

# 欠測データの問題/影響

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

野村 真功

## 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

- 欠測データの問題/影響
  1. 欠測とは
  2. 欠測データの取り扱い例
  3. 仮想事例及び事例で学ぶ欠測データの影響
  4. 欠測データの影響まとめ
  5. まとめ
  
- 本セッションで対象とするデータ
  - 経時測定データ

# 欠測とは



- 予定された評価時点で利用可能なデータが存在しないこと
- 主な原因とパターン
  - **試験中止(脱落)\*1)**:ある時点以降のデータがない
  - ある時点に来院できず:ある時点だけデータがない

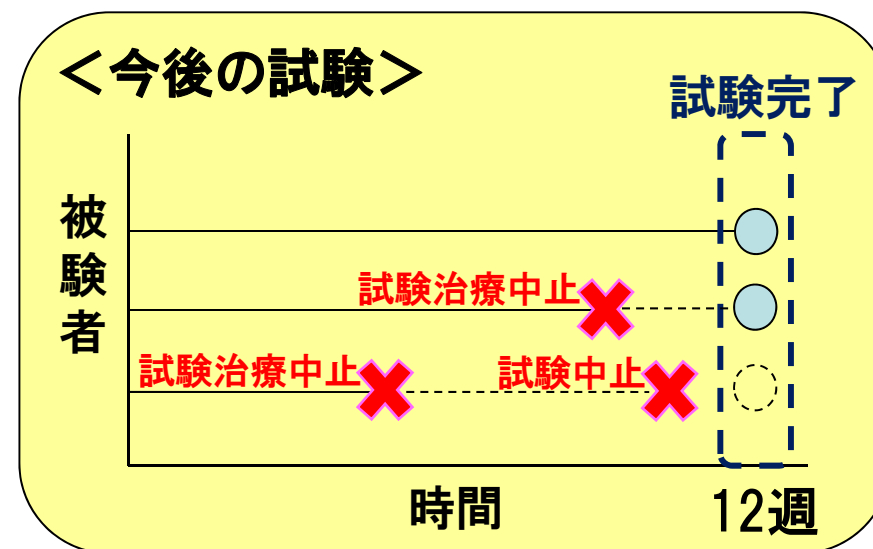
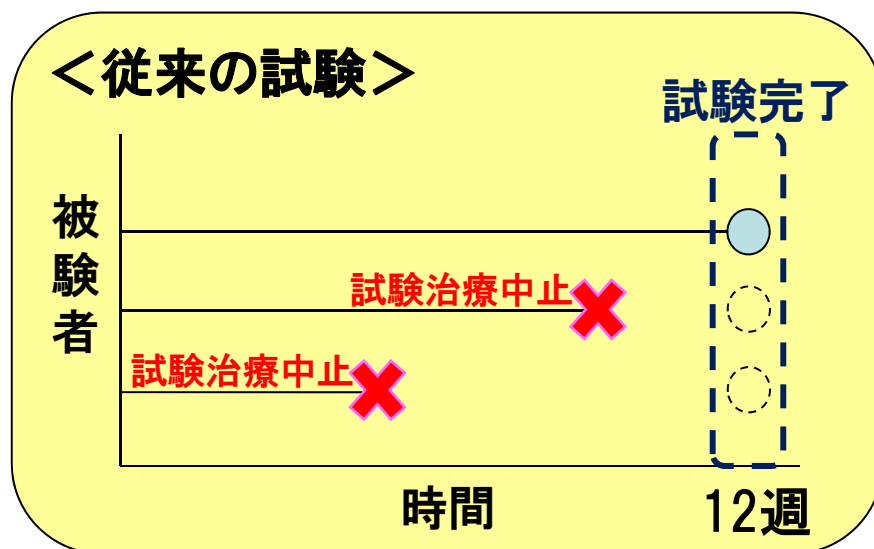
被験者	0週	4週	8週	12週	○:データあり, ×:欠測
AAA	○	○	○	○	欠測なし
BBB	○	○	×	×	試験中止による欠測
CCC	○	○	×	○	ある時点のデータ欠測

