

事例紹介②

製薬協 データサイエンス部会 TF 4

松岡 伸篤

高木 弘毅

土川 克

棚橋 昌也

吉田 早織

鵜飼 裕之

はじめに



- このプレゼンテーションは、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 タスクフォース4が開催する本シンポジウムの趣旨を踏まえ、審査報告書や文献の内容を、タスクフォース4のチームメンバーで日本語化し、再構成したものです。
- したがって、このプレゼンテーションの構成、日本語化に用いた用語等が、元の文献の逐語的な翻訳には、必ずしもなっていません。

- 承認審査の過程で欠測値について議論された事例
 - FDAによるCOPD治療薬(アノーロエリプタ7吸入用)の審査
- 欠測の予防についての事例
 - *Pharmaceut. Statist.* 2012, 11 410–416
- 午前と午後の事例紹介のまとめ
 - 欠測値の問題は審査過程で大きな論点となりうる
 - Estimand
 - 事前の計画: 欠測の予防と治療中止後のデータ収集

承認審査の過程で 欠測値の影響が論点となった事例



- アノーロエリプタ7吸入用
 - 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 治療
 - ウメクリジニウム/ビランテロール配合吸入剤
 - GlaxoSmithKline 社
 - 2013年12月に米国での承認を取得
- 米国での承認審査における論点
 - 検証試験での中止例の割合が多い (15%-33%)
 - 群間で中止割合に差が認められる
 - スポンサーの主解析 (MMRM) と感度解析の妥当性



GSK社のHPより

主要な有効性の検証試験

	361試験	373試験	360試験	374試験
デザイン	24週間, 無作為化, 二重盲検			
割付比率	3:3:3:2	3:3:3:2	1:1:1:1	1:1:1:1
投与群	UMEC/VI 125/25 µg	UMEC/VI 62.5/25 µg	UMEC/VI 125/25 µg	UMEC/VI 125/25 µg
	UMEC 125 µg	UMEC 62.5 µg	UMEC/VI 62.5/25 µg	UMEC/VI 62.5/25 µg
	VI 25 µg	VI 25 µg	VI 25 µg	UMEC 125 µg
	プラセボ	プラセボ	実薬Tiotropium	実薬Tiotropium
主要評価項目	24週時のFEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量			

UMEC: Umeclidinium, VI: Vilanterol

プラセボ群で Lack of efficacyによる中止割合が高い

361試験	Placebo	UMEC 125	VI 25	UMEC/VI 125/25	Overall
Completed study	183 (67%)	312 (77%)	298 (74%)	325 (81%)	1118 (75%)
Did not complete study	92 (33%)	95 (23%)	106 (26%)	78 (19%)	371 (25%)
Adverse event	17 (6%)	24 (6%)	25 (6%)	18 (4%)	84 (6%)
Lack of efficacy	44 (16%)	38 (9%)	37 (9%)	24 (6%)	143 (10%)
Lost to follow-up	0 (0%)	2 (0%)	1 (0%)	3 (1%)	6 (0%)
Protocol deviation	4 (1%)	3 (1%)	11 (3%)	5 (1%)	23 (2%)
Protocol-defined stopping criteria	16 (6%)	15 (4%)	14 (3%)	13 (3%)	58 (4%)
Withdrew consent	11 (4%)	13 (3%)	18 (4%)	15 (4%)	57 (4%)

