



データサイエンスラウンドテーブル会議
午後テーマ
【欠測のあるデータの解析】

ディスカッションのための話題提供

タイムテーブル

13:30-13:50 ディスカッションのための話題提供

13:50-16:30 テーマごとに分かれてディスカッション

テーマ1 : Dry Powder Mannitolを承認すべきか？

テーマ2 : 欠測に関する経験や情報の共有, 相談

テーマ3 : Estimandを計量生物セミナーの事例に基づいて考える

16:30-17:20 テーマごとの発表

【欠測のあるデータの解析：テーマ1】 Dry Powder Mannitolを承認すべきか？

製薬協 データサイエンス部会TF4 欠測のあるデータの解析チーム
東レ株式会社 土居正明

医薬品医療機器総合機構

原綾子

本テーマの議論形式

- Dry Powder Mannitolの2試験(301, 302試験) の情報をもとに,
「承認すべきかどうか」をディベート
 - 「承認賛成」「承認反対」の**2チームに分かれて議論**
 - 「このように(デザイン・主解析・感度分析)していれば承認できていたかも」「こういう条件つきでなら承認してよい」も議論の対象
 - タイムテーブルは
 - チームごとのディスカッション : 14:00~14:40 (40分)
 - チームの意見の発表 : 14:40~15:00 (20分 : 10分×2チーム)
 - 休憩 : 15:00~15:10 (10分)
 - チームごとのディスカッション : 15:10~15:40分 (30分)
 - チームの意見の発表 : 15:40~16:00分 (20分 : 10分×2チーム)
 - 欠測チーム全体への発表準備 : 16:00~16:20 (20分)
 - 欠測チーム全体のまとめの発表時に各チーム発表 (各チーム5分) .
欠測チーム全体で多数決.

反論は
こちらで

ルール

- 次スライドからの論点1~3を中心にまとめる
 - 時間がなければ論点3つ全てを扱わなくてもよい
 - 扱わなかった論点について相手チームから発表があった場合、次の発表で反論・回答を考えること
 - 余裕があればその他の論点について触れるのも可。ただし、あくまで「オプション」という位置づけ
- 調査・計算等は自由
 - 共有していない資料の使用，統計ソフトでの計算等，何でも可

【論点1】

欠測の割合と主解析

- 欠測の割合が多い(実薬群で15~30%)
 - DPMの2試験でそれぞれ「推測したいもの (estimand)」は何か？
 - その「推測したいもの」は欠測が多くても正しく推測できるか？
 - 主解析の方法 (MMRM) は「推測したいもの」に対して妥当か？
 - 解析対象集団は妥当か？
 - こういう評価対象を設定していれば承認可能だったかもしれない, というものはあるか？

【論点2】

感度分析の方法

- 感度分析で評価しようとしたものは何か？
 - 適切に評価できているか？
 - 他にどのような感度分析があると考えられるか？
 - それともこの試験設定では感度分析によらず適切な評価対象を評価することは難しいか？

【論点3】 臨床的重要性

- 臨床的重要性をどう考えるか？
 - 極めて重要な因子
 - しかし、無効な治療を承認することは（プラセボ効果以外の面では）メリットがない

議論を整理するために

- **統計的議論の際は**
 - 「統計手法の妥当性」を議論しているのか、「評価対象の妥当性」を議論しているのかを慎重に区別しましょう
 - 有効性について、「 α エラーのインフレ」の話なのか、「推定値のバイアス」の話なのか、慎重に区別しましょう
- **臨床的重要性の議論の際は**
 - 「臨床的に重要なので承認すべき」等の一方的な意見ではなく、「どこまでは有効性が示されているか」等を整理し、可能な限り定量的かつ、相手を説得できるロジックを組み立てましょう

基本的文献

- **製薬協レポート(2014/7)**

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 -
付録 審査資料で欠測データが議論された事例：p16～25

http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/pdf/data_140704_2.pdf

- **製薬協シンポジウム資料(2015/2/13)**

事例紹介 ～Dry Powder Mannitol～

http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/pdf/20150213/20150213_2.pdf

- **FDA**

- **Advisory Committees**

<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/ucm329187.htm>

- **Advisory Briefing Package**

<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/pulmonary-allergydrugsadvisorycommittee/ucm336995.pdf>