- “試験中止”が臨床試験での欠測データの主な原因
- 収集されたデータを利用しないこともある

\*1) 本発表では、“中止”と“脱落”を区別せず、被験者が試験を中止することを“中止”と表現する。

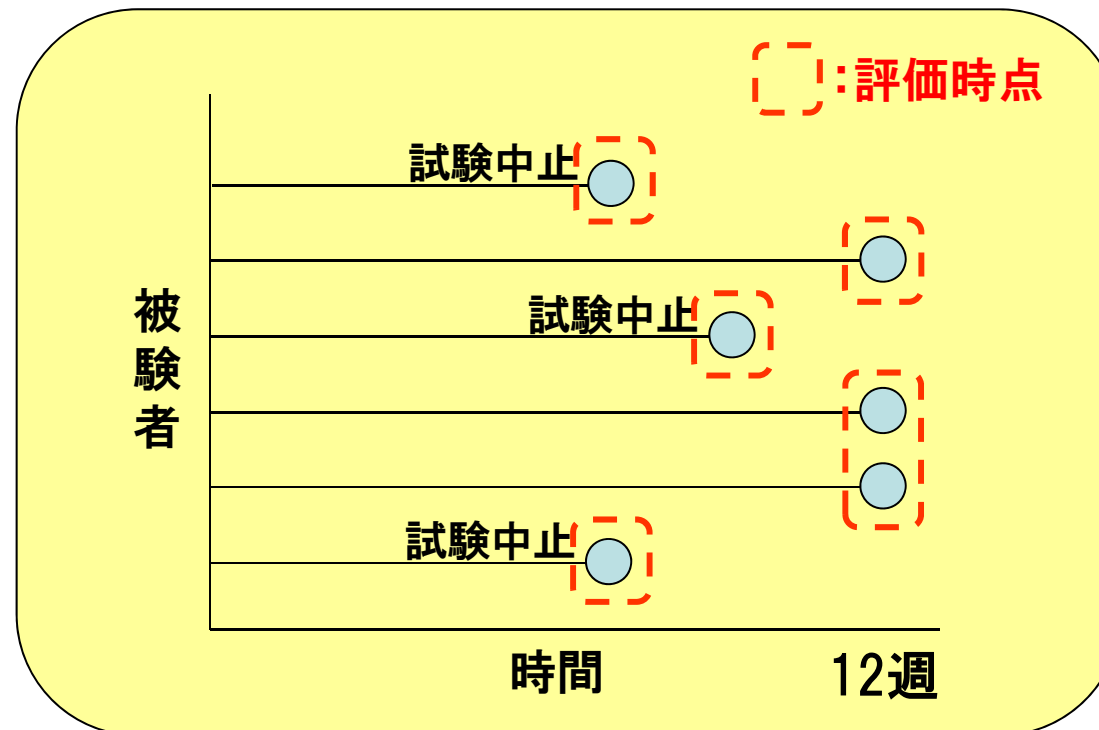
# “試験治療中止”と“試験中止”

- 従来の試験
  - “試験治療中止＝試験中止”であることが多かった
  - “試験治療中止後のデータ取得”を検討していなかった
- 今後可能性のある試験
  - Estimandによっては“試験治療中止≠試験中止”
  - “試験治療中止後も継続してデータ取得”を計画



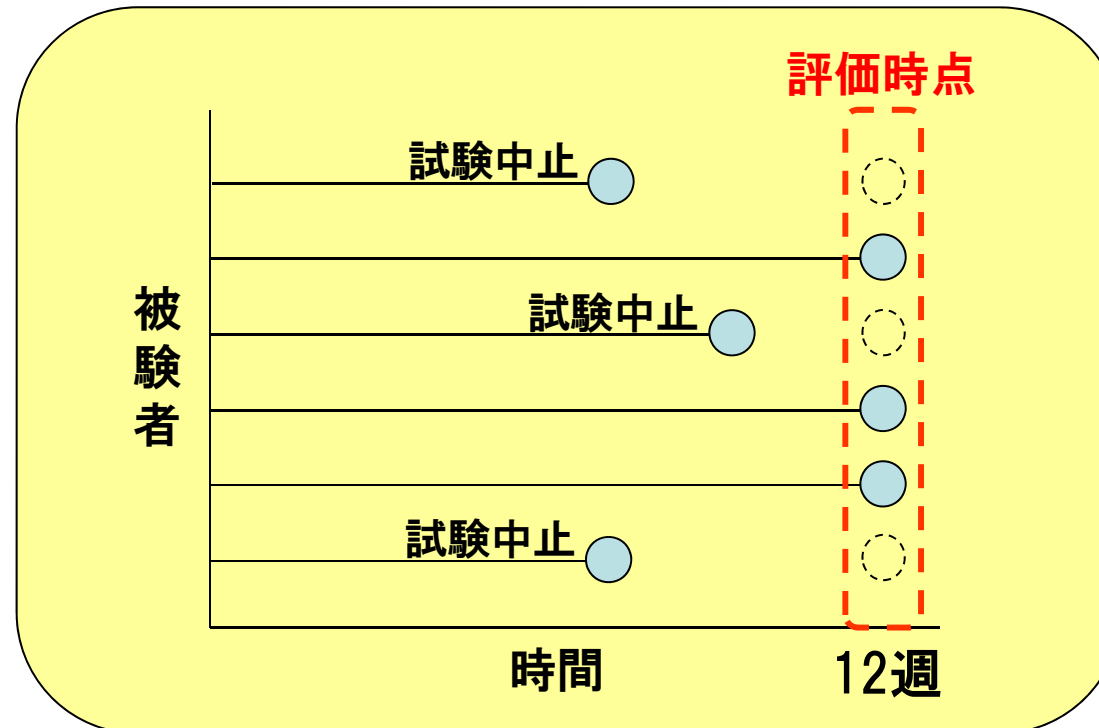
## 主要評価項目の例 (1/2)

