

## テーマタイトル

欠測のあるデータの解析

## テーマ紹介文

本グループでは、欠測に関する以下の5つの議題について議論する。

### **【議題1】 Estimandの種類と選択**

【内容】 Estimand（臨床試験で推定したいもの）の誤った選択や不明確な定義は試験デザイン、実施方法及び統計解析に関連する問題を引き起こし、推論と意志決定において矛盾を生じさせる可能性がある指摘されている。そのため、ICH E9 (R1)では Estimand と Sensitivity analysis に関する内容が記載されることにもなっており、今後実施する臨床試験においてどのような Estimand を選択するのかは、試験計画における重要な検討事項となると考えられる（ICH E9 (R1) Final Concept Paper）。

本テーマでは、Estimandに関する議論でよく取り上げられる Mallinckrodt(2013)において定義されている Estimand 1, 3, 6（予習資料を参照）について、その特徴及びメリット・デメリットを整理し、それぞれの Estimand が有用な状況について意見交換する。

### **【議題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和解析での利用方法**

【内容】 臨床試験において、被験者の安全を考慮して試験途中で治験薬の投与を中止することやレスキュー治療薬を使用することはどの試験でも起こりうる。ITTの原則を遵守するためには、投与中止後データ・レスキュー治療薬使用後のデータは収集し、解析に用いるべきであるが、一般的にこれらデータを解析に含めると、割付けられた治療の比較に興味があるのであれば治験薬の有効性及び安全性の評価にバイアスが生じる問題がある（Holzhauer, 2015, Mallinckrodt, 2016）。

本テーマでは、これらのデータを収集したときに推定できる治療効果、並びにどのような状況（試験目的、Estimand、デザイン、疾患）のときにこれらのデータの収集が必要であるかを議論する。

### **【議題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。

#### 【議題 4】 Tipping Point Analysis の実施方法とその解釈

【内容】 NRC (2010)では、tipping point analysis を実施して主解析の結論が覆る感度パラメータを特定することが意思決定を行う際に有用となる可能性を示唆しており、Permutt (2015)では、tipping point analysis が「the most appropriate kind of sensitivity analysis for the missing data problem」であると述べている。また、FDA の statistical review においても tipping point analysis を適用した事例が出てきていることから (製薬協、2016)、今後 tipping point analysis の適用を検討する機会が増加してくるものと考えられる。

そこで本テーマでは、tipping point analysis を適用又は計画した経験について情報共有を実施するとともに、実際の適用事例も参考に、tipping point analysis を適用する際の問題点や疑問点について意見交換を行う。

#### 【議題 5】 Estimand と感度分析を意識した架空の臨床試験の試験計画

【内容】 午前に各テーマで検討した内容を参考に、午後は架空の臨床試験の試験計画 (Estimand、解析計画、感度分析等) を模擬的に実施することにより理解を深める。血糖降下薬等ガイドライン等を基にファシリテーターが設定した内容に基づいて、2 型糖尿病患者を対象とした第 3 相検証試験の試験計画について議論して頂きたい。

計画する試験では試験期間中に目標とする血糖コントロールが得られない場合、レスキュー治療薬を投与するデザインである。このとき、レスキュー治療後もデータを収集するデザインも考えられ、Estimand の内容によってこれらデータの使用の有無が変わってくる。本テーマではこのような試験デザインにおいて考えられる Estimand や解析手法について検討する。