

【日本製薬工業協会シンポジウム】
臨床試験のestimandを理解するための因果推論

はじめに

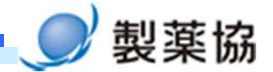


2018年1月23日

医薬品評価委員会 データサイエンス部会

土屋悟

本日のプログラム (1/3)



- ICH E9 (R1) の現状と本シンポジウムへの期待
 - 安藤 友紀 先生 (医薬品医療機器総合機構)

セッション1: 因果推論の基礎

- 因果推論の基礎
 - 田栗 正隆 先生 (横浜市立大学)

ICH E9 (R1)

INTERNATIONAL CONCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials

E9(R1)

Current *Step 2* version
dated 16 June 2017

臨床試験における Estimand と感度分析

- 1998: E9
- 2014: Concept paper
- 2017: Step 2 文書
パブリックコメント
(日本: 2017/9 - 2018/3)
- 2019?: E9(R1)

E9 (R1) (案; 2017)

 **安藤先生 (PMDA)**

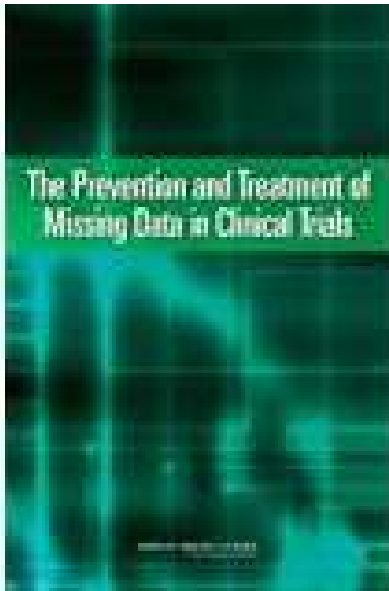
ICH E9 (R1) の背景

- ランダム化比較試験
 - 多くの検証的試験で採用
 - 群間で予後因子の分布を類似させ、比較可能性を高める
- 治療効果の説明と解釈を複雑にする事象（中間事象）が発現することがある
 - 単純な解析では適切に治療効果を評価できない
- どのように、推定したいもの（estimand）を定め、解析すれば良いかを考える

因果推論の考えが役に立つ

⇒ 田栗先生（横浜市立大学）

NRCレポート (2010)



Recommendation 1: The trial protocol should explicitly define (a) the objective(s) of the trial; (b) the associated primary outcome or outcomes; (c) how, when, and on whom the outcome or outcomes will be measured; and (d) the measures of intervention effects, that is, the causal estimands of primary interest. These measures should be meaningful for all study participants, and estimable with minimal assumptions. Concerning the latter, the protocol should address the potential impact and treatment of missing data.

“causal estimands”

2章では;

“Estimation of the primary (causal) estimand, with an appropriate estimate of uncertainty, is the main goal of a clinical trial.” とあり、“(causal) estimand” が臨床試験の中で重要な概念である旨が記載

ICH E9 (R1) 案

A.3.1 解説

医薬品開発と承認審査において中心となる課題は治療効果の定量化である。

すなわち、試験治療による結果と、異なる治療条件下（例えば、試験治療を受けなかった場合や、異なる治療を受けた場合）で、同じ被験者に起きたかもしれない結果との比較である。

1.2 対照群の目的

対照群を用いることにより、被験治療が行われなかった場合に患者に起こったであろう結果、又は有効であることが知られている他の治療を受けた場合に起こったであろう結果を知ることができる。

本日のプログラム (2/3)

セッション2: 製薬協レポート (2017) 3章の説明

➤ DS部会 TF4メンバー

- 1. 因果推論の基本: 中西 豊支
- 2. De facto estimand/de jure estimand: 兼清 道雄
- 3. Utility estimand: 竹ノ内 一雅
- 4. Better-half estimand: 土居 正明
- 5. LOCFとMMRM: 片岡 尚子
- 6. Means in subsets: 土川 克
- 7. Some notes on estimation and testing in the regulatory setting & Discussion: 渡邊 大丞

Permutt (2016)

- Permutt, T. (2016). A taxonomy of estimands for regulatory clinical trials with discontinuations. *Statistics in medicine*, 35(17), 2865-2875.

- Estimandを因果推論の観点から考察
- Permutt氏は、FDAのE9 (R1) EWGメンバー
 - http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/E9-R1EWG_ExpersList_2017_0928.pdf

製薬協レポート (2017)

臨床試験の estimand を理解するための
因果推論

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

2016 年度 タスクフォース 4

欠測のあるデータの解析チーム 因果推論サブチーム

<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/estimand.html>

Permutt (2016) の解説

- FDAの統計家の考えを理解するために以下と共にまとめた
 - 因果推論の基礎的事項
 - オリジナルE9の整理
 - E9 (R1) コンセプトペーパーの要約
- 大変難解なため、適宜補足説明を追加

⇒ DS部会TF4メンバー

その後

→DS部会 TF4メンバーが Letter to the Editor 投稿

- Doi, M., Watanabe, D., Takenouchi, K., and Tsuchikawa, M. (2017). Comments on “A taxonomy of estimands for regulatory clinical trials with discontinuations” by T. Permutt. *Statistics in medicine*, 36(27), 4414-4416.

→Author's reply

- Permutt, T. (2017). Author's reply to comments on “A taxonomy of estimands for regulatory clinical trials with discontinuations”. *Statistics in medicine*, 36(27), 4417-4417.

本日のプログラム (3/3)

セッション3: 総合討論・質疑応答

➤ 司会

- 菅波 秀規 (JPMA DS部会 推進委員)

➤ メンバー

- 田栗 正隆 先生 (横浜市立大学)
- 土屋 悟 (JPMA DS部会 副部会長)
- 土居 正明 (JPMA DS部会 TF4)
- 土川 克 (JPMA DS部会 TF4)

Thank you for your attention!