

GCP レター

今回のテーマ

【ランダム化比較試験におけるデータ解析について】

第 45 号 2018 年 9 月 28 日発行

発行者

アドバイザリーボード

弦間昭彦¹⁾、小林広幸²⁾

長谷川直樹³⁾、鈴木千恵子⁴⁾

1) 日本医科大学

2) 東海大学医学部

3) 慶應義塾大学医学部 感染制御センター

4) 浜松医科大学医学部附属病院

臨床研究管理センター

医療機関から収集した治験データは、生物統計学に基づいて統計処理され、安全性や有効性を証明するデータとなります。収集した治験データは、正しく解析されなければなりません。治験データ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的に、「臨床試験のための統計的原則」(ICH-E9)が公表されています。

今回は、ランダム化比較試験におけるデータ解析において、どのような症例を解析の対象とすべきか、ICH-E9の規定を確認しながら見てゆきましょう。

ランダム化比較試験の場合、どのような症例を対象として解析すべきか？

ランダム化比較試験 (RCT : Randomized Controlled Trial) の解析を行う場合には、Intention to Treat (ITT) 解析を用いることが基本であるとICH-E9において提言されています。このITT解析とは、『ランダム化された全症例について、割付けどおりに解析する』ことであり、間違った治験薬を投与された症例や、1回も治験薬を飲んでいない症例、あるいは、間違っただけで登録されてしまった症例も含めて解析を行います。

このような症例を解析の対象とすることは、統計学的に正しいのかもしれませんが、医学的に正しく解釈できていますでしょうか？不安になりますね。そこで、ICH-E9を確認してみると、『“除くべき理由のある最低限の症例”を除外しても良い』と規定されています。

この除くべき理由のある最低限の症例を除外した集団を、『最大の解析対象集団 Full Analysis Set (FAS)』と言い、除外可能な症例の具体的例として、ICH-E9では以下が示されています。

- 主要な登録基準を満たしていない場合 (適格基準違反)
- 試験治療を一回も受けていない場合
- ランダム化後のデータがない場合

さらに登録基準を満たしていない症例を除外できる基準について、ICH-E9では以下のとおり規定されています。

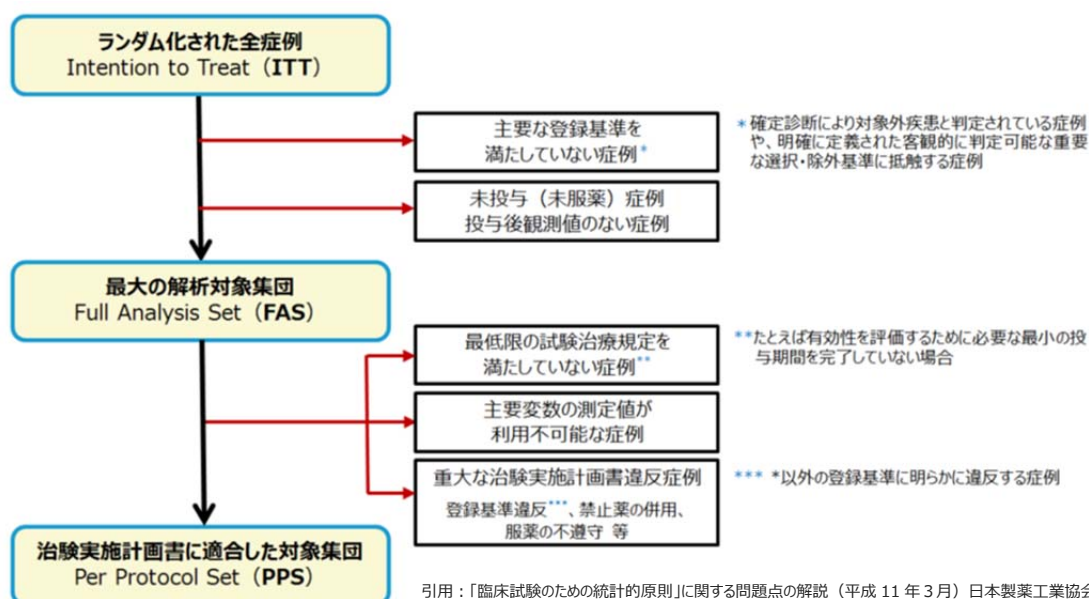
- (i) 登録基準はランダム化以前に評価されている
- (ii) 除外の対象となる適格基準違反の発見は完全に客観的になされる
- (iii) すべての症例が適格基準違反について同様の綿密さで調べられている
- (iv) 特定の登録基準違反が発見された場合、それに関するすべての違反が除外される

また、FASのうち、治験実施計画に適合した症例からなる集団を、『治験実施計画に適合した対象集団 Per Protocol Set (PPS)』と言い、ICH-E9では以下に適合する症例からなる集団と示されています。

- (i) 事前に定められた最低限の試験治療規定を完了していること
- (ii) 主要変数の測定値が利用可能であること
- (iii) 登録基準違反などの重大な治験実施計画違反がないこと