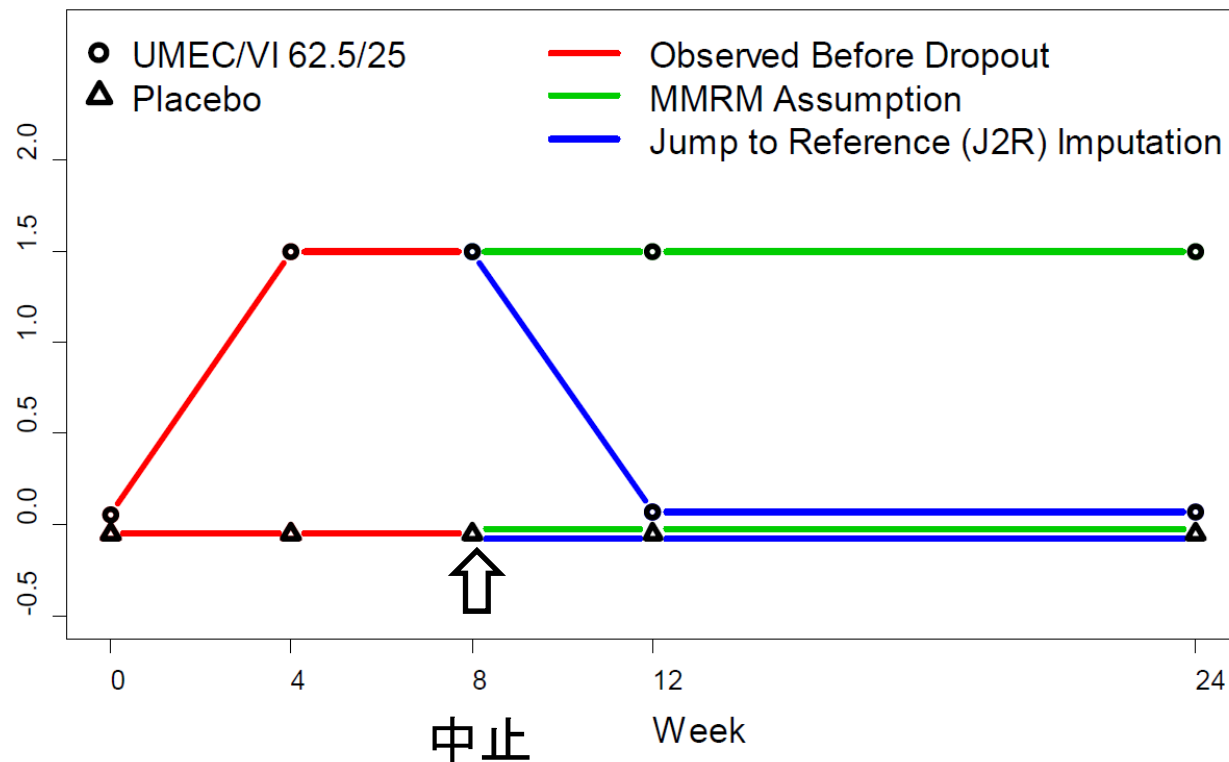
373試験	Placebo	UMEC 62.5	VI 25	UMEC/VI 62.5/25	Overall
Completed study	204 (73%)	324 (78%)	318 (76%)	332 (80%)	1178 (77%)
Did not complete study	76 (27%)	94 (22%)	103 (24%)	81 (20%)	354 (23%)
Adverse event	9 (3%)	34 (8%)	24 (6%)	23 (6%)	90 (6%)
Lack of efficacy	37 (13%)	20 (5%)	32 (8%)	20 (5%)	109 (7%)
Lost to follow-up	1 (0%)	0 (0%)	3 (1%)	2 (0%)	6 (0%)
Protocol deviation	4 (1%)	7 (2%)	5 (1%)	6 (1%)	22 (1%)
Protocol-defined stopping criteria	9 (3%)	13 (3%)	24 (6%)	15 (4%)	61 (4%)
Withdrew consent	16 (6%)	20 (5%)	15 (4%)	15 (4%)	66 (4%)

事前に計画された申請者による解析

- 主要解析対象集団 (ITT)
 - 無作為化され、少なくとも1回治験薬の投与を受けた全例
- 主解析
 - 経時測定データに対する混合効果モデル (MMRM)
- 感度解析
 - 4つの感度解析 (多重補完法) を実施 [詳細はAppendix参照]
- 結果
 - 主解析および感度解析において、すべての投与群でプラセボに対する有意差が認められた。