- **最終評価時**のベースラインからの変化量
  - 各被験者の最終時点の治療効果
  - 欠測は生じないが、各被験者の最終時点の測定値に臨床的な意義があると考えられる場合にしか使用できない



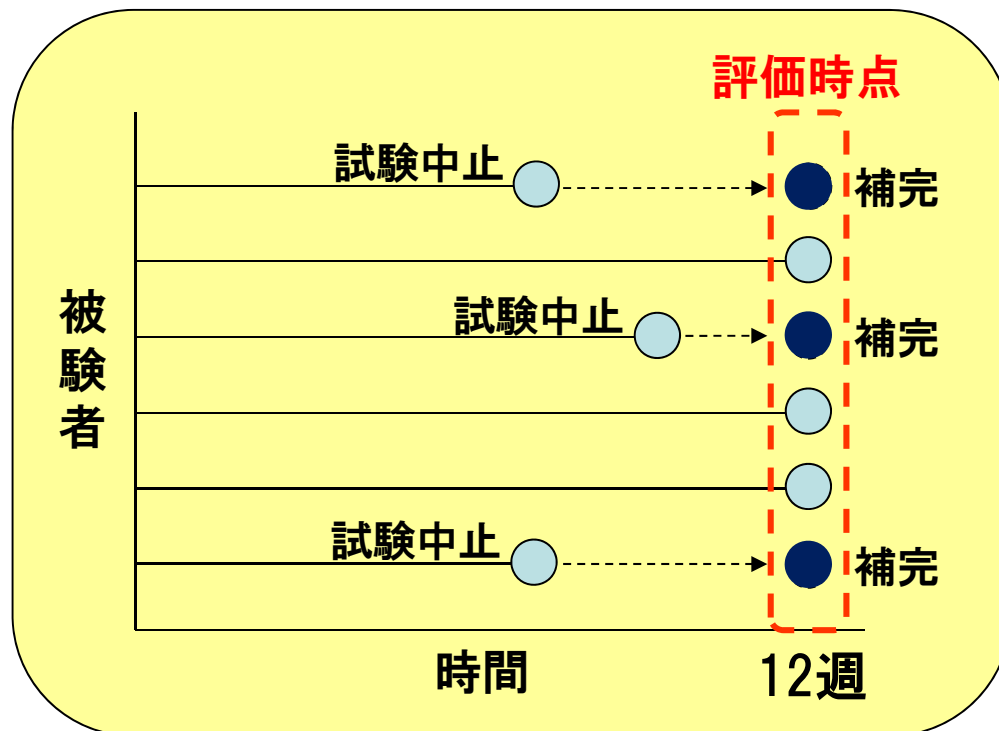
## 主要評価項目の例 (2/2)

- **12週時**のベースラインからの変化量
  - 各被験者の最終時点ではなく、試験で規定した特定時点での治療効果
  - 特定の時点にデータがない → **欠測データ**



# 欠測データの取り扱い例

- LOCF: Last Observation Carried Forward
  - 特定時点の欠測データを当該被験者の最終観察値で補完
  - 試験中止後の推移は最終観察値のまま変化しないと仮定



観測データ

被験者	0週	4週	8週	12週
AAA	6.9	6.4	.	.
BBB	8.1	7.7	7.4	7.3
CCC	8.3	9.8	10.8	.



