

事前の計画と報告, 欠測予防

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

竹ノ内 一雅

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

発表構成



- これまでのまとめ
- 計画段階で検討すべき内容
- 試験実施中の対応
- 報告
- 欠測データの予防
- 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。

これまでのまとめ



- **欠測の影響**
 - 精度の低下, バイアスの発生
 - 試験結果の安定性が損なわれる
- **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万能な解析方法はない
- **欠測データの影響の予測, 主解析/感度分析の事前明記**
- **Estimandの明確な設定**
 - 特に治療中止後データの取扱い

計画段階で検討すべき内容

計画段階で検討すべき内容



- Estimand
- 試験デザイン
- 主解析の選択
 - 欠測メカニズム
- 感度分析
- 中止理由詳細の取得
- サンプルサイズの設定

Estimandの設定

- Estimandを明確に設定する
 - 欠測データの潜在的問題点を認識する
 - 欠測データ発生への対策への手がかかり
- 欠測データ発生への対策への手がかかり
 - 発生しうる欠測データの種類, 量
 - 欠測データの, 評価への影響
 - 治療中止後データ収集要否
 - 代替治療導入の要否



試験デザインでの欠測を少なくする工夫 (NAS)



- run-in 期間を設定, エンリッチメントデザイン
- 被験者の状態に応じて投与用量を適宜変更する
- ターゲットの被験者集団を現在の治療で十分でないものに絞る
- 効果のある既存治療へ上乗せするadd-onデザイン
- 試験期間を短くすること
- 効果が無い場合にレスキュー治療の使用を許可する
- 欠測データが多くなりそうなアウトカムを避ける
- ランダム化治療中止試験の利用

適切な試験デザインを選択を



- **試験の目的やestimandから適切な試験デザインを選択する**
 - 用量変更可, 代替治療可, 試験期間短縮, etc.
→ 目的, estimandと合致するように
- **特殊なデザインによるトレードオフ**
 - 例えば, ターゲットとする被験者集団を絞る試験の場合、試験結果の一般化可能性は低くなる。

主解析の選択

多様な欠測データ解析方法

- 完了例のみでの解析(complete case)
- 単一補完(single imputation)
 - 最終値(last observation carried forward)
 - ベースライン値(baseline observation carried forward)
 - 最悪値(worst case imputation)
 - 回帰直線による補完(regression imputation)
- 多重補完(multiple imputation)
- MMRM(Mixed Model for Repeated Measure)
- 無効として扱う(responder analysis)
- 傾き, 平均値の利用
- 生存時間解析



(Tanaka et al, Current Practice in Japan for the Prevention and Treatment of Missing Data in Confirmatory Clinical Trials. TIRS, 2014.)