FDAは追加の感度解析を要求

- “Jump to Reference (J2R)” による欠測値の補完
 - 中止直後にFEV₁値はプラセボ群の投与継続中の被験者のFEV₁値の水準まで低下，以降はプラセボ群の推移と同じ



FDAが追加の感度解析を求めた根拠

- 主解析 (MMRM) や感度解析での欠測値に対する仮定
 - 中止前に観察された治療効果は、投与中止後も持続する
- 気管支拡張剤の特徴
 - 疾患修飾療法ではなく、対症療法である
 - 一般的に、投与中止後、数日以内にFEV₁に対する効果は消失する

↑
相違
↓

→ 申請者が計画した解析における仮定は「科学的に妥当ではない」
- Estimandが
 - 「仮にすべての患者が薬剤に対して忍容性があり、治療を遵守出来たときの有用性」である場合、MMRMは妥当であるが、
 - 「実臨床における忍容性と治療遵守を反映した下での有用性」である場合、MMRMは誤った推定値を与える

主解析(MMRM)と感度解析(J2R)の結果

	Study 361: Mean Difference in Trough FEV ₁ (L) (95% CI)		Study 373: Mean Difference in Trough FEV ₁ (L) (95% CI)	
	Primary	Sensitivity ¹	Primary	Sensitivity ¹
<i>Placebo Comparisons</i>				
UMEC 62.5			0.115 (0.076, 0.155)	0.089 (0.049, 0.129)
UMEC 125	0.160 (0.122, 0.198)	0.122 (0.083, 0.162)		
VI 25	0.124 (0.086, 0.162)	0.092 (0.052, 0.131)	0.072 (0.032, 0.112)	0.053 (0.013, 0.093)
UMEC/VI 62.5/25			0.167 (0.128, 0.207)	0.132 (0.092, 0.173)
UMEC/VI 125/25	0.238 (0.200, 0.276)	0.192 (0.153, 0.231)		
<i>Contributions to Combination</i>				
UMEC 62.5 Contribution			0.095 (0.060, 0.130)	0.079 (0.044, 0.115)
UMEC 125 Contribution	0.114 (0.081, 0.148)	0.100 (0.065, 0.135)		
VI 25 Contribution	0.079 (0.046, 0.112)	0.070 (0.035, 0.104)	0.052 (0.017, 0.087)	0.043 (0.008, 0.079)

¹ Based on multiple imputation and the Jump to Reference model

- 感度解析の結果, すべての比較において, 有意差が認められた
- 治療効果の大きさ(群間差の推定値)は20-30%程度, 小さくなった



Advisory Committee Meetingの投票結果

- Q2: Do the efficacy data provide substantial evidence of a clinically meaningful benefit for UMEC/VI 62.5/25 mcg once daily for the long-term, maintenance treatment of airflow obstruction in COPD?
 - Yes: 13 No: 0 Abstain: 0
 - Committee Discussion
 - *All members voted yes, stating that the data provide clear evidence of efficacy, with effects that are likely to be clinically meaningful to patients.*

Minutes for the September 10, 2013 Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee (PADAC)
(<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/ucm329187.htm>)

Core Data Sheetで提示されている結果

- 14.2 Confirmatory Trials

Table 2. Least Squares (LS) Mean Change From Baseline in Trough FEV₁ (mL) at Day 169 in the Intent-to-Treat Population (Trial 1)

Treatment	n	Trough FEV ₁ (mL) at Day 169		
		Difference From		
		Placebo (95% CI) n = 280	Umeclidinium 62.5 mcg ^a (95% CI) n = 418	Vilanterol 25 mcg ^a (95% CI) n = 421
ANORO ELLIPTA	413	167 (128, 207)	52 (17, 87)	95 (60, 130)

n = Number in intent-to-treat population.

^a The umeclidinium and vilanterol comparators used the same inhaler and excipients as ANORO ELLIPTA.