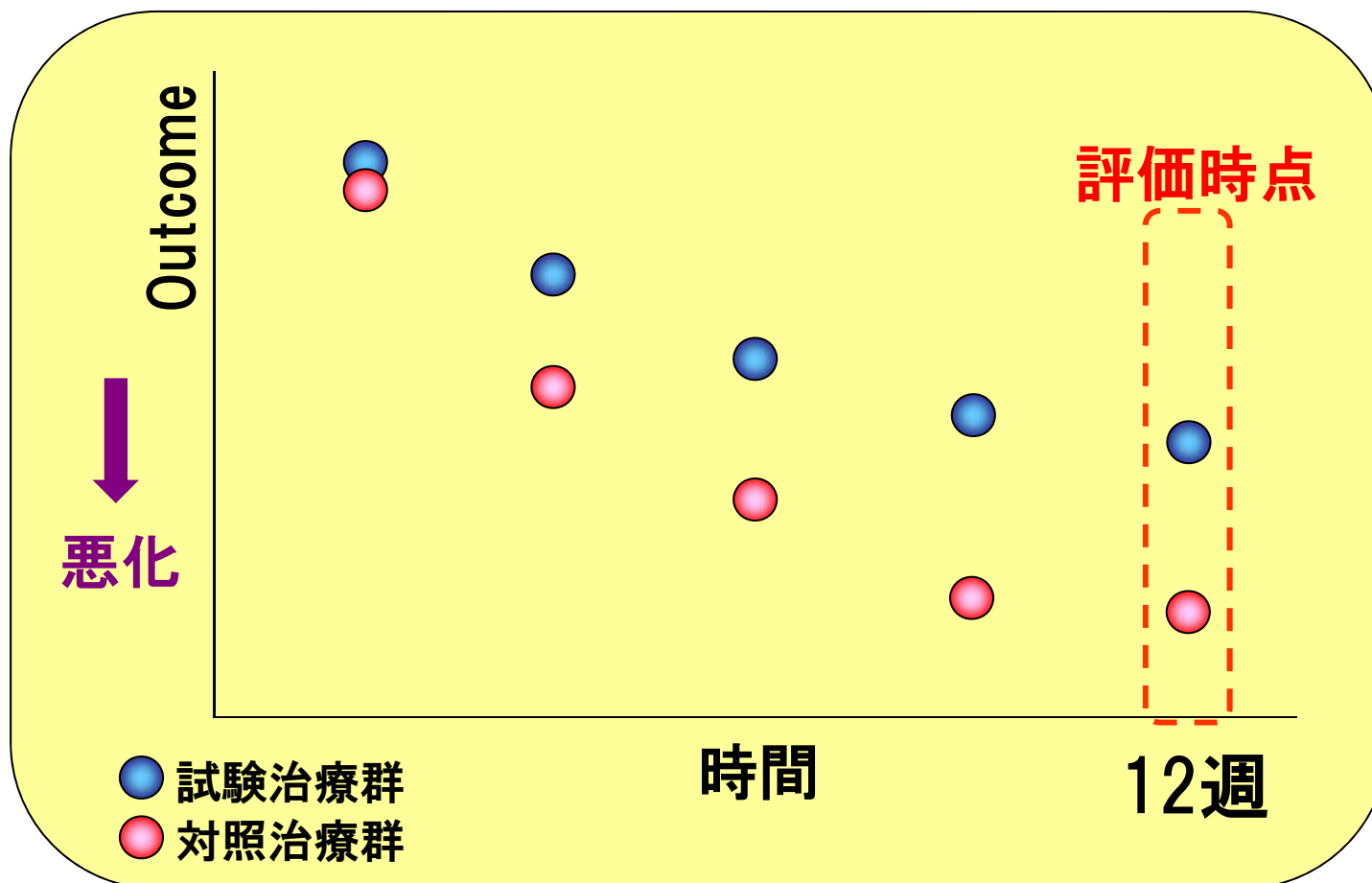
解析用データ(LOCF)

