

「臨床試験のestimandを理解するための因果推論
- 因果推論の基礎とcausal estimand-」

ICH E9(R1)の現状と 本シンポジウムへの期待

医薬品医療機器総合機構
スペシャリスト(生物統計担当)
安藤 友紀

検討の経緯

- 1998年：E9（臨床試験のための統計的原則）施行

- 2013年：EUより本トピックの提案
- 2014年5-10月
 - E9 (R1) 設立承認、EWG設立、Concept Paper承認
- 2014年11月：リスボンにてEWG第1回対面会議
- 2015年6月：福岡にてEWG第2回対面会議
- 2015年12月：ジャクソンビルにてEWG第3回対面会議
- 2016年6月：リスボンにてEWG第4回対面会議
- 2016年11月：大阪にてEWG第5回対面会議
- 2017年5-6月：モンリオールにてEWG第6回対面会議
- 2017年6月：EWGによるStep1合意
- 2017年9月：Step2(ドラフト)ガイダンス公表

Step2ガイダンスの公表

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

www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/E9-R1EWG_Step2_Guideline_2017_0616.pdf

ICH E9(R1)

臨床試験のための統計的原則 補遺

臨床試験における estimand と感度分析

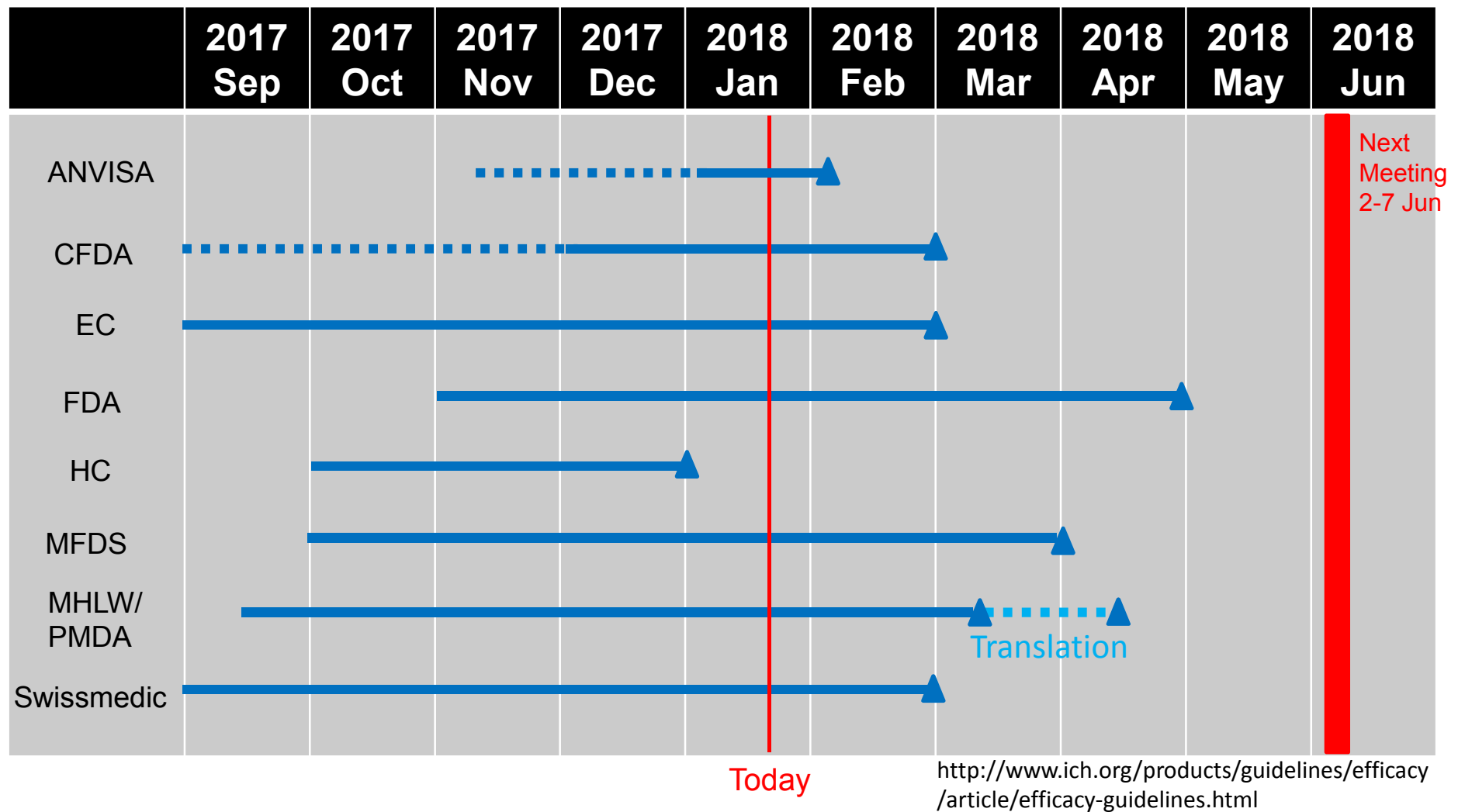
(案)

