

# 臨床試験

第9回プロトコルの逸脱  
臨床統計学/臨床統計家育成コース

2017年6月14日  
田中司朗

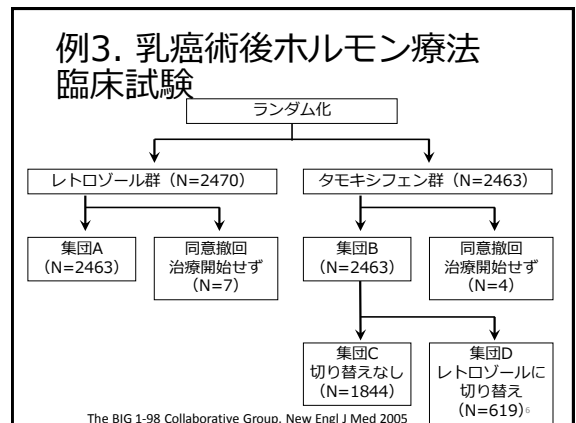
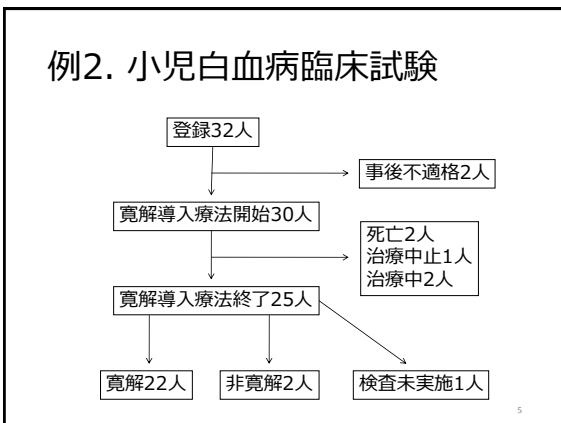
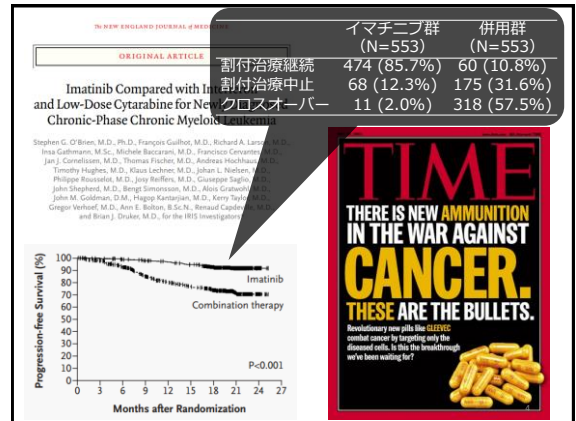
Clinical  
Biostatistics  
Course

## アウトライン

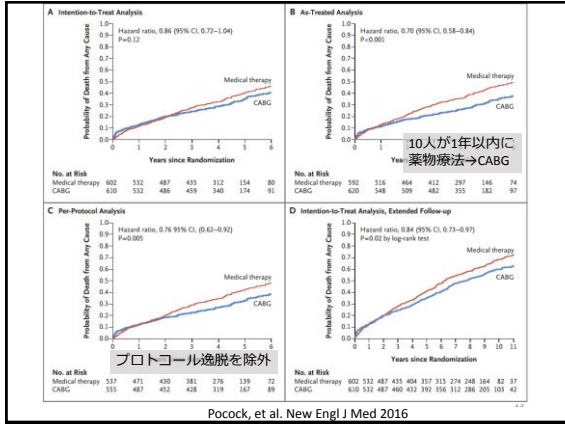
- プロトコルの逸脱
- 欠測データへの対応

### 例1. イマチニブ臨床試験

- 対象
  - 慢性期の慢性骨髄性白血病患者
- 治療
  - イマチニブ v.s. インターフェロンα+シタラビン
- エンドポイント
  - 血液学的・細胞遺伝学的寛解
  - 毒性
  - 無増悪生存期間
- クロスオーバーを許容
  - All crossover requests were stripped of identifiers and evaluated weekly by the study management committee...; crossover was allowed for any patient who had an adverse effect that was considered immediately life-threatening.







