

欠測のあるデータ解析
テーマ2: 欠測に関する経験や情報の共有, 相談

2016年2月29日

Q1. NRCLレポートやEMAガイドラインが公開され5年以上が経過しました。欠測データに関する解析方法は以前と比べて変化しましたか？

- 例：以前はLOCFなどの補完を用いて主解析を行っていたが、最近では単純にLOCFで解析をすることをしなくなった。→最近ではどんなことを実施している？
- 当日の議論
 - LOCFがまだ多い印象
 - 感度分析等の他の解析も取り入れるようになった。
 - LOCF-ANCOVAはもうすでに使用しない
 - Estimandのことを臨床に伝えるか
 - MNARを意識した解析が出てきている

Q2. 欠測データに関して臨床担当者と議論することはありますか？

- 例：SAPのreview等で感度分析の説明をするようになった。
- 当日の議論
 - 臨床担当者には何度か説明。インパクトが大きいのが、投与中止後のデータをとるということ。取らないということ。をFDAと議論をしたりする。同じ部門の中に臨床担当者がいるので定期的な会議等で議論
 - 以前は例数設計の時のみだったが、感度分析のことをMWと話をすることもある

【Q2で、「ある」とお答えした方】

臨床担当者と議論する上で、気をつけていることはありますか？ 6/14

• ディスカッションポイント

1. 臨床担当者の理解はどの程度か

- Estimandについてどの程度理解しているか
 - 海外で投与中止後のデータをとる試験を経験している場合には取することに抵抗はない。ただし、それはルールとして理解されているだけ。
- LOCF以外の解析方法
 - 臨床も忙しい、statから積極的にinputしなければいけないと感じる。

2. 「欠測データ」の問題を周知させるための方策

- 臨床担当者向けの(社内)教育
 - NRCLレポートの臨床に関係する項目についてDMからオペレーションに対して説明をしたりする

Q2. 欠測データに関して臨床担当者と議論することはありますか？

- 当日の議論

- ITT estimandとefficacy estimandで実施した解析で結果が異なった場合は？
 - 自分の試験では経験はまだない
 - (特に結果が変わった場合は)評価する場合には相当悩む
 - どうしたらよいのかという答えは誰も持っていない。Case by caseで考える必要がある(領域にもよる)
 - 事後解析して原因を探索する
- 一様な感度分析はない
- どういう結果なら解釈できるのかという事前の計画が大切なのでは？

Q3. 感度分析の内容までプロトコルに記載すべきか？また記載していますか？

- 既に記載している会社, 組織: 4/14
- 当日の議論
 - 検証試験でなければ, 書くのは難しい。検証試験の場合でも計画段階ではどこまで書けるのかが疑問
 - 何かしらの感度分析をやるという記載は書いてあるが, 詳細はSAP参照のような記載の仕方。
 - 何に対する感度分析かを考えた方がよいのでは？どういう観点での感度分析なのかを明確にしないと結果が出た後に困るのでは？
 - Estimandの話とつながるが, 目的に応じて事前に「必要な」感度分析を計画したほうがよい。

Q3. 感度分析の内容までプロトコルに記載すべきか？また記載していますか？

- 当日の議論

- 理想的にはプロトコルに記載したほうがよいが、時間的制約、知識等の理由からSAPで対応としては問題がないのでは？
- E9の観点からすると事前規定が必要
 - 「感度分析をします」だけではなく、具体的な記載が必要かもしれない。
- 盲検下レビューを受けて感度分析を設定した事例はあるか？
 - 班のメンバーの事例としてはなかった

Q4. Pattern mixture modelやpMIなど複雑な補完方法を主解析とした場合の例数設計について、プロトコルにはどこまで記載すべきでしょうか？

- 例えばMMRMを主解析にしている場合
- 当日の議論
 - 実際に経験ある:1件(MMRM base)
 - シミュレーションを実施し、例数を計算。T検定ベースとあまり変わらなかった。
 - Over powerの状況が多いのでは？
 - T検定ベースで計算し、欠測を考慮して上乘せしているが、ITTに近い対象集団では欠測になるケースが少ない場合

Q5. 中止理由ごとにimputation modelを変えるような方法が提案されていますが、当該方法用に「中止理由」を特別に収集することはありますか？

- ディスカッションポイント

1. 「同意撤回」の本当の(?)理由

- 当日の議論

- 計画したことがある事例:1件
- 中止理由別の解析を求められた場合に備えて準備をしているケースもあった
- そもそも同意撤回が少ない場合は考慮する必要があるのか
 - 優越性の場合には懸念するほどではないかもしれない

Q6. 最近estimandという用語が飛び交っていますが、試験計画の立案の際にestimandについて考えることはありますか？

- Estimandを意識している: たくさん/14
- 当日の議論
 - プロトコルにestimandを記載したことがある事例: 1例
 - Estimandという用語で新しいようなものに見えるが実際には従来からやっていることをestimandという用語で整理している
 - Estimandという用語が出てきたから投与後のデータをとるといった話が出てきたという印象がある。