<http://search.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000163762>

**2017年9月13日：国内においてパブリックコメント募集を開始
(コメント期間：2017年9月13日～2018年3月12日)**

<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495170164&Mode=0>

各極のパブリックコメント実施状況



次回ICH会合では、全てのパブリックコメントを踏まえて議論

ガイダンス目次

- A.1. 目的と適用範囲
- A.2. 計画、デザイン、実施、解析及び解釈を整合させる[フレームワーク](#)
- A.3. [Estimand](#)
 - A.3.1. 解説
 - A.3.2. [中間事象に対応するためのストラテジー](#)
 - A.3.3. Estimandの構成
 - A.3.3.1. 一般的留意事項
 - A.3.3.2. 治療背景及び試験の実験的側面に関する留意事項
- A.4. 試験デザイン及び実施への影響
- A.5. 試験の解析への影響
 - A.5.1. 主とする推定
 - A.5.2. [感度分析](#)
 - A.5.2.1. 感度分析の役割
 - A.5.2.2. 感度分析の選択
 - A.5.3. [補足的解析](#)
- A.6. Estimandと感度分析の記載
- A.7. 一般的な例
 - A.7.1. 中間事象が一つの例
 - A.7.2. 中間事象が二つの例

治療効果とランダム化比較試験

- ある被験者が試験治療を受けたときと受けなかったときの結果の違いを治療効果と考える
 - 実際には同じ状況の同一被験者内の比較は難しいので、ランダム化比較試験により推定する
 - 検証的試験は多くの場合、ランダム化比較試験として実施される
- ランダム化比較試験の特徴
 - ベースラインを揃えた群間の比較ができる
 - ただし、実際の臨床現場と同様、治療効果の説明と解釈を複雑にする特定の事象が発現することがある

本補遺では「中間事象」と呼ぶ

中間事象 (intercurrent events)

- 代替治療の使用
 - レスキュー薬の使用
 - 治験実施計画書における併用禁止薬の使用
 - 後続ラインの治療の使用
- 治療の中止
- 治療の切り替え
- 死亡等の終末事象 (terminal events)

試験計画等の検討における留意点

中間事象の発現に対応せずに

- 有効性及び安全性の変数
- データ収集の基準
- 統計解析の手法

を選択し定義した場合、

- 推定される治療効果の曖昧さ
- 推定される治療効果と試験の目的との潜在的な不整合

につながるおそれがある



- 試験の目的とそれに適切に対応する試験デザイン及び推定や仮説検定の方法をつなぐフレームワークの提示
- 試験の目的を推定すべき治療効果の正確な定義に変換する **estimand** の概念を導入