被験者	0週	4週	8週	12週
AAA	6.9	6.4	6.4	6.4
BBB	8.1	7.7	7.4	7.3
CCC	8.3	9.8	10.8	10.8



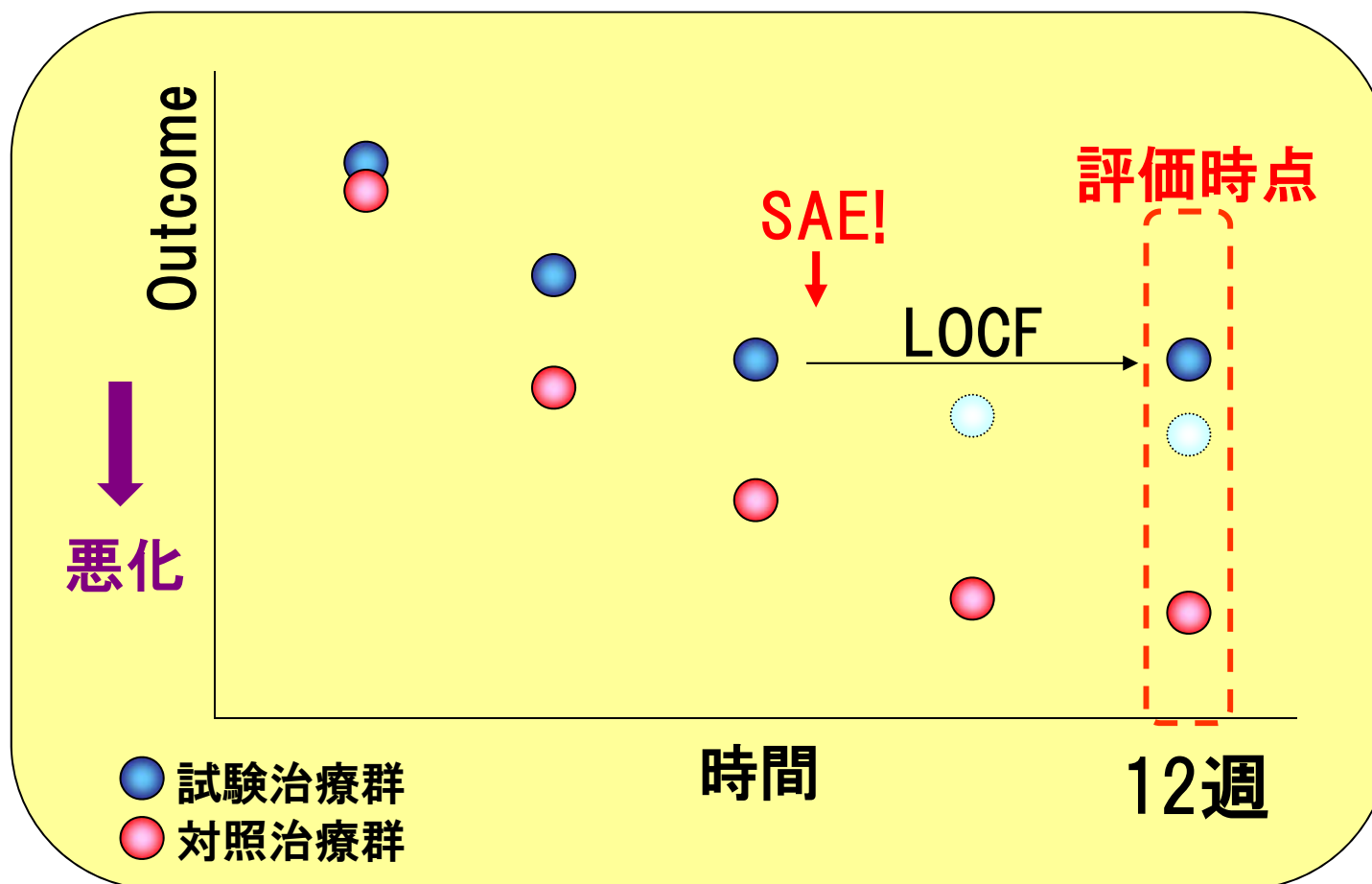
# LOCFを用いることによって生じるバイアス (1/2)

- 臨床的経過が継続的に増悪傾向を示すプラセボ対照臨床試験の例



# LOCFを用いることによって生じるバイアス (2/2)

- 試験治療に有利なバイアスが生じる
  - 毒性の発現(SAE)により, あたかも効果があるようになる



# 仮想事例で学ぶ欠測データの影響 (1/2)



## ・2つの臨床試験の極端な仮想事例

試験1

	有効	無効	欠測
試験治療	80	20	10
対照治療	20	80	10

試験2

	有効	無効	欠測
試験治療	80	20	50
対照治療	20	80	50

- どちらの試験も欠測なく効果を観測できたのは100例ずつ
- 試験1では各群10例, 試験2では各群50例が欠測
- 効果を観測できたデータだけを用いて解析した場合, 有効割合の治療間差\*2)は両試験とも

60.0% (48.9%~71.1%),  $P < 0.001$

\*2) 括弧内は95%信頼区間

# 仮想事例で学ぶ欠測データの影響 (2/2)



## 欠測に2つの仮定をおいた時の解析結果

- 仮定①: すべて無効
- 仮定②: 試験治療では無効で対照治療では有効

試験		観測データのみ		仮定①		仮定②	
		有効	無効	有効	無効	有効	無効
試験 1	試験治療	80	20	80	30	80	30
	対照治療	20	80	20	90	30	80
		60.0%(48.9%~71.1%) P<0.001		54.6%(43.5%~65.6%) P<0.001		45.5%(33.7%~57.2%) P<0.001	
試験 2	試験治療	80	20	80	70	80	70
	対照治療	20	80	20	130	70	80
		60.0%(48.9%~71.1%) P<0.001		40.0%(30.3%~49.7%) P<0.001		6.7%(-4.6%~18.0%) P=0.248	

# 事例: Dry Powder Mannitol (1/2)

- 商品名: Bronchitol
  - Pharmaxis社, オーストラリア
  - 嚢胞性線維症\*3)治療薬
- 規制当局の対応
  - AUS: 承認 (2011年)
  - EU: 承認 (2012年)
  - US: **不承認** (2013年)



## 第3相試験における中止割合

	Study CF-301		Study CF-302	
	DPM群	Control群	DPM群	Control群
Week 6	11.4%	5.1%	5.4%	1.7%
Week 14	25.0%	12.7%	9.2%	4.1%
Week 26	<b>34.1%</b>	<b>24.6%</b>	<b>14.7%</b>	<b>8.3%</b>