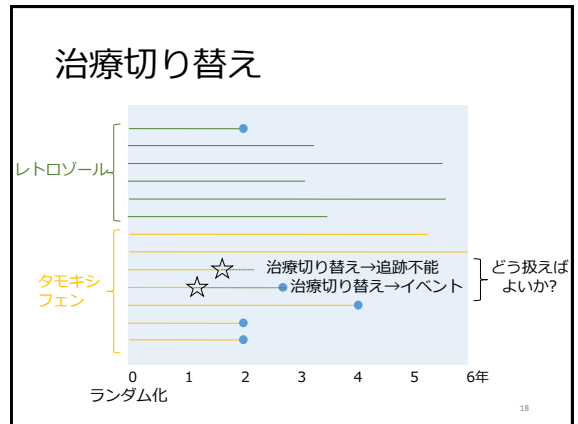
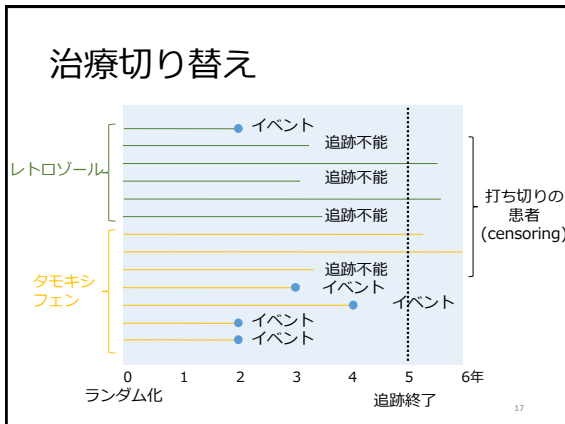
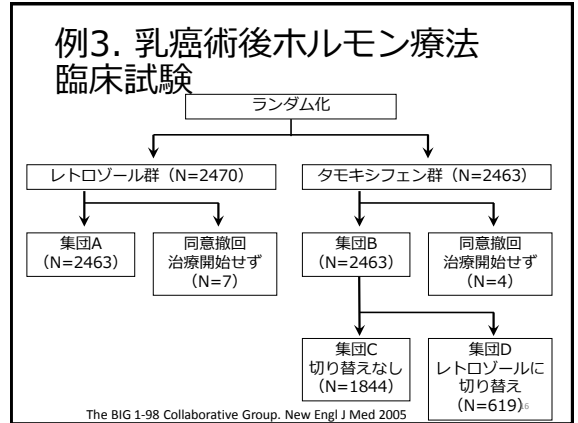
Pocock, et al. New Engl J Med 2016

Patient	Intervention	Outcome	Excluded
2209 patients with history of frequent episodes of herpes simplex labialis	Topical penciclovir or vehicle control cream for recurrence of classic cold sore	Lesion healing	636 patients who did not start treatment
150 patients with relapsing/remitting multiple sclerosis	Monthly intravenous immunoglobulin or placebo	Clinical disability	2 patients in placebo group who withdrew consent between randomisation and start of treatment
1895 patients infected with HIV1	Lamivudine, or lamivudine and zidovudine, or placebo	Progression or death	35 patients who did not start the study treatment
943 women with cervical cancer	Radical surgery or radiotherapy	Survival	1 patient for progression before operation and 1 patient refused any therapy after randomisation
64 patients with bleeding peptic ulcer	Three endoscopic treatments	Endoscopic rebleeding	4 patients in whom, after randomisation, injection treatment turned out to be impossible
80 renal allograft recipients	Basiliximab or placebo	Acute rejection	4 patients who received study drug but did no transplant
60 HIV positive patients	Thalidomide or placebo	Complete ulcer resolution, HIV load	2 patients whose ulcers healed between screening and start of study treatment
198 HIV positive patients	Low or standard dose chemotherapy	Survival	1 patient who was never treated due to an acute opportunistic infection and 1 lost to follow up after randomisation but before start of treatment
639 children with HIV infection	Zidovudin or didanosin, or both	Progression or death	7 patients excluded because treatment was refused after randomisation
817 patients having elective angioplasty	Combinations of antioxidants or placebo preoperatively	Extent of restenosis	Analysis included "all randomised patients with successful angioplasty"
745 patients with chronic myelogenous leukaemia	Interferon $\alpha$ -2b and cytarabine or interferon alone	Survival	3 patients who declined to participate immediately after randomisation
131 patients scheduled for elective heart surgery	Preoperative amiodarone or placebo	Clinical outcome, complications, length of hospital stay, and cost	7 patients in whom surgery was cancelled after randomisation

