

欠測のあるデータの解析

【第4回データサイエンスラウンドテーブル会議】

2017年3月9日

原 綾子 （医薬品医療機器総合機構）

駒寄 弘 （マルホ株式会社）

黒田 晋吾 （武田薬品工業株式会社）

吉田 征太郎（中外製薬株式会社）

本日のスケジュール

時間	内容
10:00—10:30(30分)	開会式、部屋の準備
10:30—10:45(15分)	午前のDiscussionの方法・テーマ・論点の紹介・説明
10:45—12:30(105分)	各テーブルで自己紹介(テーマ1の中で実施) テーマ1~4の議論(テーマ1~3は必須、休憩は適宜) 発表準備時間も含む
12:30—13:30(60分)	昼休憩、必要に応じて午前のDiscussion内容のまとめ
13:30—14:00(30分)	午前のDiscussion内容の発表・質疑応答 1テーブル10~15分×2~3テーブル
14:00—14:15(15分)	午後のDiscussionのテーマ・論点の紹介・説明
14:15—15:45(90分)	テーマ5の議論(休憩は適宜)
15:45—16:00(15分)	全体発表の準備
16:00—16:15(15分)	会議室の仕切りを除去+発表準備+小休憩
16:15—17:30(75分)	DSRT全体で発表・質疑応答
17:30—17:40(10分)	閉会式

ディスカッションテーマ

※すべてのテーブルで同一のテーマを議論する

- 午前（テーマ1～3は必須）
 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
- 午後
 5. Estimandと感度分析を意識した架空の臨床試験の試験計画

テーマ1

Estimandの種類と選択

Estimand (1/2)

- 目的に応じて、その臨床試験で推定したいもの
- 臨床試験を特徴づける要因で構成
 - Target population, Endpoint, Measure of intervention effect
- 試験の目的、estimandを正しい順序で系統立てて明確に示し、試験デザインと解析を設定することが重要
 - この順序が実際には逆、つまり、estimandが暗黙のうちに試験デザインと統計的な解析手法の結果として定義されているため、承認申請において混乱が生じることもある
- フレームワーク
 - 試験の目的
 - Estimand
 - 試験デザインと解析方法の選択
 - 感度分析

2. Mallinckrodt (2013)の6種類の estimand

Estimand	仮説	推測の対象	被験者	評価時点	Rescue Medication後のデータ
1	Effectiveness	割り付け群 (治療方針)	全被験者	計画された時点	主解析に含める
2	Efficacy	最初に割り付けられた治療	最初に耐えられた被験者のみ	計画された時点	主解析に含めない
3	Efficacy	最初に割り付けられた治療	全被験者	計画された時点	主解析に含めない
4	Effectiveness	最初に割り付けられた治療	全被験者	未定義	主解析に含めない
5	Effectiveness	最初に割り付けられた治療	全被験者	未定義	主解析に含めない
6	Effectiveness	最初に割り付けられた治療	全被験者	計画された時点	補完することが望ましい

※symptom relief trial の第III相試験を想定

※1~5 は NRC (2010)ともほぼ共通

2015年度 計量生物セミナー

※ 2015年度 計量生物セミナー資料から引用

http://biometrics.gr.jp/news/all/seminar_2015-1.pdf

2. Mallinckrodt (2013)の6種類

特に議論になることが多い
Estimand 1・3・6を取り上げる

Estimand	仮説	推測の対象	被験者	評価時点	Rescue Medication後のデータ
1	Effectiveness	割り付け群 (治療方針)	全被験者	計画された時点	主解析に含める
2	Efficacy	最初に割り付けられた治療	最初に耐えられた被験者のみ	計画された時点	主解析に含めない
3	Efficacy	最初に割り付けられた治療	全被験者	計画された時点	主解析に含めない
4	Effectiveness	最初に割り付けられた治療	全被験者	未定義	主解析に含めない
5	Effectiveness	最初に割り付けられた治療	全被験者	未定義	主解析に含めない
6	Effectiveness	最初に割り付けられた治療	全被験者	計画された時点	補完することが望ましい

※symptom relief trial の第III相試験を想定

※1~5 は NRC (2010)ともほぼ共通

2015年度 計量生物セミナー

10

※ 2015年度 計量生物セミナー資料から引用

http://biometrics.gr.jp/news/all/seminar_2015-1.pdf

2. Mallinckrodt (2013)の6種類のestimand

Mallinckrodt et al. (2014) → Estimand A
 Mallinckrodt et al. (2016) → Estimand 1
 に対応している。

Estimand	仮説	推測の対象	被験者	評価時点	Medication後のデータ
1	Effectiveness	割り付け群 (治療方針)	全被験者	計画された時点	主解析に含める
2	Efficacy	最初に割り付けられた治療	最初に耐えられた被験者のみ	計画された時点	主解析に含めない
3	Efficacy	最初に割り付けられた治療	全被験者	計画された時点	主解析に含めない
4	Effectiveness	最初に割り付けられた治療	全被験者	計画された時点	主解析に含めない
5	Effectiveness	最初に割り付けられた治療	全被験者	計画された時点	主解析に含めない
6	Effectiveness	最初に割り付けられた治療	全被験者	計画された時点	補完することが望ましい

Mallinckrodt et al. (2014) → Estimand B
 Mallinckrodt et al. (2016) → Estimand 3

※symptom relief trial の第1試験を想定

※1~5 は NRC (2010)と一致

2015年度 計量生物セミナー

10

Mallinckrodt et al. (2014) → Estimand C
 Mallinckrodt et al. (2016) → Estimand 2

2015年度 計量生物セミナー資料から引用

http://biometrics.gr.jp/news/all/seminar_2015-1.pdf

テーブルディスカッション

- 自己紹介
 - 主に担当されている疾患領域について
 - Estimandに関する社内での議論、規制当局（国内外）との議論の経験
- Mallinckrodt (2013) の Estimand (1・)3・6の整理
 - それぞれの性質とメリット・デメリット
 - 何を目的とした試験、どのような疾患・薬剤の試験で選択されるか
 - または、どのような状況では選択されないか
- 議論の振り返り・まとめ

Estimand 1は
テーマ2で議論します

ディスカッション時 資料

2. Mallinckrodt (2013)の6種類の estimand

Estimand	仮説	推測の対象	被験者	評価時点	Rescue Medication後のデータ
1	Effectiveness	割り付け群 (治療方針)	全被験者	計画された時点	主解析に含める
2	Efficacy	最初に割り付けられた治療	最初に耐えられた被験者のみ	計画された時点	主解析に含めない
3	Efficacy	最初に割り付けられた治療	全被験者	計画された時点	主解析に含めない
4	Effectiveness	最初に割り付けられた治療	全被験者	未定義	主解析に含めない
5	Effectiveness	最初に割り付けられた治療	全被験者	未定義	主解析に含めない
6	Effectiveness	最初に割り付けられた治療	全被験者	計画された時点	補完することが望ましい

※symptom relief trial の第III相試験を想定

※1~5 は NRC (2010)ともほぼ共通

2015年度 計量生物セミナー

2. NRC (2010)とMallinckrodt (2013)の記載

6種類のEstimand: Estimand 1

➤ 計画された時点での、ランダム化された全被験者の応答変数の改善の群間差

◎仮説: Effectiveness

◎推測の対象: **割付群 (治療方針)**

◎対象集団: ランダム化された全被験者 ◎評価時点: 計画された時点

★ 投与中止後 or **Rescue medication 後のデータ**

→ **必ずデータを取るデザインが必要**

★ follow-upデータの欠測

→ Rescue medication の使用有無別に”reference group”を作り、
controlled imputation により補完することも考えられる
(Mallinckrodt, 2013)

(特徴)

- ・ **実臨床に近いプロトコルが組めれば**, **臨床現場に近い結果**が得られる

(注意点)

- ・ 評価対象が薬剤ではなく, 治療方針
→ 治験で本当に知りたいこと?
- ・ 群間差が小さくなることも多いため, コストがかかる

※ 2015年度 計量生物セミナー資料から引用

http://biometrics.gr.jp/news/all/seminar_2015-1.pdf

2. NRC (2010)とMallinckrodt (2013)の記載 6種類のEstimand: Estimand 3

➤ 計画された時点での、「全被験者が治療を完了した」と仮定した 場合の応答変数の改善の群間差

◎仮説: Efficacy ◎推測の対象: 最初に割り付けられた治療

◎対象集団: ランダム化された全被験者 ◎評価時点: 計画された時点

★ 全ての症例がプロトコル通り投与を完了したと想定

★ 投与中止後のデータは不使用

(特徴)

・最後まで使用・耐えられた被験者の評価ができる。

→ 薬剤の有効性(efficacy)の評価ができる。患者の興味はこの estimand ?

