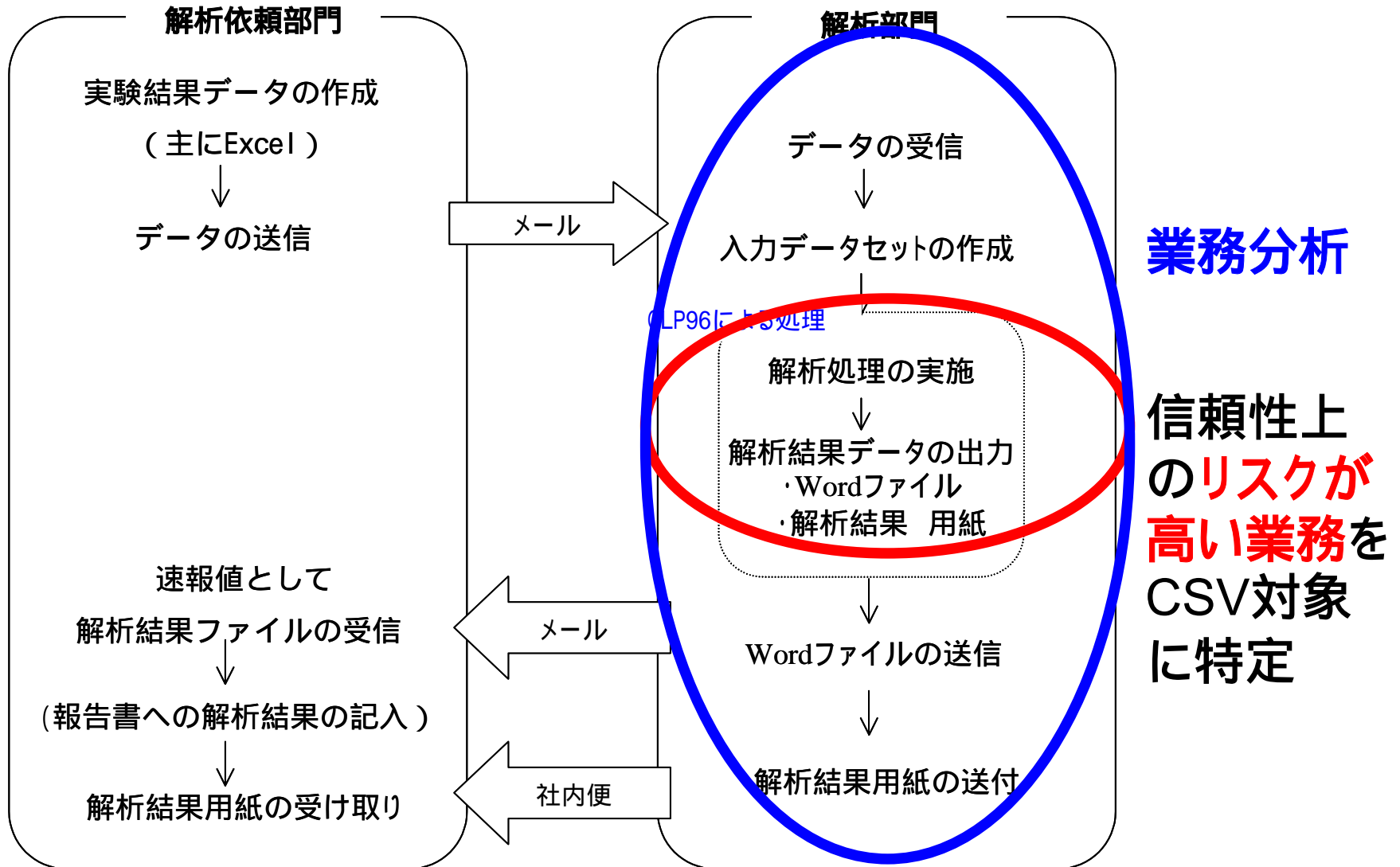


- 薬理研究者、薬物動態研究者、安全性研究者、QC担当者、QA担当者、統計担当者
 - ▶ 開催頻度 1回 / 2ヶ月
- 統計解析業務運営に関わる検討
 - ▶ 薬理・薬物動態試験の統計解析指針
 - ▶ 試験計画書、報告書作成のための統計的留意事項
 - ▶ 前臨床試験の統計解析業務SOP
- 統計関連トピックスの紹介
- SAS前臨床パッケージを活用した統計教育
- 統計解析事例紹介