Hollis and Campbell. BMJ 1999

### アウトライン

- プロトコルの逸脱
- 欠測データへの対応



## 治療切り替え後データの扱い

- ・タモキシフェン群として扱い、治療切り替えは無視 (ITT解析)
  - ・治療切り替え後のレトロゾール投与が有効なら、差が薄まるはず
- ・タモキシフェン群として扱い、治療切り替えの時点で打ち切りに (censored解析)
  - ・ITTとは逆に差は大きくなる?
  - ・イベントが減るため信頼区間は広がる
- ・特殊な解析手法 (IPCW法)

19

## Inverse probability of censoring weighted (IPCW)法

- ・治療切り替えはその時点で打ち切りとして扱う
- ・タモキシフェン継続中のデータは、「重み」を付けて解析
  - ・治療を切り替えやすい患者は大きい重み
  - ・治療を切り替えにくい患者は小さい重み
- ・重みの計算に用いる因子
  - ・割付け群、化学療法の有無、年齢、局所療法の有無、リンパ節転移、エストロゲン受容体/プロゲステロン受容体、腫瘍のグレード、各時点のパフォーマンスデータ
- ・これらの因子を考慮してバイアスを調整

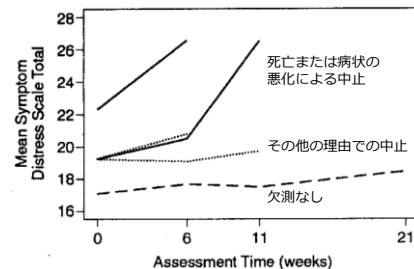
20

	エンドポイント	解析方法	イベント/人数	ハザード比	p値
NEJM 2005	無病生存期間 (主要)	ITT解析	779/8010 (追跡2年)	0.81	p<0.05
論文の結論	Adjuvant treatment with letrozole, as compared with tamoxifen, reduced the risk of recurrent disease, especially at distant sites.				
NEJM 2009	全生存期間 (副次)	ITT解析	646/4922 (追跡5年)	0.87	0.08
	全生存期間 (副次)	PP解析	641/4922 (追跡5年)	0.81	p<0.05
論文の結論	The difference in overall survival with letrozole monotherapy and tamoxifen monotherapy was not statistically significant.				
JCO 2011	全生存期間 (副次)	IPCW解析	641/4922 (追跡5年)	0.82	p<0.05
論文の結論	Adjuvant treatment with letrozole, compared with tamoxifen, significantly reduces the risk of death.				