\*3) Cystic fibrosis

# 事例: Dry Powder Mannitol (2/2)

## FDAによるレスポンス解析



- 26週時のFEV1のベースラインからの変化量について、  
閾値ごとに、被験者を治療成功・治療失敗に分類
- ある閾値における治療を成功した被験者の割合について解析
  - 26週より前に中止した症例は治療失敗とした

### Study CF-301

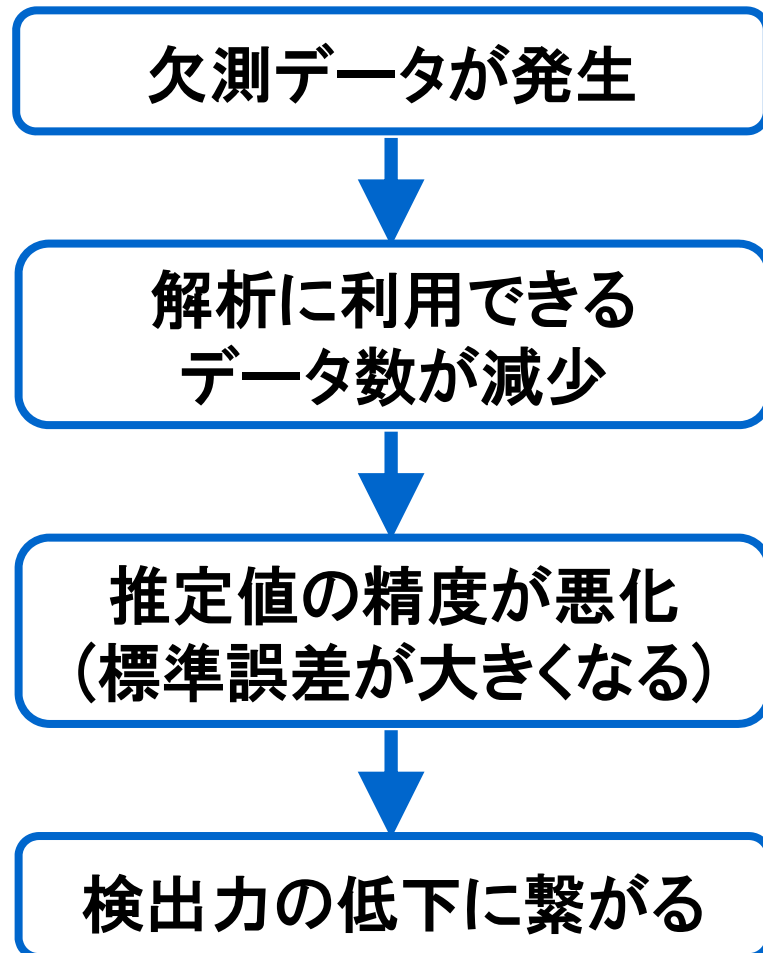
	DPM群 (N=176)	Control群 (N=118)	Odds Ratio 95% CI (DPM vs. Control)	p-value
FEV1 absolute increase $\geq$ 50mL	73 (41%)	42 (36%)	1.23 (0.75, 2.02)	0.420
FEV1 absolute increase $\geq$ 75mL	66 (37%)	35 (30%)	1.34 (0.80, 2.24)	0.259
FEV1 absolute increase $\geq$ 100mL	62 (35%)	33 (28%)	1.31 (0.78, 2.21)	0.312

### Study CF-302

	DPM群 (N=184)	Control群 (N=121)	Odds Ratio 95% CI (DPM vs. Control)	p-value
FEV1 absolute increase $\geq$ 50mL	97 (53%)	48 (40%)	1.99 (1.20, 3.31)	0.008
FEV1 absolute increase $\geq$ 75mL	92 (50%)	44 (36%)	2.01 (1.21, 3.35)	0.007
FEV1 absolute increase $\geq$ 100mL	84 (46%)	43 (36%)	1.69 (1.02, 2.80)	0.041