提案するフレームワーク

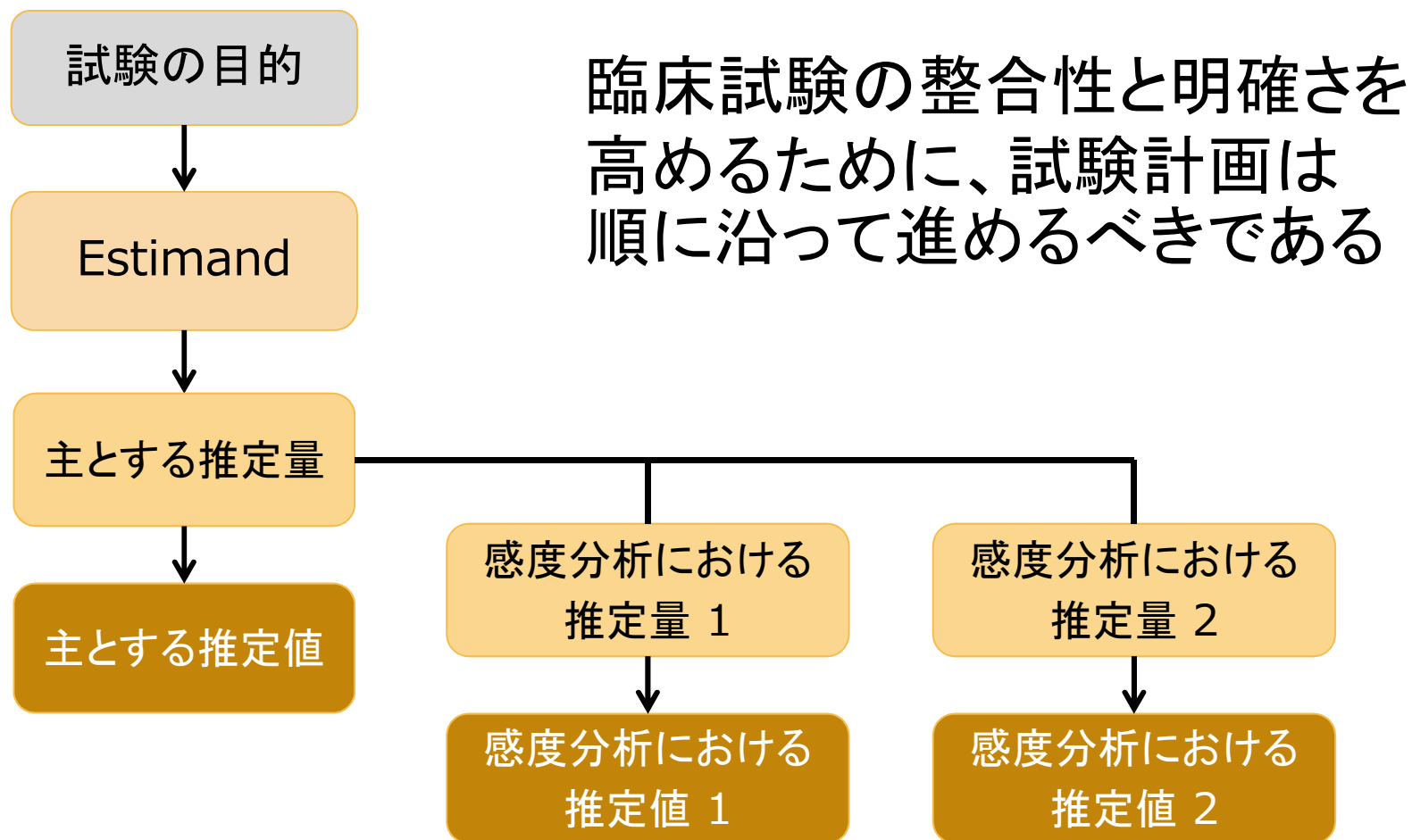


図1: 定められた試験の目的に対して、推定の対象、推定の方法及び感度分析を整合させる

Estimandを構成する4つの要素

- A. 対象集団、すなわち、科学的疑問の対象となる患者
- B. 科学的疑問の答えを得るために必要な、各患者について得るべき変数(又は評価項目)
- C. 関心のある科学的疑問を反映するために、中間事象をどのように考慮するかという説明
- D. 必要に応じて治療条件間の比較のための基礎となる、集団レベルでの変数の要約