- **前臨床解析システム (GLP96) のCSV (Computerized System Validation)**
 - ▶ 初版(1996年)、 Ver2(2001年5月)、 Ver3(2001年10月)
 - ▶ 回顧的バリデーションの実施(2004年7月)

- **社内CSVガイドライン(2004)に基づくバリデーション**
 - ▶ ユーザ要求仕様書、機能仕様書を回顧的に作成
 - ▶ バリデーション計画書の作成
 - システムのリスク分析とバリデーション範囲の特定
 - 判定基準設定：SASを用いた解析結果との一致
 - ▶ システムの機能仕様が十分に検証されていたか？
 - ▶ バリデーション記録は十分整備されているか？
 - ▶ バリデーション報告書の作成
 - ▶ 信頼性保証(QA)部門による調査

バリデーション範囲の特定



テストの内容

機能仕様

| 技術情報報告書 (No.88) の項番 | | | FRSの項番 | | | | SASプログラムの バリデーション責任者確認 | |
|---------------------|---------|--|--------|-----|-----|-----|---------------------------|------|
| | | | (1) | (2) | (3) | (4) | 確認日 | 確認署名 |
| 3.2.3 | 3.2.3.1 | 分散分析表を出力する。時点間、Dunnett法、群間はTukey法で多重比較を行う。SEを表示する。 | | | | | | |
| | 3.2.3.2 | 分散分析表を出力しない。時点間、Tukey法、群間はDunnett法で多重比較を行う。SDを表示する。 | | | | | | |
| | 3.2.3.3 | 分散分析表を出力する。時点間はDunnett法で多重比較を行い、群間はt-testを行う。SEを表示する。 | | | | | | |
| | 3.2.3.4 | 分散分析表を出力する。時点間はpaired t-testを行い、群間はTukey法で多重比較を行う。SDを表示する。 | | | | | | |

3.2.4.3. 反復測定分散分析 (並列比較)

反復測定分散分析の多重比較検定を実行し、必要な情報を編集出力する。

(1) 要約統計量

平均値とSEを編集出力する。

平均値とSDを編集出力する。

(2) 反復測定分散分析の分散分析表を編集出力する。

(3) 二元配置型の多重比較法

群毎の時点間比較を二元配置型の多重比較法 (Dunnett法) で行う。

群毎の時点間比較を二元配置型の多重比較法 (Tukey法) で行う。

群毎の時点間比較において時点数が2の場合は、多重比較法 (Dunnett法/Tukey法) の代わりに"paired t-test"と編集出力する。

(4) 一元配置型の多重比較法

時点毎 (および時点平均) の群間比較を一元配置型の多重比較法 (Dunnett法) で行う。

時点毎 (および時点平均) の群間比較を一元配置型の多重比較法 (Tukey法) で行う。

時点毎 (および時点平均) の群間比較において群数が2の場合は、多重比較法 (Dunnett法/Tukey法) の代わりに"t-test"と編集出力する。

星取表で確認

機能仕様はシステムテストにより十分にチェックされているか

統計解析システムはバリデートされている
(品質保証が成されている) 必要がある



統計解析システムの構築・改訂や
バリデーションにはコストがかかる



SAS前臨床パッケージ、EXSAS 等
質の高い統計解析システム
機能拡張と安定的供給に期待

ご静聴有難うございました！