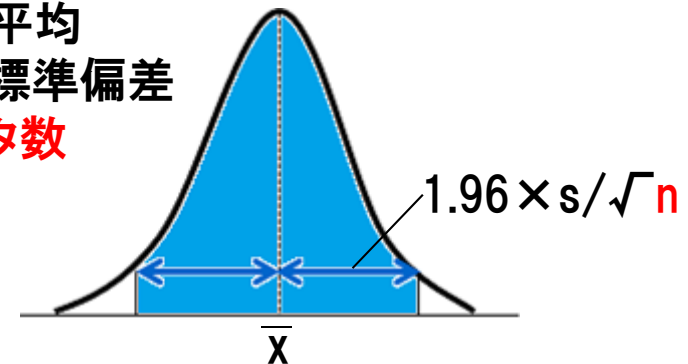
# 欠測データの影響まとめ

## 1. 精度の低下（検出力の低下）



例：母平均の95%信頼区間

$\bar{x}$ : 標本平均  
 $s$ : 標本標準偏差  
 $n$ : データ数



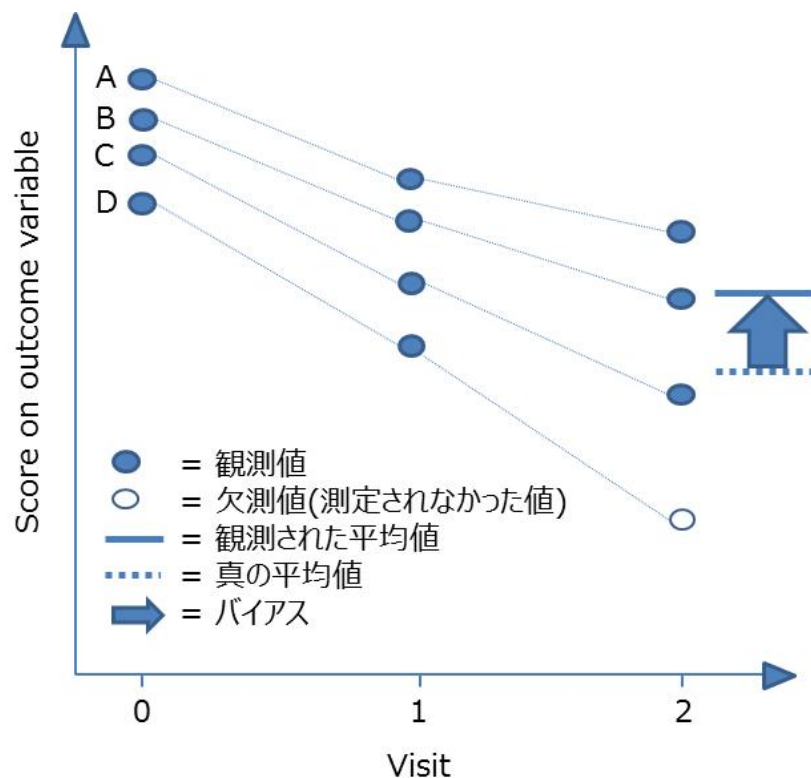
信頼区間が広くなる  
P値が大きくなる

場合によっては  
計画どおりの被験者数を収集し、  
想定通りの薬剤効果が観察された  
としても有意差が得られないという  
ことが起こり得る

# 欠測データの影響まとめ

## 2. バイアスの発生

- 例えば、状態が悪くなると試験を中止する傾向が存在する場合に、試験に残された被験者のみで推測を行えば、その推定値は真実よりも良い結果となる



- 無視できないバイアスの危険がある場合には、規制当局は結果を受け入れない可能性がある
- Dry Powder Mannitol の例
  - FDA complete response letter (2013年3月)
  - The determination of efficacy are not adequate because of the treatment-related frequent early dropouts for which the primary statistical analyses did not account

症例Dが途中中止し、試験に残された被験者のみから得られる visit 2の平均値は、真の平均値よりも高い値となっている



# 欠測データの影響まとめ

## 3. 試験結果の安定性が損なわれる



- 解析では欠測データに対してさまざまな仮定を置いて「もしこの仮定が正しいならば、このような結果が得られていたはずである」という推測を行う

		観測データのみ		仮定①		仮定②		
		有効	無効	有効	無効	有効	無効	
先程の 仮想事例	試験 1	試験治療	80	20	80	30	80	30
		対照治療	20	80	20	90	30	80
			60.0%(48.9%~71.1%) P<0.001		54.6%(43.5%~65.6%) P<0.001		45.5%(33.7%~57.2%) P<0.001	
試験 2	試験 2	試験治療	80	20	80	70	80	70
		対照治療	20	80	20	130	70	80
			60.0%(48.9%~71.1%) P<0.001		40.0%(30.3%~49.7%) P<0.001		6.7%(-4.6%~18.0%) P=0.248	

