

【日本製薬工業協会シンポジウム】
臨床試験の estimand に対する最近の議論と、
欠測のあるデータに対する基本的解析手法について

過去の質問のまとめ



2017年2月23日

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
欠測のあるデータの解析検討チーム

- 過去に行われたJPMA欠測チームの発表の際に寄せられたご質問のうち、同様の疑問を持つ方が多そうなもの
 - SASユーザー総会 2014～2016
 - JPMAシンポジウム 2015
 - 計量生物セミナー 2015
 - 現段階で「明確な回答」が得られるものは少ないと考えられたため
 - 疑問
 - 論点の整理
 - 関係する過去の JPMA の作成資料
- を中心に記載した

テーマ1: 感度パラメータ

感度パラメータとは何か？どこに入れるべきか？

- **Q1.** PMMで、感度パラメータ Δ は何を意味しているか？
- **Q2.** PMMの感度パラメータは、1時点のみと複数時点に入れるのとどちらがよいか？
- **Q3.** 感度パラメータは片方の群だけ入れるのがよいか、両群入れるのがよいか？
- **Q4.** 感度パラメータ Δ は全集団に同じ値でよいのか？中止理由別に Δ を定義する方がよいか？

■ 論点

□ 感度パラメータとはそもそも何か？

- ✓ 数理的には？
- ✓ 臨床的な解釈は可能か？

□ 感度パラメータを増やすと、「指定するもの」はどのくらい増えるか？

感度パラメータとは何か？どこに入れるべきか？

■ 参考資料

□ 計量生物セミナー 2015

- ✓ 3. MNAR を仮定した PMM
- ✓ 5. 事例紹介

□ SASユーザー総会 2016

- ✓ (4) Pattern Mixture ModelとMultiple Imputationに基づく解析1

テーマ2: 感度分析の結果の解釈

主解析と感度分析の結果の逆転

➤ Q1. 感度分析を行った際に、主解析の結果と逆転した結果が出た場合どうなるのか？

■ 論点

- 「結果が逆転」とはどういう意味か？
 - ✓ 主解析にはあった有意差が消える？
 - ✓ 群間差が(有効とは言えないほど)小さくなる？
- どういう仮定に対する感度を検討しているか？
- 結果が逆転した際の、仮定の状況は？

➤ Q2. Tipping Point Analysis の Tipping Point の解釈は？

■ 論点

- Tipping Point の値が「大きい」「小さい」とみなされる状況は？
- 臨床的解釈はできるか？

■ 参考資料

□ 計量生物セミナー 2015

- ✓ 3. MNAR を仮定した PMM
- ✓ 5. 事例紹介

□ SASユーザー総会 2016

- ✓ (4) Pattern Mixture ModelとMultiple Imputationに基づく解析1

➤ **Q.** 感度分析でTipping Point Analysisなどを行ってある程度の範囲にあることが、有効性の証明のために要請される可能性がでてきているが、その場合は感度分析で十分な有効性が示されることまでを考慮した上で症例数を決定する必要があると考えるか？

■ 論点

□ 承認に最低限必要な要件は何か？

- ✓ 主解析の有意差？
- ✓ 感度分析も含めた有意差？

■ 参考資料

□ 計量生物セミナー 2015

- ✓ 3. MNAR を仮定した PMM
- ✓ 5. 事例紹介

テーマ3: 統計手法

➤ Q. NFMVが難しかったのでもう少し解説して欲しい

■ 参考資料

□ 製薬協シンポジウム 2015

✓ (3) PATTERN-MIXTURE MODELの解説

□ 計量生物セミナー 2015

✓ 3. MNAR を仮定した PMM

□ 製薬協報告書「欠測のある連続量経時データに対する統計手法について」Ver2.0 (2016/4)

✓ 第6章 Pattern-Mixture Model

□ 製薬協シンポジウム 2017(本日)

✓ 5. 感度分析1

テーマ4: 感度分析の定義

複数の estimand の検討は感度分析か？

➤ **Q.** Estimandを変更することが感度分析になるのか？推定するものが変わってしまうので、感度分析にならないのではないか？

■ 論点

□ 感度分析の定義は？

- ✓ 「感度分析の定義の明確化」は、ICH E9(R1)の課題の1つ
- ✓ Leuches et al. (2015)では、external validity として感度分析に含めているが、疑問視する声もある

□ 感度分析をどう使うか？

- ✓ 定義だけでなく、「承認までの条件としての位置づけ」は？
 - ✓ 感度分析の有意差までが必要？
 - ✓ 主解析・(計画された)感度分析以外に必須となる解析は存在するか？

複数の estimand の検討は感度分析か？

■ 参考文献

- 製薬協シンポジウム 2015
 - ✓ (5) Estimand の解説
- 製薬協報告書「欠測のある連続量経時データに対する統計手法について」Ver2.0 (2016/4)
 - ✓ 第3章 Estimand
- 製薬協シンポジウム 2017(本日)
 - ✓ 8. Estimandに対する最近の話題

テーマ5: CONTROLLED IMPUTATION

- **Q.** Controlled imputation の中で, J2R, CR, CIR の3種類が代表的と認識しているが, どのように使い分けるか?

■ 参考資料

□ JPMA で Controlled imputation についてまとめた資料

✓ 計量生物セミナー 2015

✓ 4. pMI の使い分け

✓ SASユーザー総会 2016

✓ (5) Pattern Mixture ModelとMultiple Imputationに基づく解析2
(Reference-based imputation)

✓ (6) MIプロシジャで実行可能なPattern Mixture ModelとMultiple Imputationに基づく解析

✓ 製薬協シンポジウム 2017(本日)

✓ 6. 感度分析2