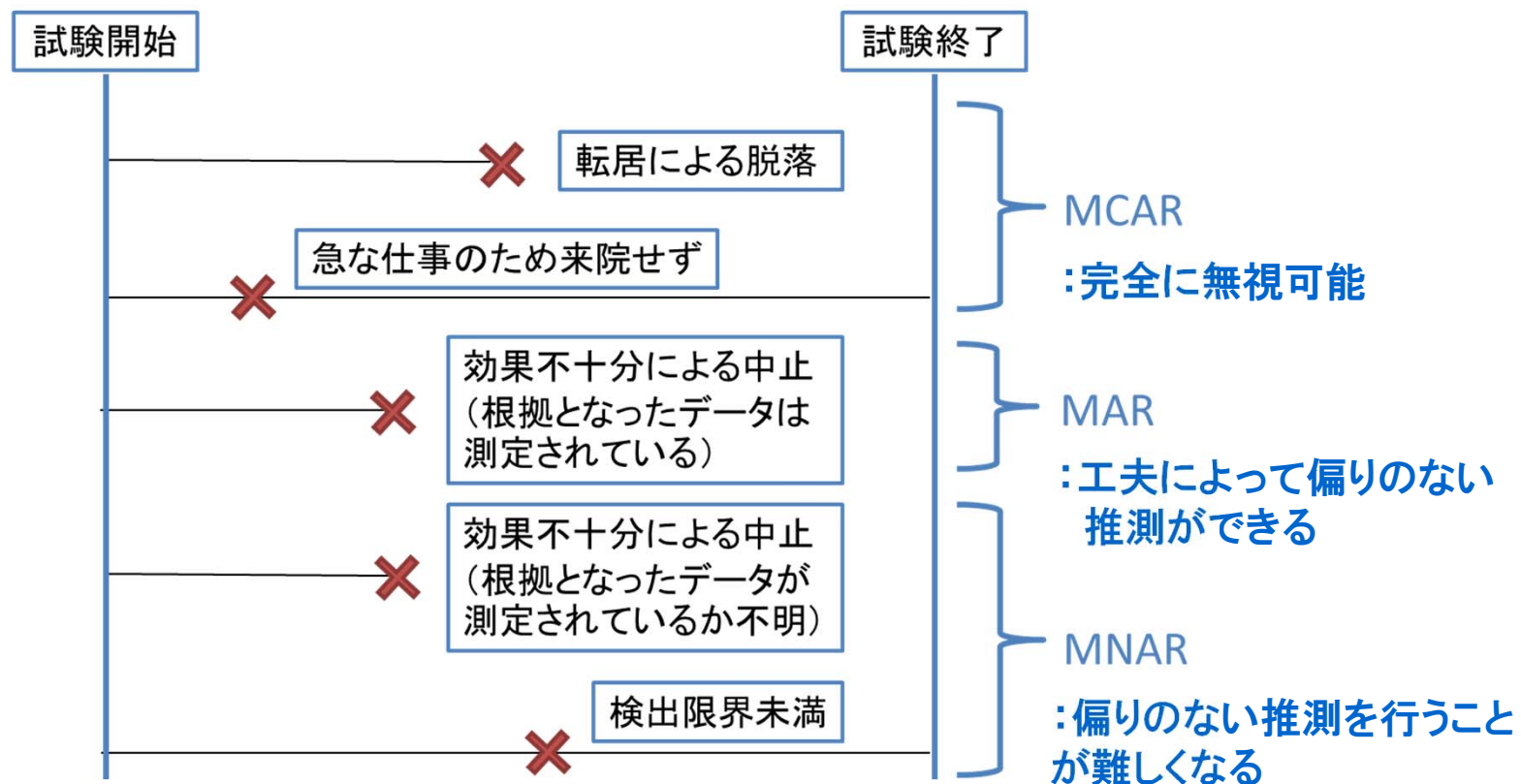
解析方法(主解析)の選択

- 主要な解析方法の決定は、試験の目的やestimandを決めることと密接に関係。
- 検討のポイント
 - 試験の開発段階や目的
 - 優越性, 非劣性など
 - 疾患領域
 - 改善, 進行抑制など
 - 主要評価変数の特性
 - 計量データ, 分類データ, 順序データなど
 - 欠測データの量
 - 欠測メカニズム



(復習)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



欠測データの量, 欠測メカニズムの検討ポイント

- 群間での脱落率の違い
- 群間での脱落時期の違い
- 脱落理由(有効性/安全性, 群ごとに)
- 観測データと脱落の関係
- 特定のAE, 併用禁止による試験中止
- 治療中止となるような患者のデータ



(Michael O’Kelly and Bohdana Ratitch (2014). Clinical Trials with Missing Data A guide for Practitioners.)