中間事象に対応するためのストラテジー

- 治療方針ストラテジー

- 中間事象の発現は問題としないものとする、つまり、中間事象の発現の有無に関わらず、関心のある変数の値を用いる

- 複合ストラテジー

- 中間事象の発現を変数の構成要素とする、つまり中間事象を一つ以上の他の臨床結果の指標と統合して関心のある変数とする

- 仮想ストラテジー

- 中間事象が発現しなかった状況を想定する。関心のある科学的疑問を反映する値は、定義された仮想的な状況において得られたであろう変数の値であるとする

- 主要層ストラテジー

- 対象集団を、中間事象が起こらないであろう主要層とする—関心のある科学的疑問は、その層のみでの治療効果に関連する

- 治療下ストラテジー

- 中間事象の発現前までの治療に対する反応を関心の対象とする

感度分析と補足的解析

- 感度分析 Sensitivity Analysis
主とする推定量の、モデル化における仮定からのずれとデータの限界に対する推測の安定性を調べるために実施される、同じestimandを対象として、異なる仮定を用いた一連の解析
- 補足的解析 Supplemental Analysis
主とする解析及び感度分析に加えて、治療効果の理解に追加の考察を与えるための解析の総称
この用語は感度分析よりも広い種類の解析を指す

推定に何らかの仮定が必要な場合に
仮定からのずれに対する安定性を調べるため
異なる仮定を用いた感度分析が必要

臨床試験計画におけるEstimandの議論

- Estimandを構成するにあたっては、臨床試験について様々な側面からの議論が必要になる
 - 統計的側面のみならず、疾患の特性、治療目標、臨床的に意義のある治療効果等、また、どのような中間事象が発現するか等、臨床的な観点からの議論が必要
- 臨床試験の計画及び実施に関与する臨床家、統計家及び他の専門分野の担当者も含む多分野にわたる作業が必要となる
 - Estimandや中間事象に対応するためのストラテジーについて、非統計家による一定の理解が必要