申請者の主解析であるMMRMの結果が提示されている

(<https://www.gsksource.com/gskprm/htdocs/documents/ANORO-ELLIPTA-PI-MG.PDF>)



欠測の予防方法について

MAIN PAPER

Pharmaceutical
Statistics

(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pst.1528

Published online 17 July 2012 in Wiley Online Library

The statistician's role in the prevention of missing data

Sara Hughes,^{a*} Julia Harris,^b Nancy Flack,^c and Robert L. Cuffe^d

Considerable statistical research has been performed in recent years to develop sophisticated statistical methods for handling missing data and dropouts in the analysis of clinical trial data. However, if statisticians and other study team members proactively set out at the trial initiation stage to assess the impact of missing data and investigate ways to reduce dropouts, there is considerable potential to improve the clarity and quality of trial results and also increase efficiency. This paper presents a Human Immunodeficiency Virus (HIV) case study where statisticians led a project to reduce dropouts. The first step was to perform a pooled analysis of past HIV trials investigating which patient subgroups are more likely to drop out. The second step was to educate internal and external trial staff at all levels about the patient types more likely to dropout, and the impact this has on data quality and sample sizes required. The final step was to work collaboratively with clinical trial teams to create proactive plans regarding focused retention efforts, identifying ways to increase retention particularly in patients most at risk. It is acknowledged that identifying the specific impact of new patient retention efforts/tools is difficult because patient retention can be influenced by overall study design, investigational product tolerability profile, current standard of care and treatment access for the disease under study, which may vary over time. However, the implementation of new retention strategies and efforts within clinical trial teams attests to the influence of the analyses described in this case study. Copyright © 2012 John Wiley & Sons, Ltd.

Keywords: missing data; dropouts; retention

Pharmaceut. Statist. 2012, 11 410–416

過去の試験から中止に影響する因子を見つける



- 対象: HIVの抗レトロウイルス薬
- 主要評価項目: HIVウイルスの抑制がみられた被験者の割合
 - 中止＝治療失敗
 - 中止が症例数と検出力に直接影響する

過去の試験から中止に影響する因子を見つける



- 併合データ: 4つのHIV試験 (GSK)
- 中止の分類:
 - 投与による中止/**回避不可能**
 - AE、効果不十分、病状進行など
 - 投与とは関係ない中止/**回避可能**
 - 追跡不能、患者意思、コンプライアンス違反、プロトコル逸脱など
- Coxの比例ハザードモデル
 - 回避可能な中止と被験者背景との関連
 - 因子: 人種、年齢、性別、HIVの感染経路、国、試験、登録時期
 - 1年後の中止率を算出



解析結果: 2/3が回避可能な中止

Table I. Discontinuations in ARIES, HEAT, KLEAN and APV109141.

Study:	ARIES (36 weeks)	HEAT (96 weeks)	KLEAN (96 weeks)	APV109141 (48 weeks)	Total
N	515	688	875	212	2290
Completed	86%	66%	76%	85%	1738 (76%)
Adverse event [†]	3%	6%	6%	6%	125 (6%)
Protocol-defined virological failure [†]	<1%	2%	2%	<1%	36 (2%)
Insufficient viral load response [†]	2%	0	<1%	0	17 (<1%)
Disease progression [†]	0	<1%	0	0	1 (<1%)
Lost to follow-up [‡]	3%	14%	6%	4%	178 (8%)
Subject decision [‡]	1%	5%	3%	2%	74 (3%)
Non-compliance [‡]	2%	3%	3%	0	53 (2%)
Protocol violation [‡]	0	<1%	<1%	<1%	9 (<1%)
Other [‡]	2%	3%	3%	2%	59 (3%)

[†]Treatment-related/unavoidable discontinuation.

[‡]Potentially avoidable discontinuation.

- 比例ハザードモデルによる結果:
 - 人種、HIV感染経路、年齢、国が中止のリスク因子

解析結果：1年後の予測中止率

Table III. Translating population results into individual risk.

