

# 前臨床実験データの統計解析は いかに検証するのか



## 安全性試験での取り組み

The situation in toxicological studies

2004 . 07 . 29 (木)

日本化薬（株）医薬データセンター  
半田 淳



# 安全性試験の特徴

- ICHガイドラインの枠組み
- 安全性試験コンピュータシステムの構築  
定型的作業、データ量、品質確保
- 統計解析システムの標準化(決定樹)

# ICHガイドラインの種類と統計学的記載

### 安全性 (Safety)

トピックス	ガイドライン名(厚生省、厚生労働省通知)	ステップ	通知日	日本語	英語
S1A	医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて	5	1997.4.14	日	英
S1B	医薬品のがん原性に検出するための試験に関するガイダンス	5	1998.7.9	日	英
S1C	医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンスについて	5	1996.8.6	日	英
S1C(R)	「医薬品のがん原性試験のための用量選択補遺」について	5	1998.7.9	日	英
	医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて	-	1999.11.1	日	-
S2A	医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンスについて	5	1996.7.2	日	英
S2B	「遺伝毒性試験:医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ」について	5	1998.7.9	日	英
	医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて	-	1999.11.1	日	-
S3A	トキシコキネティクス(毒性試験における全身的暴露の評価)に関するガイダンスについて	5	1996.7.2	日	英
S3B	反復投与組織分布試験ガイダンスについて	5	1996.7.2	日	英
S4	単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について	5	1993.8.10	日	-
	反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正について	-	1999.4.5	日	-
S4A	反復投与毒性試験ガイドライン	4		日	英
S5A	医薬品の生殖発生毒性検索のための試験法ガイドラインについて	5	1994.7.7	日	英
S5B	医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について	5	1997.4.14	日	英
	医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正について	5	2000.12.27	日	英
S6	「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について	5	2000.2.22	日	英
S7A	安全性薬理試験ガイドラインについて	5	2001.6.21	日	英
S7B	「ヒト用医薬品による心室再分極遅延(QT間隔延長)の潜在的可能性を評価するための安全性薬理ガイドライン(案)」について	3	2002.2.7	日	英

統計學的記載

[illegible]

# 医薬品の生殖発生毒性に係わるガイドライン

## 5. 統計

統計解析は試験成績を解釈するための手段である。統計解析で最も重要な点は、異なる変数間の相関性の検討とデータの分布を明らかにすることであり(記述統計)、この検討によって群間の比較方法が決定される。生殖発生毒性試験で得られる各種指標(エンドポイント)は、通常正規分布には従わず、計量値とみなせるものから極端にカテゴリカル(分類値的)なものもある。

推測統計学(統計学的に有意差を決定する方法)を用いる場合は、個々の胎児や新生児ではなく、交尾した雌雄親動物または同腹児を比較の基本単位として用いる。用いた検定についてはその妥当性を説明しなければならない(注23)。

### 注23 推測統計

“有意差”検定(推測統計)は結果の解釈に際し、補助手段としてのみ用いるもので、解釈それ自体は生物学的妥当性に基いたものでなければならない。単に推測統計学的に有意差がないからといって、対照群との差を生物学的に意義がないものとするのはよくないし、また、“統計的に有意な差”があるから生物学的に意義があるとも考えるのも賢明さに欠ける。特に、片側にのみ裾をひく分布に従う低頻度の事象、たとえば、胚死亡、奇形の場合には、試験の統計的検出力は低いことに留意しなければならない。用いられる指標の信頼区間は影響の大きさがどの範囲にありそうかを示すものである。統計手法を用いる場合、比較する標本単位を考慮しなければならない。すなわち、個々の受胎産物ではなく母体を、雌雄動物に投与する場合には交配对を、二世代試験の場合には親世代の交配对を標本単位とすることが考えられる。

