

テーマ1

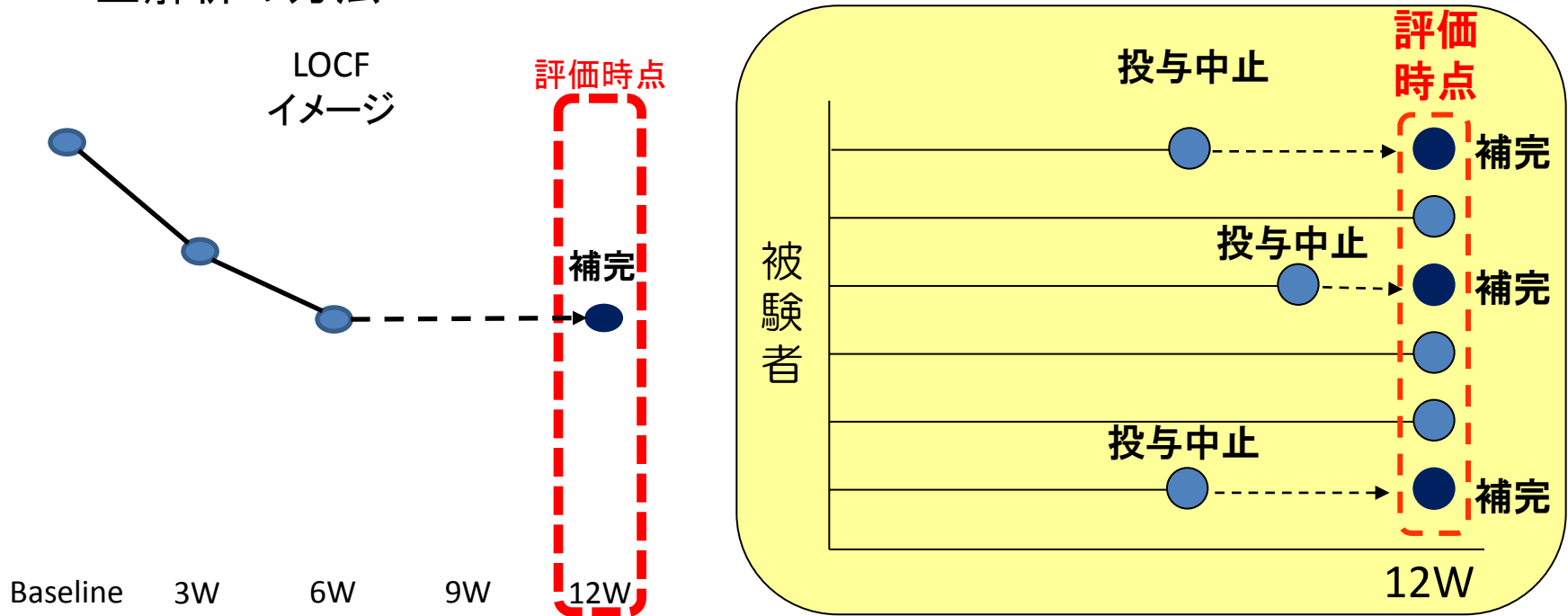
LOCF (Last Observation Carried Forward) の 妥当性と代替手法の検討

議論の前に

LOCF (Last Observation Carried Forward) とは？

最後に観測された値で補完する方法で、単一補完法の1種である。

- 試験) ・12週投与. 12週で評価
- ・欠測補完の方法: **LOCFで補完**
- ・主解析の方法: ANCOVA



現状の共有

これまでLOCFを用いる際に、どういう動機で用いていましたか？

- 既存の試験で用いられていた
- 他剤で用いられていた
- non-STATの方に説明しやすい
- 中止後のデータが定常状態に達すると想定できる
- 欠測の量が少ない
- ...