One-year risk of non-treatment related discontinuation					
Non-white	Age (yrs)	Not intravenous drug use		Intravenous drug use	
		Homosexual	Heterosexual	Homosexual	Heterosexual
	≤38	18%	24%	21%	28%
	39-44	12%	16%	15%	20%
	>44	9%	12%	11%	14%
White	≤31	10%	13%	24%	31%
	32-44	8%	10%	19%	25%
	>44	7%	10%	18%	24%

Key:	≤10%	11-15%	16-20%	≥21%
------	------	--------	--------	------

例) 35歳白人, 静注薬物使用あり, 異性間接触の被験者の場合:
1年後の投与とは関係ない中止の確率は25%

解析結果: 非来院は中止のリスク因子となる



- ASSERT試験:
 - 385症例のうち、非来院があったのは10例のみ
 - そのうち9例はその後中止(追跡不能)となった
- 非来院は中止の強いリスク因子となるので、施設スタッフは注意が必要である



新しいHIV試験での取り組み

- 試験に関与する様々なレベルの人（施設スタッフ、モニター、経営陣等）に欠測の問題についての認識を高めてもらう
 - 特定された患者集団に注意を払うこと
 - 中止がデータの質、検出力、症例数に影響すること
- 新しいHIV試験での取り組み事項
 - 来院のリマインドメールを送る
 - 中止リスクが高い被験者にターゲットを絞り、国や施設ごとに計画を立てる
 - 試験参加者への経済的補償（旅費・食費）を再評価する
 - 来院が遅い被験者に対し、施設が注意する
 - 症例維持のための全般的なコーディネーションを行う会社の利用
 - 中止が治療とは関係があるか否かが明らかとなるCRFにする
 - 試験前にトレーニングとワークショップを行い、試験進行中には継続的な追跡結果によって補う
 - ・ 回避可能な中止が大量に生じたら、根本原因を調査し対応する
 - 維持率（中止しなかった率）を、データ収集に貢献した施設を特定する指標に含める

中止回避の取り組み結果

- 中規模のPhase IIb 試験で、中止回避の取り組みを行った
- 48週時点で治療とは関係ない中止を2%に抑えることができた
 - 但し、大規模試験で更なる検証は必要である

中止回避の取り組みで注意した点

- 中止リスクの高い症例を取り除くと一般化可能性がなくなり、統計的に問題である
- 結果を示す際は...
 - HIVの疫学的な人口構成を反映した患者集団を対象とすることを強調する
 - 中止リスクが高い症例の優先度を高くし、中止を防ぐ取り組みをする

事例紹介のまとめ

欠測データの問題/影響



- 欠測データの問題が承認審査の過程で大きな論点となりうる
 - Dry powder monnitol
 - USでは承認されず
 - 感度解析では, 統計学的有意性が示されなかった
 - アノーロエリプタ7吸入用
 - 最終的には承認されたが, 大きな論点の1つとなった
 - 感度解析の結果, 統計学的有意性は示されたが, 治療効果の推定値が20-30%程度小さくなった

- COPD治療薬の審査事例（アノーロエリプタ7吸入用）
 - 主解析（MMRM）で推定される治療効果≠実臨床でのEstimand
 - “if the estimand of interest is the effectiveness of the assigned treatment in all randomized participants, *at real world achievable adherence and tolerability*, the MMRM model likely does *not a reliable estimate of the truth.*”
FDA– Statistical Reviewより抜粋
(http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203975Orig1s000StatR.pdf)
 - Core Data Sheetで提示されている結果はMMRMのみ
- その他の事例
 - 慢性疼痛領域のEstimandはBOCF？
 - ある慢性疼痛の臨床試験の結果（LOCF）に対する指摘
 - “In a chronic-pain clinical trial studying an analgesic that is not known to modify the underlying disease, pain scores would be projected to return to baseline levels in patients who stop taking the analgesic; for this reason, *a BOCF strategy of handling missing data would provide a more accurate estimation of the true pain score during the endpoint period.*”