\*ITT: Intention-To-Treat, PP: Per-Protocol, IPCW: Inverse Probability of Censoring Weighted

田中司朗, 田中佐智子. 短期集中!オオサンショウウオ先生の医療統計セミナー. 2016

## 例4. 進行大腸癌臨床試験におけるQOLデータ



22

## 例4. 検出限界

- ・インスリン値が検出限界 (0.3μU/mL) 未満の場合の取り扱いをどうするか
- ・平均の差の検定
  - ・検出限界未満の対象者を除外すると、バイアスが生じるし、サンプルサイズは小さくなる
  - ・0.3で埋めると、バイアスは小さくなる
- ・順位検定で検出限界を最低順位として扱えば、バイアスは生じない

23

## 欠測データの影響

- ・二つの影響
  - ・バイアスが生じる
  - ・実質的なサンプルサイズが減る
- ・Complete-case解析
  - ・欠測の生じた対象者を除外
  - ・よく用いられるが、完全にランダムな欠測でなければ、バイアスが生じることがある
- ・疑った統計解析手法を用いる理由
  - ・可能な限り多くのデータを用いることでバイアスを補正
  - ・可能な限り多くのデータを用いることで検出力の低下を最小限に

24

## 欠測メカニズムの分類

- Missing completely at random (MCAR)
  - $p(M|Y^{obs}, Y^{mis})=p(M)$
  - 完全にデータに依存しない
- Missing at random (MAR)
  - $p(M|Y^{obs}, Y^{mis})=p(M|Y^{obs})$
  - 欠測データに依存しない
- Missing not at random (MNAR)
  - 欠測確率は、観察データ  $Y^{obs}$  で条件付けても、欠測データ  $Y^{mis}$  に依存する

25

## 分割表とMCAR, MAR, MNAR

- 治療Xの疾患Yへの効果を調べる臨床試験
- Yのみに、半分の患者で欠測が発生

	Complete-case		Patients with missing Y		Subtotal
	Y=1	Y=0	Y=1	Y=0	
Treatment					
X=1	30	20	?	?	80
X=0	10	40	?	?	20
Total	40	60	?	?	100

26

## 分割表とMCAR, MAR, MNAR

- MCARかどうかは、データから確認できる
  - $p(M=1 | X=1) = p(M=1 | X=0)$
  - 治療 (x=1または0) に依存するからMCARではない
- MARとMNARは、データから区別できない

	M=0 (Y=?)	M=1 (Y=?)	$p(M=1 X)$
Treatment			
X=1	50	80	62%
X=0	50	20	29%
Total	100	100	50%

27

## Inverse probability of censoring weighted (IPCW)法

- $p(M=0|X=1) = 50/130$
- 左上のセル (Y=1, X=1) に逆数で重みを付ける
  - $30 \times 130 / 50 = 78$
- 仮想的に78人のデータがあったことに

	Complete-case		Patients with missing Y		Subtotal
	Y=1	Y=0	Y=1	Y=0	
Treatment					
X=1	30→78	20	?	?	80
X=0	10	40	?	?	20
Total	40	60	?	?	100

28

## Inverse probability of censoring weighted (IPCW)法

- $p(M=0|X=1) = 50/130$
- $p(M=0|X=0) = 50/70$
- すべてのセルに逆数で重みを付ける

	Weighted		Patients with missing Y		Subtotal
	Y=1	Y=0	Y=1	Y=0	
Treatment					
X=1	30→78	20→52	?	?	80
X=0	10→14	40→56	?	?	20
Total	40	60	?	?	100

29

## 条件付き期待値による補完法 (conditional mean imputation)

- 条件付き期待値
  - $E(Y|X=1) = 30/50$
- 左上のセル (Y=1, X=1) に、 $80 \times 30/50$ を補完

	Complete-case		Patients with missing Y		Subtotal
	Y=1	Y=0	Y=1	Y=0	
Treatment					
X=1	30	20	48	?	80
X=0	10	40	?	?	20
Total	40	60	?	?	100

30

## 条件付き期待値による補完法 (conditional mean imputation)

- 条件付き期待値
  - $E(Y|X=1) = 30/50$
  - $E(Y|X=0) = 10/50$
- すべてのセルに、条件付き期待値を補完

	Complete-case		Patients with missing Y		Subtotal
	Y=1	Y=0	Y=1	Y=0	
Treatment					
X=1	30	20	48	32	80
X=0	10	40	4	16	20
Total	40	60	52	48	100