(注意点)

・投与中止症例の影響が入らない。

→ 「投与中止後ベースラインに戻る」ような疾患・薬剤の場合、
有効性を過大評価してしまう可能性あり

・全被験者がプロトコル通り投与完了していない場合は Imaginary

2. NRC (2010)とMallinckrodt (2013)の記載

6種類のEstimand: Estimand 3

- NRC (2010)では「ほとんど使われない」と記載
 - 治療を継続させるような補助療法・支持療法が使用されることが前提

- Mallinckrodt (2013)では具体例の章(14章)で primary estimandとして使用
 - 薬剤の efficacy を見ることが重要, と主張
 - ただし, Imaginary なパラメータなので, 常に effectiveness の評価を合わせて行うことも重要, と記載

2. NRC (2010)とMallinckrodt (2013)の記載 6種類のEstimand: Estimand 6

➤ 計画された時点での、最初に割り付けられた治療による応答変数の変化の群間差

- ◎仮説: Effectiveness ◎推測の対象: 最初に割り付けられた治療
- ◎対象集団: ランダム化された全被験者 ◎評価時点: 計画された時点

★ 投与中止後のデータ

- **rescue medication なしの時点は使用.**
rescue medication 使用後は不使用. 補完.

◎「投与中止後は無治療」を想定＝「最初に割り付けられた治療」の評価

(特徴)

- ・「中止後ベースライン値に戻る」ような薬剤に対して、中止症例の影響を合わせて評価

(注意点)

- ・補完(モデル)の妥当性の検討が必要.
- ・完了例と中止例で振る舞いが異なる場合、「全体の平均をとる」ことにどこまで意味があるか不明

テーマ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

背景と目的

- ITTの原則へ可能な限り近づける場合、
- 投与中止後データ・レスキュー治療薬使用後のデータも収集し、解析に用いるべきだが
- それらデータを用いることにより何を推定しているのか、これらデータの有用性について議論する

議論のポイント

(議論の目安時間: 20分)

- 推定している治療効果 (estimandの確認)
- どのような状況の時に上記で議論した治療効果を推定するのが適切か、又はどのような状況では適切でないか (secondary estimandとしての有用性も議論)

議論する上での留意点

- AEによる**投与中止**、もしくは**効果不十分**による**レスキュー治療薬投与**が多く発生する臨床試験を想定する
- 意見する際、試験デザインは以下のいずれの状況を想定しているか留意する
 - ✓ 優越性試験、非劣性試験
 - ✓ 主要評価項目（連続量、二値、カテゴリカル、time to event）

効果不十分によるレスキュー治療 薬投与の試験事例

(優越性試験)

Ixekizumab (Malinckrodt 2016より)

試験デザイン

- 対象疾患：乾癬性関節炎
- 無作為化, 二重盲検, プラセボ and 実薬対照、並行群間比較
- 来院スケジュール：baseline, weeks 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 and 24
- 主要評価項目：24週後時点のamerican college of rheumatology 20 (ACR20)criteria達成症例の割合（2値データ）
- レスキュー治療：16週後以降、効果不十分な被験者はBackground therapyの変更が可能。さらにプラセボ群は実薬群に再割付することも可能

結果

- 解析する際、レスキュー治療後のデータを含めなかったとき、含めたとき、それぞれの結果を比較
- Adalimumab 9例, placebo 27例 は効果不十分により16週後からレスキュー治療薬を投与
- 欠測データはACR20 未達成として補完

表 対照群とプラセボ群のACR20割合(%)

レスキュー治療後のデータ	Adalimumab (n=101)	Placebo (n=106)	Difference
含めない	58 (57.4%)	32 (30.2%)	27.2 %
含める	61 (60.4%)	45 (42.5%)	17.9 %

* 本事例では対照薬(Adalimumab)とPlaceboのみ着目

AEによる投与中止がある程度発生する状況の試験事例

(優越性試験)

Ramucirumab (study I4T-IE-JVBD、
statistical reviewより)

試験デザイン 1/3

- 対象集団：プラチナ製剤 + フッ化ピリミジン系製剤を含む併用化学療法施行後に病勢が進行した切除不能胃および胃食道接合部腺癌
- 無作為化(2:1)、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
- 投与群：ramucirumab + BSC：238例、placebo + BSC：117例
- 登録期間(FPI-LPI)：2009.10.6- 2012.1.26

試験デザイン 2/3

- 投与中止症例:

投与中止後も2ヶ月おきにイベントの有無を確認する

- 主要評価項目 : overall survival (OS):

割付日から死亡までの期間。試験終了時に生存していたら打ち切り扱いとする

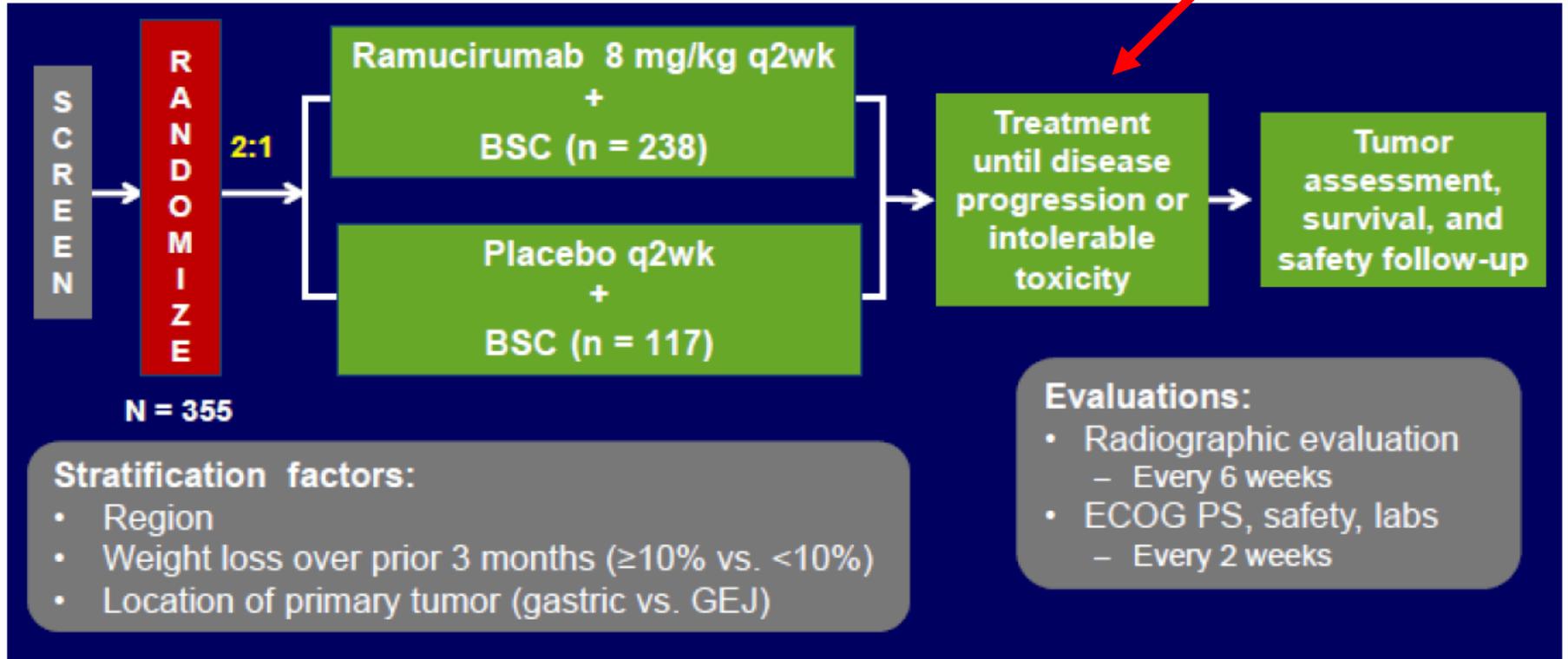
- 主解析:

層別 log-rank 検定 (層別割付因子で層別解析)

試験デザイン 3/3

Figure 1: Trial REGARD Design

治療中止理由は次スライド参照



治療中止の内訳

Table 4: Subject Disposition (ITT Population)

Disposition	Ramucirumab	Placebo
	N=238 n (%)	N=117 n (%)
Receiving Treatment ^a	14 (5.9)	1 (0.9)
Never Treated	2 (0.8)	2 (1.7)
Discontinued from Treatment	222 (93.3)	114 (97.4)
Progressive disease	126 (52.9)	73 (62.4)
Symptomatic deterioration	41 (17.2)	16 (13.7)
Death	20 (8.4)	13 (11.1)
Withdrawal of consent ^b	7 (2.9)	3 (2.6)
Adverse event	25 (10.5)	7 (6.0)
Other reasons	3 (1.3)	3 (2.6)

^a As data cut-off date 7/25/2012.

^b Includes patients who withdrew from treatment but permitted subsequent follow-up as well as those who withdrew from treatment and subsequent follow-up.

