

NASレポートとEMAガイドラインの紹介

2015年2月13日

製薬協 データサイエンス部会

タスクフォース4

北川 忠行

セッション2: NASレポート、EMAガイドライン、 estimandと解析方法の概説



- **NAS, EMAガイドラインの紹介**
- 欠測データの問題/影響
- Estimandの紹介
- 事前の計画と報告, 欠測予防
- 事例紹介
- パネルディスカッション

- NAS, EMAガイドラインの紹介
 1. はじめに
 2. NASレポートとEMAガイドラインで共通している点
 3. NASレポートとEMAガイドラインで異なる点
 4. まとめ

Disclaimer



本セッションにおいて引用した英語資料について、公式な和訳が存在しないものについては、報告者らが発表のために和訳したものです。

1. はじめに

- 規制当局関連文書
 - ICH: E9ガイドライン(1998)
 - US: NASレポート(2010)
 - EU: EMAガイドライン(2010)
- 多数の論文や学会等での議論
 - 日本でも徐々に増加
 - 2013年: 日本計量生物学会年会
 - 2014年: データサイエンスラウンドテーブル会議

1. はじめに



- 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会
2013年度 タスクフォース2
- 臨床試験の欠測データの取り扱い(2014年7月公開)
http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/missing_data.html

臨床試験の欠測データの取り扱い

医薬品評価委員会データサイエンス部会2013年度タスクフォース2では、臨床試験の欠測データの取り扱いについてまとめました。

臨床試験では欠測データの発生は不可避であり、臨床試験の推論に大きな影響を与える可能性があります。この欠測データの問題は“臨床試験の統計的原則”(ICH E9)でも注意喚起されていましたが、近年では、米国NRCのレポートやCHMPガイドラインなどを踏まえ、特に欧米を中心として活発に議論されています。

本報告書では、これらの欠測データに関連する議論内容を整理し、試験目的を整理するための概念であるestimand、解析方法、感度分析、欠測データの発生を最小化するための方策などについて、分かり易く解説しています。

本報告書は、統計専門家以外の方を対象に作成しましたので、多くの臨床試験関係者の方々に活用して頂ければ幸いです。

また、FDA、EMA及びPMDAで承認審査の過程で欠測データが議論された事例の調査結果を付録に添付しましたので、あわせて参考にして下さい。

▼ 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(pdf 959KB)

▼ 付録 審査資料で欠測データが議論された事例(pdf 819KB)

1. はじめに



ICH-E9ガイドライン

5.3 欠測値と外れ値

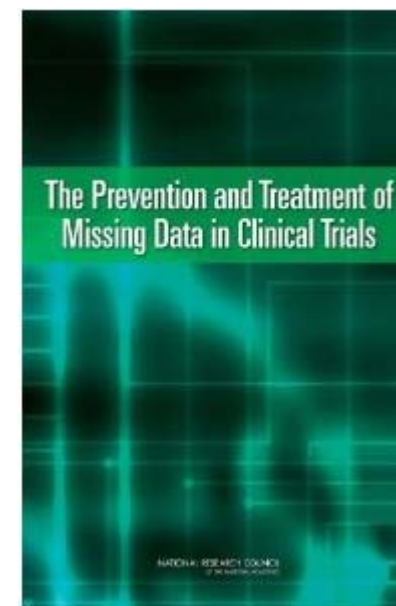
欠測値は、臨床試験において偏りを起こし得る代表的な原因である。したがって、**データ収集及びデータマネジメントに関しては、治験実施計画書が要求する事項について、すべてを満たすようあらゆる努力をすべきである。**しかし、実際には、ほとんど常に欠測値がいくつか存在するであろう。そうであったとしても、欠測値を扱う方法が適切で、特にそれらの方法が治験実施計画書の解析計画中に事前に定められている場合には、試験は妥当であるとみなすことができる。この観点から盲検下レビューの間に統計解析計画書を見直すことにより、欠測値を扱う方法が洗練されるであろう。残念ながら、欠測値に対処する方法で、普遍的に適用可能と薦められる方法はない。欠測値に対処する方法により解析結果がどの程度変わり易いかを、欠測の数が多い場合には特に、検討すべきである。