上記でお話した、ITT、FAS及びPPSの関係について下図にまとめてみました。

《ITT、FAS及びPPSの関係》



ITT が推奨される理由

さて、RCTの解析には、基本的にITT解析を用いると述べましたが、なぜ、ITTが推奨されるのでしょうか。割付けどおりに解析（ITT解析）した場合と治験実施計画を遵守した症例のみで解析（PPS解析）した場合を比較してみましょう。

まずは、『被験薬に**効果がない**』場合について考えてみましょう。

☑ 割付けどおりに解析（ITT解析）

被験薬に効果がない場合には、それを飲んで飲まなくても効果はありません。また、飲んでいた被験薬を途中で止めても、あるいは、途中から被験薬を飲んだとしても、どちらにしても結果的には効果はありません。

👉 正しく「効果がない」といえます

☑ 治験実施計画を遵守した症例のみで解析（PPS解析）

割付けどおりに服薬できなかった場合とは、多くの場合、「薬が効かなかった」「有害事象が起こった」という理由によるものなので、PPS解析を行った場合には、薬が効かなかったと判断される症例が除外されてしまいます。

👉 **薬の効果が実際より高くなる方向にバイアスが入ります** ✖ 効かない薬が市販されるリスクが高くなる

患者に効果がない薬を飲ませることは問題ですね

『薬の候補に効果がない』場合は、**ITTでのみ正しく評価されます**

次に、『被験薬に**効果がある**』場合について考えてみましょう。

☑ 割付けどおりに解析（ITT解析）

被験薬を飲んでいない症例、被験薬を途中で止めた症例（薬が効かなかった症例）も解析に含みます。

👉 **薬の効果が実際より低くなる方向にバイアスが入ります** ✖ 効く薬が市販されないリスクが高くなる

患者に効果がない薬を飲ませることは問題ですね

☑ 治験実施計画を遵守した症例のみで解析（PPS解析）

被験薬を計画どおりに飲んでいない症例のみで解析します。

👉 **薬の効果が実際より高くなる方向にバイアスが入ります** ✖ 効かない薬が市販されるリスクが高くなる

『被験薬に効果がある』場合は、**どちらの解析でもバイアスが入ります**

途中で何らかの理由で治験薬を飲まなくなったのであれば、ある意味、日常診療においても飲み続けることが困難な薬かもしれません。ITT解析によれば、その薬をずっと飲み続けることができるか、その薬が本当に有用であるかを確認できると考えられます。

治験実施計画への記載

ICH-E9において、解析対象集団の定義は治験実施計画に事前に明記されるべきです。事前明記する必要がある事項は以下のとおりです。

- ① 主たる解析対象集団
 - ・ ITT か、FAS か、PPS か
- ② 主たる解析対象集団から除外すべき症例
 - ・ 除外すべき不適格な患者を特定すべき基準
 - ・ 試験治療を受けていない患者
 - ・ 試験治療開始後のデータが全く得られない患者
 - ・ PPSにおいては、最低限の試験治療の規定など
- ③ 上記の②の除外に関する考察
 - ・ 除外の妥当性
 - ・ 除外により生じる可能性のあるバイアス

10.1 解析対象集団

10.1.1 有効性解析対象集団

本治験における主要な有効性解析対象集団は **intention-to-treat (ITT)** とする。無作為化されたすべての患者をこの解析対象集団に含める。患者を無作為化された投与群に含めて解析する。

10.1 統計解析集団

(1) 有効性の解析対象集団

有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（Full Analysis Set：以下、FAS）及び治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set：以下、PPS）とする。

FASは、治験に登録された被験者のうち、術後に何らかの有効性評価がなされた被験者の集団とし、PPSは、FASから重大な治験実施計画書の逸脱例を除いた被験者集団とする。

生物統計学は難しいと思われるがちです。しかし、収集した治験データがどのように解析されるのかを理解することは、正しいデータ収集を行うためには、重要です。今回は紙面の関係上、解析対象集団についてのみ説明しましたが、ICH-E9には、その他にデータの正確度と精度など、臨床試験の統計的原則が記載されていますので、一度確認してみたいかがでしょうか。

アドバイザーボード運営事務局からのお知らせ

今回のGCPLetterはいかがでしたか。GCPLetterに対するご意見、ご指摘、ご感想などがございましたら、アドバイザーボード運営事務局までお寄せ願います。

アドバイザーボード運営事務局のメールアドレス：
ssi-advisory_board@j-smo.com



GCPLetterのバックナンバー：
<https://www.j-smo.com/advisoryboard/archive/>

【次回の発行予定】

初秋を迎え、朝夕はだいぶしのぎやすくなってまいりました。お元気で秋の好季節をお迎えてください

次回のGCPLetterは2018年10月31日発行予定です。楽しみにして下さい。



医薬の進歩に、Human Valueを。

住所：東京都港区芝浦 1-1-1 浜松町ビルディング
TEL：03-6779-8160（代表）
URL：<https://www.j-smo.com/>



CMIC サイトサポート・インスティテュート株式会社
シミックグループ