- **CHMP**

- **assessment report**

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001252/WC500130591.pdf

嚢胞性線維症について

- メルクマニュアル
<http://merckmanuals.jp/home/%E5%B0%8F%E5%85%90%E3%81%AE%E5%81%A5%E5%BA%B7%E4%B8%8A%E3%81%AE%E5%95%8F%E9%A1%8C/%E5%9A%A2%E8%83%9E%E6%80%A7%E7%B7%9A%E7%B6%AD%E7%97%87%EF%BC%88cf%EF%BC%89/%E5%9A%A2%E8%83%9E%E6%80%A7%E7%B7%9A%E7%B6%AD%E7%97%87.html>
- 難病情報センター
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4532>
- 嚢胞性線維症患者と家族の会
<http://jcfm.jimdo.com/>

【欠測のあるデータの解析:テーマ2】 欠測に関する経験や情報の共有, 相談

製薬協 データサイエンス部会TF4 欠測のあるデータの解析チーム
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 鵜飼裕之
興和株式会社 棚橋昌也

以下のアンケートについてご協力をお願いします。近年NRCのレポート、EMAのガイドラインおよび製薬協のレポートなど欠測データに関して本格的に議論されるようになってきました。

9-1) 欠測データに対する解析計画をご自身で立案または関わっている試験の解析計画をレビューするうえで、以前と比べて解析方法や欠測データに対する考え方が変わりましたか？

- はい
- いいえ

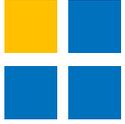
9-2) 上記回答についてその理由や中身について記載をお願いします。

9-3) Estimandの概念も含め、欠測データ解析において現在感じている不明な点、疑問点がありましたら具体的に記載をお願いします。

記載例

欠測の取扱いに関する感度分析は、プロトコル作成段階でどの程度決めておく必要があるのでしょうか。(プロトコルに網羅的にすべてを記載する必要があるか。)また、選択した主解析の方法に対応する感度分析を示したガイドラインのようなものはないのでしょうか。