既に欠測予防の重要性が指摘されている

1. はじめに

- **NASレポート**

- The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials (2010)
- FDAの要請によりNRC*が作成した144ページのレポート
- 欠測データの取り扱いに関する18の recommendationを含む



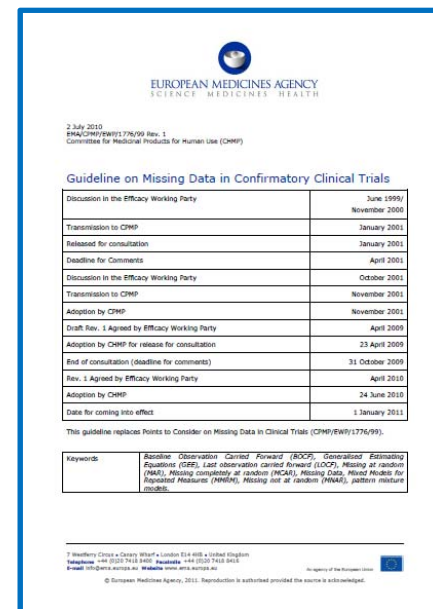
*NRC: National Research Council (全米研究評議会)

1. はじめに



- **EMAガイドライン**

- Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials (2010)
- EMAのCHMPが発表した正式な規制ガイドライン



1. はじめに

- NASレポートとEMAガイドラインで共通する点
 - 欠測データを最小限にする
 - 試験治療中止後のデータ収集
 - 欠測データの影響の予測と事前明記
 - 感度分析
- NASレポートとEMAガイドラインで異なる点
 - LOCFの受け入れ可能性

2. NASレポートとEMAガイドラインで共通している点 欠測データを最小限にする



NASレポート

Recommendation 2:

医師, スポンサー, 規制当局は, 結果データが集積されるまで, 一貫してプロトコール規定の治療が維持される被験者が最大になることを目標に試験デザインを検討すべきである.

EMAガイドライン

5.1 Avoidance of Missing Data

- ・ 欠測値が存在することによりいくつかの重大な問題が生じ, それらの問題は欠測値の数が多いほど深刻となる. 従って, 出来る限り観測されない測定値の存在を避けることが極めて重要である.

2. NASレポートとEMAガイドラインで共通している点 欠測データを最小限にする



- 欠測データの問題
 - 検出力の低下
 - バイアスの発生
 - 承認を左右する問題となる可能性
- 欠測データの発生を抑えることが重要
 - 特にNASレポートは、試験計画時だけでなく試験実施上の方策についても提案
 - 施設(及び被験者)へのトレーニング
 - 欠測データの発生状況をモニタリング

2. NASレポートとEMAガイドラインで共通している点 欠測データを最小限にする



NASレポート

The **Prevention** and Treatment of Missing Data in Clinical Trials

Contents

1. イントロダクションと背景
2. 欠測データを減らすためのデザイン
3. 欠測データを減らすための戦略
4. 不完全データからの推測
5. 感度分析の原理と手法
6. 結論と提言

6つの章のうち2つが欠測の予防に関するもの

2. NASレポートとEMAガイドラインで共通している点 試験治療中止後のデータ収集



NASレポート

Recommendation 3:

スポンサーは試験途中でプロトコール規定の治療を中止した被験者に対する重要な結果情報の集積は継続して行うべきである. この情報は記録した上で解析に使われるべきである.

EMAガイドライン

5.1 Avoidance of Missing Data

- ・ 被験者が試験治療を中止した後にデータ収集を継続することが強く勧められる.
- ・ 試験治療中止後に他の治療を受けていてもデータを収集すべきである. 具体的には、追加治療の開始時期、期間、用量を含む全ての詳細を収集すべきである.