主解析の結果

Table 10: Overall Survival Results (ITT Population)

	Ramucirumab (N=238)	Placebo (N=117)
Subjects randomized	238	117
Death	179 (75.2%)	99 (84.6%)
Censored	59 (24.8%)	18 (15.4%)
Overall survival (months) ^a	5.2	3.8
Median (95% CI)	(4.4, 5.7)	(2.8, 4.7)
p-value ^b	0.0473	
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.776 (0.603, 0.998)	

^a Survival time is calculated as months from date of randomization to date of death from any cause. Subjects who did not die at the study of completion, or are lost to follow-up are censored on the last date subject was known to be alive.

^b p-value is from a log-rank test stratified by weight loss over the prior 3 months, location of primary tumor, and geographical regions.

^c Hazard ratio is from a Cox proportional hazards model adjusted for weight loss over the prior 3 months, location of primary tumor, and geographical regions. Hazard ratio < 1 favors ramucirumab.

感度分析の結果

感度分析の内容: 1~3は申請者、4~8はレビュアーが実施

	感度分析の内容	HR(95%CI)
1	層別因子を考慮しないもとの主解析	0.767 (0.600, 0.981)
2	割付時の層別因子を用いた主解析	0.769 (0.597, 0.992)
3	PPSを対象にした主解析	0.755 (0.584, 0.977)
4	ベースライン時の転移の数で調整した層別解析	0.795 (0.618, 1.023)
5	ベースライン時のステージ(M0,M1,Unknown)で調整した層別解析	0.753 (0.584, 0.970)
6	ベースライン時の転移の数及びステージ(M0,M1,Unknown)で調整した層別解析	0.770 (0.597, 0.994)
7	Progression-free期間(6か月未満、以上)で調整した層別解析	0.793 (0.616, 1.022)
8	ベースライン時の転移の数及びステージ(M0,M1,Unknown)、Progression-free期間(6か月未満、以上)で調整した層別解析	0.788 (0.610, 1.018)

テーマ3

感度分析の内容と その位置づけ・解釈

内容

- 多くの臨床試験において欠測の問題は不可避である。特に、欠測の割合が少なくないとき主要な結果の解釈を難しくする事がある。結果の安定性の確認は欠測データに関する主要な関心事であり、その目的において感度分析は重要であるものの、感度分析の定義や方法、Estimandとの関連、結果の解釈など考慮すべき項目は非常に多く、感度分析の実施には様々な議論がある。
- 本テーマでは感度分析の定義から結果の解釈まで議論する。

感度分析とは？

- 定義、各種の感度分析と呼ばれるものの必要性及びその解釈について明確なコンセンサスはない
- 異なる欠測メカニズムによる解析
 - MAR仮定下でのMMRMに対する、異なる欠測メカニズム下での解析
- 幅広い検討を行った結果の安定性を検討
 - 例) LOCFなどの汎用的に用いられてきた方法を感度分析の一部として実施

感度分析への様々な立場

- EMA Guideline (2010)
 - In this context, **sensitivity analyses can be defined as a set of analyses where the missing data are handled in a different way as compared to the primary analysis.** It should be noted that obtaining similar results from a range of methods that make similar or the same assumptions does not constitute an adequate set of sensitivity analyses. The sensitivity analyses should show how different assumptions influence the results obtained.
- NAS report (2010)
 - Recommendation 15:
感度分析は臨床試験の主要な報告の一部であるべきである。
特に欠測のメカニズムの仮定に対する感度分析は必須である。

感度分析への様々な立場

- ICH E9(R1) final concept paper (2014)
 - There are **no clear regulatory standards** to follow in defining an appropriate set of sensitivity analyses or for the joint interpretation of these sensitivity analyses with the primary analysis.
- 製薬協レポート (2014)
 - 6.3 感度分析の方針:
“欠測メカニズムに関する感度分析の方針, すなわち, どのような状況で, どの程度, どのような解析を実施すべきかについて, **規制当局を含めて完全にコンセンサスが得られたルールはない**ことから, NASレポートやEMAガイドラインなどを参考に, 個別に検討されているのが現状である。”

感度分析への様々な立場

- FDA (LaVange, 2015)
 - Sensitivity analyses should be planned **to assess the impact of missing data** on the study results
 - Merely running additional analyses that make the same missing data assumptions is not useful
 - For example, if a primary analysis assumes missing at random (e.g., MMRM), then a sensitivity analysis involving multiple imputation under the same assumption is uninformative
 - The number of sensitivity analyses conducted is not as important as the way in which the assumptions are varied
 - ‘Tipping point’ analysis recommended by NRC appealing for regulators

【論点1】 適切な感度分析の考え方

- 承認申請において必須となる感度分析について、
下記の観点から議論
 - 試験目的
 - Estimand
 - 主要解析手法（解析対象集団を含む）
 - 疾患領域

【論点2】 結果の解釈

- 感度分析の結果自体の解釈＋欠測自体の解釈（量，理由，偏り，時期等）
 - － 主解析と感度分析の結果に基づく解釈・意思決定
 - － 有意差の要否とも関連
 - － 統計的な観点（欠測メカニズム等の仮定に対する）での安定性に加え、臨床的な観点での安定性（効果の大きさ）についても検討・解釈が必要か
- どのように結果を述べるか

【論点3】 事前記載の範囲・有意差の要否

- プロトコルへの記載の程度
- 欠測割合の大小と感度分析の要否
 - 欠測割合が少ないと想定されるときは必須ではない？
- 検出力の考え方
- 症例数設計

※議論の進み具合に応じ、論点3については適宜議論

参考資料

- European Medicines Evaluation Agency. Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials. Committee for Medical Products for Human Use, 2010; 1–12. : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf (P.11,12: 7. Sensitivity Analyses)
- National Research Council of the National Academies. The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. National Academies Press: Washington, D.C., 2010.
(P.83-106, 5. Principles and Methods of Sensitivity Analyses)
- 製薬協レポート「臨床試験の欠測データの取り扱いに関する最近の展開と今後の課題について-NASレポート, EMAガイドライン, estimandと解析方法の概説-」: http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/data_140704_1.pdf (P.34-42, 6. 主要な解析方法の選択と感度分析)
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2014). Draft (final) concept paper on choosing appropriate estimands and defining sensitivity analyses in confirmatory clinical trials.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/E9_R1_Final_Concept_Paper_October_23_2014.pdf

参考資料

- 【日本製薬工業協会シンポジウム】
 - 「臨床試験の欠測データの取り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—(8)架空の事例の検討3(主解析・感度分析)」:
http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/symposium/pdf/20150212/20150212_8.pdf
 - 「Missing Data Issues in Regulatory Clinical Trials.」:
http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/symposium/pdf/20150213/20150213_3.pdf
- Mallinckrodt CH, Lin Q, Molenberghs M. A structured framework for assessing sensitivity to missing data assumptions in longitudinal clinical trials. *Pharmaceutical statistics*, 2013; 12(1), 1-6.
- Permutt T for the Missing Data Working Group. Sensitivity analysis for missing data in regulatory submissions. *Statistics in Medicine*, 2015. DOI: 10.1002/sim.6753.
- LaVange L, Permutt T. A regulatory perspective on missing data in the aftermath of the NRC report. *Statistics in Medicine*, 2016; 35(17):2853–2864.

テーマ4

Tipping Point Analysisの 実施方法とその解釈

ディスカッション内容

1. Tipping Point Analysisを適用又は計画した経験の共有
 - Estimandや主解析等の背景情報
 - Tipping Point Analysisの具体的な実施方法
 - 感度分析としてTipping Point Analysisを選択した理由
 - Tipping Point Analysis以外に同時に計画／実施した感度分析の内容とそれらを選択した理由
 - 結果の解釈の方法と結論
2. Tipping Point Analysisを適用する際の問題点や疑問点の共有
 - 疑問点、困った／困っている点、悩んだ／悩んでいる点等