# ● ● ● 毒性評価の流れと統計学的決定樹の関係

## ○ 毒性評価：段階的総合評価

統計学的裏付

検査項目単位の評価：その項目に投与による影響があるか？ ←

総合的な検討：試験全体として投与による影響はあるのか？  
その質的、量的関係は？

毒性学的意義の評価：薬理作用との関連性は？  
生体の適応性変化では？  
なぜ毒性とするのか？

無毒性量の推定：どのパラメーターが一番鋭敏なのか？  
その試験でどこまで推定できるのか？

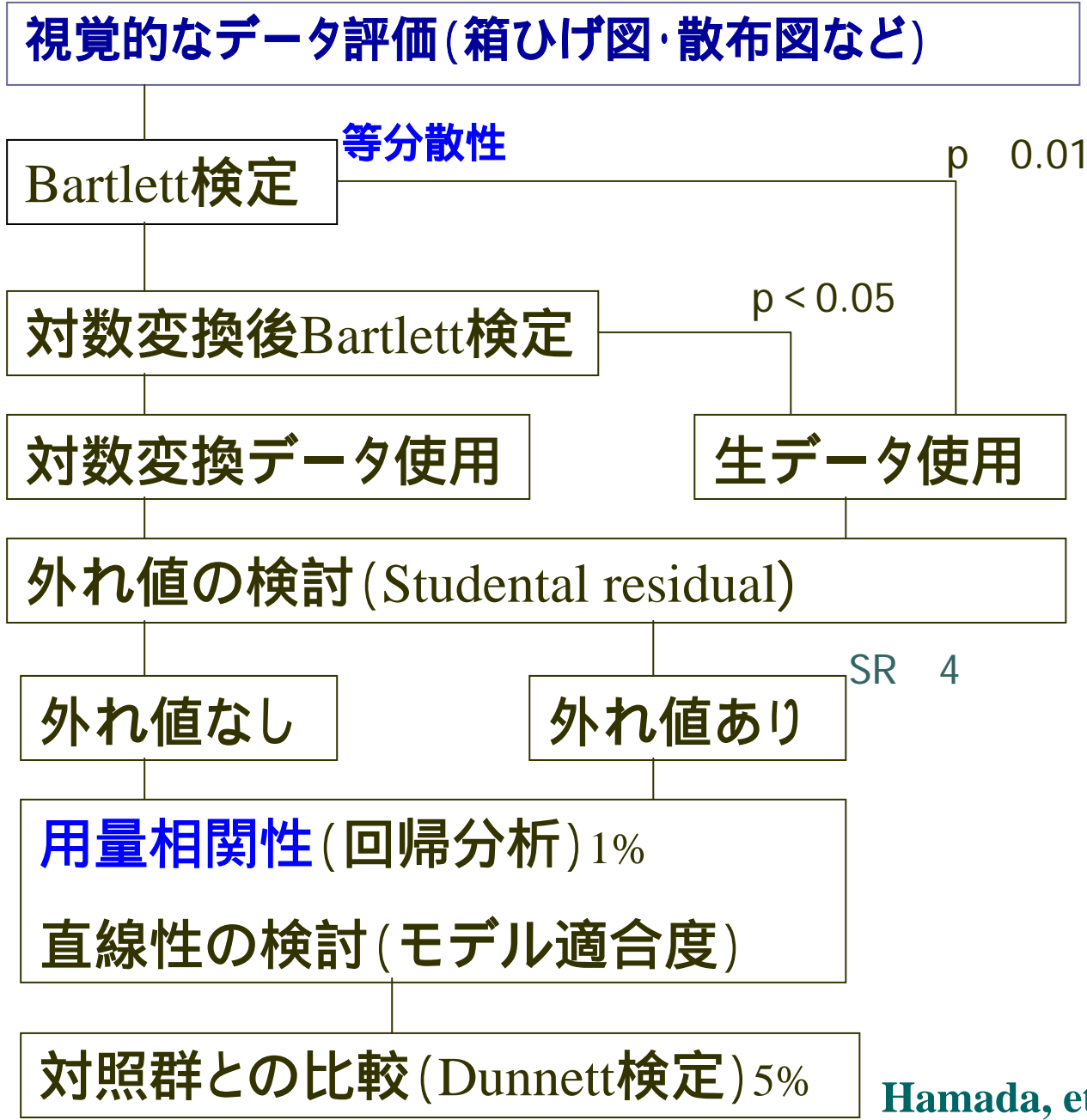
## ○ 統計学的決定樹：データ構造で手法選択

(統計学的妥当性の確保)

