

本シンポジウムの背景の紹介

ICH E9 guideline (1998)



医薬審 第1047号
平成10年11月30日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

「臨床試験のための統計的原則」について

近年、優れた新医薬品の地球的規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるため、日・米・EU三極医薬品規制調和国際会議(ICH)が組織され、品質、安全性及び有効性の3分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。

別添の「臨床試験のための統計的原則」(以下「本ガイドライン」という。)は、ICHにおける合意に基づき、臨床試験における統計的原則について記載したものであり、臨床試験から得られる結果の偏りを最小にし、精度を最大にすることを目標としている。特に、計画段階から試験統計家が参加すること、治験実施計画書の作成に当たっては解析方法等について妥当性も含め事前明記すること等が強調されており、多施設共同試験における施設の捉え方及び施設当たりの症例数の設定に関する考え方、総合評価変数を用いる際の留意点等についても記載されている。また、検証的位置づけの試験を行う際の有意水準(第一種の過誤)については従来明確にされていなかったが、規制上の観点から、本ガイドラインの施行に伴い、原則として片側仮説を検証する場合は2.5%、両側仮説の場合は5%とすることとした。これらについては、ガイドラインの該当箇所及び関係する質疑応答を参照されたい。

ICH E9 guideline (1998)



5.3 欠測値と外れ値

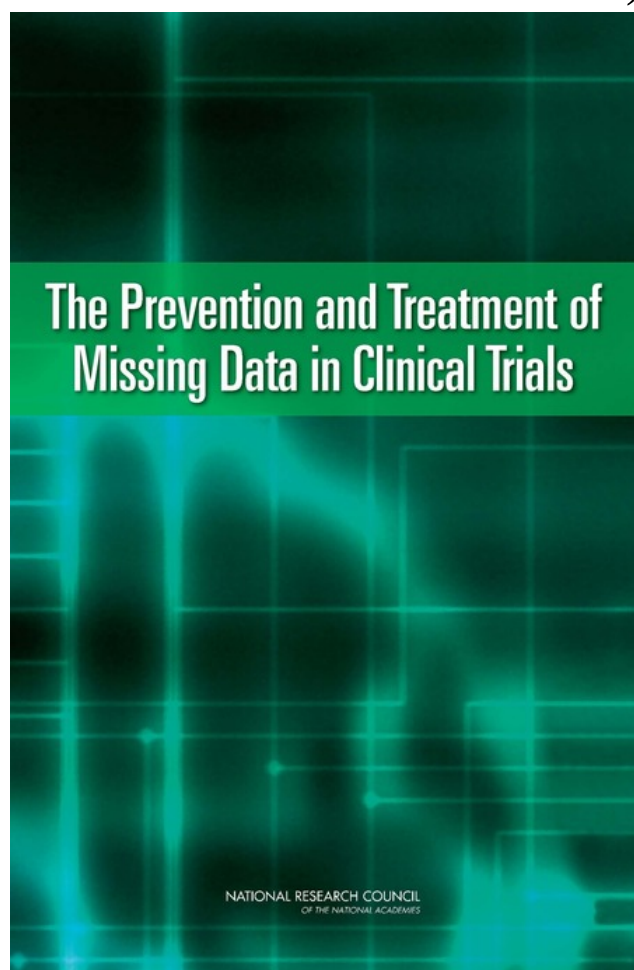
欠測値は、臨床試験において偏りを起こし得る代表的な原因である。したがって、データ収集及びデータマネジメントに関しては、治験実施計画書が要求する事項について、すべてを満たすようあらゆる努力をすべきである。しかし、実際には、ほとんど常に欠測値がいくつか存在するであろう。そうであったとしても、欠測値を扱う方法が適切で、特にそれらの方法が治験実施計画書の解析計画中に事前に定められている場合には、試験は妥当であるとみなすことができる。この観点から盲検レビューの間に統計解析計画書を見直すことにより、欠測値を扱う方法が洗練されるであろう。残念ながら、欠測値に対処する方法で、普遍的に適用可能と薦められる方法はない。欠測値に対処する方法により解析結果がどの程度変わり易いかを、欠測の数が多い場合には特に、検討すべきである。

欠測予防に努力すべき
解析方法の事前明記
盲検レビューにおける方法の洗練
残念ながら普遍的な方法が存在しない
感度分析の重要性

米国NRCLレポートとEMAガイドライン



National Research Council 2010 (NRCLレポート/ NASレポート)



EMA guideline on missing data 2010



2 July 2010
EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials

Discussion in the Efficacy Working Party	June 1999/ November 2000
Transmission to CPMP	January 2001
Released for consultation	January 2001
Deadline for Comments	April 2001
Discussion in the Efficacy Working Party	October 2001
Transmission to CPMP	November 2001
Adoption by CPMP	November 2001
Draft Rev. 1 Agreed by Efficacy Working Party	April 2009
Adoption by CHMP for release for consultation	23 April 2009
End of consultation (deadline for comments)	31 October 2009
Rev. 1 Agreed by Efficacy Working Party	April 2010
Adoption by CHMP	24 June 2010
Date for coming into effect	1 January 2011

This guideline replaces Points to Consider on Missing Data in Clinical Trials (CPMP/EWP/1776/99).


Keywords	<i>Baseline Observation Carried Forward (BOCF), Generalised Estimating Equations (GEE), Last observation carried forward (LOCF), Missing at random (MAR), Missing completely at random (MCAR), Missing Data, Mixed Models for Repeated Measures (MMRM), Missing not at random (MNAR), pattern mixture models.</i>
----------	---

最近の国内



- 2013年
 - 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 TF2
 - 部会長 小宮山, 副部会長 廣岡
 - 推進委員 菅波, 土屋, 富金原
 - 日本計量生物学会年会: 臨床試験における欠測データについて
 - 日本臨床薬理学会: 欠測データの取扱い: 最新の動向
- 2014年
 - データサイエンスラウンドテーブル会議
 - 医薬品評価委員会 臨床試験の欠測データの取扱い(7月)
http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/missing_data.html
- 2015年
 - 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会シンポジウム
 - 臨床試験の欠測データの取扱いに関する最近の展開と今後の課題について – 統計手法・estimandと架空の事例に対する流れの整理–

ICH E9 (R1) Final Concept Paper



Final Concept Paper
E9(R1): Addendum to Statistical Principles for Clinical Trials
on
Choosing Appropriate Estimands and Defining Sensitivity Analyses in Clinical Trials
dated 22 October 2014
Endorsed by the ICH Steering Committee on 23 October 2014

The ICH logo consists of a stylized human figure in blue and purple, followed by the letters 'ICH' in a large, bold, sans-serif font, and the tagline 'harmonisation for better health' in a smaller, grey, sans-serif font below it.

ICH E9の補遺トピックとして検討開始

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/E9_R1_Final_Concept_Paper_October_23_2014.pdf

Satoru T, Hideki S, Satoru F