Tipping Point Analysis

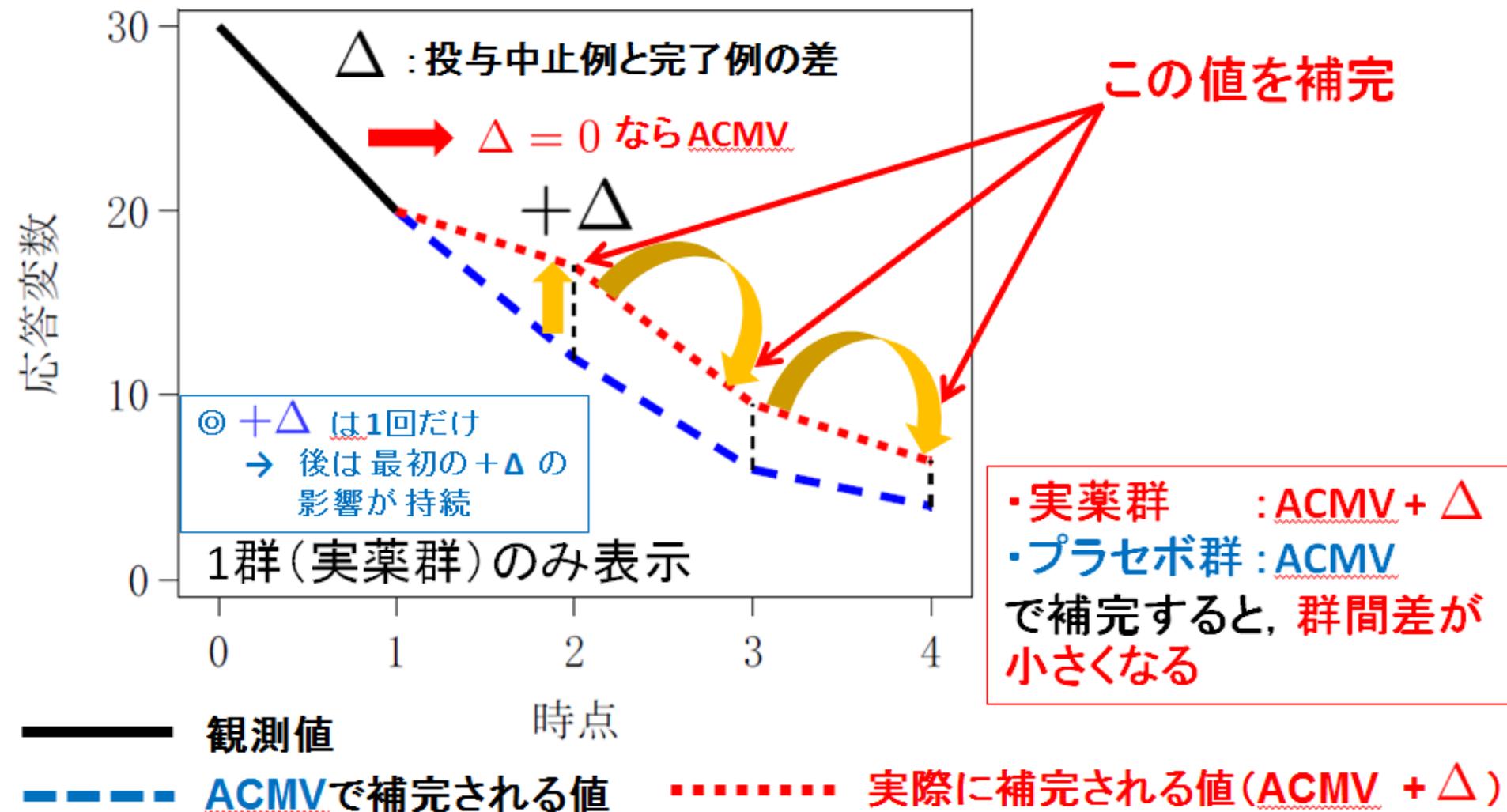
- Tipping Point
 - the difference of means (for continuous data) or the difference of the number of events (for binary data) between the treatment groups in the missing cohort at which the study conclusion is changed (Yan et al., 2009)
 - the set of sensitivity parameter values (δ s) that would lead to overturning the conclusion from MAR (NRC, 2010)
 - the point at which a positive result turns negative (Lavange and Permutt, 2015)
- Tipping Point Analysis
 - Tipping Pointを探索し、その値に基づいて「欠測メカニズムの仮定」に関する結論の安定性を検討
 - 基本的には、主解析で有意な差が認められていることが前提
 - The most appropriate kind of sensitivity analysis for missing data problem (Permutt, 2015)
 - Tipping point analysis recommended by NRC appealing for regulators (LaVange, 2015)
 - this approach requires some judgment as to what is plausible (Lavange and Permutt, 2015)

感度パラメータ Δ を用いた Tipping Point Analysis

- 感度パラメータ Δ を用いたTipping Point Analysis (NRC, 2010)
 - アウトカムの型(連続、二値等)によらず適用可能
 - 連続量データ、かつ単調な欠測の場合の例
$$E(Y_{k+1}|Y_1, \dots, Y_k, m_k = 0, m_{k+1} = 1) = E(Y_{k+1}|Y_1, \dots, Y_k, m_{k+1} = 0) + \Delta_i$$
 - Y_j : 時点 j におけるアウトカムの値
 - m_j : 時点 j における欠測指示変数 ($m_j = 0$: 観測、 $m_j = 1$: 欠測)
 - Δ_i : 群 i の感度パラメータ、MARの仮定からの逸脱の程度を表現 ($\Delta_i=0$ はMARを意味する)
 - 結果の解釈
 - MARの仮定の下での結果から導かれる結論が覆る感度パラメータ δ
→ Tipping Point
 - Tipping Pointとされた感度パラメータの値が尤もらしい値であると考えられる場合、MARを仮定した主解析の結果から導かれる結論は疑わしいと判断される可能性がある

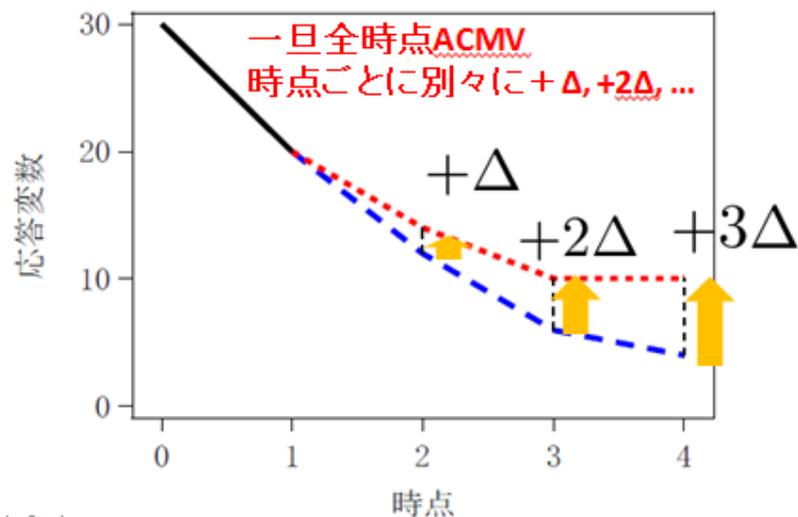
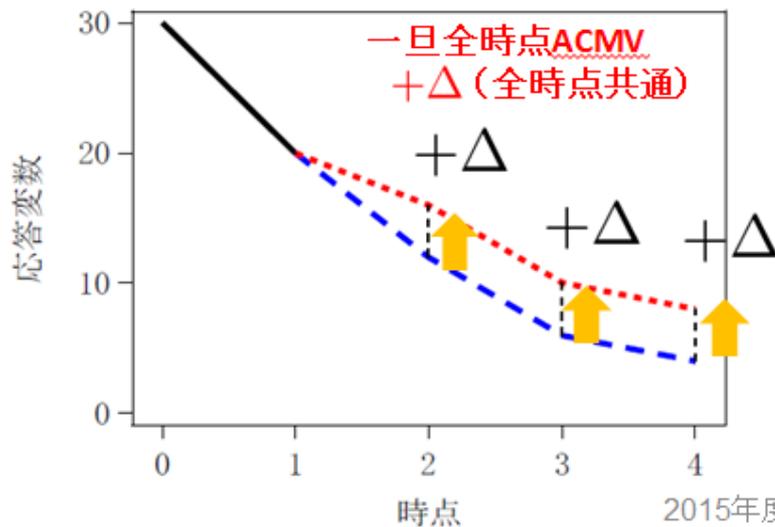
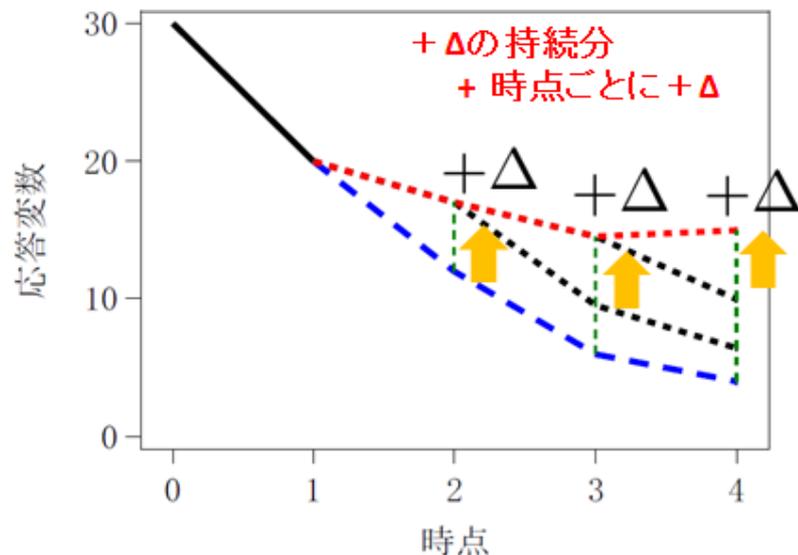
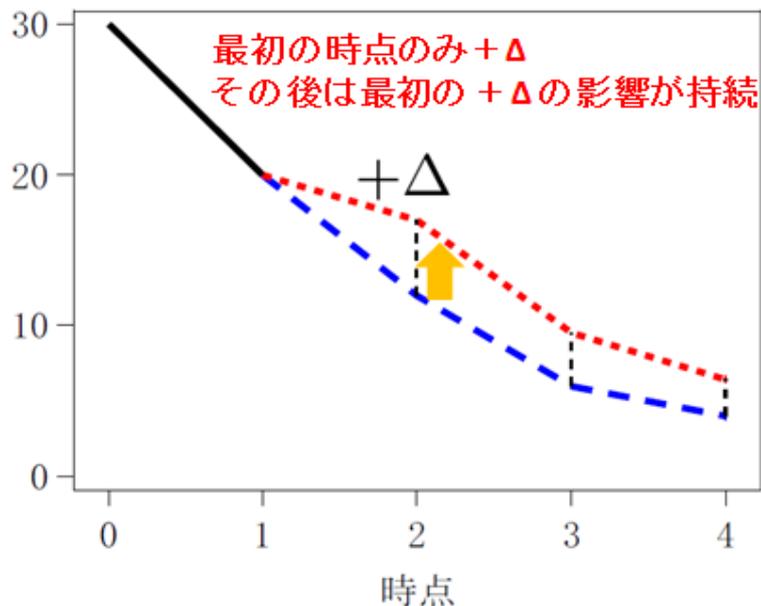
感度パラメータ Δ を用いた方法