解析方法(主解析)選択時のポイント



- 解析方法, 想定する欠測メカニズム, 補完方法を選択
- 欠測データの量, 欠測メカニズムの予測を踏まえて,
 - 試験治療に有利なバイアスが働かない手法
 - ばらつきを過小評価しない手法
 - 「主解析は, **明らかに過大評価**となる手法を避ける」(飛田英祐氏, 第34 回日本臨床薬理学会, 2013年12月)

感度分析

感度分析に関する問題提起(ICH E9(R1))



- Absence of a framework for planning, conducting and interpreting sensitivity analyses may lead to inconsistencies in inference and decision making within and between regulatory regions.
- 感度分析の計画, 実施, 解釈のための枠組みが無いことは, 各極当局内および当局間での, 推論と意思決定の不一致につながる可能性がある。



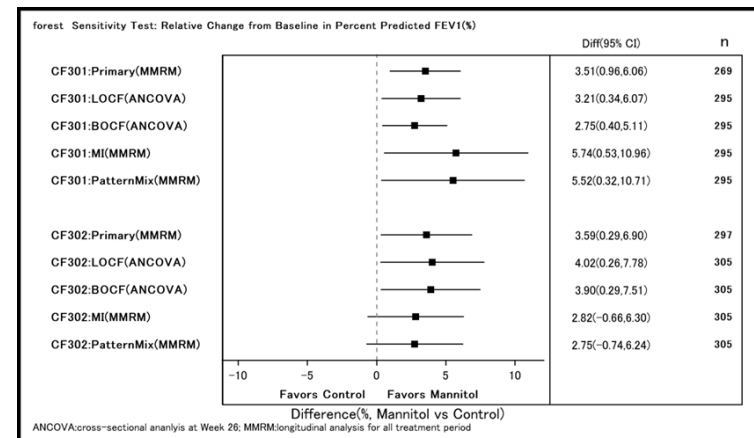
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/E9_R1_Final_Concept_Paper_October_23_2014.pdf

感度分析の種類

- 解析対象集団
- プライマリーの定義
- 共変量に用いる変数
- 欠測データの影響
- etc.

欠測メカニズムの仮定	解析方法	欠測データの取り扱い	位置付け	群間差の推定値	95%信頼区間
MAR	MMRM	尤度に基づく	主要な解析	0.6	(-1.3, 2.5)
MAR	MI	多重補完	副次解析	1.0	(-0.5, 2.5)
MCAR	LOCF	単一補完	副次解析	3.1	(1.6, 4.7)
NA	OC	補完しない	副次解析	0.6	(-0.9, 2.2)

MCAR: Missing Completely at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; LOCF: Last Observation Carried Forward; MI: Multiple Imputation; OC: Observed Case; NA: Not Applicable;



なぜ感度分析が必要か



- 欠測データがあるときに、いつでも妥当な結果を算出できる統計解析方法はない
- どんな解析方法でも、欠測メカニズムに仮定をおく。ただしその仮定の妥当性はデータから検証できないものがある。
 - 欠測データがある場合には、解析結果が適切であるか誰にもわからない
- 複数の解析方法によって結果の安定性を検討することによって、結果の信頼性高める

安定性

- 偏りが起こる理由は明確にはとらえられない場合があり、偏りの影響は直接測定できないため、試験の結果と主要な結論の安定性を評価することは重要である。
- 安定性(ロバストネス)とは、データ、仮定及び解析方針についての様々な制限に対して全体の結論がどの程度変わり易いかに関連した概念である。

(ICH E9)