31

## IPCW法と補完法

- 単純な場合には、結果的に同じ分割表になる
- 実際の解析では、多くの共変量を用いてロジスティック回帰で重みを計算したり、multiple imputationを用いたりするので、同じ結果にならない

	Weighted		Complete-case + imputed		Subtotal
	Y=1	Y=0	Y=1	Y=0	
Treatment					
X=1	78	52	30+48	20+32	-
X=0	14	56	10+4	40+16	-
Total	-	-	-	-	-

32

## Multiple imputation

- MARの状況下では、補完法により比較的簡単に一致推定量が得られる
- Single imputation
  - データを「作り出す」方法
  - サンプルサイズが見掛け上大きくなり、推定誤差を過小評価してしまう
- Multiple imputation
  - 補完を繰り返すことで、補完値の不確実性を考慮
  - 妥当な推定誤差を求める

33

## Multiple imputation

- 欠測した変数の予測分布から、補完値を乱数として発生
- 複数の補完データセットを生成
- 補完データセットを別々に解析し、推定量とその分散を計算
- Rubinの公式を用いて複数のデータセットを併合

34

## どの変数を用いて欠測値を 予測するか

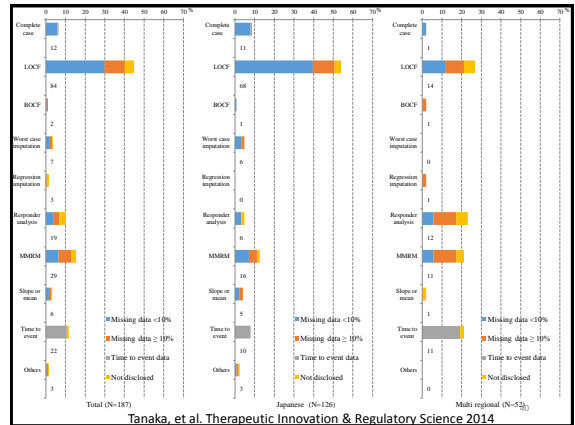
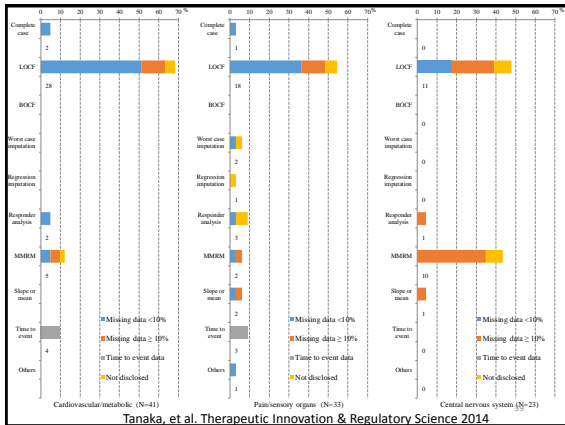
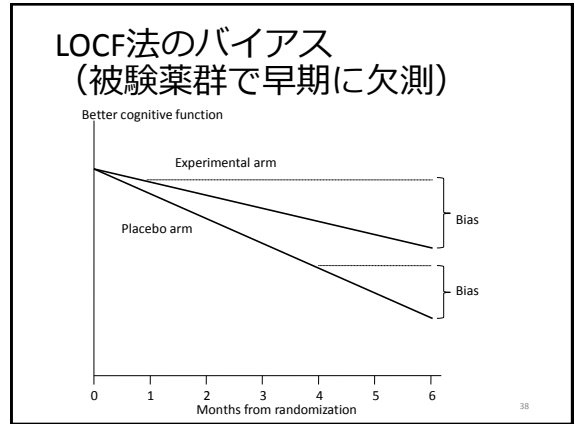
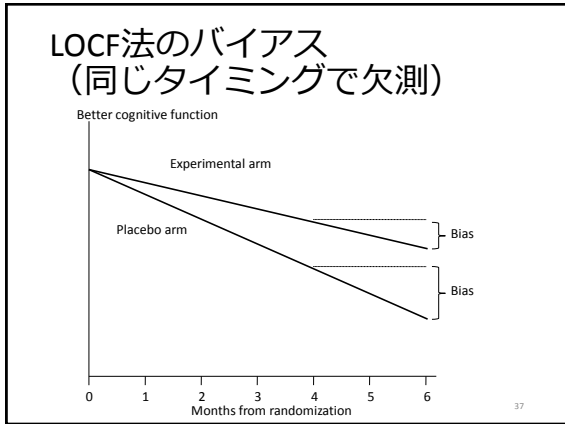
- 欠測値は、条件付き期待値に基づいて補完されるため、どのような変数を選ぶかが重要
- 原則
  - 欠測した変数に関係する変数を選ぶ
  - 欠測メカニズムに関係する変数を選ぶ
  - 曝露や交絡因子の欠測が問題になるときは、アウトカムも含める
- 実践的な考え方
  - 解析のために用いる全ての変数を選ぶ