- 結果が大きく異ならないならば、結果の安定性を示せる
- 結果が大きく異なるのであれば、結果の安定性は損なわれ、結果の解釈において強い主張はしづらくなる

# 欠測値の分類

---

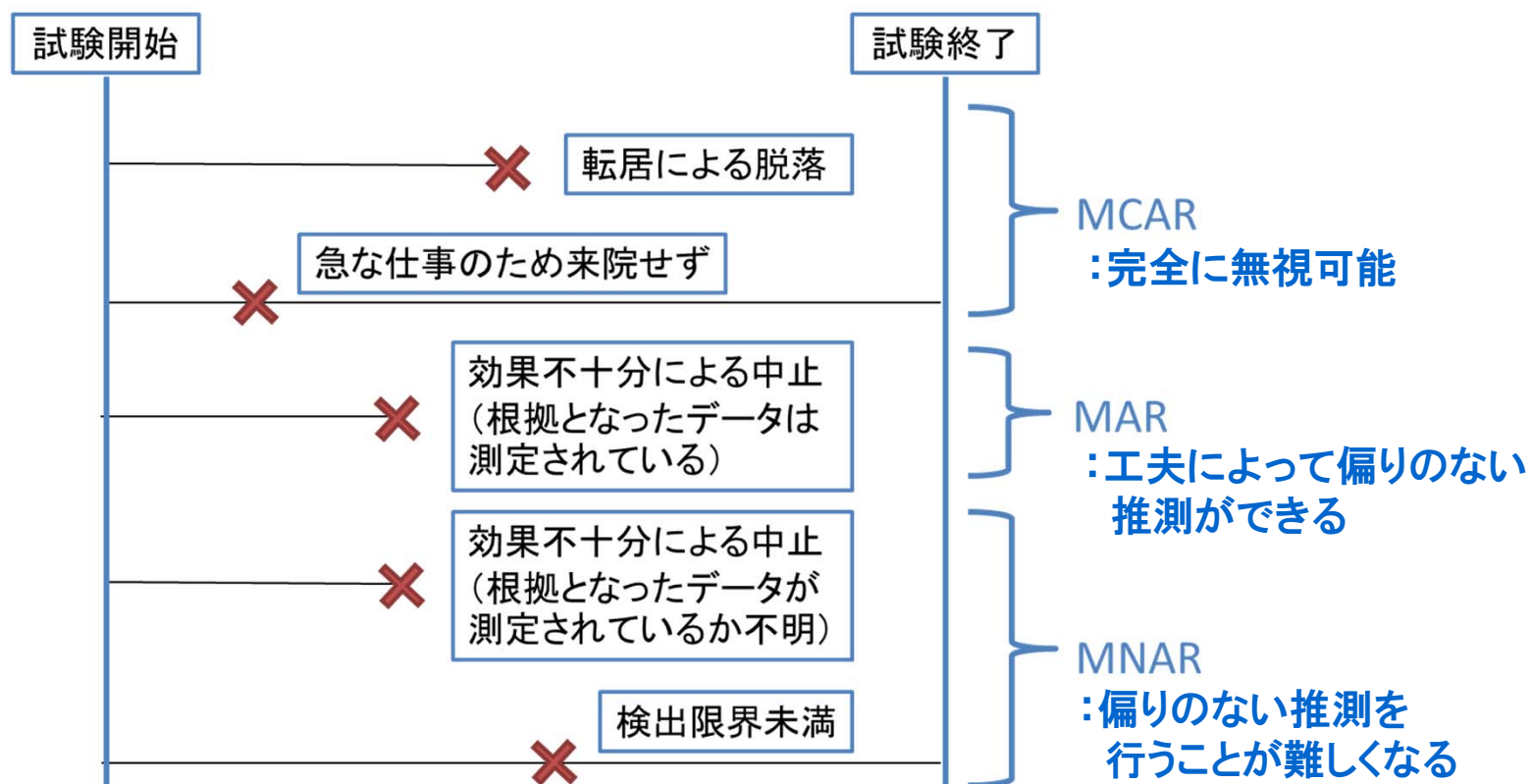


- 欠測値にも分類がある
  - 何も気にしなくて良い
    - 完全に無視可能:MCAR
  - 工夫によって影響を消去できる
    - 工夫によって偏りのない推測ができる:MAR
  - 影響を与え続ける
    - 偏りのない推測を行うことが難しくなる:MNAR

**今、問題となっている欠測値がどれかを考えることが重要な一歩だ**

# 欠測メカニズム

- データが欠測となった理由とアウトカムとの関係
- 欠測理由によって欠測データに対する解析上の取り扱いが異なるため欠測理由を収集できるように計画しておく必要がある



- ・ 欠測データの発生は臨床試験において重要な問題
  - 試験中止により生じることが多い
  - 精度の低下, バイアスの発生の原因となり得る
  - 承認を左右する問題になる可能性を秘めている

## 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。

# References

---



- ICH E9 ガイドライン, 臨床試験のための統計的原則. 1998.  
[http://www.pmda.go.jp/ich/e/e9\\_98\\_11\\_30.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e9_98_11_30.pdf)
- Tanaka S, Fukinbara S, Tsuchiya S, Suganami H, Ito MY, Current Practice in Japan for the Prevention and Treatment of Missing Data in Confirmatory Clinical Trials. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. Published online before print April 16, 2014.
- LaVange LM. The Role of Statistics In Regulatory Decision Making. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2014; 48(1): 10-19.
- Dry Powder Mannitol Advisory Briefing Package  
<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/pulmonary-allergydrugsadvisorycommittee/ucm336995.pdf>