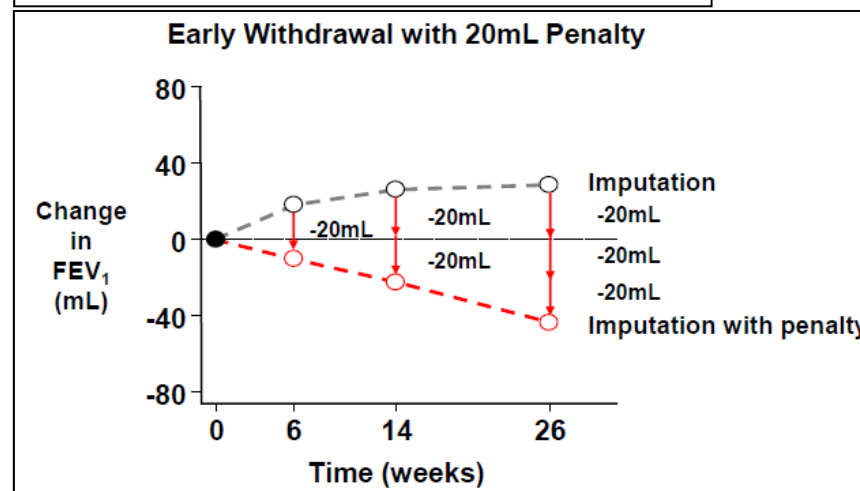
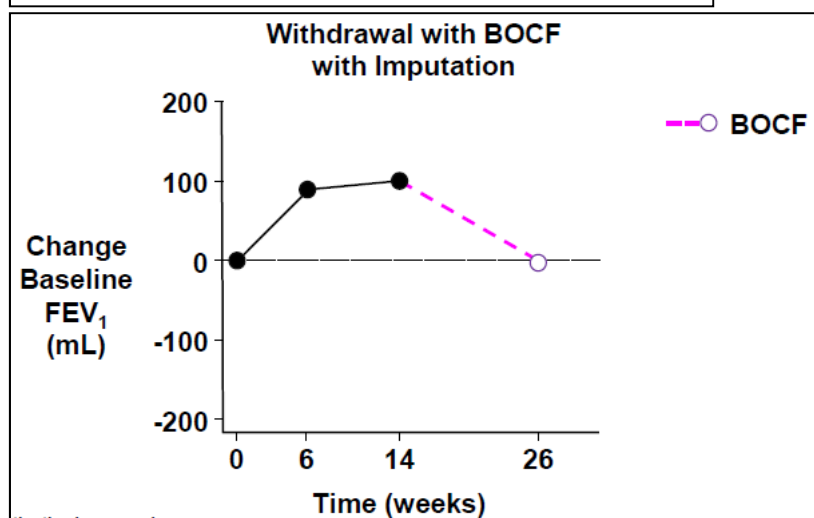
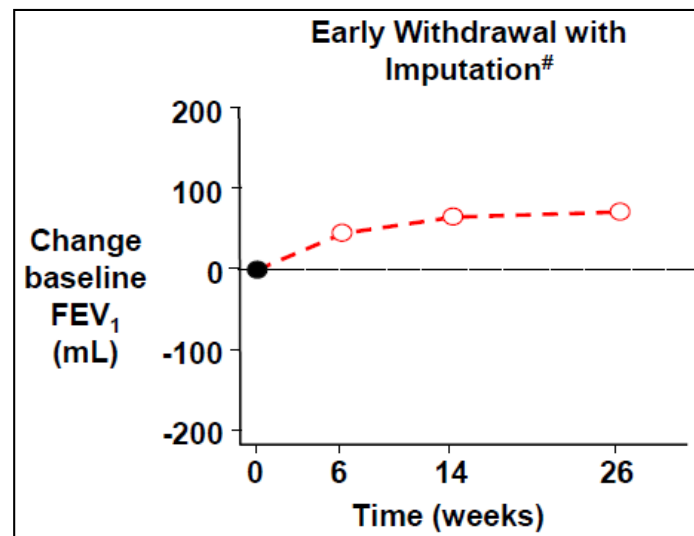
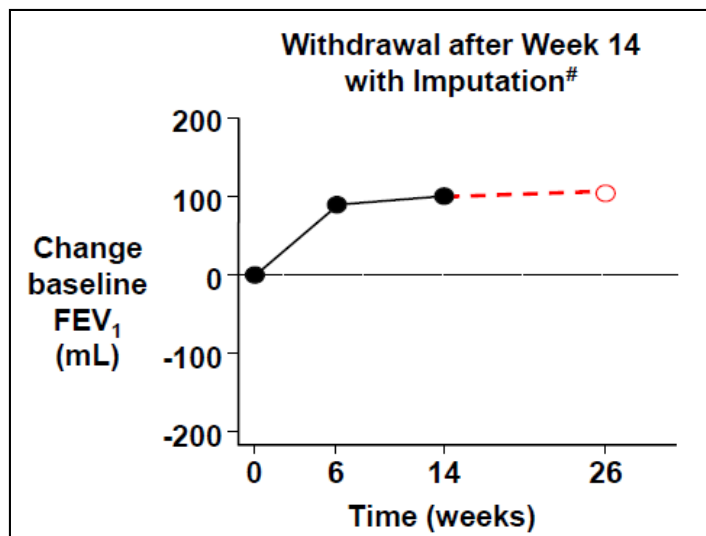
- 解析手法に対する感度でなく、欠測メカニズムの仮定に対する感度に注目すべき。(Mallinckrodt, 2013)
 - 例えば、欠測メカニズムMARを仮定とする解析手法は多くある。それらを繰り返すことは、MARの仮定に対する感度分析とならない。似たような結果になる解析に基づいた、誤った安定性の主張となってしまう。
- データによっては解析結果が(大きく)変わりうる解析を選んで行うこと
 - 結論が逆転する状況が、あまりに極端な場合だけならば、主解析の結果は支持できる

