

欠測のあるデータの 解析

テーマ3:統計手法の検討

(1) MMRMにおける例数設計

- 現状(例数設計の経験)
 - 大半が脱落割合を考慮した t 検定(探索的試験・検証試験でも)
 - シミュレーションベース(時点ごとの平均値, SD, 脱落割合, 時点ごとの相関構造を考慮)
- MMRMにおける例数設計についての意見
 - t 検定ベースと症例数があまり変わらないのならあえて選択しない
 - 試験計画の微妙な違い等も考えられ, 前相までの情報をどこまで使えるのかが不明であり, 事前の検討に時間を要するため限られた時間では採用しづらい
 - 相関構造の誤特定の問題を回避するために, ブラインド下の検討に基づいて例数を途中で増加可能とすることをプロトコルに記載するケースもある
 - 事前に設定するパラメータの不確実性(相応のデータが利用可能な状況でなければ採用しづらい)
 - 症例数を減らしたい状況(症例数のあまり多くない領域)の方が, 各種パラメータを決めるための情報が限られているケースが多いため使用は難しい
 - 使用するにはハードルが多い

(2) MMARMを主解析とした場合の感度解析：
欠測メカニズムに対する感度分析はどこまで行うべきか

- MARに対する感度解析（MARの下で，モデルを変更）
 - FDA（Lisaさん）はMMARMとMI（ともにMAR）で結果を提示されても，何の感度分析なのか解釈ができないとのコメント
 - Estimandとの関係も深く，問題は複雑
 - 広い意味での感度解析としては意味があるとの意見も出た
- 複雑な手法についてはプログラム開発・実装等で使用にハードルがある
 - DIAのマクロを使うわけにもいかず...
- その他にも結果の頑健性の確認としての感度解析
 - ノンレスポンス解析も選択肢として考えられる
 - レギュレーションの観点では正当化される？

(2) MMRMを主解析とした場合の感度解析：
欠測メカニズムに対する感度分析はどこまで行うべきか（続）

- どの手法を採用できるか，および各手法の特徴や問題点など（主にSelection model, Pattern mixture model, Shared parameter modelについて議論）
 - Selection modelやPattern mixture modelは感度パラメータの入れ方（平均構造，脱落確率）をどうするかも検討する必要有
 - 各手法が何をしているかについては明示的だが，感度パラメータの解釈が難しい
 - 特にSelection model, Shared parameter model
 - Pattern mixture modelのほうが感度パラメータの解釈はしやすい？
 - そもそも，Selection model, Pattern mixture modelは見てるものが違うので両方実施すべきでは
 - 解釈・説明のしやすさも重要
 - これらを考慮した上で手法を採用したい

(2) MMRMを主解析とした場合の感度解析：
欠測メカニズムに対する感度分析はどこまで行うべきか（続）

まとめと結論

- 感度解析を計画する際には、何に対する感度解析かを明確にする必要がある
- どのような感度分析をいくつ実施すればよいかについては様々議論がある
- ただし、感度解析はどれか一つだけでなく、複数必要との認識
- なぜその感度解析を用意したか説明できる解析を必要とだけ用意する
 - さまざまな結果が出た場合に感度解析結果の解釈を助ける
 - ただし、実装にはハードルがある...

(2) MMARMを主解析とした場合の感度解析:

- 主解析で有意差が得られず, 感度分析で有意差が得られた場合の解釈
 - 検証試験としては申請は難しい
 - しかし, そもそもMARが間違えていた(データからは検証できないが)
 - MNARの下での結果を解釈すべき
- 主解析で有意差が得られ, 感度分析で有意差が得られなかった場合の解釈
 - 感度分析の結果には必ずしも有意差は必要ない
 - EMAガイドライン
 - 有意差ではなく, 推定値ベースに結果を解釈する