データの構造(等分散性、用量相関性など) → 検定手法

基本は項目単位でのその試験の対照群との比較

計量値に対する統計学的決定樹(1)



# 計量値に対する統計学的決定樹(2)

用量相関性:  
対照群と比較

Williams test  
( $\alpha=0.025$ , 2-sided)

Not significant  
( $p>0.025$ )

Significant  
( $p \leq 0.025$ )

End

Steel test

( $\alpha=0.025$ , 2-sided)

## 副次的解析

- 不等分散:  
外れ値が原因のときが多い。
- ダウナーン:  
Williams typeの手法では見逃される

検定結果は視覚的情報との連帯で活用する。

有意水準: 毒性家として統一的考え。

Dunnett 5% [2-Side] = Williams type 2.5% [2-side]



## 現場のニーズ

- “有意差”検定は結果の解釈に際し、毒性学的な差を見つける補助手段=フラグgingとして用いるべき。
- Regulatory toxicity studyではある程度一定の解析方法を適用すべき。
- シンプルでわかりやすいのが良い。
- ラット反復投与毒性試験の計量値データに対してはある程度明かになってきた。これ以上の議論が必要かどうか、現場の意見も考慮すべき。
- 単回投与試験、大動物試験では別途評価する必要性がある。少なくとも少数例では先の決定樹を用いてもフラグgingとしての役割を果たさない。
- 評価項目を限定した試験、統計解析結果が重要視される試験ではそれ相応の解析がおこなわれるはず。