2. NASレポートとEMAガイドラインで共通している点 試験治療中止後のデータ収集



Mallinckrodt (2014)

- 試験治療中止後のデータを主要な解析に含めるかどうかは estimand に依存する

Estimand とは？

その試験で「推定したいもの」

 「Estimandの紹介」で詳しく説明します

2. NASレポートとEMAガイドラインで共通している点 欠測データの影響の予測と事前明記



NASレポート

Recommendation 6:

スポンサーは起こり得る欠測データの問題を明確に予測すべきである。特にプロトコールに欠測データに関する章を設け、欠測データの量、試験の計画・実施の段階で取られるステップ、欠測データの影響について記載すべきである。

Recommendation 9:

欠測データを取り扱う統計手法について、スポンサーは欠測データの取り扱い方法をプロトコールに記載すべきである。また、設定した仮定は臨床家にも理解できるようにする必要がある。

EMAガイドライン

5.2 Design of the study and relevance of predefinition

- ・試験をデザインし、使用する統計手法を特定する際に、試験で発生する欠測値の頻度を予測することは非常に重要である。
- ・プロトコールの統計解析のセクションあるいは統計解析計画書に、選択された方法を事前明記し、どの方法を主要な解析に使用するのかを事前明記することは不可欠である。

2. NASレポートとEMAガイドラインで共通している点 欠測データの影響の予測と事前明記



- 欠測値に対処する方法で、普遍的に適用可能と薦められる解析方法はない(ICH-E9)
- 下記を考慮し、主要な解析方法を選択
 - 試験の目的、Estimand
 - 疾患領域、主要評価変数の特性
 - 想定される欠測データの量、欠測メカニズム
- 試験計画段階で十分に検討し、選択された方法をプロトコール、解析計画書に事前明記

2. NASレポートとEMAガイドラインで共通している点 感度分析



NASレポート

Recommendation 15:

感度分析は臨床試験の主要な報告の一部であるべきである。特に欠測のメカニズムの仮定に対する感度分析は必須である。

EMAガイドライン

5.3 Final Report

- ・ 感度分析は試験の結論の頑健性を調べるべきであり、解析が試験治療に有利な方向にバイアスが入って評価されていないことを示すことは重要である。

7. Sensitivity Analysis

- ・ 欠測データが無視できないほど発生する場合、感度分析を主要な解析のサポートとして提示するべきである。

2. NASレポートとEMAガイドラインで共通している点 感度分析



- どんな解析方法も、欠測データに対する仮定が「正しい」と言い切ることはできない
 - 解析結果が妥当かどうか誰にも分からない

→ 感度分析の実施が必要
- 感度分析の結果が主解析の結果と大きく違う場合、試験結果の信頼性に影響し、承認申請におけるリスクとなる
 - 欠測データを減らすことが重要

3. NASレポートとEMAガイドラインで異なる点 LOCFの受け入れ可能性



NASレポート

Recommendation 10:

