

欠測のあるデータの解析  
テーブル1  
午前

# 1. Estimandの種類と選択

- Mallinckrodt (2013)のestimand(1・)3・6の整理
  - Estimand 3の性質とメリット・デメリット
    - 中止後データを収集する必要がない
      - 実臨床で収集しているデータであればオペレーションの反対も少ないが、試験特有の評価項目だと反対がでることも

# 1. Estimandの種類と選択

- Mallinckrodt (2013)のestimand(1・)3・6の整理
  - Estimand 3は何を目的とした試験、どのような疾患・薬剤で選択されるか
    - Estimandの選択には欠測の量が問題になるのでは？
      - 欠測が少なければどれを見ても変わらないのでは？
      - 脱落が5%程度の試験、Estimand 3を提案、欠測が少なくともFDAはEstimand 1?での解析を求めてきた
        - » 投与中止症例の欠測データは投与中止症例の観測データを用いて補完
      - 感度分析として同じ結果が得られることを期待した解析か
    - 検定と推定は異なる
      - Estimand 3で検定を行うのは意味があるが推定にはあまり向かないように思う
      - primaryはEstimand 3、secondaryは他のEstimandとすることも考えられる
    - 「薬効薬理の存在の証明」と「臨床現場での適正使用のための情報提供」の区別
      - 前者はEstimand 3、後者は他のEstimand(1、6?)
      - 承認取得のためには「薬効薬理の存在の証明」で十分では？
      - がん性疼痛治療薬としての承認時には「薬効薬理の証明」よりは「臨床現場への情報提供」が求められている

# 1. Estimandの種類と選択

- Mallinckrodt (2013)のestimand(1・)3・6の整理
  - Estimand 6の性質とメリット・デメリット
    - 慢性疾患であれば、投与中止すればベースラインに戻る、他の薬剤を用いるが多い
      - レスキューなしの中止後データを考えるメリットは？
    - がん性疼痛、ある程度のレスポンスが得られたら改善と定義する場合、中止例ではnon-responderとする
      - 薬を使い続けることが前提であるため
        - 中止理由によらずnon-responderとして補完してよいのか？投与の必要がなくなったために中止するような場合は？
        - 治療が必要なくなる場合は治療終了時での解析になる？
  - Estimand 6に誰が興味をもっているのか疑問？
  - 「レスキューが必要⇒non-responder」は自然な考え
  - お医者さんは個別の患者さんを見て判断
    - すべての患者さんで良い／悪いの判断がしたい
    - 医師の立場からはEstimand 3がよいとも言い切れないかもしれない
      - » 連続量についてはよくわからない。単に解析から除外するのは気持ち悪い

# 1. Estimandの種類と選択

- Mallinckrodt (2013)のestimand(1・)3・6の整理
  - Estimand 6は何を目的とした試験、どのような疾患・薬剤で選択されるか
    - 禁煙の薬など、投与中止後もある程度効果が残るような薬剤の場合はEstimand 6での評価が向いているのでは？
      - 禁煙が成功してから継続できる期間に興味がある(ベースラインからの推移には興味なくなる)
      - 持続期間であればTime to eventになる？慢性疼痛も同じ

## 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

- 投与中止後データ・レスキュー治療薬使用後のデータを用いる場合
  - 推定している治療効果 (estimandの確認)
    - がん: 規制当局からOSの評価を求められる
      - OSが長い場合はPFSで認められる場合も
      - 2次、3次の治療が入ってきてもそれも含めた評価が求められる
      - がんではEffectivenessがみたい。PFS等はEfficacy。
    - 骨折の試験: 期間を決めてイベントを評価
      - P3では、レスキュー治療後のデータは除外して解析する。市販後等では追跡するが。
      - 中止も薬剤の影響によるものと考え、この場合はEstimand 6がよいかも？

## 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

- 投与中止後データ・レスキュー治療薬使用後のデータを用いて推定される治療効果
  - 適用することが適切な状況、適切でない状況
    - 「治療方針を評価することが目的」という状況であればよくわかる
    - プラセボ対照試験なのに、「実臨床に近い」を目指すのか？その場合何を見ているのか？
    - 真に見たいものはいずれの薬剤であってもEffectiveness (Estimand 1) かもしれない
      - しかし、これがすべての疾患・薬剤に対して承認時点で必須の条件ではないのでは？
    - 非劣性試験であればEffectivenessは問題？
      - レスキューとして標準治療が入ると問題になる ⇒ レスキュー治療薬の種類・入れ方を制限することも

# 3.感度分析の内容とその位置づけ・解釈

## • 感度分析の考え方

### – 承認申請において必須となる感度分析

- 色々な感度分析が考えられる中で欠測メカニズムに対する感度分析がなぜ重要なのか？
  - 欠測値が多い試験、欠測する理由が様々な試験があるから
  - メカニズム仮定に対する検証が困難(不可能)だから
- 欠測メカニズムに対する感度分析は計画している？
  - している・計画を求めている領域も
  - していない試験もある
- 分布の仮定や外れ値に対する感度分析はしているか？
  - 正規性を仮定した解析を主要解析としつつ、懸念がある場合にはノンパラの解析も計画しておくこともある。
  - 比例ハザード性の仮定がおけるかは確認している
- 感度分析の中でも欠測メカニズムに関する感度分析を気にするのは、意思決定に大きな影響がある(と考えられる)から

# 3.感度分析の内容とその位置づけ・解釈

- 感度分析の考え方

- 承認申請において必須となる感度分析

- PPSは感度分析なのか？感度分析として実施する意義は？

- 古いガイドラインからの慣習という面もある
- 臨床(お医者さん)的には理解しやすい、臨床的な解釈の上では重要な場合も(小児白血病等の対象患者数が少ない領域)。
- 興味のある集団での結果ではあるが、主要解析をサポートするという位置づけではないのでは。統計的な観点からの主要解析(FASの解析)の裏付けにはなっていない？
- FASとPPSはどちらが大事？
  - » FASは比較の観点から、PPSは興味のある集団での効果を見る観点から重要
  - » ラベリング:投与が想定される集団での有効性をみるという点からFASが重要