- アンケートでいただいた結果を中心に議論を進めて参ります。
 - － 発表時に他のテーマの方々に見解を伺う可能性もあります。



【欠測のあるデータの解析:テーマ3】 Estimandを計量生物セミナーの 事例に基づいて考える

横浜市立大学 田栗正隆

製薬協 データサイエンス部会TF4 欠測のあるデータの解析チーム

日本化薬株式会社 吉田早織

テーマ3のディスカッション概要

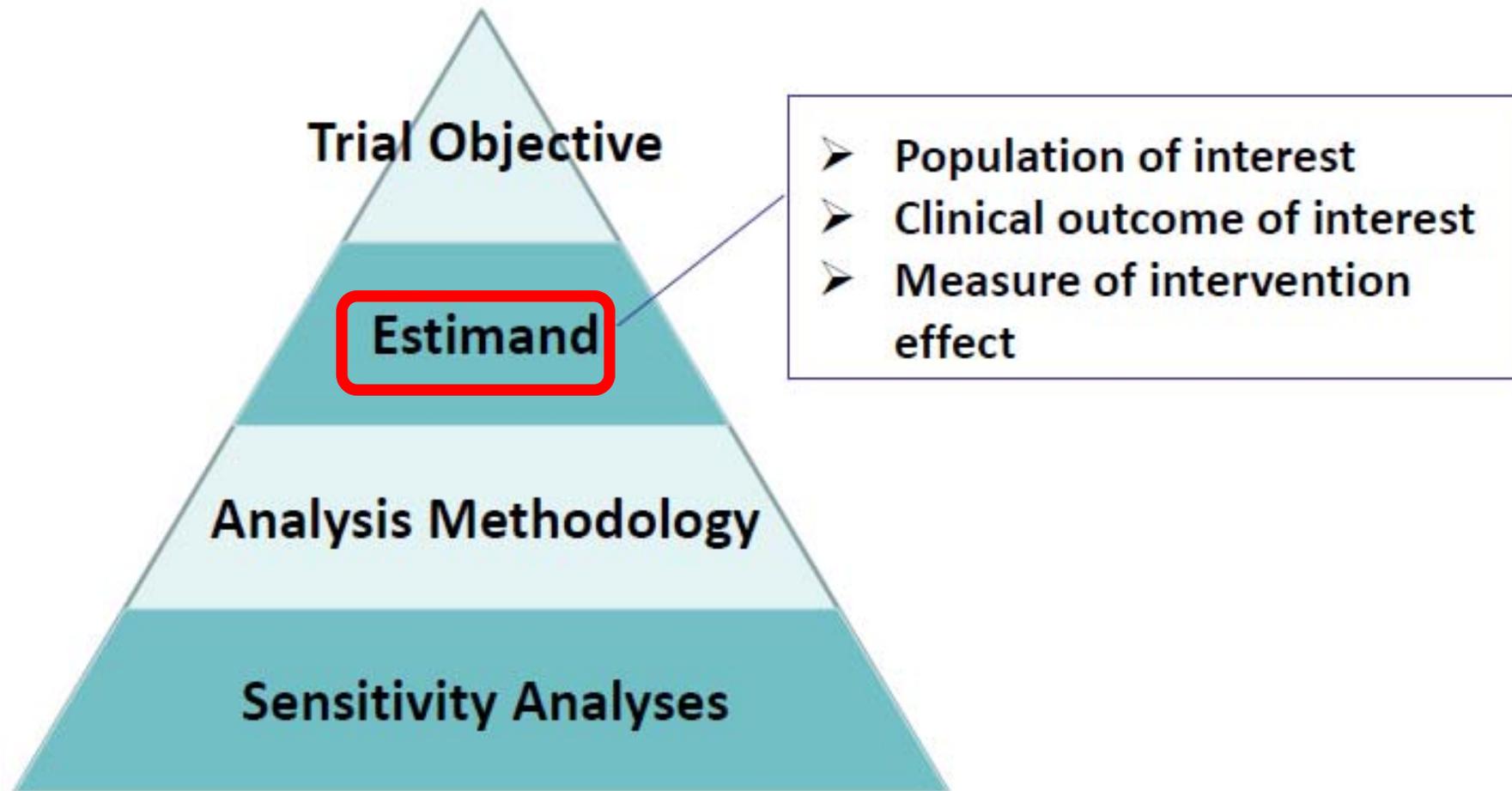
Estimandを理解する

- Estimandとは何か
- 不明点・必要性の検討

事例に基づきestimandを検討する

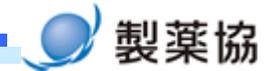
- 事例1 : Vedolizumab, 事例2 : Nitedanib
 - ✓ 各試験のestimandは何か
 - ✓ 他のestimandの利用可能性の検討

Estimandの位置づけ (ICH E9 (R1)で検討中)



第31回ICH即時報告会(2014/12/11)資料(ICH E9 (R1))より
(http://www.jpma.or.jp/information/ich/sokuji/pdf/07_ich141211.pdf)

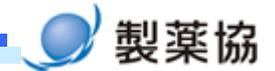
Estimandの重要性と ICH E9 (R1)の課題



➤ ICH E9 (R1) final concept paper (2014)

- estimand を正しく選択できていない, もしくはestimandの定義が不明瞭であると, 試験デザイン・実施・解析に関する問題が生じ, 推測と判断の間に不整合(inconsistency)が生じることがありうる

Estimandの区分: efficacy と effectiveness



Efficacy: 計画通りに投与された薬剤の効果

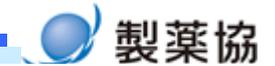
→ per-protocol estimand (de jure)

Effectiveness: 実際に投与された薬剤
(もしくは治療方針)の効果

→ ITT estimand (de facto)

Mallinckrodt (2013)

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

事例1 : Vedolizumab (ENTYVIO®)

概要

- 効能・効果：
 - ✓ 中等または重症のクローン病 (CD)
 - ✓ 中等または重症の潰瘍性大腸炎病 (UC)
- 主要評価項目 : 52週時点での寛解割合
- 主解析 : CMHカイ2乗検定 (試験中止例は寛解なし)
- 感度解析：
 - ✓ observed case (※この試験ではcomplete caseと一致)
 - ✓ worst case (欠測の場合, プラセボ群では寛解あり, vedolizumab群では寛解なし)
 - ✓ LOCF analysis
 - ✓ MI

事例2 : Nintedanib (OFEV[®])

概要

- 効能・効果 : 特発性肺線維症
- 主要評価項目 : FVC (努力肺活量) の年間減少率
 - ✓ 投与中止後でも52週までの来院を依頼する
- 主解析 : ランダム係数回帰モデル
 - ✓ 投与中止後を含めた観測されたデータ
- 感度解析 :
 - ✓ On-treatmentのデータ (投与中止前までのみ)
 - ✓ 主要モデルに肺移植後データを含める
 - ✓ 利用可能データによって被験者を異なるパターンに分ける