事前計画：欠測予防と中止後のデータ収集



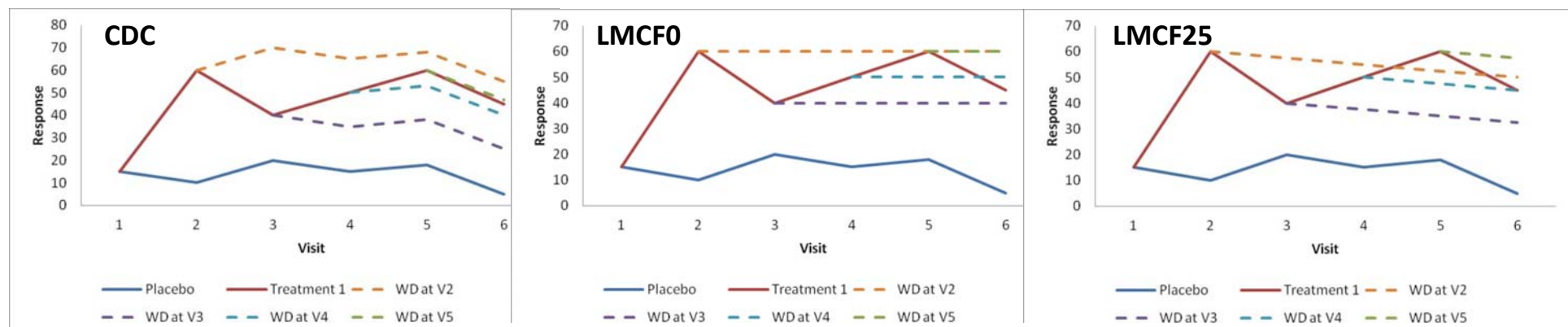
- HIVの抗レトロウイルス薬の事例
 - 過去の試験から中止に影響する因子を探索，次の試験計画に活かす
 - 試験に関与する様々なレベルの人に啓蒙
 - 施設スタッフ、モニター、経営陣等
 - 統計担当だけではなく，他の担当者も巻き込む
- COPD治療薬の審査事例（アノーロエリプタ7吸入用）
 - FDAは自ら要求した感度解析について、「現実的な仮定とは考えるが，実際にはデータを収集していないので，検証できない仮定である」と述べている
 - Review Reportでは，冒頭に中止後のデータを収集していない点を強調

→中止後のデータを収集していれば，本事例でみられたような議論は最小限に抑えられるかも？（発表者の私見）

Appendix

事前に計画された申請者による感度解析

- 感度解析：以下の仮定に基づき，多重補完法を実施
 1. Missing At Random (MAR):中止後のFEV1の推移は同じ投与群の投与継続中の被験者のFEV1の分布と同じ(MMRMにおける仮定と同様)
 2. Copy difference from control (CDC):中止後のFEV1の推移はプラセボ群の投与継続中の被験者のFEV1の経時推移と平行
 3. Last Mean Carried Forward Assuming 0 mL/year Decline (LMCF0):中止後のFEV1は中止時点での同じ投与群の平均FEV1値を維持
 4. Lat Mean Carried Forward Assuming 25 mL/year Decline (LMCF25):中止後のFEV1は25 mL/yearの推移で減少



- アノーロエリプタ7吸入用の事例
 - 2013 Meeting Materials, Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee
 - <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/ucm329187.htm>
 - 審査報告書 (Statistical Review等)
 - http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203975Orig1s000TOC.cfm
 - Core Data Sheet
 - <https://www.gsksource.com/gskprm/htdocs/documents/ANORO-ELLIPTA-PI-MG.PDF>
- 欠測の予防 (HIVの抗レトロウイルス薬) の事例
 - Hughes S, Harris J, Flack N, Cuffe RL. The statistician's role in the prevention of missing data. *Pharmaceutical Statistics* 2012; **11**:410-416
- ある慢性疼痛の臨床試験の結果 (LOCF) に対する指摘
 - O'Connor AB. LOCF approach to handling missing data overestimates the pain score improvement of drop-outs. *The Journal of Pain* 2010; **11**:500-501