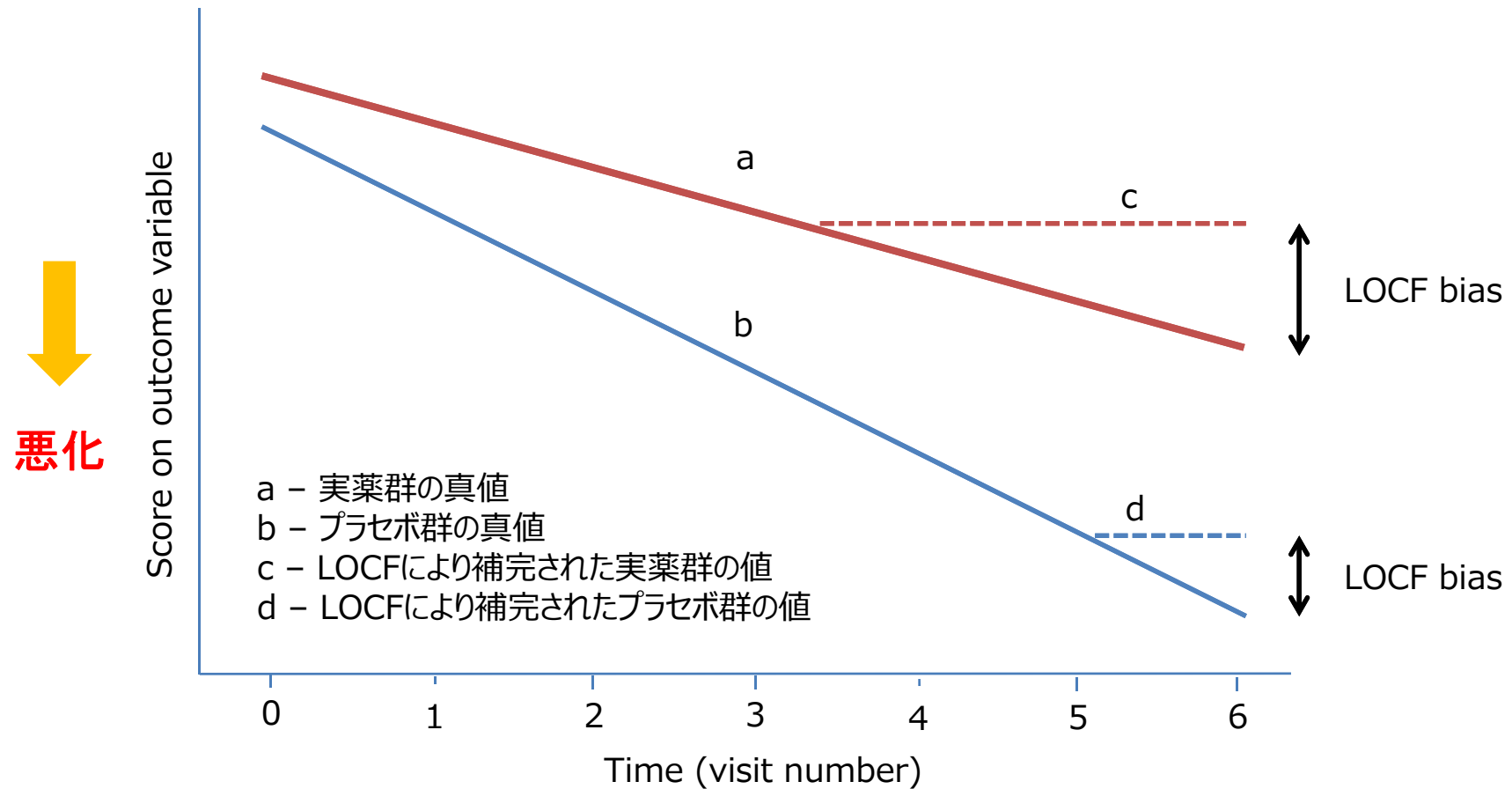
LOCFやBOCFのような単一補完法 (single imputation method)は、前提となっている仮定が科学的に妥当でない限り、欠測データに対する主要な方法として使うべきではない。