# 安全性試験システムにおける 統計解析の検証

- GLP基準での実施

標準作業手順書の作成・各種記録の保管

- 標準解析システムの使用

- 標準データセットによる導入時及び定期バリデーションの実施

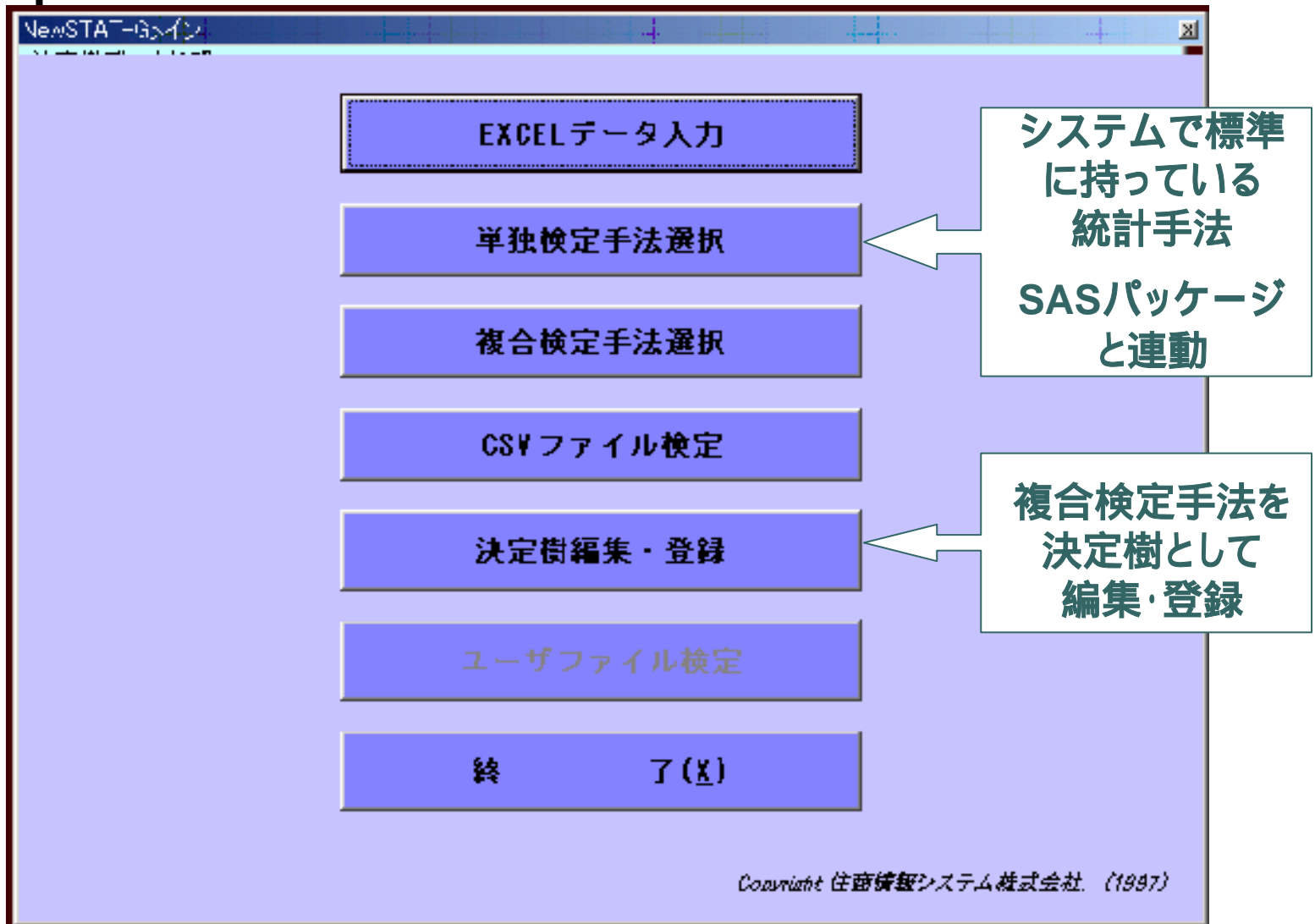


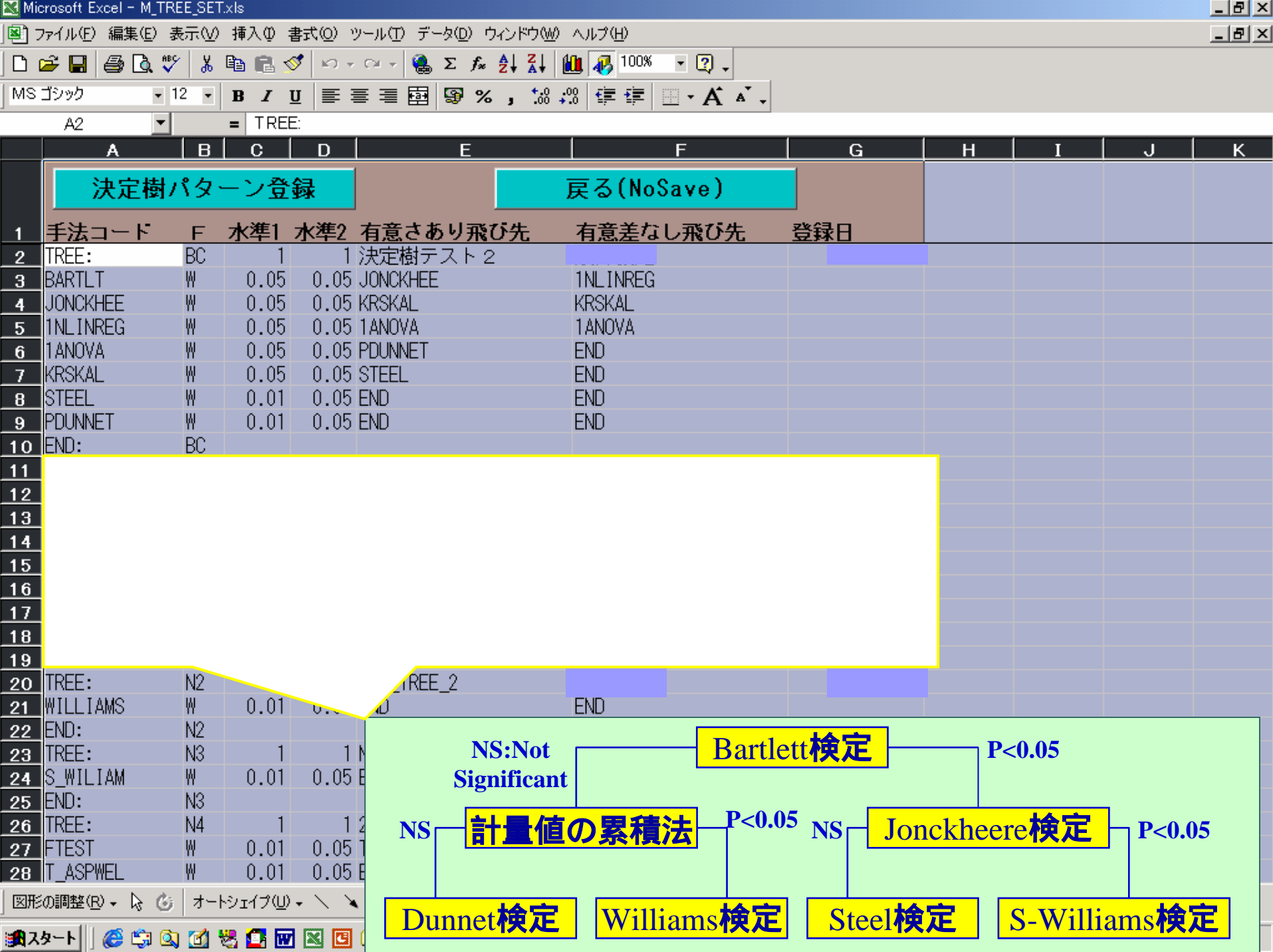
## コンピュータ化システムバリデーション(CSV)？

Guidance for Industry Computerized System Used in Clinical Trials, 1999, FDA

注：臨床試験に関するガイダンスで、GLPについての規定はない

# 安全性試験コンピュータシステムの例







# 導入時バリデーション

## - 統計検定動作確認試験 -

### ○ 計量値の決定樹

方法：標準データセットを用いて帳票を作成し、その検定結果がSASによる解析結果と同じであることを確認する

判定：両者が一致する

### ポイント

- 有意差マークの確認に留まらず、p値と統計手法についても確認する。
- データセットは欠側値、異常値など想定できる様々な場合を含む様に作成する。