感度分析の内容例

- 欠測メカニズムの検討
 - 主解析に仮定した欠測メカニズムから逸脱していないか
 - 主解析と異なる欠測メカニズムを仮定しての解析
- 保守的な欠測取扱いによる検討(EMA)
 - 試験治療に不利な仮定での解析
- 解析モデルの検討(Mallinckrodt, 2013)
 - 残差診断、影響診断など



複数の欠測取扱い例



(Dry Powder Mannitol Advisory Briefing Package, Pharmaxis slide)

感度分析，詳細に事前に取り決め可能か

- 欠測データが多く，感度分析が重要な位置づけになるような場合には，事前の方針を検討すべき。
 - 途中データレビューを利用して，適切な洗練が可能(ICH E9)
- 疾患，薬剤の特性を考慮し，試験ごと個別に検討
 - 臨床的にも妥当な解析
 - 感度分析があまりに多くなると，解釈不能に。
 - 規制当局相談



中止理由詳細の取得

中止理由詳細の取得



- **同意撤回，追跡不能など**
 - 同意撤回「効かないから」「副作用がひどいから」「visitが面倒だから」
 - 追跡不能「親戚の近くに引っ越ししました。悪化して面倒みてもらうために」
- **欠測データを最小限にする対策に利用できる**
- **プロトコル，CRFデザインや同意文書の工夫**
 - 主要な中止理由1つの収集で十分か？
 - 治療と関係あるか無いかの区別
 - 標準CRF，CDISC(SDTM/CDASH)とは別の議論

サンプルサイズの設定

サンプルサイズの設定(1)



- **必要被験者 = 被験者数 / (1 - 想定する中止割合)**
- **よく見かける記載例(t検定ベース)**
 - 「被験薬とプラセボの変化量の差を5 (標準偏差10) と仮定した場合, $\alpha=5%$ (両側), 検出力=80%の条件下で, 有意な差を得るためには1群あたり64例必要となる. 中止割合20%を想定し, 本試験の目標被験者数は1群あたり80例 (=64 / (1-0.2)) とした. 」
 - 主解析がLOCF ANCOVAの場合, やや妥当
 - 主解析がMMRMの場合, 主解析と異なる簡易な方法

サンプルサイズの設定(2)(NAS)

- 疾患, 薬剤の特性を考慮し, さまざまシナリオの下での検出力評価
 - 各時点の治療効果や欠測データの割合
 - 主要評価変数の時点間の関連性の強さ
 - 欠測メカニズム
- 事前準備
 - 前相試験データの分析
 - 類薬の文献調査
- シナリオの妥当性, シミュレーション結果の解釈
 - 臨床担当者と統計担当者などチーム内で議論



試験実施中の対応

試験実施中の対応

- 実データに即して検討，取扱いを洗練する
 - ブラインドレビューにより，中止理由詳細，代替治療内容の確認，欠測取扱いの変更(ICH E9)
- 必要であれば試験中止も？(NAS)
 - 主解析/感度分析の結果が安定しないぐらい欠測が増えてしまう場合など.
 - データモニタリング委員会