生物統計家が、背景となる理論を知った上で、関係者に適切に説明し、議論をすることが重要となる

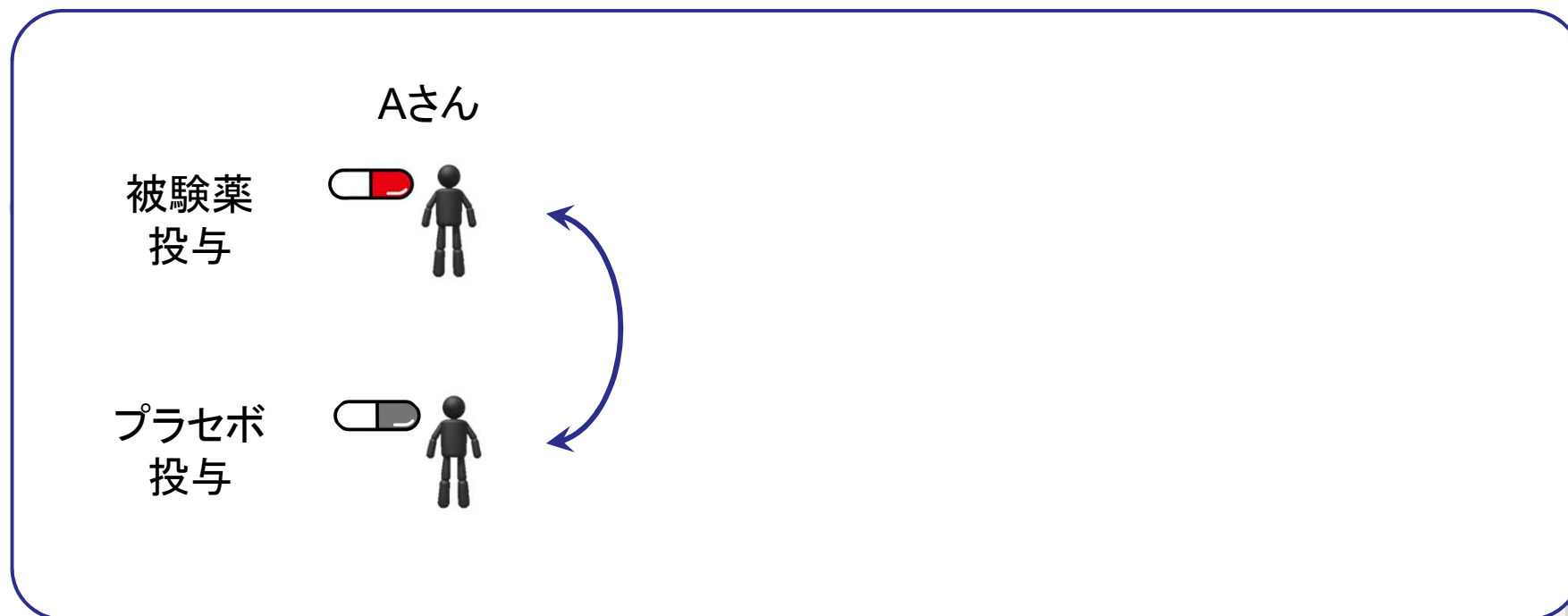
治療効果とランダム化比較試験

- ある被験者が試験治療を受けたときと受けなかったときの結果の違いを治療効果と考える
 - 実際には同じ状況の同一被験者内の比較は難しいので、ランダム化比較試験により推定する
 - 検証的試験は多くの場合、ランダム化比較試験として実施される
- ランダム化比較試験の特徴
 - ベースラインを揃えた群間の比較ができる
 - ただし、実際の臨床現場と同様、治療効果の説明と解釈を複雑にする特定の事象が発現することがある

