

欠測のあるデータの解析
テーブル3
午前

1. Estimandの種類と選択

- Mallinckrodt (2013)のEstimand(1・)3・6の整理(経験談等)
 - 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
 - FDAを視野に入れるとP3はEstimand1なのでP2もEstimand1を見れるようにすることが多い
 - IC撤回がない限り試験の脱落とはみなさないとプロトコルに明記することで出来るだけP2でもレスキュー後のデータをとれるように工夫している
 - 中止後の有効性を取るにしても、費用的な負担はそれほどないのでは
 - 当局とのやり取りでは、取れるのであればレスキュー後のデータも取れと言われることが多い
 - EfficacyとEffectivenessの折衷となる推定の概念は存在するのか？
 - そもそもLOCFがおかしいのではなく、決め打ちした特定の時点で評価すること自体に問題があるのではないか？
 - そもそもEstimand6を使う場があまり想像が出来ない(何を見ているのかが分からない)
 - Estimand1が使えない場合は6の選択の余地はある？
 - Symptom relief trial以外では他のEstimandも選択肢になるのでは

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
 - Estimand3
 - 実験室的な薬効(狭義の)が見られる
 - Estimand6
 - Estimand3の感度分析版として解釈可能Mallinckrodt (2013)
 - Estimand1が見られないときのEffectivenessが見られる？
 - デメリット
 - Estimand3
 - 中止例が多い時に何を見ているのかが不明
 - 痛みの領域など中止後に症状がベースラインの状態に戻る領域では正当化困難
 - Estimand6
 - 主解析にはなりえない？

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 (Estimandの確認)
 - 実臨床の効果と言っても、実臨床ではプラセボを使わない場合、その群間差は何を見ていることになるのか？治療効果ではないのではないか。
 - 選択基準/除外基準を変えないと、例え中止後のデータを取って一般化可能性があるといってもそれに意味があるのか
 - プラセボとの差といったとき、レスキュー後のデータを比較に使うのは薬効ではないのでは？

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
 - 一昔前は中止後データを取っていてもプライマリはEstimand3であったが、最近ではEstimand1がメイン
 - プラセボ効果が多い領域ならEstimand1を設定しても結果としてはEstimand3などと変わらないかもしれないが、そもそも試験目的を考えることが大事
 - オープンはプラセボ群との差を求めるとはしないことが多いが、プラセボは置くことが求められる(海外で認められている前提)場合は適切ではない？
 - メーカーとしてEstimand1が必要であることを胸を張って言える場面が思いつかない
 - 薬効の証明に興味があり治療方針自体に興味がない
 - 行政的な観点から必要で、結果として治療方針ということであれば理解できる
 - アカデミアの医師主導臨床試験などでは除外基準を緩めたがる研究者もおり、統計相談で比較可能性の観点から、諫めることもある

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

- 意見

- 中止後データが取られている場合はEstimand1を主解析
 - 主張したいプライマリEstimandを決定。MAR主解析に対して、MNARを感度分析
 - FDAは真の効果を見に行く、EMAはいろいろやってロバストネスを見るイメージ(PMDAもEMAに近い?)
 - 欠測割合が低ければ実施しないことでも良いのでは

- 解析方法

- 欠測メカニズムの仮定に対する解析は必要
 - 事前規定の必要性
 - » 説明ができれば事後的でも良い?
 - PPSも感度分析だが、そもそもPPSの位置付けは?
 - 複数の解析手法を試して頑健性を確認することは必須では

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
 - 検討方法によっては、有意差は必須ではないだろう

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
 - 当局によって異なるようだ

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
 - 検出力を保った症例数設計は必要としない？