

【日本製薬工業協会シンポジウム】

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
—統計手法・estimandと架空の事例に対する流れの整理—

(6) 架空の事例の検討1

(estimandの特定・試験デザイン・主要評価項目の設定)

医薬品評価委員会 データサイエンス部会 タスクフォース4
欠測のあるデータに対する解析方法論・SASプログラム検討チーム
日本イーライリリー株式会社 大浦智紀

- 試験計画時点での状況設定
- 主要評価項目の設定
- 試験デザイン
 - プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験
- Estimand
- 主要な解析方法

状況設定(架空)

- **慢性疼痛**
 - 慢性的・持続的
 - 無治療では自然軽快する可能性は低い
- **試験薬の特徴**
 - 半減期:6時間
 - 対症療法
 - 治療中止後に悪化する可能性がある
 - 開発段階:第三相

状況設定(つづき)

- 前相および類薬の試験

- 試験中止割合:10~50%
- 試験中止理由:プラセボ群は効果不十分、実薬群は有害事象が多くなる傾向

主要評価項目の設定

- 投与16週時点における疼痛スコアの週平均値のベースラインからの変化量
- 疼痛スコア
 - 患者自身による痛みの評価
 - 過去24時間の痛みを11段階で評価(0~10)

- プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間試験
- 標準治療で効果不十分な患者
- 標準治療に試験薬またはプラセボを併用
- 期間
 - 用量設定期間4週間
 - 維持用量期間12週間
 - テイパリング(漸減期)1週間
 - 経過観察期1週間
- 来院間隔4週で疼痛スコアを収集

試験デザイン(つづき)

- 救済薬*1 NSAID等
 - 試験治療中に急性の症状に対して使用可能
- 試験治療中止の場合
 - 可能であれば試験を中止せず観察をつづける
 - 試験治療中止後に新規治療*2の開始可能
 - 試験を中止することも可能
 - 試験治療中止理由だけでなく試験中止理由も収集

*1: 救済薬:((5)estimand の解説 では estimand 3の補助療法・支持療法に対応)

*2: 新規治療:((5)estimand の解説 では estimand 6 の Rescue medication に対応)

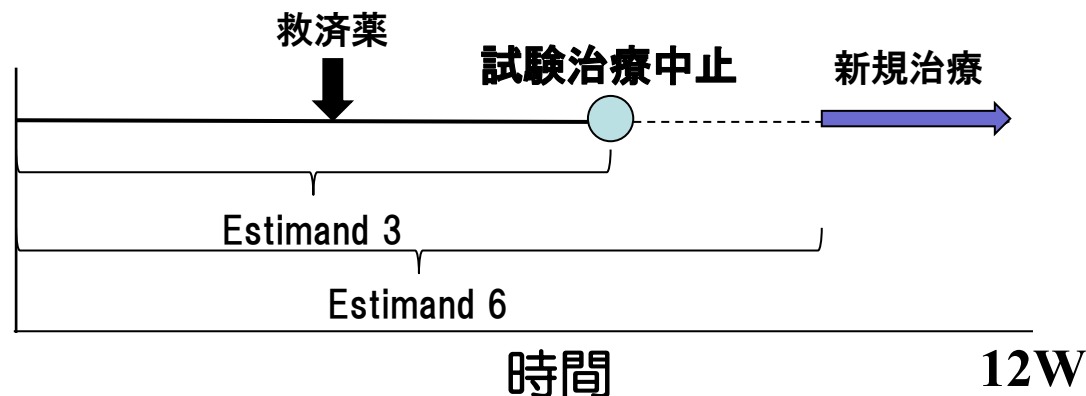
- Estimand 3 (Efficacy)を主要なEstimandとする
 - 全例投与完了したと仮定したときの計画された最終評価時点における薬効評価
 - 新規薬効成分の承認申請という目的に適切
 - 妥当な解析方法がある
- Estimand 6 (Effectiveness): 副次的な解析
 - 試験治療中止後の新規治療の影響を除いて、最初に割り付けられた試験治療の計画された最終評価時点における効果
 - 試験治療の中止は避けられない
 - 試験治療中止後は新規治療の開始を可能とする
 - 新たな治療開始後のデータについては欠測として扱いプラセボ投与群の情報により補完

主要な解析方法

- 欠測メカニズムの仮定 Mallinckrodt et al, 2008
 - MAR
- モデル
 - MMRM(詳細は以降の発表)
- ベースライン測定項目
 - ベースラインの疼痛スコア
- 測定時点の間隔
 - 4週間

主要な解析方法(つづき)

- 試験治療中止以降のデータ
 - Estimand 3: 含めない
 - Estimand 6: 新規治療開始以降のデータは含めない
- 試験治療中の救済薬使用以降のデータ
 - 解析に含める
 - 以降のシミュレーションでは救済薬使用については考慮していない



- Mallinckrodt, C. H., Lane, P. W., Schnell, D., Peng, Y., Mancuso, J. P. (2008). Recommendations for the Primary Analysis of continuous Endpoints in Longitudinal Clinical Trial, *Drug Information Journal*, **42**, 303-319.
- Mallinckrodt, C. H., Lin, Q., Lipkovich, I., and Molenberghs, G. (2012). A structured approach to choosing estimands and estimators in longitudinal clinical trials, *Pharmaceutical Statistics*, **11**, 456-461.

謝辞



- 事例の調査につきましては、日本化薬株式会社
平井隆幸様にご協力いただきました。