EMAガイドライン

6.3.1 Imputation Methods

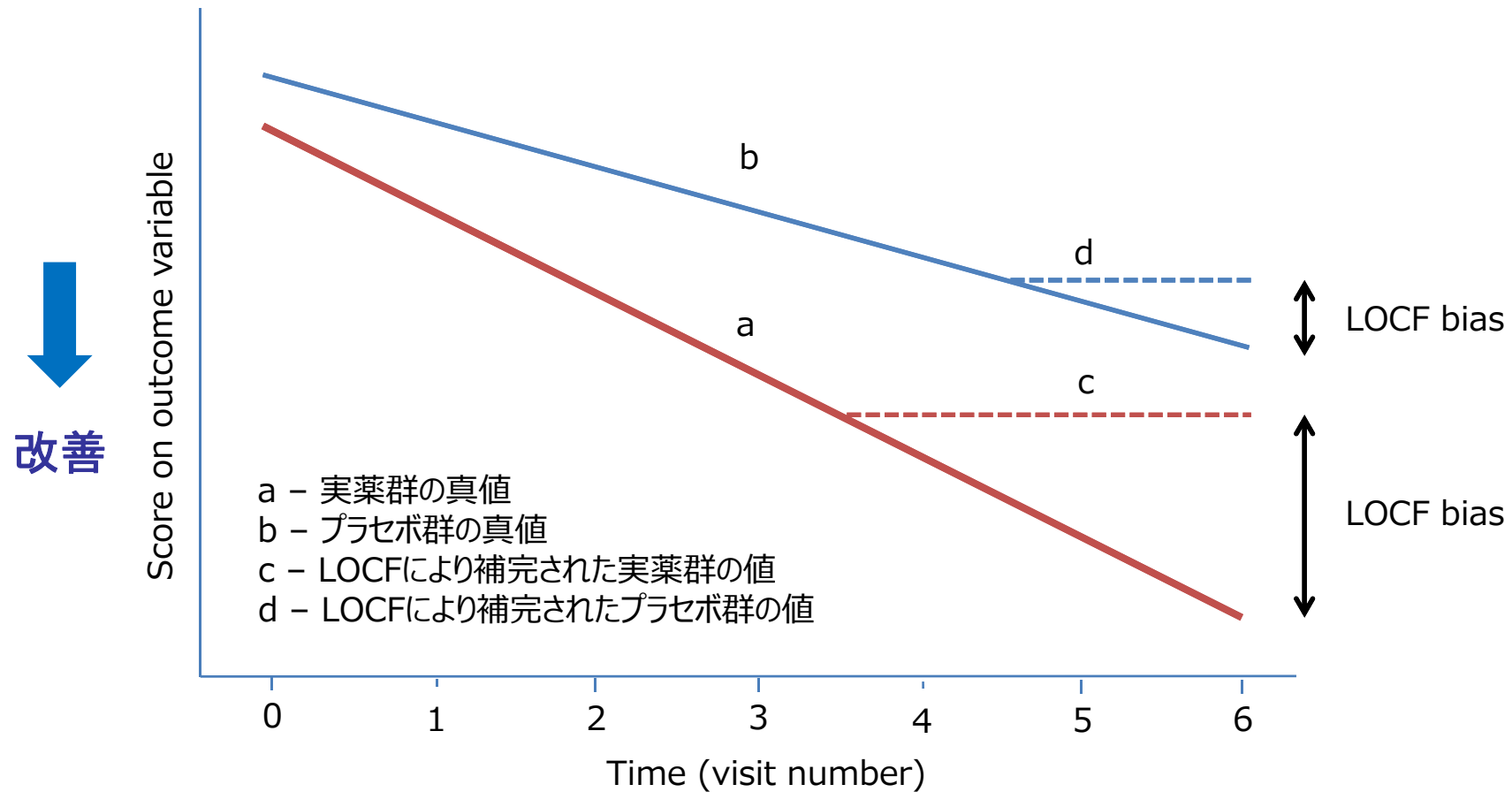
- ・ 特定の限られた仮定の下でのみ、LOCFはバイアスのない推定値を与える。その上、いくつかの状況ではLOCFは保守的な推定値を与えない。しかしながら、それでもこのアプローチが治療効果の保守的な推定値を提供する状況はありえる。
- ・ 明らかに保守的な主要解析に基づいて治療効果を確立することは、規制上の見地から説得力のあるエビデンスを提示する。

3. NASレポートとEMAガイドラインで異なる点 LOCFの受け入れ可能性



実薬に有利な方向のバイアス

3. NASレポートとEMAガイドラインで異なる点 LOCFの受け入れ可能性



実薬に不利な方向のバイアス

3. NASレポートとEMAガイドラインで異なる点 LOCFの受け入れ可能性



- LOCFの問題点
 - 結果変数の値は中止後にそのまま変化しない、という「非現実的」な仮定を置いている
 - その仮定が妥当でない場合はバイアスが入る
- NASレポート：
 - 仮定が正当化できない限り使用すべきではない
- EMAガイドライン：
 - 明らかに保守的であれば受け入れ可能な場合も

4. まとめ

- 欠測データは臨床試験において大きな問題
 - 承認の可否に影響する可能性
 - 欠測データの発生を抑えることが重要
- 欠測データに対して普遍的に適用可能な解析方法はない
 - とにかくLOCFを使っていればいい、とはならない
 - 試験計画時に十分な検討が必要（欠測データの影響を予測し、選択した解析方法を事前明記）
 - 適切な感度分析の実施

References



1. ICH E9 ガイドライン, 臨床試験のための統計的原則. (1998).
2. National Research Council (2010). *The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials*. The National Academies Press.
3. European Medicines Agency (2010). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on missing data in confirmatory clinical trials.
4. データサイエンスラウンドテーブル会議 Missing data セッションのまとめ (2014年2月14日開催).
http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/report/2013datascience/file/RT1_Missing_Review.pdf
5. Mallinckrodt C, Roger J, Chuang-Stein C, Molenberghs G, O’Kelly M, Ratitch B, Janssens M, Bunouf P. Recent Developments in the Prevention and Treatment of Missing Data. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2014; 48:68-80.

ご清聴ありがとうございました