

## 「第4回 データサイエンスラウンドテーブル会議」を開催

2017年3月9日、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)、統計数理研究所リスク解析戦略研究センター、および日本製薬工業協会医薬品評価委員会の共催による「第4回 データサイエンスラウンドテーブル会議」をPMDAにて開催しました。本会議は、製薬企業、規制当局、アカデミアの若手生物統計家が活発な議論を行う場として、今まで3回開催してきました。第4回もこれまでと同様にグループディスカッションによる議論を中心とした会議を行いました。当日は、若手生物統計家約80名が参加し、「ラウンドテーブル会議」という名前の通り、立場に関係なく、互いを尊重しながら、自由に活発な意見交換を行いました。

### 本会議の背景

昨今、医薬品開発のために実施される臨床試験の計画、実施、解析および結果の評価で、生物統計家がより積極的に関与していくべき事項が増えています。そこで、医薬品の開発および承認審査に携わる製薬企業や規制当局に加え、関連する方法の研究に携わる、または興味をもつアカデミアの若手生物統計家が活発な議論ができる場として、2014年より本会議を開催しています。例年、参加者のみなさんから開催の継続を望む声があり、今回、第4回目の会議を開催しました。「ラウンドテーブル会議」という名称には、立場に関係なく円卓を囲むように、互いを尊重しながら、自由に意見を出し合う場にしたという思いが込められています。

表1 当日のプログラム、議論内容

10:00-10:20 開会の挨拶	安藤 友紀氏(PMDA)、小宮山 靖氏(製薬協)
10:20-16:00 テーマごとの議論	
<b>【テーマ1】医薬品開発における薬効評価のための単群試験</b>	
ファシリテーター: 浅野 淳一氏(PMDA)、嘉田 晃子氏(名古屋医療センター)、兼清 道雄氏(エーザイ)	
1. 単群試験による薬効評価において生じる統計的課題の対応策	
2. 単群試験による薬効評価が許容される状況について	
3. デイバート形式(当日は時間の都合で省略)	
議題1「仮に日本の病院すべてをカバーした疾患レジストリがあったとしたならば、もはや無作為化試験は不要か？」	
議題2「新薬開発においてRandomized registry trialの実施は可能か？」	
<b>【テーマ2】欠測のあるデータの解析</b>	
ファシリテーター: 黒田 晋吾氏(武田薬品工業)、駒寄 弘氏(マルホ)、原 綾子氏(PMDA)、吉田 征太郎氏(中外製薬)	
1. Estimandの種類と選択	
2. 投与中止後データ・レスキュー治療薬使用後のデータの収集の必要性	
3. 感度分析の内容とその位置づけ・解釈	
4. Tipping point analysisの実施方法とその解釈	
5. Estimandと感度分析を意識した架空の臨床試験の試験計画	
<b>【テーマ3】抗がん剤の第III相試験における生存時間解析に関する統計的課題</b>	
ファシリテーター: 坂巻 顕太郎氏(横浜市立大学)、田嶋 幸聖氏(中外製薬)、長島 健悟氏(千葉大学)、吉田 瑞樹氏(ファイザー)	
1. 比例ハザード性の仮定が成立しないタイプの生存時間データの取り扱い	
2. 全生存期間に対する後治療の影響について	
3. 競合リスクを考慮した解析	

**【テーマ4】ベイズ統計学の医薬品の臨床開発での活用について**

ファシリテーター：石田 弘輔氏(日本ベーリンガーインゲルハイム)、川崎 洋平氏(京都大学)、土居 正明氏(東レ)

1. ベイズ統計学の導入と、FDAの医療機器ガイダンスから学べること
2. p値についての議論
3. ベイズ統計学の検証試験における意思決定での利用について
4. 事前分布の構成・ヒストリカルデータの利用

**【テーマ5】ICH E17**

ファシリテーター：岩田 知子氏(PMDA)、佐藤 宏征氏(PMDA)、平川 晃弘氏(名古屋大学)

1. 国際共同治験における種々の問題に対する情報や経験の共有
2. 国際共同治験特有の試験計画

16:15-17:30 全体で各テーマの発表・質疑応答

17:30-17:40 閉会の挨拶

矢守 隆夫氏(PMDA)

今回もこれまでと同様にグループディスカッションによる議論を中心とした会議を行いました。テーマとして、医薬品開発における単群試験、欠測のあるデータの解析、がん臨床試験の生存時間解析、ベイズ統計学の医薬品の臨床開発での活用およびICH E17を採り上げました。

今回は、1つのテーマを十分に議論するために、1日を通して同一のテーマを議論しました。企画を担当した規制当局、製薬企業、アカデミアの若手統計家が綿密な事前準備をして、当日のファシリテーターも担当しました。事前に、予習・参考資料を公開し、予習・参考資料を公開したことで、事前知識の少ない方も前もって準備ができ、すべてのテーマで活発な議論ができました。議論内容の一部を紹介します。

【テーマ1】では、単群試験をエビデンスとするうえでクリアしなければならないハードルを、統計的課題の整理、さまざまな事例紹介、それらに基づくグループディスカッション・パネルディスカッションを通して明確にしていきました。その中では、レジストリデータの活用に向けた適切な品質確保や事前規定の重要性等についても議論が行われました。

【テーマ2】では、estimandの議論が行われました<sup>[1]</sup>。Treatment policyを示すestimand 1を実際の試験で使用する経験も出てきているものの、製薬企業の興味はおそらくefficacyであり、estimand 3やestimand 6で評価することも大切であるとの意見も出ていました。今後、ICH E9 (R1) ガイドラインの進展に伴い、議論も継続されるでしょう。

【テーマ3】では、生存時間に関する議論が行われました。国際共同治験の場合、後治療が地域によって異なることもあり、その影響が地域間差として出てくることやestimandとの関連の示唆もあり、ICH E17、ICH E9 (R1) ガイドラインとの関係も興味のあるところでした。

【テーマ4】では、ベイズ統計学の有用性・問題点を検討・共有したうえで、過去試験データの効率的な利用と事前分布の構築を中心に議論が行われました。局所的な作用をもつ医療機器のように情報の再現可能性が高い状況であれば、医薬品でも過去の試験結果を事前分布に組み込み、今回の結果と合わせて有効性の判断を行うことができるかもしれないとの意見がありました。

【テーマ5】では、国際共同治験を計画・実施、または結果を解析する際の経験等について情報を共有しました。また、ICH E17 ガイドラインが発出されることでなにが変わり得るか、議論されました。

なお、各テーマで用いた当日の説明資料や、議論の結果については、PMDAのウェブサイト (<https://www.pmda.go.jp/review-services/symposia/0060.html>) に掲載されています。

**終わりに**

本会議後のアンケートでも、参加者のみなさんから開催継続を期待するコメントが数多く見られました。医薬品開発や承

[1] Estimandの分類 Mallinckrodt, C. H. (2013). "Preventing and treating missing data in longitudinal clinical trials: a practical guide(Cambridge University Press)"に従う

認審査での生物統計家の関与は大きく広がっています。考えるべき課題は複雑化し、用いられる統計解析方法論も高度になってきています。そのような場面では、規制当局、製薬企業、アカデミア等の立場を超えた議論が極めて重要になるため、今後もこのような機会を継続的にもち続けていきたいと考えています。

(医薬品評価委員会 土屋 悟、菅波 秀規、富金原 悟)