$$(\text{NFMV} + \text{ACMV} + \Delta \Leftrightarrow \text{ACMV} + \Delta)$$



マクロ %delta_pmm: 感度パラメータの入れ方2

応答変数



2015年度 計量生物セミナー

その他のTipping Point Analysis

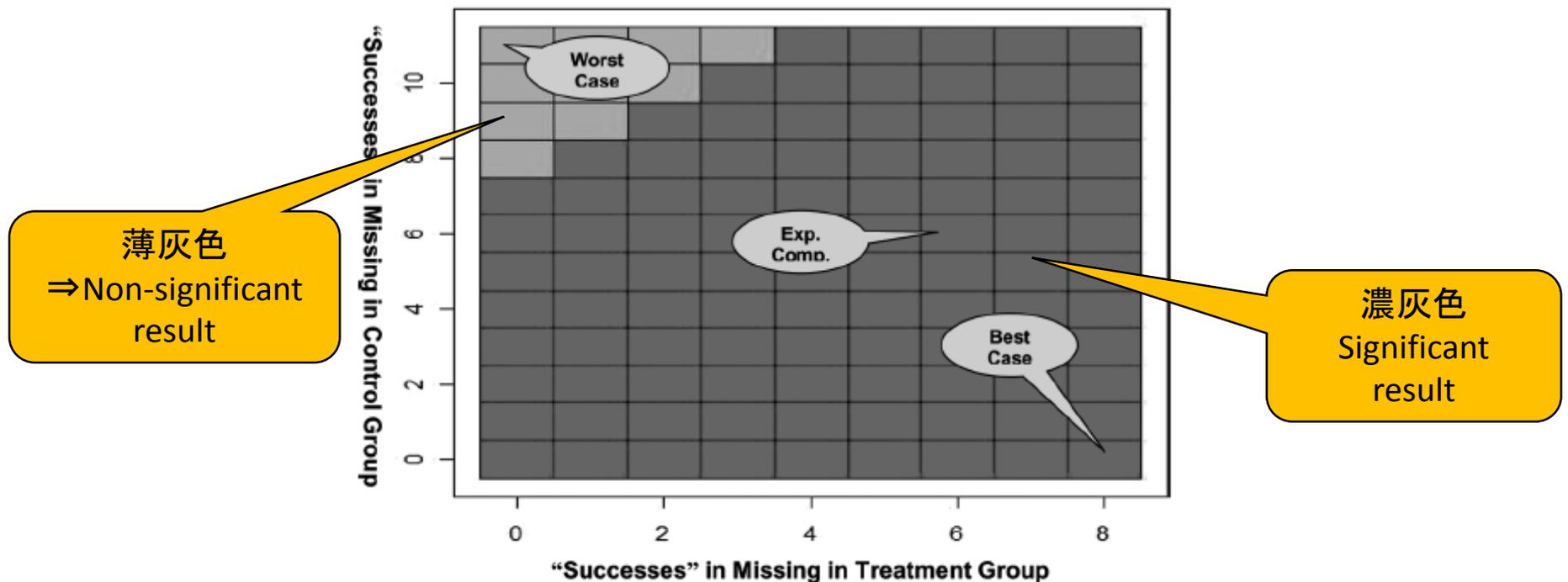
- 網羅的なシナリオ検討によるTipping Point Analysis (Yan et al., 2008)
 - 二値データのみ適用可能
 - 欠測データについて、反応あり／なしのすべてのパターンを考え、各シナリオについて検定を実施
 - 結果の解釈
 - 検定により有意でない結果が得られたシナリオの起こりやすさ／起こりにくさによって結論の安定性を評価

その他のTipping Point Analysis

- 網羅的なシナリオ検討によるTipping Point Analysis (Yan et al., 2008)

– 結果の表示例

※図はCampbell et al. (2011)



※ 横軸及び縦軸は各群での欠測例の中で、「反応あり」とした例数を示す

Tipping Point Analysis事例1

－試験デザイン及び被験者の内訳－

- BrexpiprazoleのStatistical Review (Study 230)
 - － 急性期の統合失調症患者を対象とする検証試験
 - － 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
 - － 投与群: プラセボ群、Brexipiprazole (Brex.) 1mg群、2mg群、4mg群
 - － 主要評価項目: 6週時点におけるPANSS 総スコアの変化量

Table 11. Study 230 Subject Disposition: Number of Patients by Treatment Group

Subjects, N (%)	Brexipiprazole 1 mg	Brexipiprazole 2 mg	Brexipiprazole 4 mg	Placebo
Randomized	120 (100%)	186 (100%)	184 (100%)	184 (100%)
Analyzed for Efficacy	117 (97.5%)	179 (96.2%)	181 (98.4%)	180 (97.8%)
Completed	81 (67.5%)	129 (69.4%)	130 (70.7%)	118 (64.1%)
Discontinued	39 (32.5%)	57 (30.6%)	54 (29.3%)	66 (35.9%)
Lost to follow-up	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Adverse Events	11 (9.2%)	11 (5.9%)	13 (7.1%)	22 (12.0%)
Subject met withdrawal criteria	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)
Investigator withdrew consent	2 (1.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Subject withdrew consent	15 (12.5%)	25 (13.4%)	23 (12.5%)	21 (11.4%)
Protocol Deviation	2 (1.7%)	1 (0.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Lack of Efficacy	9 (7.5%)	20 (10.8%)	16 (8.7%)	21 (11.4%)

Tipping Point Analysis事例1

－主解析－

- BrexpiprazoleのStatistical Review (Study 230)
 - － MMRM
 - 従属変数: 6週時点におけるPANSS 総スコアの変化量
 - 説明変数: 投与群、センター、時点、投与群と時点の交互作用、PANSS総スコアのベースライン値、及びPANSS総スコアのベースライン値と時点の交互作用

Table 3. LS Mean Change from Baseline in PANSS at Week 6 (MMRM)

Study 230	Brex. 1 mg	Brex. 2 mg	Brex. 4 mg	Placebo
Number of patients	N=117	N=179	N=181	N=180
Baseline Mean (SD)	93.2 (12.7)	96.3 (12.9)	95.0 (12.4)	94.6 (12.8)
Mean Change at Week 6 (SE)	-16.9 (1.9)	-16.6 (1.5)	-20.0 (1.5)	-13.5 (1.5)
Treatment Difference	-3.4	-3.1	-6.5	-
95% Confidence Interval	(-8.1, 1.3)	(-7.2, 1.1)	(-10.6, -2.3)	-
p-value	0.16	0.15	0.0022	-

Tipping Point Analysis事例1

－感度分析－

- BrexpiprazoleのStatistical Review (Study 230)
 - 欠測メカニズムをMNARと想定する被験者の欠測データについて、ペナルティを徐々に大きくしていくことによってMARの仮定からの逸脱の程度を検討する MNAR analysis
 - 欠測メカニズムをMNARと想定する実薬群の被験者についてのみ、 $k = 0\%, 10\%, 20\%, \dots$ とし、MARを仮定したMIIによって補完されたデータから主解析のMMRMにおける投与群間差の k 倍をマイナス
 - プラセボ群に対してはMARを仮定
 - $k = 100\%$ のとき、copy placeboと呼ばれ、これは感度分析における1つの閾値と考えることが可能
 - MNARと考える中止理由
 - Lack of Efficacy (LOE)、LOE & AE、すべて
 - 主解析の結論が覆る k の値をtipping pointとする

Tipping Point Analysis事例1

—感度分析—

- BrexpiprazoleのStatistical Review (Study 230)