本補遺では「中間事象」と呼ぶ

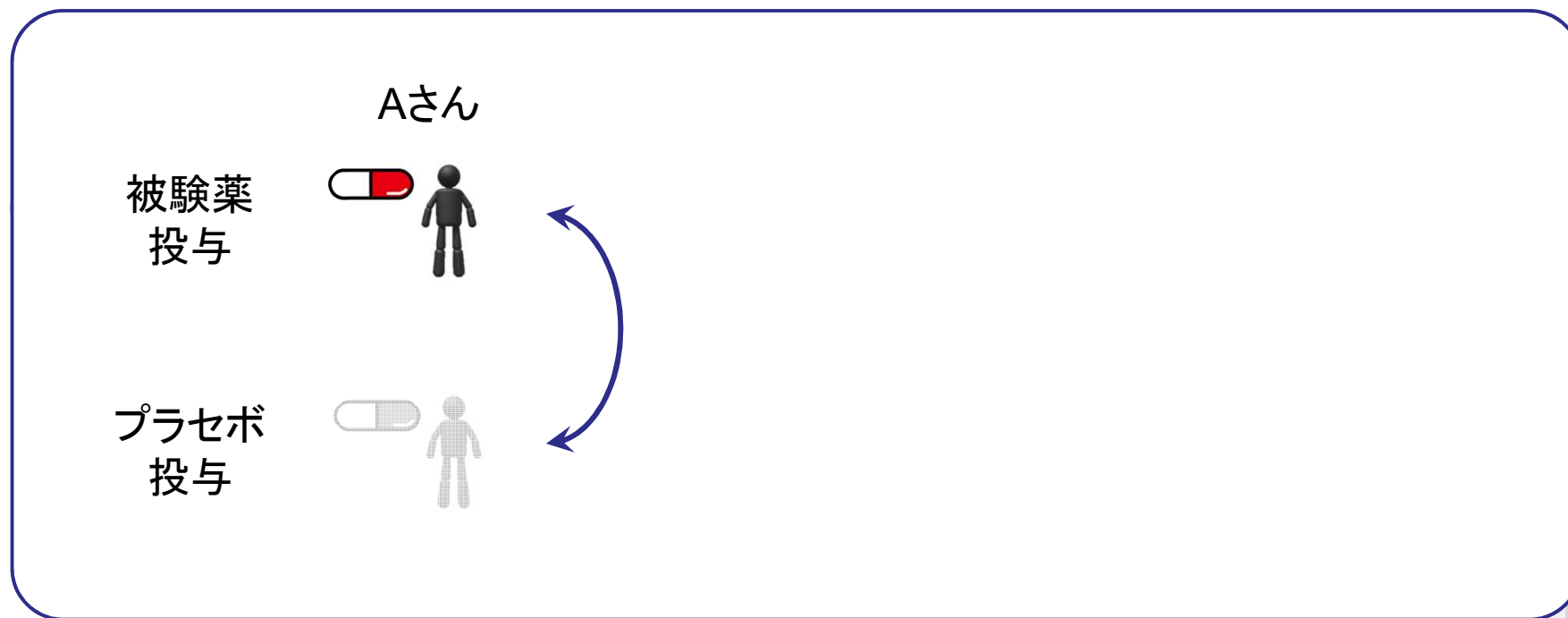
治療効果とランダム化比較試験

- ある被験者が試験治療を受けたときと受けなかったときの結果の違いを治療効果と考える
 - 実際には同じ状況の同一被験者内の比較は難しいので、ランダム化比較試験により推定する



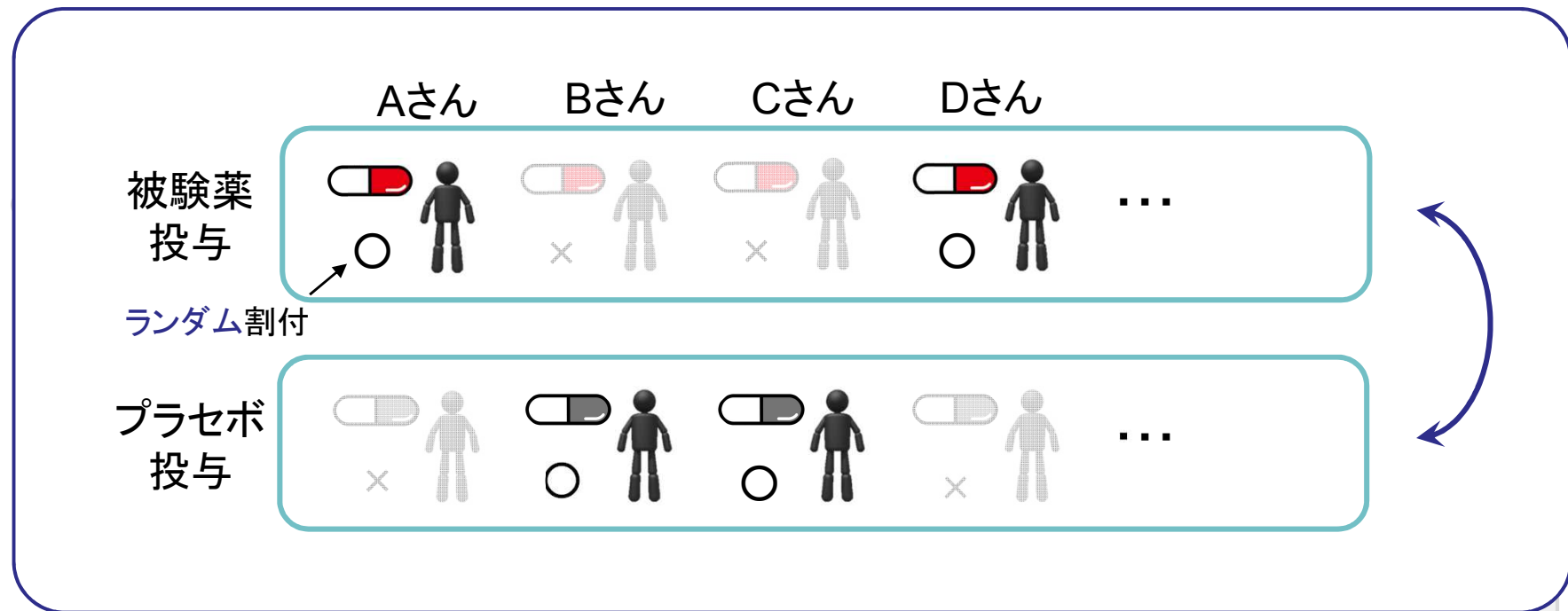
治療効果とランダム化比較試験

- ある被験者が試験治療を受けたときと受けなかったときの結果の違いを治療効果と考える
 - 実際には同じ状況の同一被験者内の比較は難しいので、ランダム化比較試験により推定する