議論の目標

LOCFの基本的な性質，推定が妥当になる状況を整理した上で

1. どういう状況で使用が適切／不適切か考え理解を深める
2. 不適切な状況で、どういった代替手法が考えられるか検討し共有する
3. 代替手法を導入する際、社内の説得・SAPの記載等、注意点を共有する

論点1

LOCFはどのような状況で使用が適切／不適切か？

- LOCFの基本的な性質の整理
 - LOCFの仮定？ → 最終観測時点の測定値から値が変わらない
 - 統計的性質？ → 推定値のバイアス, 標準誤差の過小評価
- 使用が適切/不適切な状況は？
 - 仮定が妥当な場合とは？ → 中止後のデータが定常状態に達する
 - 仮定が妥当でない場合とは？ → アルツハイマーなど自然悪化
 - 保守的な場合とは？ → うつ病など自然改善
 - 欠測の発生が少なそうならば, 問題ない？
 - 単純にLOCFの使用が適切/不適切とは言えない
 - 欠測割合, 中止理由, 中止時期も踏まえた十分な検討が必要

論点2

LOCFが不適切な状況では どういう代替手法が考えられるか？

• どういう代替手法が考えられるか？

- MMRM
- Pattern Mixture model

慢性疼痛など、中止後のデータはベースラインに戻ると考えられる場合

- pMI (placebo Multiple Imputation)
- J2R (jump to reference: Controlled Imputationの一種)
- BOCF

備考:用語の使い方が文献で統一されていない為、正確には読み取れないが、pMIはControlled Imputationの一種であるCopy Differences from Control (CDC)と同じものであると考えられる。
上記以外のControlled Imputationには、CR (Copy reference), CIR (Copy increment from reference)がある。
Controlled Imputationについては、用語統一し、定義を明確にしていくことが求められる。

• 代替手法の前提となる仮定は？

- 代替手法により異なる

例) MMRMでは応答変数の正規性とMAR*の仮定

*: 欠測メカニズムは、観測されている変数ですべて完全に説明することができる

論点3

代替手法を導入する場合, 社内の説得・SAPの記載等において,
どういう点に注意をすればよいか?

- 社内の説得(経営陣や他部署の意向)
 - 既存の試験もLOCFを利用. 今まで通りのLOCFを用いてはいけないのか?
 - LOCFが, シンプルで解りやすい. なぜ複雑な方法を取る必要性があるのか?
→ ガイドライン, シミュレーション結果(グラフ, 等)などを利用
→ non-STATとの信頼関係を築いておく
- 解析計画書(SAP: Statistical Analysis Plan)への記載
 - 今まで(LOCFを用いていたとき)
欠測値の取り扱いに「LOCF法(直前値で補完する)を用いる」等, 記載のみ. これでよいのか?
→ SAPへの追記は不要ではないか
ただし, 後で説明を求められても回答できるように準備しておくことが好ましい
 - MMRMの場合は? → 次スライド
 - pMIの場合は? → 次スライド

LOCFの場合 例) 仮定の妥当性の説明もしくは、保守的状況になる説明の追記が必要ではないか？

→ 仮定の妥当性を検討して用いていけば、SAPへの追記は不要ではないか。

MMRMの場合 例) 下記で記載は十分か？ → Estimandと欠測メカニズムの記載は不要ではないか、

収束しなかった場合の対応を記載した方がいい。

Estimand	Estimand 3(efficacy): 計画している最終時点での群間差(全症例完了を想定)
欠測メカニズム	MAR
モデル	MMRM
説明変数	ベースラインのスコア, 治験薬, 時点, 治験薬×時点
分散共分散構造	Unstructured
有意水準	両側5%
推定法	REML
自由度調整方法	Kenward Roger (必要に応じて収束しなかった場合の方法も明記しておく)

pMIの場合 例) 下記で記載は十分か？ → Estimandと欠測メカニズムの記載は不要ではないか、

初期値を記載した方がよい

Estimand	Estimand 6 (effectiveness): 計画している最終時点での群間差(全症例完了を想定)
欠測メカニズム	MNAR
補完モデル	単調回帰
補完回数, 初期値	100回, 123
説明変数	ベースラインのスコア, 治験薬
解析モデル	回帰
有意水準	両側5%