# 統計解析の信頼性の検討

## - プロジェクト報告書 -

日本製薬工業協会 臨床評価部会 部会資料

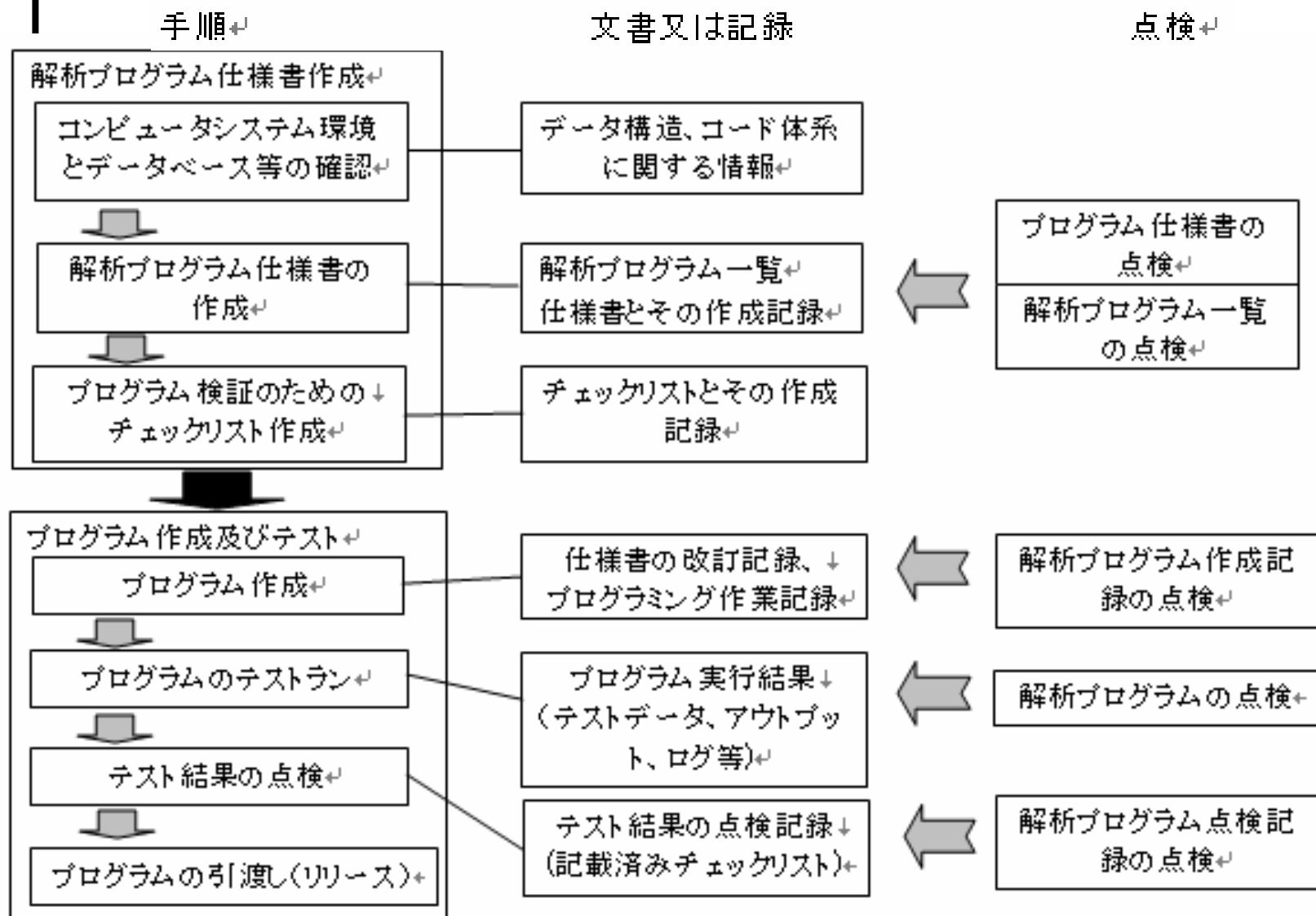
### 統計解析の信頼性確保の考え方

- 「統計解析における品質計画書」「解析プログラムの作成及び管理に関する手順書」「解析処理実行の記録(個々の解析プログラムの実行記録)」とこれらを確保するための標準手順と組織体制などの仕組みの構築
- 標準プログラムの整備と解析プログラムの実行結果の検証

### 解析プログラムの信頼性確保

- 事前にバリデーションを実施し、解析実施記録を作成  
(又は事後に別の方法による解析結果と照合:ベリフィケーション)
- 解析プログラム仕様書/テスト計画書 テスト報告書/実施記録

# 解析プログラムの作成段階における 統計解析業務の概念図



（参考）解析項目の統計解析計画での書き方と仕様書の記載例

- 解析計画での記載
  - ・ 主要変数××について4分表を作成し、Fisher's exact test（両側）を行う
- 仕様書での記載

プログラム番号	EF001	
プログラム名	EF001.SAS	
仕様書作成者	○野○夫	
仕様書作成日	年 月 日	
プログラム、ログ、リスト保管フォルダ	E:\ABC123\012\SASCODE\V1	
実行内容	主要変数××について4分表を作成し、Fisher's exact test（両側）を行う	
解析・処理内容	薬剤×効果の4分表、Fisher's exact test（両側）	
解析データライブラリ	E:\ABC123\012\DATA\PROD	
使用データセット	JUDGE	
FORMATライブラリ	E:\COMMON\FMTLIB	
SAS procedure	FREQ	
変数	薬剤（DRUG）、効果（EFFECT）	
Statement, option	tables DRUG*EFFECT / exact	
テスト時ファイル保管先	データライブラリ	E:\ABC123\012\DATA\TEST
	プログラム、ログ、リスト保管フォルダ	E:\ABC123\012\SASCODE\TEST1
備考	テキストファイル及びRTFの両方を出力	



## 解析システム検証の考え方(私案)

- 統計解析部分は独自プログラムではなく、SASパッケージを活用

統計解析に関する世界標準であり、品質保証が容易

- バリデーションはフローチャートの流れが成立しているかを見ることを中心とする

- 定期バリデーションと試験毎の検証

検証データセットによるバリデーション実施

帳票とは別にSASでの各段階の解析結果が表示できるようにしておき、試験毎に確認