35

## LOCFによる補完

- Complete-case analysis
  - 欠測データのある患者を除外する解析
- Last observation carried forward (LOCF)
  - 最終観察時点の測定値で補完する方法
- LOCF法は、治療効果を過小評価する保守的な方法と考えられているが、必ずしもそうではない

36



### 統計解析より 欠測データを減らすことが重要

**Table 1. Eight Ideas for Limiting Missing Data in the Design of Clinical Trials.**

- Target a population that is not adequately served by current treatments and hence has an incentive to remain in the study. Include a run-in period in which all patients are assigned to the active treatment, after which only those who tolerated and adhered to the therapy undergo randomization.
- Allow a flexible treatment regimen that accommodates individual differences in efficacy and side effects in order to reduce the dropout rate because of a lack of efficacy or tolerability.
- Consider add-on designs, in which a study treatment is added to an existing treatment, typically with a different mechanism of action known to be effective in previous studies.
- Shorten the follow-up period for the primary outcome.
- Allow the use of rescue medications that are designated as components of a treatment regimen in the study protocol.
- For assessment of long-term efficacy (which is associated with an increased dropout rate), consider a randomized withdrawal design, in which only participants who have already received a study treatment without dropping out undergo randomization to continue to receive the treatment or switch to placebo.
- Avoid outcome measures that are likely to lead to substantial missing data. In some cases, it may be appropriate to consider the time until the use of a rescue treatment as an outcome measure or the discontinuation of a study treatment as a form of treatment failure.

Little, et al. New Engl J Med 2012

41

### 統計解析より 欠測データを減らすことが重要

**Table 2. Eight Ideas for Limiting Missing Data in the Conduct of Clinical Trials.**

- Select investigators who have a good track record with respect to enrolling and following participants and collecting complete data in previous trials.
- Set acceptable target rates for missing data and monitor the progress of the trial with respect to these targets.
- Provide monetary and nonmonetary incentives to investigators and participants for completeness of data collection, as long as they meet rigorous ethical requirements.<sup>13,16</sup>
- Limit the burden and inconvenience of data collection on the participants, and make the study experience as positive as possible.
- Provide continued access to effective treatments after the trial, before treatment approval.
- Train investigators and study staff that keeping participants in the trial until the end is important, regardless of whether they continue to receive the assigned treatment. Convey this information to study participants.
- Collect information from participants regarding the likelihood that they will drop out, and use this information to attempt to reduce the incidence of dropout.
- Keep contact information for participants up to date.

Little, et al. New Engl J Med 2012

42

## Key words & further reading

- 欠測データ解析の手法
  - Complete-case analysis
  - Last observation carried forward
  - Inverse probability of censoring weighted
  - Multiple imputation
- The prevention and treatment of missing data in clinical trials. Little RJ, et al. N Engl J Med. 2012 Oct 4;367(14):1355-60.