- 欠測メカニズムをMNARと想定する被験者の欠測ペナルティを徐々に大きくしていくことによってMARからの脱落の程度を検討するMNAR analysis

- 欠測メカニズムをMNARと想定する実薬群の被験者についてのみ、 $k = 0\%, 10\%, 20\%, \dots$ とし、MARを仮定したMIIによって補完されたデータから主解析のMMRMにおける投与群間差の k 倍をマイナス

MARが基準

k の値を徐々に大きくすることで Tipping Pointを探索

中止理由によって欠測メカニズムが異なることを想定

- Lack of Efficacy (LOE)、LOE & AE、すべて

- 主解析の結論が覆る k の値をtipping pointとする

Tipping Point Analysis事例1

－感度分析－

- BrexpiprazoleのStatistical Review (Study 230)
 - － Reviewerの解釈: 感度分析の結果は主解析の結果と概ね一貫していた

Table 4. Study 230 Sensitivity Analysis. LS Mean Change from Baseline in PANSS at Week 6 (Pattern Mixture Model with Multiple Imputation)

Percentage of Treatment Effect Subtracted from MAR imputed missing data	Treatment Comparison	Treatment Difference	95% Confidence Interval	P-value
Lack of Efficacy in Brex Group as MNAR				
K=100%	Brex.2mg vs Placebo	-2.8	(-7.3, 1.7)	0.22
	Brex.4mg vs Placebo	-5.2	(-9.7, -0.7)	0.0244
K= 260% (tipping point)	Brex.2mg vs Placebo	-2.3	(-6.7, 2.1)	0.31
	Brex.4mg vs Placebo	-4.3	(-8.8, 0.1)	0.0571
Lack of Efficacy and AE in Brex Group as MNAR				
K=100%	Brex.2mg vs Placebo	-2.7	(-7.2, 1.9)	0.25
	Brex.4mg vs Placebo	-4.8	(-9.3, -0.2)	0.0395
K=130% (tipping point)	Brex.2mg vs Placebo	-2.7	(-7.2, 1.8)	0.25
	Brex.4mg vs Placebo	-4.4	(-8.9, 0.1)	0.0526
Dropout due to Any Reason in Brex Group as MNAR				
K=80% (tipping point)	Brex.2mg vs Placebo	-2.8	(-7.6, 2.0)	0.25
	Brex.4mg vs Placebo	-4.4	(-8.9, 0.1)	0.0529

Tipping Point Analysis事例2

－試験デザイン－

- LesinuradのStatistical Review (Study 301、302)
 - － 痛風を伴う高尿酸血症患者を対象とする検証試験
 - － 無作為化、二重盲検、プラセボ対照(アロプリノールへの上乗せ投与)、多施設共同
 - － 投与群: プラセボ群、Lesinurad (LESU) 200mg群、400mg群
 - － 主要評価項目: 6カ月時点において尿酸値が6.0mg/dL未満である被験者の割合

Tipping Point Analysis事例2

－被験者の内訳－

- LesinuradのStatistical Review (Study 301、302)

Table 7: Subject Disposition - Study 301

	PBO + ALLO	LESU 200 mg + ALLO	LESU 400 mg + ALLO	Total
Screened				2377
Screen failure				1709
Consent withdrawn				61
Randomized	203	202	202	607
Withdraw prior to receiving randomized study medication	2	1	1	4
Completed 6 months of treatment with randomized study medication	174 (87%)	163 (81%)	163 (81%)	500 (83%)
Adverse event	4 (2%)	10 (5%)	10 (5%)	24 (4%)
Consent withdrawn	4 (2%)	6 (3%)	9 (4%)	19 (3%)
Lost to follow-up	4 (2%)	9 (4%)	9 (4%)	22 (4%)
Non-compliance/protocol violation	14 (7%)	13 (6%)	10 (5%)	37 (6%)
Requires treatment with protocol prohibited or contraindicated medication	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)

Tipping Point Analysis事例2

－被験者の内訳－

- LesinuradのStatistical Review (Study 301、302)

Table 8: Subject Disposition - Study 302

	PBO + ALLO	LESU 200 mg + ALLO	LESU 400 mg + ALLO	Total
Screened				2199
Screen failure				1538
Consent withdrawn				50
Randomized	206	204	201	611
Withdraw prior to receiving randomized study medication			1	1
Completed 6 months of treatment with randomized study medication	175 (85%)	175 (86%)	171 (86%)	521 (85%)
Adverse event	6 (3%)	6 (3%)	9 (5%)	21 (3%)
Consent withdrawn	8 (4%)	10 (5%)	9 (5%)	27 (4%)
Gout flare	0	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Lost to follow-up	6 (3%)	5 (2%)	4 (2%)	15 (2%)
Non-compliance/protocol violation	10 (5%)	6 (3%)	5 (3%)	21 (3%)
Requires treatment with protocol prohibited or contraindicated medication	1 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)

Tipping Point Analysis事例2

－主解析－

- LesinuradのStatistical Review (Study 301、302)
 - 6カ月時点において尿酸値が6.0mg/dL未満である被験者の割合の群間差について、CMH検定を実施
 - 6カ月時点における尿酸値が欠測である場合、「尿酸値の6.0mg/dL未満への達成」は「なし」として取扱う

Table 13: Primary Efficacy Analysis (Study 301 and Study 302): Proportion of Subjects with an sUA Level < 6.0 mg/dL by Month 6 – Non-Responder Imputation¹ (ITT Population)

	RDEA594 - 301			RDEA594 - 302		
	PBO + ALLO	LESU 200 mg + ALLO	LESU 400 mg + ALLO	PBO + ALLO	LESU 200 mg + ALLO	LESU 400 mg + ALLO
ITT Population	N = 201	N = 201	N = 201	N = 206	N = 204	N = 200
Proportion with sUA < 6.0 mg/dL by Month 6, [n (%)]	56 (27.86)	109 (54.23)	119 (59.20)	48 (23.30)	113 (55.39)	133 (66.50)
Difference in proportions vs. PBO + ALLO(95% CI) ²		0.26 (0.17, 0.36)	0.31 (0.22, 0.41)		0.32 (0.23, 0.41)	0.43 (0.34, 0.52)
p-value for comparison to PBO ³⁴		< 0.001	< 0.001		< 0.001	< 0.001

Tipping Point Analysis事例2

－感度分析－

- LesinuradのStatistical Review (Study 301、302)
 - 主解析において、6カ月時点における尿酸値が欠測である場合、「尿酸値の6.0mg/dL未満への達成」は「なし」として補完
 - 主解析の結果が上記の仮定にどの程度依存しているかを評価するため、Tipping Point Analysisを実施
 - 観測データから推定される治療効果を否定するために、観測されていない試験治療中止後のデータがどれほど極端な値をとる必要があるかを評価
 - Tipping Pointが臨床的に妥当と考えられないほど非常に極端な値である場合、示された有効性に信頼性があると結論づけることが可能となり得る

Tipping Point Analysis事例2

－感度分析－

- LesinuradのStatistical Review
 - 右表はStudy 301の結果
 - 網掛け部分で有意差なし
 - Study 302はTipping Pointなし
 - すべてのシナリオで有意差あり

※表の縦軸：
プラセボ群の欠測例(36例)のうち
「反応あり」とした例数

※表の横軸：
LESU 200mg群の欠測例(37例)のうち
「反応あり」とした例数

Difference in Proportion (97.5% CI)		Number of LESU 200 mg Patients Imputed as Responder (Nmiss=37)						
		0 (0%)	1 (3%)	2 (5%)	3 (8%)	4 (11%)	5 (16%)	6 (19%)
Number of Placebo Group Patients Imputed as Responder Nmiss=36	0 (0%)	0.26 (0.16, 0.37)

	29 (81%)	0.12 (0.01, 0.23)	0.12 (0.01, 0.24)	0.13 (0.02, 0.24)	0.13 (0.02, 0.25)	0.14 (0.03, 0.25)	0.14 (0.03, 0.25)	0.15 (0.04, 0.26)
	30 (83%)	0.11 (0.00, 0.23)	0.12 (0.01, 0.23)	0.12 (0.01, 0.24)	0.13 (0.02, 0.24)	0.13 (0.02, 0.25)	0.14 (0.03, 0.25)	0.14 (0.03, 0.25)
	31 (86%)	0.11 (-0.00, 0.22)	0.11 (0.00, 0.23)	0.12 (0.01, 0.23)	0.12 (0.01, 0.24)	0.13 (0.02, 0.24)	0.13 (0.02, 0.25)	0.14 (0.03, 0.25)
	32 (89%)	0.10 (-0.01, 0.22)	0.11 (-0.00, 0.22)	0.11 (0.00, 0.23)	0.12 (0.01, 0.23)	0.12 (0.01, 0.24)	0.13 (0.02, 0.24)	0.13 (0.02, 0.25)
	33 (83%)	0.10 (-0.01, 0.21)	0.10 (-0.01, 0.22)	0.11 (-0.00, 0.22)	0.11 (0.00, 0.23)	0.12 (0.01, 0.23)	0.12 (0.01, 0.24)	0.13 (0.02, 0.24)
	34 (92%)	0.09 (-0.02, 0.21)	0.10 (-0.01, 0.21)	0.10 (-0.01, 0.22)	0.11 (-0.00, 0.22)	0.11 (0.00, 0.23)	0.12 (0.01, 0.23)	0.12 (0.01, 0.24)
	35 (97%)	0.09 (-0.02, 0.20)	0.09 (-0.02, 0.21)	0.10 (-0.01, 0.21)	0.10 (-0.01, 0.22)	0.11 (-0.00, 0.22)	0.11 (0.00, 0.23)	0.12 (0.01, 0.23)
	36(100%)	0.08 (-0.03, 0.20)	0.09 (-0.02, 0.20)	0.09 (-0.02, 0.21)	0.10 (-0.01, 0.21)	0.10 (-0.01, 0.22)	0.11 (-0.00, 0.22)	0.11 (0.00, 0.23)

