

欠測のあるデータの解析
テーブル2
午前

1. Estimandの種類と選択

- Mallinckrodt (2013)のestimand(1・)3・6の整理
 - それぞれの性質とメリット・デメリット

Estimand 3:

メリット

- ✓ 有効性を示しやすい
- ✓ 何の効果を見ているか臨床側、患者側が理解しやすい
- ✓ 投与中止後の観察が必須でないためコストが安くなる

デメリット

- ✓ 「中止後も治験薬を投与し続けた場合の推定値」という強い仮定が入るため、逆に解釈が分かり難くなる場合もある。効果に前提が入る
- ✓ 後でeffectivenessの効果(estimand1)を見ることを要求された場合、対応できない

1. Estimandの種類と選択

- Mallinckrodt (2013)のestimand(1・)3・6の整理
 - それぞれの性質とメリット・デメリット

Estimand 6:

メリット

- ✓ 投与中止後もデータを収集していれば、欠測に関する仮定は弱くなる
- ✓ プラセボ対照にて、中止後にBLに戻ることが自明な疾患の場合、解釈はestimand3よりわかりやすいかもしれない

デメリット

- ✓ 通常、estimand3より群間差が小さくなり必要例数は増える
- ✓ レスキュー治療の選択肢がある場合、それらデータを用いないのは不適切
- ✓ Reference群のデータで補完することの正当性を説明する必要がある
- ✓ 中枢疾患系は離脱症状がある疾患ではプラセボ群で補完することでも保守的とならないこともある

1. Estimandの種類と選択

- Mallinckrodt (2013)のestimand(1・)3・6の整理
 - 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 3:

- ✓ 中止割合が少ない疾患の試験(どのestimandにも当てはまるが)
- ✓ コメント:すべての臨床試験でeffectivenessを主目的とする必要性はあるのか? effectivenessを選択する場合は選択基準もそれに合わせる(対象を広げる)必要があるのでは?
- ✓ 希少疾患などではefficacyを確認するだけで十分なきもあるのでは?

Estimand 6:

- ✓ 中止後の推移が分かっているとき
- ✓ レスキュー治療の必要がない試験
- ✓ 第II相試験時点でも投与中止後のデータを収集しておきたいとき

1. Estimandの種類と選択

- Mallinckrodt (2013)のestimand(1・)3・6の整理

– どのような状況では選択されないか

Estimand 3:

- ✓ 最後まで治験薬を使用・耐えられる被験者が少ない場合、実臨床とかけ離れた薬効を推定していることになる

Estimand 6:

- ✓ 中止後の推移が分からない場合、補完モデルの正当性を説明できない

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
 - ✓ 治療方針の効果

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
- <適切な状況>**
- ✓ 治療方針による効果が知りたい試験
 - ✓ Estimand 3,6にて中止後のデータに関する仮定が組み立てられない場合
 - ✓ 中止後の治療に対する医療費等、費用対効果の議論したい場合 (HTA)

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
 - ＜適切でない状況＞
 - ✓ プラセボ対照試験の場合で、多くの被験者でレスキューを投与している場合
 - ✓ プラセボに対する効果を見れていないのでは？
 - ✓ レスキュー治療薬の効果が有効性評価に大きく影響する状況（特に精神疾患ではプラセボ効果のように過度な効果が得られそうだが？）
 - ✓ 追跡評価することが過度に患者に負担にかかる場合（採血等）

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

- ✓何かしらの仮定をおいている場合は感度分析の対象になりうると考えられる(解析仕様全般)
 - ✓ Estimandを変えたもとでの解析はsupportive analysisであり、仮定を変えたもとでの解析ではないと考えられる

3.感度分析の内容とその位置づけ・解釈

• 結果の解釈

– 感度分析の結果、及び欠測自体の解釈

- ✓ 本質は検定結果ではない。推定値ベースで議論すべき
- ✓ TPA(Tipping Point Analysis)も検定を行っているが、論点はティッピングポイントの値の大きさである。臨床的な観点で考察することが重要
- ✓ Delta methodやTPA等で事前にデルタの閾値を決めておく必要はあるのか？事後的に検討するしかないのでは？
 - ✓ Delta method: 事前記載は必要との認識だが、具体的なデルタの定義方法について結論はでなかった。臨床的な観点から設定することが重要
 - ✓ TPA: 結論が覆るデルタを算出し、そのデルタの臨床的意義を考察するという手順が本質的なため、事前記載は不要との認識
- ✓ 主解析と感度分析で結果が変わったとき、その原因の検討は得られた情報(主要評価項目以外のデータも含め)を総合的に考察する必要があるため、結果の解釈を含む全ての内容まで事前規定する必要はないと考えられる

3.感度分析の内容とその位置づけ・解釈

- 結果の解釈
 - どのように結果を述べるか
 - ✓ 前ページに記載の通り

3.感度分析の内容とその位置づけ・解釈

- 事前記載の範囲・有意差の要否
 - プロトコルへの記載の程度、欠測割合の大小と感度分析の要否
 - ✓ 理想はプロトコルに感度分析の内容(手法)を記載、盲検下レビュー等も踏まえてSAPで最終化。

3.感度分析の内容とその位置づけ・解釈

- 事前記載の範囲・有意差の要否

- 検出力の考え方、症例数設計

- ✓ 感度分析の解析仕様でも十分な検出力を保持できるという基準で例数設計を行う必要はないと考えられる。推定値ベースで議論すべきと考える。
 - ✓ 主解析の仕様を当局と事前合意している状態で、最終的に感度分析の結果の方を重視される状況はあるのか？（欠測割合が予想より多かった状況など、議論の前提が変わってしまったら方針が変わることもあると思うが）