

欠測がある **Daily diary** から導出される経時 2 値データの解析方法

Functional Gastro-Intestinal Disease (FGID) は、内視鏡等で医師所見を確認することが出来ない疾患群であり、患者評価が重要視される。FGID は比較的薬剤が少ない領域であり、開発成功例が少なく、エンドポイントが明確に定まっていない。2009 年に FDA より発出された Patient Reported Outcome (PRO) ガイダンスにより重要性が高まっているが、被験者の毎日の経験を正確に測定するための ePRO (電子的に PRO データを取得するツールの総称) の進歩が先行しており、頻回に測定される経時データ (例えば **daily diary** データ) を取得する環境だけが整ってきている状況である。FGID の中で開発が進んでいる Irritable Bowel Disease (IBS) に関して、2012 年に FDA より開発のための Guidance が発出されている。そこでは、**daily** データは区間平均値 (例えば、**weekly average score**) に要約され、さらにベースラインとの差で定義される **response (binary)** に要約され、さらに、**overall response** (全区間中半分以上の区間で **response**) を定義し、主要評価項目とすることが多い。いまだエンドポイントの定義は試験によりバラバラであり、また、欠測データの取り扱いも検討が必要である。同じ FGID に属する Functional Dyspepsia (FD) はさらに遅れている。

本抄読会では、他疾患領域ではあるが、痛みの連続量 **daily diary** を用いた **case study** を紹介する。毎日測定される連続値 (VAS 等) から **visit** 直前の数日間の平均値を導出し、さらにその平均値の **baseline** からの差を用いて、臨床的に意味のある最小の差を越えたものを **clinical response** (2 値データ) と定義する場合を想定している。このように導出された 2 値データを用いるプラセボ対照試験で、考えうるいくつかの統計的手法の適用と結果例示を通して、最適な手法が提案されている。シミュレーションが実施されているわけではないが、各統計手法の制約・解析実施上の問題点やデータからの欠測メカニズムの具体的な評価について考慮された詳細は、FD のエンドポイント定義や感度解析等の参考になると考えている。

References

- Bunouf, Grouin and Molenberghs (2012), Analysis of an incomplete binary outcome derived from frequently recorded longitudinal continuous data: application to daily pain evaluation. *Statistics in Medicine*, 31;1554-71
- Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) (2010), Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials. EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev.1
- FDA guidance for industry (2012), Irritable Bowel Syndrome —Clinical Evaluation of Drugs for Treatment