

審査の経験を踏まえて の事例紹介

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
新薬審査第四部 / 再生医療製品等審査部
浅野 淳一

2017/11/29

東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 生物統計学シンポジウム

1

はじめに

- 本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない

2017/11/29

東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 生物統計学シンポジウム

2

本発表について

- 審査及び対面助言において、PMDAと申請者/相談者との間で仮説検定の多重性に関する議論がなされた事例を参考に、仮想の相談事例を作成した
- 仮想の相談事例を通して、仮説検定の多重性を考慮した複数の試験デザインの計画について、審査担当者の視点から懸念点を紹介する

2017/11/29

東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 生物統計学シンポジウム

3

仮想の相談事例の試験デザイン骨子

- 試験の目的は、開発薬剤の有効性の検証
- 開発薬剤の高用量群、低用量群、プラセボ群の3群のランダム化比較試験
- 主要評価項目(2値データ)
 - 高用量群とプラセボ群の比較に関する仮説: $H_{主,高}$
 - 低用量群とプラセボ群の比較に関する仮説: $H_{主,低}$
- 副次評価項目(2値データ)
 - 高用量群とプラセボ群の比較に関する仮説: $H_{副,高}$
 - 低用量群とプラセボ群の比較に関する仮説: $H_{副,低}$

2017/11/29

東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 生物統計学シンポジウム

4

仮説の相談事例における 被験者数設計と用量設定に関する考え

- 相談者の考え
 - 高用量のみを臨床推奨用量として考えている
 - よって、被験者数は、主要評価項目における高用量群とプラセボ群の比較において、有意水準両側 $\alpha\%$ 、検出力90%となる被験者数を各投与群における被験者数とする(割付比は1:1:1)
 - 低用量は、試験の結果、ベネフィットリスクが良かった場合に採用するかもしれないと考えている
 - 相談者としては、副次評価項目における高用量群の仮説検定においても、統計学的有意差を示したいと考えている
- 審査担当者としての考え
 - 低用量も臨床推奨用量の候補と考えている

2017/11/29 東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 生物統計学シンポジウム 5

各仮説検定における検出力

仮説	有意水準	検出力
$H_{主,高}$	α	90%
$H_{主,低}$	α	85%
$H_{副,高}$	α	85%
$H_{副,低}$	α	80%

・ 主要評価項目の期待割合
 ・ 高用量群: $P_{主,高}$, 低用量群: $P_{主,低}$, プラセボ群: $P_{主,プ}$ $P_{主,高} > P_{主,低} > P_{主,プ}$
 ・ 副次評価項目の期待割合
 ・ 高用量群: $P_{副,高}$, 低用量群: $P_{副,低}$, プラセボ群: $P_{副,プ}$ $P_{副,高} > P_{副,低} > P_{副,プ}$

2017/11/29 東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 生物統計学シンポジウム 6

仮説検定の多重性の調整方法 (相談者の提案)

```

    graph TD
      A["α  
H主,高"] -- "1/2" --> B["H主,低"]
      A -- "1/2" --> C["H副,高"]
      B -- "1" --> D["H副,低"]
      C -- "1" --> D
    
```

2017/11/29 東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 生物統計学シンポジウム 7

仮説検定の多重性の方法に基づく 同時検出力(相談者の提案)

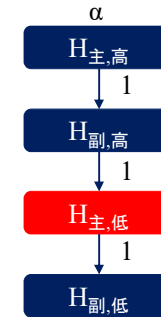
仮説	有意水準	個々の検出力	同時検出力
$H_{主,高}$	α	90%	90%
$H_{主,低}$	$\alpha/2$	80%	72%
$H_{副,高}$	$\alpha/2$	80%	72%
$H_{副,低}$	α	80%	56%
	$\alpha/2$	70%	49%

2017/11/29 東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 生物統計学シンポジウム 8

相談者の提案に対する懸念

- 低用量も臨床推奨用量の候補として考えている
- 主要評価項目における低用量群の仮説検定の有意水準が $\alpha/2$ と、主要評価項目における高用量群の仮説検定の有意水準 α よりも低く設定されている
- 主要評価項目について、高用量群に比べて、低用量群で統計学的有意差が示されにくく、結果として臨床推奨用量として低用量を選択しにくくなっていることについて懸念を持つ

仮説検定の多重性の調整方法 (相談者の再提案1)



仮説検定の多重性の方法に基づく同時検出力(相談者の再提案1)

仮説	有意水準	個々の検出力	同時検出力
H _{主,高}	α	90%	90%
H _{副,高}	α	85%	77%
H _{主,低}	α	85%	65%
H _{副,低}	α	80%	52%

相談者の再提案1に対する懸念

- 主要評価項目における低用量群の仮説検定における同時検出力が65%と低い
- 副次評価項目における高用量群の仮説検定において統計学有意差が示されなかった場合に、主要評価項目における低用量群の仮説検定が実施されない
- したがって、主要評価項目における低用量群の仮説検定では統計学的有意差が示されにくく、結果として臨床推奨用量として低用量を選択しにくくなっていることについて懸念を持つ

仮説検定の多重性の調整方法 (相談者の再提案2)

```

graph TD
    A["α  
H主,高"] -- 1/2 --> B["H副,高"]
    A -- 1/2 --> C["H主,低"]
    B -- 1 --> C
    C -- 1 --> D["H副,低"]
    
```

2017/11/29 東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 生物統計学シンポジウム 13

仮説検定の多重性の方法に基づく 同時検出力(相談者の再提案2)

仮説	有意水準	個々の検出力	同時検出力
H _{主,高}	α	90%	90%
H _{主,低}	α	85%	77%
	α/2	80%	72%
H _{副,高}	α/2	80%	72%
H _{副,低}	α	80%	61%
	α/2	70%	50%

2017/11/29 東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 生物統計学シンポジウム 14

相談者の再提案2に対する懸念

- 主要評価項目における低用量群の仮説検定の同時検出力は、副次評価項目における高用量群の仮説検定で統計学的有意差が示されないと72%になってしまう
- 副次評価項目における高用量群の結果次第では、主要評価項目における低用量群の仮説検定の有意水準に影響を及ぼし、結果として臨床推奨用量として低用量を選択しにくくなる可能性があることについて懸念を持つ

2017/11/29 東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 生物統計学シンポジウム 15

仮説検定の多重性の調整方法 (相談者の再提案3)

```

graph TD
    A["α  
H主,高"] -- 1 --> B["H主,低"]
    B -- 1 --> C["H副,高"]
    C -- 1 --> D["H副,低"]
    
```

2017/11/29 東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 生物統計学シンポジウム 16

仮説検定の多重性の方法に基づく 同時検出力(相談者の再提案3)

仮説	有意水準	個々の検出力	同時検出力
H _{主,高}	α	90%	90%
H _{主,低}	α	85%	77%
H _{副,高}	α	85%	65%
H _{副,低}	α	80%	52%

2017/11/29

東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 生物統計学シンポジウム

17

相談者の再提案3に対する懸念

- 主要評価項目における低用量群の仮説検定の同時検出力が77%であり、若干低い印象
- 全体の被験者数を増やして、主要評価項目における低用量群の仮説検定での同時検出力が例えば80%になるよう勧める

2017/11/29

東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 生物統計学シンポジウム

18

まとめ

- 試験目的に対する考えが多重性の調整方法に強く反映されるため、試験計画段階において相談者とPMDAとの間でしっかりとコミュニケーションをとることが重要

2017/11/29

東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座 生物統計学シンポジウム

19