Tipping Point Analysis事例2

－感度分析－

- LesinuradのStatistical Review (Study 301、302)
 - － 301試験に関するReviewerの解釈
 - Lesinurad 200mg群とプラセボ群との比較で検定結果が有意となるためには、プラセボ群の中止例の「6カ月時点における尿酸値<6.0mg/dL」の達成割合はLesinurad 200mg群の中止例における達成割合と比較して少なくとも86%以上高い必要がある
 - 完了例における「6カ月時点における尿酸値<6.0mg/dL」の達成割合は、Lesinurad 200mg群及びプラセボ群でそれぞれ54%及び28%であった
 - 2群間で中止例の割合や中止理由の分布に大きな違いがないことを踏まえれば、Lesinurad 200mg群とプラセボ群の中止例における「6カ月時点における尿酸値<6.0mg/dL」の達成割合について群間比較の検定結果が有意でなくなるような仮定は妥当でないと考えられる
 - よって本Tipping Point Analysisの結果は主解析の結果を強く支持するものである
 - － 302試験に関するReviewerの解釈
 - すべてのシナリオにおいて検定結果が有意であったため、Tipping Pointは存在せず、主解析の結果を強く支持するものである

参考文献

- Campbell, G., Pennello, G. and Yue, L. (2011). Missing data in the regulation of medical devices. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **21**, 180-195.
- National Research Council (2010). *The prevention and treatment of missing data in clinical trials*. The National Academic Press.
- Yan, X., Lee, S. and Li, N. (2009). Missing data handling methods in medical device clinical trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **19**, 1085-1098.
- Brexpiprazole FDA statistical review. (2015).
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/205422Orig1Orig2s000StatR.pdf
- Lesinurad FDA statistical review. (2014).
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207988Orig1s000StatR.pdf
- 2015年度計量生物セミナー「臨床試験におけるestimandと感度分析 欠測のあるデータに対する解析手法の基礎 ～ (3) MNARを仮定したPMMの解析～」
http://biometrics.gr.jp/news/all/seminar_2015-3.pdf

テーマ5

Estimandと感度分析を意識した 架空の臨床試験の試験計画

テーマ5の内容

- 午前に各テーマで検討した内容を参考に、2型糖尿病患者を対象とした架空の第3相検証試験事例を用いて試験計画 (estimand、解析計画、感度分析等) を議論する

試験デザイン

- 対象疾患：2型糖尿病
- 主目的：
2型糖尿病患者を対象に被験薬ヨクナールを24週間**単剤投与**したときの有効性及び安全性をプラセボを対照に検討する
- 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
- 観察期間：24週間
- 主要な有効性評価指標：HbA1c

試験中止、レスキュー治療薬投与の割合

想定する投与中止割合*

	ヨクナール群	プラセボ群
全体	20%	15%
Lack of efficacy	0%	5%
AE	10%	0
Lost to follow-up	5%	5%
other	5%	5%

* 投与中止後に試験を中止せず、観察を継続するか否かは各テーブルで定めたEstimandに従い決める

想定する24週までのレスキュー治療薬の投与割合
ヨクナール群5%、プラセボ群20%

議論のポイント(必須)

1. Estimand、主要評価項目の設定
Secondary estimandの要否と内容についても検討
2. データの収集範囲
投与中止後、レスキュー治療薬投与後の
データの収集の要否の確認
(データ収集の実施可能性については議論
しない)
3. データの取り扱い、主解析の計画
4. 感度分析の計画

議論のポイント

(時間があったら以下も検討)

5. 試験デザインの追加設定

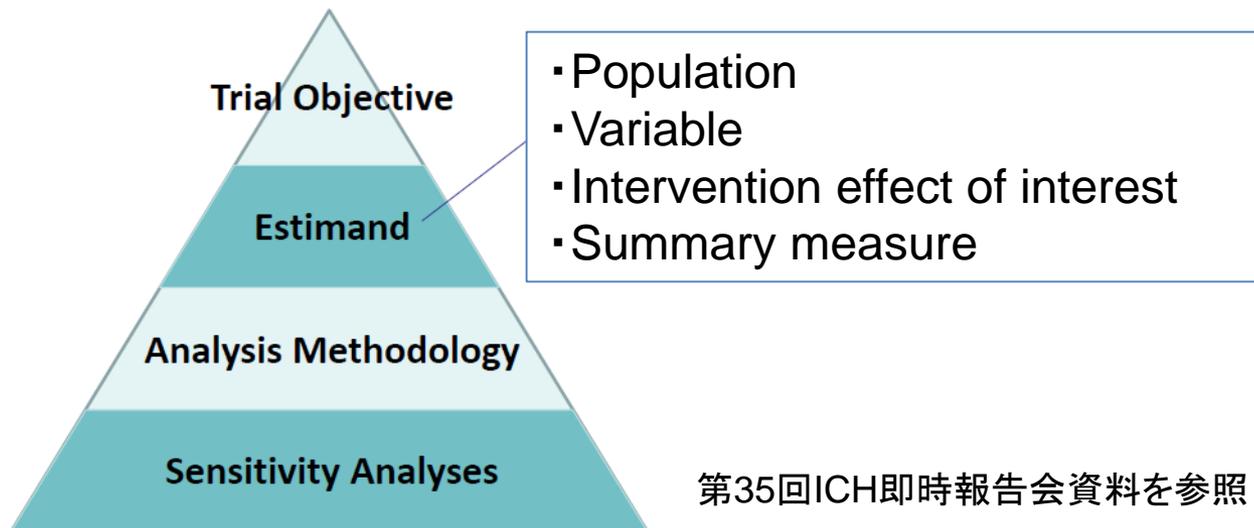
Active run-in/placebo run-inの必要性等、上で決定したestimandを確認する上で適宜試験デザインを修正する

6. 被験者数の設定

- ✓ 設定方針(脱落症例割合の他に考慮すべき因子の有無の確認)
- ✓ Primary estimandに対する感度分析の検出力も考慮するべきか検討
- ✓ Secondary estimandも設定されるテーブルは当該estimandに対する検出力も考慮するのか検討

目標

- 設定したestimandに対して、適切なデータの取扱い、主解析、感度分析を決める（前ページの1～4の内容）
- 上記内容を決める際に必要な要素や事前情報について整理する



タイムテーブル

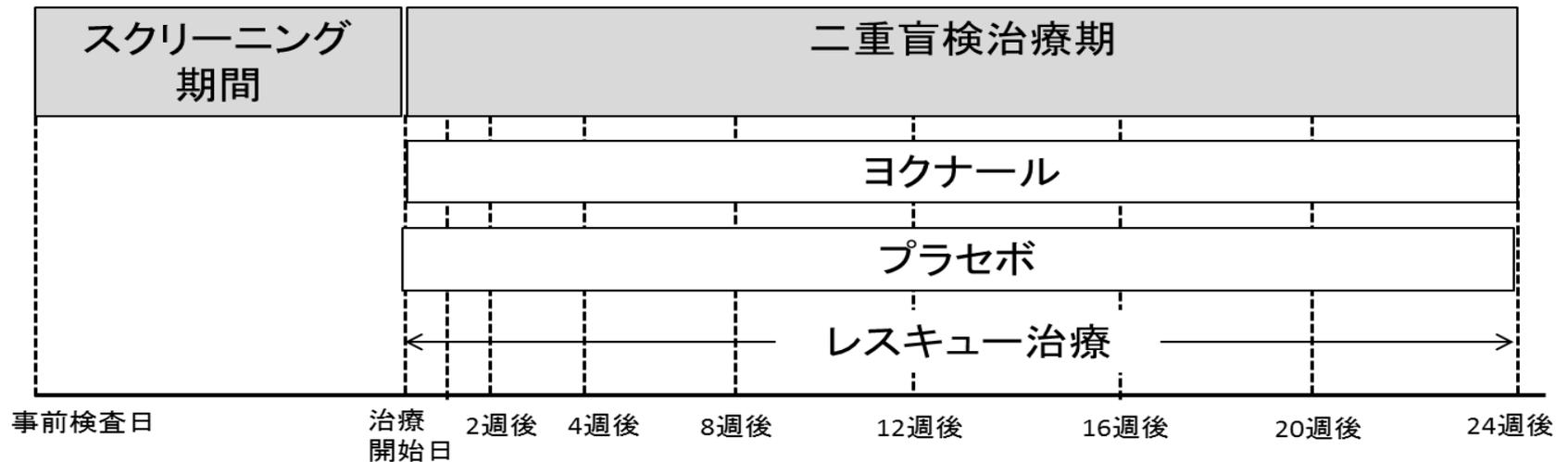
時間	内容
14:00 – 14:15 (15分)	午後の議論方法・テーマ・論点の紹介・説明
14:15 – 14:45 (30分)	Estimand + 主要評価項目の設定
14:45 – 14:55 (10分)	各テーブルでestimandが重複しないよう調整できるか確認
14:55 – 15:45 (50分)	データの収集範囲、主解析、感度分析等
15:45 – 16:00 (15分)	全体発表の準備