報告

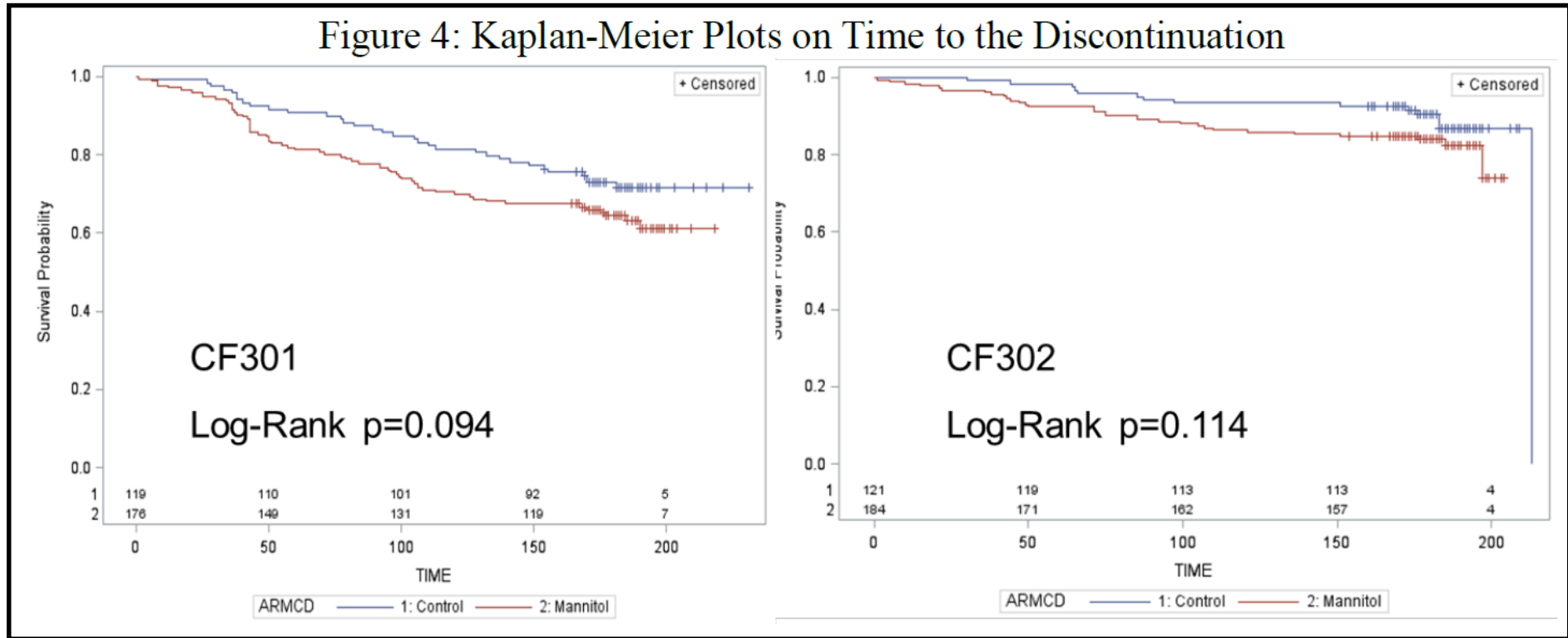
- 欠測データの取り扱いに関する事前規定の詳細、その計画からの変更及び変更が正当である理由
- 欠測データの数、タイミング、パターン、理由、予想される影響
 - 欠測データの予想数からのズレに関する資料
 - Kaplan-Meier法等によるグラフィカルな要約
- 中止理由
- 感度分析の結果
- 各被験者の有効性データ（単一補完法を用いている場合は、補完された値が確認できるように）