治療効果とランダム化比較試験

- ある被験者が試験治療を受けたときと受けなかったときの結果の違いを治療効果と考える
 - 実際には同じ状況の同一被験者内の比較は難しいので、ランダム化比較試験により推定する



中間事象に対応するための戦略

- 治療方針戦略

- 中間事象の発現は問題としないものとする、つまり、中間事象の発現の有無に関わらず、関心のある変数の値を用いる

- 複合戦略

- 中間事象の発現を変数の構成要素とする、つまり中間事象を一つ以上の他の臨床結果の指標と統合して関心のある変数とする

- 仮想戦略

- 中間事象が発現しなかった状況を想定する。関心のある科学的疑問を反映する値は、定義された仮想的な状況において得られたであろう変数の値であるとする

- 主要層戦略

- 対象集団を、中間事象が起こらないであろう主要層とする—関心のある科学的疑問は、その層のみでの治療効果に関連する

- 治療下戦略

- 中間事象の発現前までの治療に対する反応を関心の対象とする

中間事象に対応するための戦略

- 主要層は以下とは区別する
 - 試験データに基づいて定義されるあらゆる部分集団
 - 治験実施計画書に適合した対象集団
- 両方の治療で起こり得る中間事象によって定義される
 - 例: いずれの治療でも計画を遵守できるであろう患者
- 試験前に特定することもデータに基づいて特定することも不可能
 - 中間事象の発現の有無を予測することはできない
 - ランダム化比較試験では、一つの治療のみを受ける
- 主要層に該当する被験者は、共変量により推測

● 主要層戦略

- 対象集団を、中間事象が起こらないであろう主要層とする— 関心のある科学的疑問は、その層のみでの治療効果に関連する

● 治療下戦略

- 中間事象の発現前までの治療に対する反応を関心の対象とする

本日のシンポジウムへの期待

- E9(R1)の背景にある因果推論の考え方について、基本的な点、FDA関係者の視点を含めて知ることができる
 - E9(R1)Step2文書を読み理解する際に役立つ
 - 非統計家への説明の方法を考える上でも有用

本日の内容に関する留意点

- Permutt(2016)を中心とした解説
 - Permutt氏はFDAのDivision DirectorかつEWGメンバーなので、E9(R1)の考え方やその後の運用に一定の影響を与えると考えられる
 - ただし、ICHガイドラインは国際的な合意により作成されるもの
- E9(R1)との関係
 - 製薬協レポート(2017)自体はE9(R1)Step2到達前に最終化されている
 - 現在までの議論の状況はStep2文書本文を確認してください
 - E9(R1)は今後、パブリックコメントを経て最終化される、つまり内容の変更もあり得る

パブリックコメントへのご協力をお願い

- 2017年9月13日：国内においてパブリックコメントの募集を開始
 - コメント期間：2017年9月13日～2018年3月12日（6ヶ月）
 - e-Gov > 意見・要望を提出する > パブリックコメント > 「E9」で検索
- ICHに参加する製薬企業各団体においては、意見の取りまとめを行っていると思っておりますので、加盟企業にご所属の方はその指示に従ってください。
- その他の機関、団体等、または個人のご意見をお送りいただく際には、上述のURLからご送付ください。
- 皆様のご意見を踏まえ、ガイドラインをよりよいものとして最終化したいと考えていますので、よろしく申し上げます。

今後の医薬品評価と因果推論

- ICHにおけるGCP Renovationの枠組みでの検討に基づき、医薬品評価に用いるデータソースが多様化する可能性がある
 - Clinical Innovation Network(CIN)ではレジストリデータの利用を検討
- 特にランダム化比較試験以外のデータの利用の際に、因果推論に基づく手法等、利用する統計手法もより多様化する可能性がある
 - 医薬品開発に関わる非統計家への複雑な手法の解説等も必要になる

E9(R1)に関する議論や本日の解説をきっかけに、因果推論に基づく手法等への理解がさらに進むことは、今後の医薬品開発、評価にもよい影響がある