試験デザインの情報

選択基準

- 18歳以上
- HbA1cが7.5%以上10.5%以下
- Cペプチドレベルが1.0ng/mL以上
- BMIが45kg/m²以下
- 登録前の24週間に血糖降下薬を使用しておらず、食事療法・運動療法のみで血糖コントロールが不十分
- 進行した合併症がなく、状態が安定した成人

来院スケジュール



スクリーニング期間

- 食事及び運動療法により適格性を判断する(HbA1cが7.0%以上10.5%以下)
- プラセボ／アクティブ／薬剤の投与の有無については各テーブルで検討

二重盲検治療期(24週間)

- 2群(ヨクナール or placebo群)のいずれかに1:1の割合で割り付ける
- 来院visitは1,2,4,8,12,16,20,24week

調査・検査スケジュール

Visit 名称	スクリーニング Visit	治療開始日	1 週後	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	16 週後	20 週後	24 週後 又は中止来院日
基準日		1	8	15	29	57	85	113	141	169 (中止日)
同意取得	○									
被験者背景の調査	○	○								
有効性評価	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○	○	○		○		○			○
有害事象		←—————→								

レスキュー治療薬の投与条件

- 6週後まで: 空腹時血糖値 $>270\text{mg/dL}$
 - 6週後～12週後: 空腹時血糖値 $>240\text{mg/dL}$
 - 12週後～24週後: 空腹時血糖値 $>200\text{mg/dL}$ もしくは
HbA1c $>8.0\%$
-
- ✓ 被験薬以外の血糖降下薬の投与は原則として禁止とする。ただし、いずれかのVisitで上記の基準に該当した場合、レスキュー治療薬(metformin)を追加投与する
 - ✓ レスキュー治療薬投与後、試験を中止しない限り、被験薬は原則継続投与する

評価項目

有効性評価項目

- 主要な評価指標: HbA1c
- 主要評価項目: 各テーブルで決定したestimandに従い決める

例)

- 投与開始24週後のHbA1cの変化量
- (割付けられた治療を受けた)治療期の最終時点におけるHbA1cの変化量
参考)各極のガイドラインの記載
- 日本: 原則として主要評価項目にはHbA1cを用いる
- 米国: final demonstration of efficacy should be based on reduction in HbA1c
- 欧州: The primary analysis of HbA1c should evaluate the difference in evolution from baseline HbA1c

安全性評価項目

- AE、臨床検査値、AEによる試験中止割合

被験薬、レスキュー治療薬の特性

投与中は血糖降下作用を示すが、糖尿病自体の改善が期待できるものではなく、投与中止後に血糖値は上昇する

2型糖尿病、及び血糖降下薬の臨床評価方法の概略

2型糖尿病の病態と治療目標

- 2型糖尿病とは
 - インスリンの作用不足による慢性高血糖状態を主徴とする代謝疾患
 - インスリンの作用不足は、インスリン分泌不全及びインスリン抵抗性に伴うインスリンの相対的不足が主体
- 糖尿病の慢性合併症
 - 細小血管症：網膜症、腎症、神経障害
 - 大血管症：冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患

2型糖尿病の病態と治療目標

- 2型糖尿病の治療目標
 - 慢性合併症の発症及び進展の防止
 - 健康人と同様のQOLを維持し、健康寿命を確保
- 2型糖尿病の治療方針
 - 血糖コントロールを実施することにより治療目標を達成する
 - 食事療法及び運動療法
 - 薬物療法
 - 食事療法、運動療法を2～3カ月続けても血糖コントロール目標を達成できない場合

血糖コントロール指標と有効性評価

- 血糖コントロール指標
 - HbA1cが最も重要な指標
 - HbA1cは採血時から過去1～2カ月間の平均血糖値を反映する
- 血糖降下薬の有効性の評価
 - HbA1cを主体に血糖降下薬の有効性を評価することが妥当と考えられている
 - 良好な血糖コントロールが慢性合併症の発症及び進展阻止に有効であることのエビデンスが蓄積されている

経口血糖降下薬の臨床評価方法

- 血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン
 - 3-3. 第Ⅲ相試験
 - 第Ⅱ相試験までの段階で、その治験薬が医薬品として有用である見込みが高いと考えられる場合、検証的試験が行われる。これが第Ⅲ相試験であり、治験薬の有用性が適切な計画に基づく二重盲検比較試験で証明されることが重要である。また、この段階で安全性を確認し、有害事象及び副作用の種類、程度、頻度などを明らかにするため、長期投与試験が行われる。血糖降下薬（インスリン製剤を除く）における第Ⅲ相試験を大きく分けると単独療法における有効性、安全性を評価するための試験と他の血糖降下薬との併用療法における主に安全性を評価するための試験に分類される。血糖降下薬は一般に長期間投与されるため、ICH E1ガイドラインを参考に、少なくとも6ヶ月以上投与された症例が300例以上、1年以上投与された症例が100例以上の長期投与が求められる

経口血糖降下薬の臨床評価方法

- 血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン
 - 単独療法の無作為化二重盲検並行群間比較試験
 - 目的: 治験薬の有用性をより客観的に検証する
 - 対象患者: 他の血糖降下薬を投与されていない2型糖尿病患者で状態が安定した成人
 - 評価項目: 原則として主要評価項目にはHbA1cを用いる
 - 試験期間: HbA1cを主要評価項目とする場合は、少なくとも12週は必要であり、原則として24週が望ましい
 - 単独療法の長期投与試験も必要
 - 血糖降下薬の性質上、長期にわたる投与が一般的であるので、長期投与の安全性、有効性の確認が重要
 - 一般に非盲検法にて実施

経口血糖降下薬の検証試験の例

- Dapagliflozinの検証試験

Emerging Treatments and Technologies

ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise

A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

ELE FERRANNINI, MD¹
SILVIA JIMENEZ RAMOS, MD²
AFSHIN SALSALI, MD³

WEIHUA TANG, PHD⁴
JAMES F. LIST, MD, PHD³

nylureas, thiazolidinediones, and insulin are all associated with weight gain in patients with diabetes (6,7). Negative effects on associated metabolic risk factors are

※ 本例示は、過去の経口血糖降下薬の検証試験の事例紹介を目的としている
estimandやデザイン、解析手法の適切性については個別に検討が必要である

経口血糖降下薬の検証試験の例

- Dapagliflozinの検証試験
 - 目的: 血糖降下薬による治療を受けていない2型糖尿病患者に対する、Dapagliflozinの有効性及び安全性を評価する
 - 対象: 基礎治療として食事・運動療法のみを実施しており、treatment-naiveである血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者
 - 試験デザイン: 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
 - 試験期間: placebo run-inとして2週間、治療期として24週間
 - 投与群: プラセボ、Dapagliflozin 2.5、5、10mg
 - 実施地域: US、カナダ、メキシコ、ロシア

経口血糖降下薬の検証試験の例

- Dapagliflozinの検証試験
 - 主要評価項目: 24週時のHbA1cのベースラインからの変化量
 - レスキュー治療薬: 基準に合致した場合、メトホルミン(500mg~2000mg)の追加投与(上乘せ投与)が可能
 - メトホルミンの最大耐用量を12週間投与し、HbA1cが8%以上の場合は試験を中止
 - 統計解析:
 - レスキュー治療薬使用後のデータは有効性の解析から除外
 - 24週時のHbA1c値が欠測の場合はLOCFにより補完
 - HbA1cの変化量について、投与群及びベースラインのHbA1c値を説明変数とした共分散分析を実施

参考文献

- 血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン(改訂案)
<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495140050>
- Phillips, A., et al. (2016). Estimands: discussion points from the PSI estimands and sensitivity expert group. *Pharmaceutical statistics*.
- Ferrannini, E. et al. (2010). Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise. *Diabetes Care*, **33**, 2217-2224.