欠測に関する情報の報告



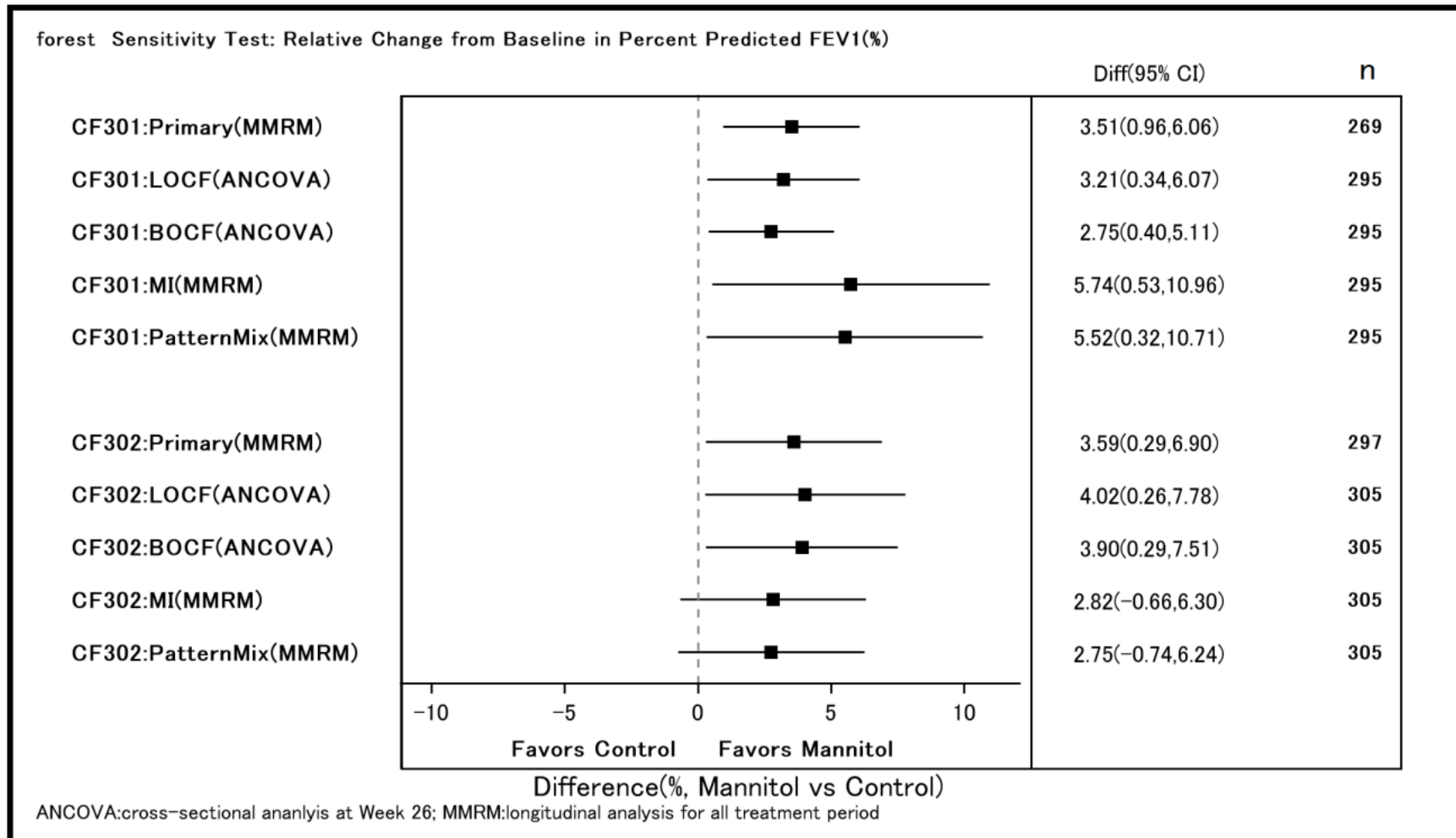
- 投与群別の中止有無，中止理由内訳
- 発生時期のKaplan-Meierプロット
 - 中止理由別
- 完了例，中止例別の主評価項目の経時プロット
 - 投与群別，中止理由別
- 中止に影響する因子，共変量の検討

欠測データの表示(中止時期のKMプロット)



(Dry Powder Mannitol Advisory Briefing Package, Figure 4)

感度分析結果の表示, forest plot



(CHMP assessment report: Bronchitol; Figure 3より改変)

感度分析の結果の解釈

- 感度分析の内容の理解(Mallinckrodt, 2013)
 - どういう場合に, 安定しない結果が得られる解析か
 - 検定結果 (P値) だけでなく, 得られた推定値の確認
- 投与群ごとの欠測データの発生時期, 割合や試験中止理由などの情報とあわせて総合的に考察
- 感度分析の結果が主要な解析結果と大きく異なる場合には, その原因を考察
 - まずは, 計画した解析を.
 - post-hoc解析は, その理由も報告(EMA).



欠測データの予防

被験者の正当な権利



- 試験治療から脱落すること
- 治験から脱落すること
- 治療中止後データ収集に合意しなければならない,
ことは無いこと

(Michael O'Kelly and Bohdana Ratitch (2014). Clinical Trials with Missing Data A guide for Practitioners.)

試験実施上の方策(スポンサー)

- 被験者の負担や不便さを減らすための試験計画の検討
 - Visit, 評価の回数を減らす
 - **トレードオフ: 中止後データを, 観察データから予測する場合**
 - 必要最小限の情報を収集する
 - **中止理由の詳細取得の必要性とは別件**
 - 使いやすいCRFを用いる
 - 来院が不要な測定を用いる
 - **医学的な妥当性の低いものは薦められません**
 - 評価のために十分な期間 (visit window) を許容する



試験実施上の方策(スポンサー)

- トレーニング
 - 医師, スタッフに「完全データ」の重要性を説明
 - 治療中止, 試験中止の違いの説明
 - 主解析/感度分析のスタディチームへの説明
- 理解と協力が得られる施設の選定
- 試験期間中のモニタリング
 - 欠測データの発生状況をモニタリング
 - 欠測データの多い施設への再トレーニング



- TransCelerate Biopharma Inc.のリスクベースドモニタリングに関するポジションペーパー (2013)
 - リスク指標の一つ:ある施設の中止割合が全体の傾向と異なる場合
 - 安全性の問題の可能性
 - 解析の観点でデータ不足, 主目的達成できない可能性
 - 中止理由の確認, 患者選択の適切性の確認



試験実施上の方策(医師や施設スタッフ)



- **理解と協力が得られる施設**
 - 代替治療OKの試験だと早期中止例増加の可能性
- **被験者へ中止理由/中止後データ収集の重要性の説明**
 - 同意撤回/追跡不能, アウトカムに関連する場合の中止理由収集
- **被験者への金銭的動機付け**
 - 国際共同試験に参加する場合は留意する

まとめ

- 疾患，薬剤特性を考慮し，欠測の種類と量を予想，事前計画，適切な試験実施，報告を行う
 - 説得力のある試験結果
- 欠測の発生を予防，最小限にする
 - 結果の安定性向上
- 臨床試験関係者(計画/実施/解析・DM/報告)の連携



References



1. European Medicines Agency.(2010) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on missing data in confirmatory clinical trials.
2. ICH E9 ガイドライン, 臨床試験のための統計的原則. (1998).
3. Mallinckrodt, C. H. (2013). *Preventing and Treating Missing Data in Longitudinal Clinical Trials*. Cambridge Press.
4. National Research Council. (2010). *The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials*. The National Academies Press.
5. 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.
6. Dry Powder Mannitol Advisory Briefing Package
<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/pulmonary-allergydrugsadvisorycommittee/ucm336995.pdf>
7. ICH-E8, 臨床試験の一般指針. (1998)
8. Michael O’Kelly and Bohdana Ratitch (2014). Clinical Trials with Missing Data A guide for Practitioners.
9. TransCelerate BioPharma Inc.(2013) Position paper: Risk-based monitoring methodology.

ご清聴ありがとうございました